

**Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад  
«Українська медична стоматологічна академія»**

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної  
та клінічної фармакології з клінічною  
імунологією та алергологією

**Завідувач кафедри**

Професор \_\_\_\_\_ Дев'яткіна Т.О.

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 р. Пр. №\_\_

**Методичні вказівки  
для самостійної роботи студентів  
під час підготовки до практичного заняття**

Навчальна дисципліна	Клінічна фармакологія
Тема заняття 1/2	<b>Предмет і завдання клінічної фармакології. Основні положення фармакокінетики та фармакодинаміки. Взаємодія лікарських препаратів, види побічної дії ліків, ускладнення медикаментозної терапії. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на гемостаз та ліпідний обмін.</b>
Курс	5-й
Факультет	Медичний №1, медичний №2, ф-т підготовки іноземних студентів

**Полтава 2017**

### 1. Актуальність теми:

Засоби, які діють на гемостаз, використовуються лікарями всіх фахів. Механізм дії зазначених засобів різний і залежить від конкретної дії препарату. Широке використання одержали лікарські засоби, які використовуються для нормалізації мікроциркуляторного гемостазу та антиагреганти. Знання цієї теми дозволить лікарям професійно підійти до лікування тромбоемболічного синдрому (ТЕС), навчитися корегувати порушення системи гемостазу. Важливим є розробка шляхів лікування та профілактики атеросклерозу. При цьому велика роль належить фармакопрофілактиці. Відповідно визначенням експертів ВОЗ, до протиатеросклеротичних засобів відносяться ті, які здатні усувати або попереджати відкладення ліпідів, складних вуглеводів, солей кальцію та фібрину у артеріях.

### 2. Навчальні цілі:

- а) опанувати навички ефективної та безпечної фармакотерапії засобів, що впливають на гемостаз, ангіопротекторами, антиоксидантами, гіполіпідемічними засобами;
- б) опанувати вміннями індивідуального вибору лікарських препаратів;
- в) вміти проводити за необхідністю корекцію фармакотерапії, побічних ефектів;
- г) вміти проводити оцінку клінічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження.

### 3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Дисципліна	Знати	Вміти
Фізіологія	Фактори згортання крові, фактори, що протидіють згортанню крові	Використовувати знання з теоретичних дисциплін
Патофізіологія	Порушення функції системи гемостазу, теорії розвитку атеросклерозу, процеси перекисного окислення ліпідів та систему антиоксидантного захисту	– // –
Фармакологія	Класифікацію, фармакокінетику, фармакодинаміку, побічну дію засобів, що впливають на гемостаз, гіполіпідемічних засобів, антиоксидантів	Визначити показання та протипоказання до застосування ЛЗ
Факультетська та госпітальна терапія	Симптоматологію захворювань, пов'язаних з порушенням гемостазу; симптоматологію атеросклерозу	Проводити оцінку клінічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження

### 4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

#### 4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Геморагічний шок	тяжка форма порушень гемостазу, що розвилася в результаті значної крововтрати.
Атеросклероз	найпоширеніша хвороба серед мешканців розвинених країн. З цією недугою (як основною, так і супутньою) зустрічаються лікарі будь-якого фаху.
Антиоксиданти	речовини, які інгібують реакції неферментативного вільнорадикального окиснення ліпідів і біополімерів – білків, мукополісахаридів і нуклеїнових кислот.

#### 4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Назвіть фази згортання крові.
2. Охарактеризуйте основні властивості гепарину.
3. Назвіть низькомолекулярні антикоагулянти.
4. Викласти показання до застосування прокоагулянтів.
5. Викласти показання до застосування антиагрегантів.
6. Назвіть основні ускладнення при лікуванні антикоагулянтами прямої дії.
7. Клініко-фармакологічна характеристика гіполіпідемічних засобів.

#### Зміст теми

##### Класифікація медикаментозних засобів, які впливають на гемостаз

«»	Назва групи	Медикаментозні засоби	
		прямої дії	непрямої дії
1.	Засоби, які понижують згортання крові (антикоагулянти)	гепарин гірудин кальція гепаринат фраксипарин еноксапарин	неодикумарин фепромарон нітрофарин синкумар фенілін омефін
2.	Засоби, сприяючі лізису кров'яного згустку (фібринолітики)	фібринолізин трипсин хімотрипсин	стрептоліаза стрептокіназа урокиназа стрептодеказа компламін нікотинова кислота
3.	Засоби, сприяючі згортанню крові (прокоагулянти)	тромбін фібриноген препарати кальцію протамін сульфат желатин медичний етамзілат натрію	вітамін К вікасол
4.	Інгібітори фібринолізу	добезилат кальцію гордокс контрі кал трасілол	амінокапронова кислота амбен
5.	Засоби антиагрегатної дії	реополіглюкін ацетилсаліцилова кислота мікрістин пентоксифілін теофілін кавінтон пармідін діпірідамоп	

#### ГЕМОСТАЗ

##### ФАРМАКОКІНЕТИКА ГЕПАРИНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ШЛЯХУ ВВЕДЕННЯ

Шляхи введення	Фармакокінетика гепарину в залежності від шляху введення			
	латентний період	Тривалість (хв., макс.)	Середня тривалість	Вершина ефекту (пік)
В/в	10 хв.	2-6 год.	4 год.	++++
В/м	10-60 хв.	2-8 год.	4-6 год.	+++
П/ш	40-90 хв.	4-12 год.	6-8 год.	++

### ФАРМАКОКІНЕТИКА АНТИКОАГУЛЯНТІВ НЕПРЯМОЇ ДІЇ

Назва препарату	Час початку терапевтичної дії (години)	Час максимальної дії при одноразовому прийомі (години)	Година повного виведення з організму при припиненні лікування (дні)	% виведення за 1 час	Період напіввиведення T <sub>1/2</sub> (рік.)	Зв'язок з білком (%)
Неодикумарин	2-3	12-24	1,5-2	15-45	2-5	90
Синкумар	10-12	12-36	2-4	(25%)		
Фенілін	8-10	24-30	2-3	4-15	5-10	
Омефін	24-30	48-72	2-4	4-15		
Фепромарон	48-72	72-96	2-4-6	2-4 2-4		97

### ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОДИНАМІЧНИХ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ГЕПАРИНУ

<b>Різновидність фармакодинамічних побічних ефектів та їх відносна частота</b>	<b>Особливості клінічного прояву побічних ефектів</b>	<b>Фактори, сприяючи проявам побічних ефектів</b>
1. Геморагічні побічні ефекти ++++	а/ крововилив б/ кровотеча	- тривалість /більше 20 днів/ застосування гепарину - в/в... введення, час згортання більше 25 хв.
2. Тромболітичні побічні ефекти ++	а/ тромбози б/ тромбоемболії	- передчасна відміна - занадто короткий курс застосування - рідкі ін'єкції при способах введення з високим піком фармакодинамічного ефекту - виражені коливання години згортання з іншої заподій
3. Побічні ефекти, пов'язані з впливом на ліпідний обмін +	а/ різне підвищення концентрації неесте- рифікованих жирних кислот б/ сполучення атеросклерозу серцевої аритмії	- короткочасне /2-3 дні/ застосування великих доз гепарину в умовах гіперліпідемії
4. Побічні ефекти, пов'язані з впливом на обмін альдостерону і судинний тонус	а/ гіперкаліємія б/ зниження АТ	- попередні порушення калієвого обміну - швидке введення великих доз гепарину
5. Побічні ефекти, пов'язані з впливом на сполучну тканину і обмін кальцію /зміна обміну муко- полісахаридів/, пору- шення стійкості лізосом +	а/ уповільнення утворення рубців б/ зміни волосся в/ прискорення евакуації вмісту кишечнику г/ остеопороз	- прискорюються й підсилюється при сполученні гепарину з антикоагулянтom непрямої дії - лише при застосуванні великих доз гепарину - тривала /місяці, роки/ терапія гепарином, при добовій дозі, як правило, не менше 1500 ОД

## ДОЗУВАННЯ ГЕПАРИНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЧАТКОВОГО ЧАСУ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Час згортання крові (хв.)		Доза гепарину
по Бюркеру	по Лі-Уайту	
до 2	до 5	20000
2-5	5-10	15000
6-10	11-18	10000
13-20	19-25	5000
більше 20	більше 25	ін'єкція пропускається

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ТА ФІБРИНОЛІТИКАМИ

Препарат	Метод контролю	Терапевтичний рівень
Гепарин	Час згортання венозної крові Тромбіновий час Антитромбін III	Збільшення в 2-3 рази від початкового Збільшення від початкового При активності нижче 10% поєднання з антитромбіном III
Гепарин у малих дозах	Контролю не потребує	
Гепарин з анти-тромбіном III	Такий, як при лікуванні гепарином	
Неодикумарин Синкумар, фепромарон	1) частково активований тромбoplastиновий час 2) Протромбіновий показник	Збільшення в 2-4 рази від початкового показника Зниження до 30-40%
Стрептокіназа	1) тромбінований час 2) частково активований тробопластиновий час 3) фібриноген 4) продукти деградації фібриногену	Збільшення в 2-4 рази від початкового

## ДОПОМОГА ПРИ КРОВОТЕЧАХ

Серйозну небезпеку для життя можуть представляти масивні кровотечі при травмах, патології дихальних шляхів, шлунка, кишечнику, матки. Тяжку форму порушень гемостазу, що розвилася в результаті значної крововтрати, являє собою *геморагічний шок*. Тяжкість клінічних проявів при таких станах залежить від швидкості крововтрати, її обсягу, тривалості, а також виразності компенсаторних реакцій організму. При крововтраті спостерігається розлад гемодинаміки (зменшення серцевого викиду, АТ, поява аритмії, порушення мікроциркуляції в тканинах, ін.), порушення зовнішнього дихання, гіпоксія, зміна згортання крові й інших патологічних змін. У хворого відзначається, похолодання кінцівок, холодний піт, занепокоєння, ступор.

Надання *невідкладної допомоги* включає негайну зупинку кровотечі (пальцеве притиснення судин, що кровоточать, джгут, що здавлює пов'язку). При кровотечах із дрібних судин можна вдатися до тампонади рани й до накладення пов'язки, що здавлює, за допомогою якої може бути зупинена кровотеча при пораненнях щелепно-лицьової області. При пораненнях великих стовбурів зовнішньої сонної артерії, невідкладна допомога - тимчасова зупинка кровотечі за допомогою пальцевого притиснення. Перша лікарська допомога при зупинці кровотечі потерпілим здійснюється або шляхом перев'язки судин у рані, або тугій тампонації рани. При великій кровотечі з "порожнини рота", зупинка якого звичайним способом неможлива, лікар повинен зробити термінову трахеотомію й туго тампонувати порожнину рота й глотки.

При остаточній зупинці кровотечі при незупинених раніше або виникнутих знову з

великих судин, коли не вдається перев'язати судини в рані при її ревізії, роблять перев'язку зовнішньої сонної артерії на відповідній стороні в хірургічних, щелепно-лицьових або травматологічних стаціонарах.

Для зупинки зовнішніх кровотеч широко використовують *гемостатичний засіб*. Найбільш виражений ефект проявляє *тромбін*. 125 ОД тромбіну розчиняють стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду й змочують ним марлеві тампони й пов'язки для накладення на поверхню, що кровоточить. Ефект швидкий, через 3-5 хв пов'язку можна зняти. При поновленні кровотечі пов'язку знову накладають. Тромбін можна використати при кровотечах з верхнього відділу харчового каналу, попередньо давши хворому натрію гідрокарбонат. *В/в тромбін вводити не можна!* Місцево застосовують гемостатичні губки з нативної плазми, тромбoplastина та фібринні плівки. Поверхню, що кровоточить, висушують і прикладають до неї губку (шматочками або попередньо розмілчивши). Застосовується також спеціальна антисептична губка, що містить пеніцилін і фурацилін, антисептичні свічки, біопластик. Біопластик, а також гемостатичну фібринову плівку рекомендують перед застосуванням змочити розчином тромбіну. Доза застосовуваних препаратів залежить від масивності кровотечі. При кровотечі, що не припиняється під впливом місцевих препаратів, призначають препарати для загальної гемостатичної дії, що найбільш ефективні й безпечні при кровотечах, пов'язаних з порушеннями в системі фізіологічного гемостазу.

### **ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ**

Атеросклероз – найпоширеніша хвороба серед мешканців розвинених країн. З цією недугою (як основною, так і супутньою) зустрічаються лікарі будь-якого фаху. Зміна способу життя (емоційного перенапруження, харчування, рухового режиму) – найактуальніше завдання у профілактиці атеросклерозу. У зв'язку з цим незаперечною, поруч із соціальними заходами, є роль медичної профілактики. Сучасні засоби гальмування атерогенезу в артеріях (ангіопротектори) містять велику групу препаратів, які впливають на ліпідний обмін, вільнорадикальне окиснення ліпідів і білків і на процеси мікроциркуляції.

Гіперліпідемія (гіперліпопротеїдемія) є найбільш дослідженим чинником розвитку атеросклерозу, який обумовлює один із первинних патологічних процесів у судинній стінці – ліпідну інфільтрацію інтими. За сучасними уявленнями, холестерин, який осідає на структурах інтими, доставляється у складі β-ліпопротеїдів (ліпопротеїдів з низькою щільністю) і пре-β-ліпопротеїдів плазми крові (ліпопротеїдів з дуже низькою щільністю). Альфа-ліпопротеїди (макромолекули з високою щільністю) здатні «виносити» холестерин із артеріальної стінки, і тому високий рівень їх у крові запобігає відкладанню ліпідів у судинах. Це стало підставою для використання ангіопротекторів як гіполіпідемічних засобів. У клініці широко застосовували клофібрат (місклерон) та нікотинову кислоту. Проте у наш час їх використовують рідко через виражені побічні ефекти: утворення жовчних каменів, диспепсичні явища, висип тощо. Препарати ненасичених жирних кислот (лінетол) поряд із літогенною дією можуть також посилювати перекисне окиснення ліпідів і навіть поліпшувати клінічний стан при ІХС. Серед гіполіпідемічних засобів побічні ефекти виражені найменше у інгібіторів усмоктування холестерину – препаратів сапонінів.

*Поліспонін* – сухий екстракт з діаскорей ніпонської. Містить 17 % водорозчинних стероїдних сапонінів, які зв'язують у кишечнику холестерин і запобігають його всмоктуванню. Поліспонін приймають по 1-2 таблетки 2 рази на 1 добу після їди. Цикл прийому препарату становить 20 діб, потім роблять перерву на 10 діб. Курс лікування – 2-4 міс. Гіпохолестеринемічний ефект розвивається поступово. Побічні явища – пітливість, дисфункція органів травлення, катаральні явища у верхніх дихальних шляхах – минають після відміни препарату.

Факт участі перекисних механізмів у атерогенезі став підставою для використання антиоксидантів як ангіопротекторів.

**Антиоксидантами** називають речовини, які інгібують реакції неферментативного вільнорадикального окиснення ліпідів і біополімерів – білків, мукополісахаридів і

нуклеїнових кислот. Перекисне окиснення ліпідів і білків бере участь у генезі всіх основних гуморальних та морфологічних проявів атеросклерозу. Накопичення ліпідів у інтимі обумовлюється двома головними чинниками – гіперліпідемією і порушенням утилізації ліпопротеїдів у непосмугованих м'язових тканинах. Вільнорадикальне окиснення сприяє гіперхолестеринемії, позаяк перекиси ліпідів у клітинах печінки порушують процеси перетворення стеринів на жовчні кислоти. Аутоокиснення фосфоліпідів атерогенних ліпопротеїдів знижує їхню здатність утримувати холестерин. Перекисне окиснення порушує утилізацію ліпідів у артеріальній стінці. Антиоксиданти відповідно запобігають розвитку цих процесів.

Вільні радикали, перекиси та альдегіди, утворюючись у артеріальній стінці, безпосередньо пошкоджують її структурні білки й ферменти. Перекиси ліпідів інгібують у ендотелії судин простациклін-синтетазу – фермент, який утворює природну речовину, котра запобігає агрегації тромбоцитів і атерогенезу, тобто простациклін.

З антиоксидантів широко використовується в клініці *токоферол*. Він як ліпідний антиоксидант концентрується головним чином у клітинних мембранах. Інгібуючи реакції аутоокиснення в мікросомах печінки, підтримує фізіологічний рівень катаболізму холестерину, запобігає перекисній декомпозиції ліпопротеїдів і захищає ліполітичну активність непосмугованих клітин артерії від гальмування її перекисами. Інгібуючи вільнорадикальні процеси в стінці судин, токоферол запобігає деструкції еластичних волокон, осадженню на них іонів кальцію, а також склеротичним процесам. Аскорбінова кислота, стимулюючи перетворення холестерину на жовчні кислоти, виявляє гіполіпідемічну дію. В артеріальній стінці аскорбат синергічне з біофлавоноїдами запобігає вільнорадикальній деполімеризації мукополісахаридів. Гіполіпідемічна дія аскорбату залежить від пори року, дієти (надходження у організм антиоксидантів-синергістів), дози та вихідного стану ліпідного обміну.

Біофлавоноїди охоплюють групу речовин, які містять у своїй структурі кілька фенольних гідроксилів, об'єднаних під назвою «Вітамін Р». Синергічне з аскорбатом і токоферолом біофлавоноїди гальмують переписні механізми атерогенезу, зокрема окисну деполімеризацію мукополісахаридів. Серед препаратів біофлавоноїдів найбільше значення мають рутин, кверцетин, вітамін Р з аронії чорноплодої. Практично зручні комбінації флавоноїдів з аскорбатом – аскорутин і таблетки аронії чорноплодої з аскорбіновою кислотою.

*Метилмегіонін, глютамінова та ліпоєва кислоти* сприяють підвищенню рівня ендогенних біоантиоксидантів у крові та тканинах. Метилметіонін також підвищує рівень фосфоліпідів у крові і внаслідок цього стабільність рівня ліпопротеїдів, збільшує катаболізм холестерину. Добова доза глютамінової кислоти в таблетках становить 1,5-2 г. Метилметіонінсульфонію хлорид призначають по 2 таблетки (0,2 г) 3 рази на 1 добу. Ліпоєву кислоту або ліпамід–по 0,025 г 3–4 рази на 1 добу. Тривалість курсу лікування непрямыми антиоксидантами складає 1 міс. Повторити курс можна через 1 міс. Побічні ефекти (диспепсичні розлади) у разі використання вищенаведених доз бувають рідко.

*Компламін* (ксантинолу нікотинат) поряд із судинорозширюючим та антиагрегантним ефектами здатний підвищувати антиоксидантну активність тканин. Доцільно призначати хворим з підвищеним артеріальним тиском. Таблетки компламіну (0,15 г) приймають 3 рази на 1 добу протягом 3-4 тиж.

До ангіопротекторів, які впливають на тромбогенні механізми атерогенезу, належать *ацетилсаліцилова кислота* та *гепарин*. Ацетилсаліцилова кислота знижує синтез холестерину в печінці. Антиагрегантні властивості ацетилсаліцилової кислоти пов'язані з її здатністю інгібувати синтез із арахідонату, попередника тромбоксану  $A_2$ -простагландину  $PG\epsilon_2$ . Антиагрегантний ефект ацетилсаліцилату тривалий, зберігається до 3-4 діб. Недоліком ацетилсаліцилату є його здатність одночасно пригнічувати утворення в судинах простацикліну – природного антиатерогенного засобу. Препарат рекомендують при підвищеній агрегації тромбоцитів, особливо якщо вона поєднується з гіперхолестеринемією.

Ацетилсаліцилат призначають у таблетках, які приймають після їди, добре подрібнивши. Загальний курс профілактичної терапії триває 1–2 міс. Треба пам'ятати про можливість появи шлункової кровотечі й алергічних реакцій. Препарат протипоказаний при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки.

Гепарину властива різнобічна протиатеросклеротична дія. Активізуючи ліпопротеїдліпазу, він сприяє зниженню гіперліпідемії. Зв'язуючись із атерогенними ліпопротеїдами, гальмує їх фіксацію мукополісахаридами інтими артерій. Як прямий антикоагулянт він гальмує тромбогенні механізми розвитку атеросклеротичних змін. Гепарин призначають внутрішньом'язово або внутрішньовенно на ізотонічному розчині натрію хлориду по 5000 ОД 3 рази на 1 тиж протягом 1 - 1,5 міс. Побічних ефектів не спостерігається.

Проміжки між клітинами ендотелію невеликі і через них проникають лише  $\alpha$ -ліпопротеїди (а не більші за розміром макромолекули атерогенних ліпопротеїдів). Катехоламіни, брадикінін, серотонін, жирні кислоти та інші речовини, рівень яких у крові підвищується під час стресу, спричинюють скорочення ендотеліальних клітин. Збільшення проміжків між ними сприяє як ліпідноінфільтрованим, так і тромбогенним механізмам атерогенезу. Ендоте-ліотропні засоби – речовини, що запобігають контрактильності або десквамації клітин ендотелію. Найпоширеніший із засобів цієї групи пармідин.

Пармідин (продектин), помітно не впливаючи на рівень ліпідів у крові, перешкоджає скороченню клітин ендотелію артерій. Як антагоніст тромбоксану А<sub>2</sub> пармідин інгібує агрегацію тромбоцитів і нейтралізує його здатність пригнічувати звільнення ліпідів з моноцитів артеріальної стінки та зумовлювати їх скорочення. Пармідин справляє також антибрадикінінову дію. Препарат призначають по 2 таблетки (0,25 г) 3 рази на 1 добу. У разі виникнення побічних ефектів (шкірні алергічні реакції, нудота, головний біль) добову дозу знижують або препарат відмінюють. Тривалість курсу лікування – 2-3 міс.

## ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ

### Класифікація

Нині розрізняють такі основні групи препаратів, які вживаються для коригування атерогенних дисліпопротеїнемій.

### Основні гіполіпідемічні препарати

Речовина	Препарат
Ніонообмінні смоли Холестирамін Колестипол Нікотинова кислота	Кванталан, квестран колестабіл, колестид нікотинацид, ронікол, ніацин піридилкарбінол ретард компламін спеціаль ксантинолу нікотинат нікофураноза, аципімокс
$\beta$ -Сітостерин Препарати з жиру риб Фібрати Клофібрат	Сіто-ланде, Максеп Гексаніцит, тебаркон, атроїгід, клофібрат-500, склеромекс-500, біосклеран, місклерон, регелан, атероліпін
Везафібрат	Цедур
Фенофібрат	Ліпантил, нормаліп
Геміфіброзил	Гевілон, лопід
Етофілінклофібрат	Дуоліп
Пробукол	Лурсел, лорелко
Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази	
Ловастатин	Мевакор
Пробукол	Правахол
Сімвастатин Флуїндостатин, Флувастатин	



Інгібітори всмоктування харчового холестерину.

Стимулятори синтезу жовчних кислот.

Інгібітори синтезу холестерину.

«Пастки» кисневих радикалів і окисно-модифікованих ліпопротеїнів низької густини.

Аналоги фіброєвої кислоти та інші інгібітори і коректори тригліцеридемії.

Стимулятори зворотного транспорту холестерину та синтезу ліпопротеїнів високої густини.

Ангіотропні речовини, що блокують ріст бляшок або ж стимулюють їх часткову регресію.

### **ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ РІВЕНЬ ТРИГЛІЦЕРИДІВ**

Ця підгрупа охоплює три основні класи препаратів: фібрати, похідні нікотинової кислоти та препарати, що їх отримують з риб'ячого жиру (Максепи). Всі подібні препарати знижують рівень ЛДНГ. Нікотинова кислота зменшує рівень ЛНГ, тоді як фібрати та Максепи по-різному змінюють наявність ЛНГ, у залежності від типу гіперліпідемії, що маємо у хворого. Ці засоби використовуються при лікуванні хворих з гіперліпідеміями II B, III, IV та V типів. Оскільки вони сприятливо впливають на холестерин ЛВГ, при необхідності можливе їх сумісне застосування з засобами, що знижують рівень холестерину ЛНГ.

#### **НІКОТИНОВА КИСЛОТА**

*Механізм дії:* пригнічує вивільнення вільних жирних кислот в жировій тканині і таким чином призводить до зменшення доставки субстратів до печінки. Це обумовлює зниження творення ліпопротеїнів дуже низької густини в печінці, зменшення вмісту ЛПГ та ЛНГ. Під впливом нікотинової кислоти збільшується кліренс ЛДНГ по ліпопротеїн-ліпазному шляху, дещо пригнічується синтез холестерину. Катаболізм ЛВГ уповільнюється; при цьому їх вміст в плазмі, особливо ЛВГ2 та АпоА1, збільшується. Сприятлива дія нікотинової кислоти може бути зв'язана також з її опосередкованим простагландінами ефектом щодо агрегації тромбоцитів.

*Клінічна ефективність.* Знижує холестерин сироватки у середньому на 25–30 %, холестерин ліпопротеїнів низької густини на 30 % (відзначається високий ступінь варіабельності гіполіпідемічного ефекту). Крім того, за рахунок пригнічення катаболізму ЛВГ може спостерігатись підвищення холестерину ліпопротеїнів високої густини на 40 % і більше, причому дія високих доз засобу є більш вираженою. Знижується вміст холестерину ЛВГ, тригліцеридів, ЛП (а).

#### **АНІОНООБМІННІ СМОЛИ: СЕКВЕСТРАНТИ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ**

Два представники цього класу засобів – холестирамін та коlestипол – є кополімерами. Обидві речовини гідрофільні, але у воді нерозчинні. В ШКТ практично не всмоктуються; лише 0,05 % коlestиполу виділяється з сечею.

*Механізм дії.* Препарати АОС зв'язуються в просвітковій кишечника з жовчними кислотами, перериваючи, таким чином, їх кишково-печінкову циркуляцію (як відомо, в нормі до 95 % жовчних кислот реабсорбуються в ШКТ)? Холестирамін здатний збільшувати виділення жовчних кислот з калом майже в 30 разів. При цьому печінка мусить збільшувати синтез жовчних кислот з холестерину. Гепатоцити реагують на підвищену потребу в холестерині збільшенням кількості рецепторів для ліпопротеїнів низької густини. З крові захоплюється більше холестерину, наслідком чого являється зниження вмісту холестерину ліпопротеїнів низької густини в плазмі крові. Частково підвищення потреби в холестерині задовольняється за рахунок стимуляції біосинтезу холестерину, що може послаблювати клінічну ефективність АОС. При цьому збільшується вміст тригліцеридів та ЯДНГ в плазмі крові. Певну роль в механізмі дії АОС відіграє зниження інгібуєного ефекту жовчних кислот на мікросомальну 7-альфагідроксилазу – фермент, який обмежує конверсію холестерину в жовчні кислоти.

#### **ІНГІБІТОРИ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗИ**

##### **(3-ГІДРОКСИ-3-МЕТИЛ ГЛЮТАРИЛ-КОЕНЗИМ-А-РЕДУКТАЗИ)**

Створення специфічних конкурентних інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази – ключового

ферменту біосинтезу холестерину – є новим терапевтичним підходом до лікування гіперхолестеринемії. Ці речовини (монокаліни) являють собою продукти метаболізму певних видів грибів.

*Механізм дії.* У грибів та деяких видів бактерій монокаліни блокують творення з ГМГ-коензиму А мевалонової кислоти та ізопреноїдів (мевалонова кислота є фактором проліферування клітин). У людини мевалонова кислота та ізопреноїди використовуються для синтезу холестерину. З урахуванням того, що 75 % холестерину в організмі людини синтезується з ацетату, можна оцінити потенціал цих речовин як гіполіпідемічних засобів. При інгібуванні ГМГ-КоА-редуктази зростає експресія ЛНГ-рецепторів в печінці ці (up-regulation) та збільшується захоплювання ліпопротеїнів низької густини з крові, зменшується вміст в плазмі ліпопротеїнів низької густини та ЛДНГ (J. A. To-bert, 1987). По відношенню до гетерозигот з родинною гіперхолестеринемією ці препарати є високоефективними. В той же час відносно гомозигот, у яких рецептори до ЛНГ відсутні, або ж при спадковому дефекті АпоВ-100 (родинна недостатність АпоВ-100) ефективність застосування препаратів цієї групи низька як і при використанні нікотинової кислоти. На відміну від нікотинової кислоти, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть застосовуватись у хворих з вторинними ГЛП при діабеті (оскільки вони не справляють негативного впливу на регулювання вуглецевого обміну) та при захворюваннях нирок (тому що ці препарати не накопичуються в плазмі крові хворих з нирковою недостатністю) .

У розпорядженні клініцистів є декілька подібних речовин, наприклад ловастатин, сімвастатин, правастатин. Ряд препаратів знаходиться на клінічних випробуваннях.

### **КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ**

Якщо терапевтична мета не досягається за допомогою одного препарату – може бути використана комбінована терапія. Комбінована терапія має свої переваги. Це – можливість лікувати змішані гіперліпідемії, уникати небажаних побічних дій за рахунок застосування більш низьких доз кожного з препаратів, які комбінуються. Застосовуючи комбіновану терапію, вдається уникнути небажаних змін ліпідного спектру крові, якими може супроводитись монотерапія; при рефрактерних гіперліпідеміях можна досягнути синергічного діяння препаратів. Неабияким є також питання вартості лікування: препарат значної вартості (наприклад, інгібітор ГМГ-КоА-редуктази) в деяких випадках може бути успішно замінений комбінацією інших препаратів.

Існують також комбіновані препарати, наприклад, етофібрат містить в еквімолярних кількостях клофібрин та нікотинову кислоту. Він вживається у дозі 500–780 мг/день і знижує холестерин на 25 %. Холестерин ліпопротеїнів низької густини не змінюється. Рівень тригліцеридів сироватки крові знижується на 50 %. Зрідка спостерігаються шкірні висипи. Хворі, які потребують комбінованої гіполіпідемічної терапії, мусять бути направлені до спеціалізованих відділень.

### **ПРИНЦИПИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІПЕРЛІПОПРОТЕЇНЕМІЙ**

#### **Показання до застосування гіполіпідемічних препаратів**

Речовина	Показання
Аніонообмінні смоли	Гіперхолестеринемія
Холестирамін	Родинна комбінована гіперліпопротеїнемія (тип Іа та Іβ)
Нікотинова кислота	Інші форми гіперліпопротеїнемії окрім зв'язаних з дефіцитом ліпопротеїналіпази (тип І)
β-Сітостерин	Легкі форми гіперхолестеринемії
Фібрати	Родинна гіпертригліцеридемія (тип ІV)
Клофібрат	Дисбеталіпопротеїнемія (тип ІІІ)
Безафібрат	Родинна комбінована гіперліпопротеїнемія
Фенофібрат	(тип ІІβ, ІV, V)
Геміфіброзил	Гіперхолестеринемія (тип Іа та Іβ)

Етофілінклофібрат Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази	Гіперліпопротеїнемія тип V Родинна комбінована гіперліпопротеїнемія(тип II $\alpha$ та II $\beta$ ) Гетерозиготна родинна гіперхолестеринемія Полігенна гіперхолестеринемія Гіперліпопротеїнемія тип III
Пробукол	Гіперхолестеринемія (тип II $\alpha$ )

### **Матеріали для самоконтролю:**

#### **А. Завдання для самоконтролю:**

##### **1. Назвати препарати з антиагрегантною дією:**

- а) аспірин;
- б) сінкumar;
- в) вікасол.

##### **2. Назвати антикоагулянт прямої дії:**

- а) омефін;
- б) аспірин;
- в) гепарин.

##### **3. Вказати, які препарати володіють тромболітичною дією:**

- а) фібринолізин;
- б) тромбін;
- в) амінокапронова кислота.

##### **4. Вказати препарати, які використовують для зупинення кровотечі:**

- а) гепарин;
- б) етамзілат натрію;
- в) амінокапронова кислота.

##### **5. Призначити гіполіпідемічний засіб в залежності від типу гіперліпідемії.**

##### **6. Назвати антиоксидантні засоби та показання до їх застосування.**

##### **7. Який препарат являється антидотом гепарину?**

##### **8. Які препарати з перерахованих підсилюють дію непрямих антикоагулянтів:**

- а) сульфаніламід;
- б) ібупрофен;
- в) фенobarbital.

##### **9. Які препарати застосовують в складі комплексної терапії порушень ліпідного обміну:**

- а) ліпостабіл;
- б) ретаболіл;
- в) омефін.

##### **10. Які препарати з антиоксидантною дією доповнюють фармакотерапію ІХС?**

#### **В. Задачі для самоконтролю:**

##### **Задача 1.**

Хворому поставили діагноз: атеросклероз коронарних та церебральних артерій, ІХС, хронічна коронарна та церебральна нестача. При обстеженні: холестерин – 6,5 ммоль/л (норма 5,2 ммоль/л), перекичний гемоліз еритроцитів 18% (норма 10%), фібриноген В +++ (норма  $\pm$ ). Визначити патогенетичний тип атеросклерозу, призначити відповідну фармакотерапію.

##### **Задача 2.**

Хворому поставили діагноз атеросклероз коронарних артерій, аорти, ІХС, кардіосклероз атеросклеротичний та постінфарктний, облітеруючий ендартеріт нижніх кінцівок. При обстеженні: холестерин 10,2 ммоль/л (норма 5,2 ммоль/л), перекичний гемоліз еритроцитів 18% (норма 10%), фібриноген В +++ (норма  $\pm$ ). Встановити патогенетичний тип атеросклерозу, призначити відповідну фармакотерапію.

### **Задача 3.**

Хворий звернувся зі скаргою на біль по ходу вен нижніх кінцівок, почервоніння шкіри. Яке Ви передбачаєте захворювання? Що Ви повинні призначити із медикаментозної терапії? Які аналізи Вас зацікавлять?

### **Задача 4.**

Хворому для нейтралізації дії гепарину під час операції з екстракорпоральним кровообігом призначили білковий препарат. Який препарат був призначений і навіщо?

### **Задача 5.**

Хворому призначили фепромарон для лікування тромбофлебіту. Одночасно хворий самостійно приймав при безсонні фенобарбітал. Ефекту від використання фепромарону не настало. Чому?

### **Задача 6.**

Хворому із стенокардією як доповнення до основної терапії лікар призначив антиагрегаційний засіб із групи нестероїдних протизапальних засобів. Що це за засіб? В якій дозі повинен приймати його хворий? Вкажіть механізм дії препарату.

## **Література**

### **Базова:**

1. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – [в 2-х томах]. - М.-СПб.: Бином, 2008. - 1278 с.
2. Вахненко А.В. Эндокринология: критерии диагностики / Вахненко А.В., Шепітько К.В. – Полтава, 2015. – 206 с. (ДУ «ЦМК з ВМО МОЗ України»)
3. Клиническая фармакология: Пособие / Бабак О.Я., Біловол О.М., Чекман І.С.; за ред. О.Я. Бабака. - К.: Медицина, 2008. - 768 с.
4. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. – [4-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1056 с.
5. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – [15-е изд., перераб. и доп. - в 2 томах] – М.: РИА “Новая волна”, 2008. – 1206 с.
7. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология: Учебник [для студ. мед. вузов] / Михайлов И.Б. - СПб.: «Сотис-Мед», 2013. - 587 с.
8. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология - основа рациональной фармакотерапии: Руководство для врачей / Михайлов И.Б. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2013. - 960 с.
9. Фармакология: пособие для студ. стомат. ф-тов высших мед. навч. заведений [2-е вид.] / [Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й. та ін.] - Вінниця: Нова книга, 2014.- 432 с.

### **Допоміжна:**

10. Бекетов А.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Бекетов А.И. - Симферополь, 2001. - 230 с.
11. Белоусов Ю.Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю.Б.Белоусов, М.В. Леонова - М.: ОАО Изд-во Бионика, 2002. - 254 с.
12. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / [Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, и др.]; под ред. проф. И.М. Перцева. - Харьков: Изд-во «Мегаполис», 2001. - 784 с.
13. Грэхам-Смит Д.Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Д.Г.Грэхам-Смит, Дж.К. Аронсон; пер. с англ. - М.: Медицина, 2000. - 744 с.
14. Клиническая фармакология; Пособие в 2-х томах / [Біловол О.М., Возіанов О.Ф., Латогуз І.К. та ін.]. - К.: Здоров'я, 2005. - 606 с., Т.2. - 684 с. (Т. 1.)
15. Клиническая фармакология: пособие [для студентов выс. навч. закл. в 2-х томах] / За ред.

- І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. - Харків: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2007. - 348 [1] с., - 312 [2] с.
16. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / С.Н. Козлов, Л.С. Страчунский. – [2-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. - 448 с.
17. Мавродий В.М. Неотложная интенсивная терапия / Мавродий В.М. – [3-е изд., доп.]. – Одесса: Фотосинтетика, 2009. - 349 с.
18. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. проф. О.Я. Бабака. - 2-е изд., доп. - К.: ООО «Доктор- Медиа», 2011. -618 [1] с., - 454 [2]с.
19. Клінічна фармакологія засобів, які застосовуються у гастроентерології: Навчальний посібник / [Хухліна О.С., Шоріков Є.І., Квасницька О.Б., Воєвідка О.С.]. - Чернівці, 2010. - 273 с.

### Інформаційні ресурси

[www.studmedlib.ru](http://www.studmedlib.ru)

[www.Med-Tutorial.ru](http://www.Med-Tutorial.ru)

[www.Med-books.bv](http://www.Med-books.bv)

Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:

<http://www.osdm.org/index.php>

Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ru>

Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:

<http://www.eacpt.org>

Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

**Методичні вказівки склала**

**доц. Власова О.В.**