

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 № 8. "Антиангінальні засоби. Комплексна терапія інфаркту міокарду"

Курс:

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

Лекцію розробив:

д.мед.н., проф. Антоненко П.Б

Лекцію обговорено на методичній
наradі кафедри «27» _08_ 2021р.

Протокол № 1.

Одеса – 2021 р.

Лекція № 8:

"Антиангінальні засоби. Комплексна терапія інфаркту міокарду." - 1 рік

1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

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 І_f-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 антиангінальних засобів. Розуміти основні напрямки комплексної терапії інфаркту міокарду.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати антиангінальні лікарські засоби в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

- виховні

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань антиангінальних ліків у практичній діяльності лікаря.

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			

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
1.	Визначення навчальної мети			5%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
II.	Основний етап			
3.	Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Основні поняття про ішемічну хворобу серця 2. Класифікація антиангінальних лікарських засобів. Фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. 3. Комплексна терапія інфаркту міокарду.		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проектор	90%
III.	Заключний етап.			
	Резюме. Висновки. Відповідь на запитання. Завдання для самопідготовки.			5%

4. Зміст лекційного матеріалу:

"Антиангінальні засоби. Комплексна терапія інфаркту міокарду."

АНТИАНГІНАЛЬНІ ЗАСОБИ

Терапевтична дія антиангінальних засобів (від грец. *Anti* - «проти», лат. *Angina pectoris* - «грудна жаба», від *angere* - «душити») направлено на зменшення потреби серця в кисні і поліпшення коронарного кровообігу.

Перший механізм має переважне значення, так як у хворих на стенокардію коронарні артерії склерозировані і не здатні до розширення.

Кисневий запит міокарда можна обмежити, знижуючи ЧСС, перед- і постнавантаження.

β -адреноблокатори і івабрадін зменшують потребу міокарда в кисні. Нітрати, молсидомін, нікорандил і блокатори кальцієвих каналів обмежують кисневий запит міокарда і розширюють коронарні судини.

НІТРАТИ

Ефіри азотної кислоти мають групу $-\text{CO}-\text{NO}_2$, ефіри азотистої кислоти - групу $-\text{CON}=\text{O}$.

Нітрогліцерин - помірно летюча масляниста рідина, вибухонебезпечна. До складу таблеток включена мікрокристалічна целюлоза для підвищення стабільності. Термін зберігання таблеток нітрогліцерину становить 2 міс після того, як хворий відкрив скляну пляшечку з гумовою пробкою. Високомолекулярні нітрати тривалої дії - **ізосорбїду динітрат** і **ізосорбїду мононітрат** - стабільні тверді речовини.

У гладких м'язах група $-\text{NO}$ активує гемвмісні лігази - цитозольну гуанілатциклазу, що каталізує продукцію цГМФ. Під його впливом активізується Ca^{2+} -залежна АТФаза саркоплазматичного ретикулума з подальшим депонуванням іонів кальцію; цГМФ також підвищує проникність калієвих каналів клітинної мембрани, що супроводжується гіперполяризацією і зниженням входу Ca^{2+} з потенціалозалежних каналів L-типу.

Нітрати в найбільшій мірі розширюють венозні об'ємні судини кінцівок і черевної порожнини, так як в гладких м'язах вен вони інтенсивніше відновлюються з утворенням групи $-\text{NO}$.

L-аргінін надходить в ендотелій судин за допомогою спеціального транспортного механізму. Ендотеліальний металлофермент NO -синтаза окисляє аміногрупу в гуанідиновому залишку аргініну з виділенням NO , при цьому аргінін перетворюється в L-цитрулін. NO -синтаза утворена двома ідентичними білковими субодинами, кожна з них містить редуказні і оксидазні центри. Редуказний центр забирає електрони від НАДФН і передає його на оксидазний центр іншої субодинами.

Відомі три форми NO : NO^\bullet (вільний радикал з неспареним електроном), NO^- (нітросільний радикал) і NO^+ (нітросонієвий радикал). Ці радикали зв'язуються в еритроцитах з залізом гема, залишком цистеїну в β -ланцюга глобіну і відновленим глутатіоном з утворенням нітритів і нітратів. Газоподібний NO перетворюється в NO_2 . Період напівелімінації NO становить всього 0,05-1,8 мс.

Розрізняють постійні (ендотеліальні, нейрональні) і індуковані ізоферменти NO -синтази. Постійні конституціональні кальцій кальмодулінзалежні ізоферменти 1, 3, 4 (nNOS) виявляють дуже низьку активність в ендотелії, тромбоцитах, нейронах, ниркових клубочках, остеобластів і остеокластів. Виділення раніше синтезованого NO підвищують ацетилхолін, катехоламіни, серотонін, глутамінова кислота (за участю NMDA-рецепторів), аденілові нуклеотиди, брадикінін, тромбін, субстанція P.

Індукований кальційнезалежний ізофермент 2 NO -синтази (iNOS) утворюється під впливом імуногенних і прозапальних факторів (ліпополісахаридів бактерій, інтерферону γ , інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлини- α). При цьому синтез і секреція NO тривають протягом декількох годин і навіть діб, перевищуючи вихідний рівень в тисячі разів.

NO бере участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. Він розширює судини, покращує кровопостачання органів, знижує артеріальний тиск, гальмує адгезію і агрегацію тромбоцитів. В судинах NO перешкоджає проліферації гладких м'язів і фібробластів і утворенню атеросклеротичних бляшок. Протиатеросклерозний ефект обумовлений зниженням експресії генів, відповідальних за синтез молекул клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1), селектина E і моноцитарного хемоаттрактанта. NO захищає від окислення ЛНП. У міокарді NO гальмує розвиток гіпертрофії і фіброзу, в нирках зменшує секрецію реніну.

В периферичній та центральній нервовій системі NO виконує функції медіатора. Нітрегичні нейрони розслаблюють гладкі м'язи судин (таким чином, NO надходить в гладкі м'язи не тільки з ендотелію, але і з нервових закінчень адвентиції), регулюють моторику і секреторну діяльність травного тракту. Нітрегичні нейрони кори великих півкуль, гіпокампу, стріатуму і мозочка поєднують політику активності нейронів з локальним мозковим кровотоком, беруть участь в процесах довготривалої пам'яті і пізнання.

Радикал NO^{*} самостійно і в комплексі з радикалом кисню (пероксинітрильним радикалом - ONOO⁻):

- викликає деструкцію ДНК;
- гальмує синтез нуклеїнових кислот і АТФ;
- інактивує ферменти дихального ланцюга мітохондрій;
- окисляє сульфгідрильні групи білків;
- надає токсичний вплив на бактерії, віруси і пухлинні клітини;
- порушує проліферацію лімфоцитів;
- необхідний для хемотаксису нейтрофілів у вогнищі запалення.

Радикали NO захищають печінку і легені від мікроорганізмів, що надходять відповідно з травного тракту і повітря.

Дефіцит NO при дисфункції ендотелію і гіперліпідемії супроводжується підвищеною продукцією судинозвужувальних чинників - ендотеліну-1 і ангіотензину II. Під їх впливом в ендотелії активується ядерний фактор κB, що стимулює експресію прозапальних молекул клітинної адгезії і продукцію цитокінів з розвитком запалення. В результаті виникають артеріальна і легенева гіпертензія, спазм коронарних, мозкових і периферичних судин, атеросклероз, підвищується ризик тромбозу.

Надмірний синтез NO виникає при септичному шоці (супроводжується гіпотензією і серцевою недостатністю, рефрактерних до адреноміметиків), енцефаліт, пневмонії, гломерулонефриті, гепатиті, ентериті, коліті.

Останнім часом розроблені способи інгаляції NO для невідкладної терапії легеневої гіпертензії і респіраторного дистрес-синдрома. Інгаляція NO в післяопераційному періоді знижує летальність після трансплантації серця і легенів, хоча створюється небезпека метгемоглобінемії, бронхоспазму і токсичного набряку легенів. Продукцію NO можна підвищувати за допомогою L-аргініну, але при внутрішньовенному введенні у великих дозах він знижує артеріальний тиск.

При станах з підвищеним утворенням NO лікувальний ефект можуть надавати інгібітори NO-синтази - преднізолон, метильні похідні аргініну і аміногуанетидину . Останній селективно знижує активність індукованої форми ферменту.

За відкриття ролі NO як сигнальної молекули в серцево-судинній системі американські вчені Роберт Ф. Ферчготт , Луїс Дж. Ігнаро і Ферид Мурад в 1998 р отримали Нобелівську премію.

При ІХС нітрати в терапевтичних дозах розширюють вени («безкровне кровопускання») і підвищують венозний депонування крові. В результаті цих ефектів нітрати зменшують переднавантаження на серце і викликають зміни гемодинаміки, спрямовані на обмеження потреби серця в кисні і поліпшення кровопостачання постраждалих зон міокарда. Під впливом нітратів знижуються розтягнення порожнини лівого шлуночка, кінцево-діастолічний тиск і напругу міокарду. Зменшується кисневий запит серця, розкриваються колатеральні судини, відновлюється кровообіг в субендокардіальних зонах міокарда, скорочується розмір зони ішемії.

Нітрати також розширюють периферичні *артерії* зі зниженням постнавантаження на серце, незначно зменшують системний артеріальний тиск, не змінюють ЧСС або викликають помірну рефлекторну тахікардію, покращують скоротність міокарда, особливо при ХСН .

Нітрати розширюють великі епікардіальні коронарні судини в місці ексцентричних стенозів, де частково збережена гладка мускулатура. При розширенні коронарних артерій зростає градієнт тиску в стенозованих судинах, що забезпечує кровопостачання зон ішемії міокарда. Нітрати не розширюють коронарні судини з концентрично розташованими атеросклеротичними бляшками.

Нітрати в великих дозах викликають значне венозне депонування крові, тахікардію, зменшують серцевий викид, систолічний та діастолічний тиск. При вираженому зниженні артеріального тиску і серцевого викиду коронарний кровотік погіршується.

Таким чином, нітрати надають антиангінальну дію в результаті наступних механізмів:

- знижують потребу серця в кисні, зменшуючи переднавантаження (розширення вен) і постнавантаження (розширення артерій);
- розширюють епікардіальні відділи коронарних артерій;
- підвищують еластичність аорти і уповільнюють поширення відбитої пульсової хвилі до кореня аорти, що збільшує в ній діастолічний тиск;
- покращують колатеральний кровообіг в міокарді;
- відновлюють кровотік в зонах ішемії міокарда під ендокардом;
- зменшують в ендотелії синтез молекул клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1), селектина-3, моноцитарного хемоаттрактанта , тромбоксану A_2 , гальмують агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення в коронарних судинах;
- підвищують еластичність еритроцитів.

Нітрати розслаблюють гладкі м'язи бронхів, стравоходу, шлунка, кишечника, матки, желче - і сечовивідних шляхів.

Ізосорбїду динїтрат і мононїтрат менше нїтрогліцерину викликають рефлекторну тахікардію, значно покращують систолїчну функцію мїокарда, знижують опір в легеневїй артерїї.

Нїтрати, володїючи високою лїпофїльнїстю, швидко і повнїстю всмоктуються в порожнинї рота і кишечнику. Нїтрогліцерин при призначеннї всередину в дозах, призначених для прийому під язик (0,5 і 1,0 мг), повнїстю пїддається пресистемнїй елїмінацїї і не надає фармакологїчної дїї. Бїодоступнїсть нїтрогліцерину (5-9 мг) в лїкарських формах для прийому всередину становить 10%, ізосорбїду динїтрату - 20-25%, ізосорбїду мононїтрату - 100%. Бїодоступнїсть нїтрогліцерину в пластирах і дисках коливається від 7 до 58% в залежностї від індивїдуальних особливостей шкїри і температури навколишнього середовища.

Продукти бїотрансформацїї нїтрогліцерину - дї - і мононїтрати і їх кон'югати з глюкуроновою кислотою. Динїтрат гліцерину надає гемодинамїчний вплив в 10 разів слабкїше, нїж нїтрогліцерин. Метаболїти нїтрогліцерину виводяться з органїзму з сечею. Перїод напївелїмінацїї нїтрогліцерину становить 1-4,4 хв, його метаболїтів - 4 ч.

Ізосорбїду динїтрат за участю цитохрому Р-450 перетворюється в бїльш активний продукт - ізосорбїду-5-мононїтрат (60%) і менш активну похїдне - ізосорбїду-2-мононїтрату (25%). У нирках ізосорбїда мононїтрати приєднують глюкуронову кислоту. Перїод напївелїмінацїї ізосорбїду динїтрат становить 1,1-1,3 год, ізосорбїду-5-мононїтрату - 4,2 ч, ізосорбїду-2-мононїтрату - 1,8 ч.

Нїтрати застосовують при вазоспастичнїй стенокардїї, безболевої ішемїї мїокарда, стабїльнїй і рїдше нестабїльнїй стенокардїї. Препарати приймають в положеннї сидячи. У вертикальному положеннї вони викликають запаморочення внаслїдок ортостатичної гїпотензїї, в горизонтальному положеннї дїю послаблюється через збїльшене повернення венозної кровї в серце.

Препарати нїтрогліцерину, ізосорбїду динїтрату і мононїтрату випускають в багатьох лїкарських формах - таблетках, спансулах, букальний пластинках, аерозолях, ТТС (пластирї).

При інфарктї мїокарду лївого шлуночка (особливо передньої стїнки), нестабїльної стенокардїї, гострої серцевої недостатностї і гїпертонїчного кризу нїтрати вводять внутрїшньовенно в перші 24-48 год¹. Застосовують прїепарати, що не мїстять етанол, нїтрогліцерину ізокет, нїтрокардїн, перлїнганїт, препарат ізосорбїду динїтрату ізокет. Препарати нїтрогліцерину як засоби короткого дїї мають переваги при інфарктї мїокарда у хворих з нестабїльною гемодинамїкою.

Пацїєнтам, якї потребують тривалого (понад 24 год) внутрїшньовенному вливаннї нїтратів, швидкїсть введення збїльшують кожнї кїлька годин з метою пїдтримки ефекту.

При інфарктї мїокарда правого шлуночка нїтрати не застосовують, так як зменшення припливу кровї до правих вїддїлів серця за рахунок венозного депонування може рїзко знижувати викид кровї з лївого шлуночка з розвитком вираженої гїпотензїї.

Критерії ефективності нітратів:

- зменшення частоти і кількості нападів стенокардії;
- зростання толерантності до фізичного навантаження;
- зникнення епізодів ішемії за даними моніторної реєстрації ЕКГ;
- легкий головний біль;
- збільшення ЧСС на 7-10 в хвилину.

Нормальний систолічний АТ неприпустимо знижувати менше 90 мм рт.ст. При артеріальній гіпертензії АТ знижують не більше ніж на 20-25% вихідного. Дози нітратів титрують для визначення ефективної терапевтичної дози (подвоюють кожні 3-7 діб).

Обмеження для внутрішньовенного вливання нітратів при інфаркті міокарда:

- виражена брадикардія (<50 в хвилину) і тахікардія (> 100 за хвилину);
- тампонада серця;
- асиметрична гіпертрофічна кардіоміопатія ;
- церебральна ішемія.

Приблизно 1/4 хворих на стенокардію спочатку рефрактерні до лікування нітратами.

При регулярному лікуванні у 50-60% хворих розвивається толерантність (звикання) до нітратів, у 10-15% антиангінальний ефект повністю відсутен. Спочатку толерантність формується до гемодинамічних ефектів, потім - до антиангінального і протиішемічного впливу. Найбільшою мірою толерантність викликають препарати нітрогліцерину тривалої дії. Наприклад, через 8 годин після накладення пластиру з нітрогліцерином (« депоніт 10^{*} ») виникає перехресна толерантність до нітрогліцерину, що приймається під язик. При призначенні ізосорбїду динітрату по 80 мг 1 раз на добу толерантність не розвивається, застосування цього засобу 2 рази на добу викликає її через 2 тижні. У разі прийому 4 рази на добу толерантність настає через 1 тиждень. Постійне внутрішньовенне вливання нітрогліцерину в блоках інтенсивної терапії супроводжується толерантністю у 65% хворих.

Механізми толерантності до нітратів:

- порушується відновлення нітратів внаслідок виснаження ресурсів відновлених тиолів в ендотелії судин (в процесі перетворення групи -NO₂ в -NO сульфгідрильні групи тиолів окислюються в дисульфідні);
- при дефіциті відновлених тиолів накопичується супероксидний аніон, інактивує NO і гуанілатциклазу;
- знижується активність NO-синтази під впливом надлишку екзогенних нітритів;
- знижується чутливість гуанілатциклази до дії NO, прискорюється інактивація цГМФ фосфодіестеразою V;
- з ендотелію виділяється судинозвужувальний фактор - ендотелін-1;
- рефлекторно активується симпатична нервова система (підвищується концентрація судинозвужувальних речовин - реніну, ангіотензину II, альдостерону, катехоламінів);

- зменшується синтез простацикліну внаслідок інактивації простаціклінсинтази супероксидний аніоном;
- погіршується нирковий кровообіг з ростом ОЦК і венозного повернення в серце.

Методи попередження толерантності.

- Збільшують дозу нітратів, що забезпечує тимчасовий ефект.
- При стенокардії напруги:
 - I функціонального класу, коли напади виникають передбачувано, призначають нітрати короткої дії безпосередньо перед фізичним навантаженням;
 - функціонального класу застосовують нітрати середньої тривалості дії протягом дня з інтервалом 8-12 год і скасуванням на ніч;
 - IV функціонального класу призначають нітрати з пролонгованою дією 2 рази (вранці і на ніч), препарати із середньою тривалістю ефекту - 3-4 рази на добу.
- При стабільній стенокардії чергують прийом нітратів і блокаторів кальцієвих каналів протягом доби.
- Застосовують коректори - донатори сульфгідрильних груп (ацетилцистеїн , метіонін), інгібітори АПФ (каптоприл , зофеноприл , еналаприл , периндоприл), блокатори рецепторів ангіотензину II (кандесартан) ¹ , сечогінні засоби, антиоксиданти (вітамін Е, аскорбінову кислоту).

При прийомі ізосорбїду мононітрату 1 раз на добу залишається інтервал 6-8 ч, вільний від нітрату.

Після закінчення антиангінальної дії разової дози нітратів може виникати синдром ранньої негативної **післядії** :

- загострення клінічно вираженою або безсимптомною ішемії міокарда;
- підвищення артеріального тиску;
- збільшення ударного і хвилинного обсягу крові;
- подовження періоду вигнання.

Раптове припинення прийому нітрогліцерину короткої дії створює небезпеку синдрому віддачі (синдрому рикошету, *withdrawal* , *rebound*). У хворих значно збільшується артеріальний тиск, виникають часті напади стенокардії, епізоди безбольової ішемії міокарда та інфаркт навіть з летальним результатом (швидко активуються судинозвужувальні фактори). Синдром віддачі рідше виникає при використанні нітрогліцерину і ізосорбїду динітрату в лікарських формах тривалої дії. Ізосорбїду мононітрат синдрому віддачі не викликає, тому що його концентрація в крові знижується плавно.

Побічні ефекти нітратів мають гемодинамічну і метаболічну природу (краще за інших препаратів хворі переносять ізосорбїда мононітрат). Нітрати викликають головний біль, збільшуючи внутрішньочерепний тиск. Це зумовлено розширенням вен мозкових оболонок і підвищенням їх проникності. Як коректори застосовують венотонізуючу засоби - левоментол (входить до складу валідолу), нікетамід (кордіамін), кофеїн, циннарізін , а також НПЗЗ .

Лікування нітратами супроводжується у деяких пацієнтів значною ортостатичною гіпотензією, запамороченням і рефлексорною тахікардією.

Нітрати рідко викликають синдром коронарного обкрадання, утворення метгемоглобіну, не підвищують внутрішньоочного тиску у хворих глаукомою. Препарати для прийому під язик і трансдермального введення можуть надавати місцеву подразнюючу дію. Антиангінальний ефект нітрогліцерину для прийому під язик іноді не збігається з ліквідацією ішемії міокарда. У таких хворих виникає безболісна форма ішемії міокарда.

Відома небезпечна парадоксальна реакція на нітрати у вигляді нападів стенокардії, ішемії міокарда і раптової смерті.

Нітрати протипоказані при поганій індивідуальній переносимості (сильний головний біль, артеріальна гіпотензія, тахікардія), алергічних реакціях, шоці, систолічному АТ менше 90 мм рт.ст. , інфаркті міокарда правого шлуночка, крововиливі в головний мозок, травмах голови, підвищеному внутрішньочерепному тиску, токсичному набряку легенів, важкої анемії. При гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії , пролабуванні мітрального клапану і аортальному стенозі нітрати підсилюють обструкцію вихідного тракту лівого шлуночка і мітральну регургітацію . Препарати нітрогліцерину пролонгованої дії, ізосорбїду динітрат і мононітрат не призначають в перші 3 міс вагітності і при годуванні грудним молоком. Неприпустимо одночасне призначення нітратів з препаратами, застосовуваними при еректильній дисфункції, - силденафілом , варденафілом і тадалафілом . Стимулятори ерекції інгібують фосфодіестеразу V - фермент, інактивуючи цГМФ . При комбінації з нітратами різко зростає кількість цГМФ . Це небезпечно через значне зниження артеріального тиску і посилення ішемії міокарда. Нітрати можна застосовувати через 24 годин після відміни силденафілу і варденафілу і через 48 години після припинення прийому тадалафілу за умови, що у хворого не знижено артеріальний тиск.

МОЛСИДОМІН , НІКОРАНДИЛ

Молсидомін - не володіє властивостями психостимулятора (на відміну від засобу аналогічної хімічної структури мезокарб).

Гемодинамічну дію молсидоміну таке ж, як у нітратів, оскільки його активний метаболіт SIN-1A має функціонально активну групу - NO . Молсидомін знижує потребу серця в кисні, зменшуючи переднавантаження (розширює вени) і постнавантаження (збільшує еластичність великих артерій). Покращує колатеральний кровообіг в міокарді, гальмує внутрішньокоронарну агрегацію тромбоцитів (порушує синтез тромбоксану α_2 , підвищує освіту простагліцину), знижує легеневу гіпертензію, усуває спазм бронхів, у великих дозах розширює периферичні артерії і великі епікардіальні гілки коронарних судин. Має виражену протиатеросклерозну дію. Вона зумовлена антиоксидантним ефектом, гальмуванням адгезії тромбоцитів і міграції макрофагів з посиленням їх апоптозу за участю протеїну p53.

Молсидомін застосовують в таблетках під язик для купірування нападу стабільної стенокардії (при толерантності до нітратів), а також всередину для курсового лікування ранньої постінфарктної і стабільної стенокардії напруги, легеневої, артеріальної (у літніх) і портальної (на ґрунті цирозу печінки)

гіпертензії. При інфаркті міокарда і балонної ангіопластики молсидомін вводять внутрішньовенно.

Побічні ефекти молсидоміну - головний біль і артеріальна гіпотензія - виражені слабше, ніж при лікуванні нітратами. До молсидоміну не виникає толерантності. Препарат протипоказаний при тяжкій гіпотензії, кардіогенному шоці, геморагічному інсульті, в перші 3 міс вагітності, індивідуальної непереносимості.

Нікорандил містить групу - NO і залишок нікотинової кислоти. Він є замовником групи - NO і додатково активує АТФ-залежні калієві канали гладких м'язів судин, що супроводжується розвитком гіперполяризації, зменшенням входу іонів кальцію і, в кінцевому підсумку, розширенням судин. Нікорандил розширює коронарні, мозкові і периферичні судини, знижує перед- і постнавантаження на серце, має виражену ендотелій- і кардіопротективну дію. Останній ефект обумовлений поліпшенням біоенергетики міокарда, зменшенням його перевантаження іонами кальцію і захистом міофібрил, мітохондрій і саркоплазматичного ретикулума від шкідливої дії Ca^{2+} . Нікорандил не викликає тахікардії, не підвищує потреби серця в кисні, знижує артеріальний тиск менше ніж на 10%.

Нікорандил застосовують в таблетках всередину для курсового лікування стабільної стенокардії напруги, в тому числі перед майбутнім черезшкірним коронарним втручанням. Побічна дія обмежується поодинокими випадками нудоти і головного болю.

БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

Іони кальцію відіграють важливу роль в регуляції діяльності серцево-судинної системи:

- в синусному і атріовентрикулярному вузлі викликають потенціал дії;
- в кардіоміоцитах, пов'язуючи тропонін в тропонін-тропоміозинового комплексу, полегшують взаємодію актину і міозину, активують АТФазу міофібрил;
- в гладких м'язах артерій в комплексі з кальмодуліном активують киназу легких ланцюгів міозину, що збільшує фосфорилування легких ланцюгів міозину, що вступають в реакцію з актином.

В результаті цих ефектів іони кальцію викликають тахікардію, полегшують атріовентрикулярну провідність, підсилюють скоротливу функцію міокарда, підвищують його потребу в кисні, звужують артерії.

Характеристика кальцієвих каналів приведена в лекції 34. Блокатори кальцієвих каналів з антиангінальним ефектом знижують провідність потенціалозалежних кальцієвих каналів L-типу в серці і гладких м'язах артеріол і великих артерій. Їх малий вплив на вени обумовлено особливостями будови кальцієвих каналів вен і низьким базальним тонусом цього відділу судинного русла.

Блокатори кальцієвих каналів є похідними фенілалкіламіну, дигідропіридину, бензотіазепіна, ефірами діаріламіно-пропіламіну (табл. 37-2).

Для клініцистів має значення класифікація препаратів в залежності від переважного впливу на кальцієві канали серця і гладких м'язів артерій:

- блокатори відкритих кальцієвих каналів серця - похідні фенілалкіламіну ;
- блокатори інактивованих кальцієвих каналів гладких м'язів - похідні 1,4-дигідропіридину;
- блокатори кальцієвих каналів обох локалізацій - похідні бензотіазепіну .

Таким чином, в основу класифікації блокаторів кальцієвих каналів належить їх селективну дію на кальцієві канали провідної системи серця і скорочувального міокарда або артерій. Блокатори кальцієвих каналів артерій, в свою чергу, поділяють на три генерації в залежності від швидкості розвитку ефекту, тривалості дії і здатності викликати симпатичну активацію.

Блокатори кальцієвих каналів як антиангінальні засоби надають такі ефекти:

- підвищують доставку кисню до міокарда, так як розширюють коронарні артерії, усувають коронарспазм, покращують функції колатералей;
- зменшують потребу серця в кисні, знижуючи ЧСС (верапаміл, дилтіазем) і постнавантаження (всі засоби);
- послаблюють вплив, що активує іони кальцію на лізосомальні протеолітичні ферменти і АТФазу в зоні ішемії міокарда, зберігають макроергічні фосфати, покращують функції міофібрил, мітохондрій і саркоплазматичного ретикулула (кардиопротективна дія);
- відновлюють локальну скоротність міокарда у вогнищі ішемії в період реперфузії ;
- прискорюють процеси репарації після інфаркту міокарда;
- володіють антиагрегантними і протиатеросклеротичними властивостями.

Антиагрегантний ефект блокаторів кальцієвих каналів розвивається тільки при їх введенні у великих дозах. Верапаміл і дилтіазем порушують кінетику іонів кальцію, блокують α - адренорецептори, фосфодіестеразу цАМФ, продукцію тромбоксану α_2 в тромбоцитах, стимулюють утворення простагліцину в ендотелії судин. Ніфедипін, пригнічуючи фосфоліпазу α_2 тромбоцитів, порушує вивільнення арахідонової кислоти, є антагоністом тромбоксанових рецепторів, підвищує освіту NO.

Блокатори кальцієвих каналів надають протиатеросклерозну вплив. Вони гальмують продукцію факторів росту, проліферацію гладких м'язів і їх міграцію в субендотеліальні тканини, нормалізує порушений в місцях формування атеросклеротичних бляшок транспорт іонів кальцію в клітини гладеньких м'язів.

Препарати також знижують надходження ЛНЩ в стінку артерій, перешкоджають перекисного окислення ліпідів в судинній стінці, стимулюють синтез ЛВЩ і продукцію NO. Блокатори кальцієвих каналів уповільнюють зростання атеросклеротичних бляшок, підвищують їх стабільність, але не сприяють розсмоктуванню.

Блокатори кальцієвих каналів підвищують продукцію NO , в результаті покращують ендотелійзалежну вазодилатацію, зменшують запалення судинної стінки, сприяють регенерації ендотелію.

Верапаміл уповільнює в кальцієвих каналах відновлення потенціалу спокою після попередньої деполяризації. При внутрішньовенному введенні викликає брадикардію і знижує атріовентрикулярну провідність, при прийомі всередину змінює ці функції серця в меншій мірі. У хворих без ХСН верапаміл , зменшуючи навантаження поста на лівий шлуночок, може покращувати скоротливу функцію міокарда, при ХСН виникає небезпека ослаблення серцевої діяльності.

Похідні дигідропіридину активують дигідропіридинові рецептори в кальцієвих каналах артерій. Вони не порушують відновлення провідності кальцієвих каналів після деполяризації. При прямому впливі на серце мало змінюють частоту і силу скорочень, не уповільнюють проведення потенціалів дії в атріовентрикулярному вузлі. В цілому організмі під впливом похідних дигідропіридину , особливо засоби I генерації - **ніфедипіну** короткої дії, виникає рефлекторна тахікардія, підвищується вміст ангіотензину II , альдостерону і вазопресину в крові. Ці ефекти обумовлені зростанням симпатичної активності через ослаблення артеріального барорефлекса .

Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів II-III генерації, повільно розширюючи артерії, рідше викликають симпатичну активацію. Все ж ніфедипін в лікарських формах з тривалим вивільненням і інші дигідропіридини II генерації, незважаючи на покращений фармакокінетичний профіль і більш високу селективність по відношенню до артерій, характеризуються недостатньою передбачуваністю клінічних ефектів. Це зумовлено значними коливаннями їх концентрації в крові протягом міждозового інтервалу і раптовим припиненням дії. Більшість засобів II генерації доводиться приймати 2 рази на добу. Біодоступність ніфедипіну і більшості блокаторів кальцієвих каналів II генерації становить 15-75% внаслідок пресистемної елімінації.

Засоби III генерації **амлодипін , лацидипін і лерканідипін** відрізняються дією протягом 24-36 год і селективним впливом на кальцієві канали артерій (ефект амлодипіну на артерії в 95, лацидипіну - в 190, лерканідипіну - в 730 разів більше, ніж на серце). Велика тривалість дії амлодипіну обумовлена тривалим періодом напівелімінації (35-52 год) і повільним видаленням з поверхневого шару ліпідів мембран, так як модифіковане дигідропіридинове кільце утворює сильні електростатичні зв'язки з групами фосfolіпідів, зверненими до позаклітинної поверхні мембрани. Лацидипін і лерканідипін також діють тривало, хоча мають короткий період напівелімінації . Таке протиріччя пояснюють значним накопиченням препаратів в глибшому шарі мембранних ліпідів і повільним виведенням з нього. Концентрація лацидипіну і лерканідипіну в мембранах в 10-15 разів вище, ніж амлодипін . Як відомо, дигідропіридинові рецептори локалізовані в глибоких шарах клітинної мембрани, тому у лацидипіну і лерканідипіну більше можливостей взаємодіяти

з рецепторами, ніж у амлодипіну . Високий рівень холестерину в стінці артерій не перешкоджає проникненню в неї блокаторів кальцієвих каналів III генерації.

Дилтіазем за впливом на тонус артерій займає проміжну позицію між верапамілом і похідними дигідропіридину . При дії дилтіазему провідність кальцієвих каналів після деполяризації відновлюється швидше, ніж під впливом верапамілу . Дилтіазем викликає помірну брадикардію, знижує атріовентрикулярну провідність, що не порушує скоротливості міокарда.

Блокатори кальцієвих каналів як антиангінальні засоби застосовують при вазоспастичній і стабільній стенокардії. Вони добре переносяться хворими, хоча і не позбавлені побічних ефектів.

При лікуванні верапамілом виникає брадикардія, порушується атріовентрикулярна провідність, погіршується протягом ХСН . Верапаміл , збільшуючи венозне повернення крові в серце, може підвищувати кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку. Дилтіазем пригнічує серце менше верапамілу .

Похідні дигідропіридину (особливо ніфедипін короткої дії) викликають тахікардію, відчуття жару, гіперемію обличчя та верхньої частини плечового пояса (*flushing*). У 20-30% хворих діагностують значну гіпотензію, ускладнену ішемією міокарда. При вираженому атеросклерозі коронарних судин може розвинути синдром коронарного обкрадання - розширення артерій в інтактних зонах міокарда зі зменшенням струму крові, що спрямовується в уражені атеросклерозом, нездатні до розширення судини зони ішемії.

Інші небажані ефекти блокаторів кальцієвих каналів: головний біль, запаморочення, погіршення зору, гіперплазія слизової оболонки ясен, нудота, оборотне порушення функцій печінки, кашель, задишка, набряки на гомілкях і щиколотках.

Периферичні набряки зумовлені розширенням прекапілярних артеріол і локальним порушенням ауторегуляції гідростатичного тиску в капілярах. Сечогінні засоби при таких набряках неефективні.

Блокатори кальцієвих каналів зрідка викликають гіперглікемію, усуваючи стимулюючий вплив іонів кальцію на секрецію інсуліну. Верапаміл може викликати гіпоглікемію, так як гальмує глікогеноліз в печінці. Під час лікування необхідний систематичний контроль концентрації глюкози в крові. При застосуванні німодипіну в великих дозах описано розвиток судом, аритмії, кровотеч.

Похідні дигідропіридину тривалої дії надають побічні ефекти в 2-3 рази рідше, ніж ніфедипін в звичайних таблетках і капсулах.

Через 2 міс курсового лікування ніфедипіном формується толерантність до його антиангінальної , протиішемічної і гіпотензивної дії. Раптова відміна блокаторів кальцієвих каналів у хворих на вазоспастичну стенокардію супроводжується спазмом коронарних судин через 2-7 ч. Коронарний вазоспазм протікає найбільш важко при внутрішньовенному вливанні кальцію хлориду.

Блокатори кальцієвих каналів протипоказані при кардіогенному шоці, вираженої гіпотензії, в перші 8 діб після інфаркту міокарда, клінічно значущому субаортальному стенозі, обструктивній гіпертрофічній

кардіоміопатії, синдромі Вольфа -Паркінсона-Уайта з антидромної шлуночкової тахікардією, мозковому інсульті з підвищеним внутрішньочерепним тиском, індивідуальної непереносимості, в перші 3 місяці вагітності і при годуванні грудним молоком. Верапаміл і дилтіазем, крім того, не призначають при брадикардії, синдромі слабкості синусового вузла, синоатріальній блокаді, атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня, в комбінації з β - адреноблокаторами у хворих на декомпенсовану ХСН.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗМЕНШУЮТЬ ПОТРЕБУ МІОКАРДУ В КИСНІ (БРАДИКАРДИЧНІ ЗАСОБИ)

Висока ЧСС служить предиктором захворюваності та летальності при ІХС, артеріальній гіпертензії, ХСН. Тахікардія призводить до збільшення скорочувальної здатності міокарда, але ефективність скорочень знижується, так як значно зростає потреба серця в кисні.

Зниження ЧСС:

- обмежує потребу серця в кисні;
- подовжує діастолічну перфузію міокарда кров'ю;
- перешкоджає розвитку аритмій і формуванню атеросклеротичних бляшок у коронарній системі;
- стимулює новоутворення колатеральних артеріол і капілярів в міокарді;
- покращує субендокардіальний кровотік.

Для зниження ЧСС застосовують β - адреноблокатори та блокатори кальцієвих каналів недигідропіридинового ряду. Препарати цих груп знижують атріовентрикулярну провідність і артеріальний тиск, при ХСН послаблюють серцеві скорочення, надають інші побічні ефекти. Перспективно застосування антиангінальних засобів, які селективно знижують ЧСС і знижують потребу міокарда в кисні при стенокардії без змін роботи серця, коронарної та системної гемодинаміки.

Таким препаратом є івабрадін - специфічний блокатор іонного струму I_f в синусному вузлі серця. Івабрадін складається з двох циклічних структур - бензодіазепіну і бензоціклобутану, з'єднаних азапентановим ланцюжком.

Синусний вузол - єдиний водій ритму в нормально працюючому серці. Він спонтанно, під час діастоли, генерує потенціали дії за участю різних іонних струмів, включаючи вхід іонів натрію по f -каналів (див. Лекцію 34). Назва « f - канали» походить від англійського слова *funny* («дивні»), що відображає їх специфічні, незвичайні властивості. Формування f -каналів кодують гени сімейства HCN¹. f -каналів активуються при гіперполяризації і під впливом цАМФ.

Івабрадін блокує тільки відкриті f -канали синусового вузла, взаємодіючи з білком на внутрішній стороні мембрани. Його ефективність вище при тахікардії, коли частота відкриття f -каналів зростає. В результаті порушення провідності f -каналів послаблюється ток I_f з уповільненням спонтанної діастолічної деполяризації і зниженням ЧСС. Івабрадін не впливає на реполяризацію і тривалість потенціалу дії, що не подовжує інтервали PQ, ST і комплекс QRS на ЕКГ.

Івабрадін застосовують при стабільній стенокардії напруги, ХСН, синусової тахікардії. ЧСС рекомендують зменшувати до 55-60 в хвилину. Раціонально комбіноване лікування івабрадином і кардіоселективним β -адреноблокатором.

При стабільній стенокардії івабрадін має виражену антиангінальну та протиішемічну дію. Він знижує потребу серця в кисні з одночасним поліпшенням скоротливості і кровопостачання, особливо глибоких субендокардіальних шарів міокарда, не викликає атріовентрикулярну блокаду, що не звужує коронарні артерії, не викликає гіпотензивної дії. При ХСН івабрадін перешкоджає розвитку фіброзу міокарда, зменшує ремоделювання лівого шлуночка. Тривалий прийом цього препарату не супроводжується розвитком толерантності. Після припинення лікування не виникає синдрому віддачі.

Івабрадін добре переноситься хворими. Зрідка він викликає мінущі спалахи світла в обмежених полях зору (фотопсії). Цей побічний ефект обумовлений блокадою f -каналів в фоторецепторах сітківки ока і зникає при зниженні дози.

ЗАСОБИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Засобом метаболічної кардіопротективної терапії є похідне піперазину **триметазидин**. В кардіоміоцитах він пригнічує мітохондріальний фермент β -окислення жирних кислот - ацетилтрансферазою КоА (тіолазу). Це перемикає енергопродукцію від β -окислення жирних кислот на окислення глюкози. В результаті значно знижується потреба серця в кисні, краще використовується залишковий кисень, зростає утворення АТФ і креатинфосфату. При ішемії триметазидин затримує активацію анаеробного гліколізу, дозволяючи серцю працювати так, як ніби кисню досить; ліквідує внутрішньоклітинний ацидоз, проявляє властивості антиоксиданту і підвищує захоплення іонів кальцію мітохондріями. Препарат також надає плейотропну дію, не пов'язану з пригніченням β -окислення жирних кислот. Він нормалізує функції фосфоліпідів в мембранах кардіоміоцитів, зменшує запалення в серці і агрегацію тромбоцитів, збільшує в крові активність глутатіонпероксидази, що перешкоджає перекисному окисленню ліпідів в складі ліпопротеїнів. Важливо, що триметазидин не робить прямих гемодинамічних ефектів, але збільшує загальну працездатність серця і тривалість навантаження без депресії сегмента *ST* на ЕКГ.

Біодоступність триметазидину становить близько 90%, з білками плазми пов'язане 16% дози. Препарат перетворюється у вісім неактивних метаболітів, 62% дози виводиться нирками в незміненому вигляді. Період напівелімінації триметазидину становить 6 ч. Його стаціонарна концентрація в крові зберігається протягом 24 год. Триметазидин МВ ^{*} в лікарській формі з модифікованим вивільненням діє ще довше.

Триметазидин призначають всередину хворим стабільною стенокардією напруги, для лікування яких через низький артеріальний тиск і брадикардії можна використовувати β -адреноблокатори, верапаміл і дилтіазем. Доведено

клінічну ефективність триметазида при ХСН, включаючи постінфарктної серцеву недостатність. Особливу категорію кардіологічних хворих, яким необхідно призначати триметазидин, складають літні люди і пацієнти з супутнім цукровим діабетом. Триметазидин не робить терапевтичного впливу при синдромі перенапруги міокарда і клімактеричній міокардіодистрофії у жінок.

Триметазидин добре переноситься хворими. У рідкісних випадках він викликає нудоту, дискомфорт в області шлунка, головний біль, запаморочення і інсомнію.

ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДУ:

- попередження і лікування тромбоутворення (реперфузійна терапія) - фібринолітики (стрептокіназа, альтеплаза), прямі антикоагулянти (гепарин і низькомолекулярні гепарини), антиагреганти (АСК, клопидогрель);

- усунення больового синдрому - наркотичні анагетика (морфін, промедол); при неефективності: в / в β -адреноблокатори (пропранолол, метопролол), нітрати;

- усунення страху, емоційного збудження - транквілізатори (діазепам), нейролептики (галоперидол);

- попередження блювоти - протиблювотні (метоклопрамід);

- боротьба з гемодинамічними порушеннями: при гіпотонії - адреноміметика (дофамін, мезатон), глюкокортикоїди; при гіповолемії - кровозамінники; при гіпертензії - β -адреноблокатори, інгібітори АПФ;

- боротьба із серцевою недостатністю (СН), кардіогенним шоком - інтраназально кисень; в залежності від тяжкості СН, стану гемодинаміки і ін. чинників: нітрати, інгібітори АПФ, петльові діуретики (фуросемід), антагоністи альдостерону (спіронолактон, еплеренон), кардіотоніки (левосимендан, мілринон, добутамін, дофамін);

- усунення порушень ритму - при тахіаритмії: лідокаїн, аміодарон, β -адреноблокатори, дігосин; при брадиаритмії: атропін;

- обмеження некрозу - нітрати, перорально β -адреноблокатори;

- усунення порушень електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги - гідрокарбонат натрію, панангін і ін.

Завдання для самоконтролю. Виберіть правильні відповіді.

1. Укажіть антиангінальний препарат — донатор оксиду азоту:

- A. Молсидомін
- B. Папаверин
- C. Триметазидин
- D. Верапаміл
- E. Нітрогліцерин

2. *Укажіть те, що властиве нітратам:*

- A. Вибірково розширюють гладенькі м'язи судин
- B. Знижують перед- і постнавантаження на серці
- C. Викликають синдром «обкрадання»
- D. Покращують коронарний кровотік
- E. Мають антиагрегаційну активність

3. *Які небажані ефекти можуть викликати нітрати?*

- A. Рефлекторна брадикардія
- B. Ортостатична гіпотензія
- C. Толерантність
- D. Зниження внутрішньочерепного тиску
- E. Синдром «відміни»

4. *Який антиангінальний препарат одночасно має антиаритмічні властивості засобів I, II, III, IV класів?*

- A. Атенолол
- B. Верапаміл
- C. Панангін
- D. Аміодарон
- E. Нікорандил

5. *Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів застосовуються як антиангінальні тому, що:*

- A. Розширюють судини, знижуючи перед- і постнавантаження на серці
- B. Селективно розширюють артерії, знижуючи постнавантаження на серці
- C. Селективно розширюють вени, знижуючи переднавантаження на серці
- D. Зменшують потребу міокарда в кисні
- E. Усувають коронарспазм

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-Cito! (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 No 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://https://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>