

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 _____ Т.О. Дев'яткіна

« _____ » _____ 2018 р. Пр. № _____

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки практичного заняття

Навчальна дисципліна	Елективний курс «Побічна дія ліків»
Тема заняття №9	Побічна дія діуретиків та антигіпертензивних засобів. Методи попередження побічної дії цих препаратів
Курс	3-й
Факультет	Медичний

Полтава 2018

1. Актуальність теми:

У тепершній час лікарі всіх спеціальностей використовують діуретичні засоби. Так, їх широко застосовують при захворюваннях нирок, серцево-судинної системи, глаукомі, нецукровому діабеті, отруєннях та інших невідкладних станах. Під діуретиками розуміють лікувальні засоби, які викликають негативний баланс натрію і води в організмі. Однак, в багатьох випадках діуретична терапія проводиться не раціонально, без порівняльного аналізу властивостей призначених ЛЗ (лікарських засобів) та врахування побічної дії цієї групи препаратів і врахування особливостей конкретного хворого. При неадекватному виборі препаратів або тривалому їх застосуванні можуть виникати різноманітні побічні явища (гіпокаліємія, гіпотонія, головний біль, алергічні реакції, порушення кислотно-лужного балансу та ритму серця, розвиток сахарного діабету, загострення подагри, ін. Знання діуретичних засобів націлюють майбутнього лікаря на більш раціональне їх застосування з врахуванням як фармакологічних властивостей препаратів, так і їх побічної дії.

2. Конкретні цілі:

1. Засвоїти фармакологічні характеристики діуретичних засобів.
2. Опанувати знаннями з побічної дії діуретичних засобів.
3. Оволодіти навичками вибору ефективного та безпечного призначення діуретиків.
4. Засвоїти методи контролю ефективного та безпечного застосування діуретиків.
5. Засвоїти фармакологічні характеристики антигіпертензивних засобів.
6. Опанувати знаннями з побічної дії антигіпертензивних засобів.
7. Оволодіти навичками вибору ефективного та безпечного призначення антигіпертензивних лікарських засобів.
8. Засвоїти методи контролю ефективного та безпечного застосування антигіпертензивних засобів.

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

Дисципліна	Отримані навички
Анатомія Гістологія	Знати будову та функцію нирок. Використовувати теоретичні знання.
Фізіологія	Знати функцію нирок. Використовувати теоретичні знання.
Патофізіологія	Етіологію та патогенез набряків. Використовувати теоретичні знання.
Пропедевтика внутрішніх хвороб	Знати симптоматику порушень функцій нирок. Використовувати теоретичні знання.
Фармакологія	Класифікацію, фармакодинаміку, фармакокінетику, побічну дію діуретичних засобів.
Анатомія	Знати будову та функції серцево-судинної системи. Вміти використовувати знання.
Фармакологія	Знати фармакодинаміку, фармакокінетику, спосіб застосування, протипоказання, побічні дії антигіпертензивних препаратів. Визначити показання та протипоказання до застосування ЛЗ.
Патофізіологія	Вміти використовувати знання з етіології та патогенезу гіпертонічної хвороби.
Патанатомія	Знати анатомо-морфологічні зміни при гіпертонічній хворобі.

Інтенсивна терапія	Патогенез і лікування гострих порушень гіпертонічного кризу.
Внутрішні хвороби	Знати патогенез і лікування невідкладних станів в клініці внутрішніх хвороб.

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
Діуретичні (сечогінні) засоби	лікарські засоби різної хімічної будови, які сприяють збільшенню виділення сечі і зменшенню вмісту рідини в організмі
Калійзберігаючі засоби	лікарські засоби різної хімічної будови, які сприяють збільшенню виділення сечі і зберіганню вмісту калію в організмі
Салуретики	лікарські засоби різної хімічної будови, які сприяють збільшенню виділення в першу чергу іонів натрію, калію, магнію і сечі
Осмотичні діуретики	лікарські засоби різної хімічної будови, які сприяють у першу чергу виділенню рідини
Антигіпертензивні засоби	ЛЗ, які використовують для нормалізації артеріального тиску при ГК та ГХ.

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Класифікація діуретиків за локалізацією та механізмом дії, ін.
2. Загальна характеристика фармакологічних властивостей основних діуретиків (фуросемід, гідрохлортиазид, верошпірон).
3. Механізм дії салуретиків, калійзберігаючих діуретиків та осмодіуретиків.
4. Назвати побічні ефекти діуретиків різних груп.
5. Принципи попередження побічної дії діуретичних засобів.
6. Назвати препарати, які використовуються при ГХ.
7. Привести класифікацію антигіпертензивних препаратів.
8. Висловити механізми дії та фармакодимику антигіпертензивних препаратів.
9. Висловити побічні ефекти антигіпертензивних препаратів.
10. Висловити побічні ефекти, які можуть виникати при комбінованому застосуванні антигіпертензивних препаратів.
11. Методи контролю ефективності та безпечності застосування ААП та антигіпертензивних препаратів.

4.3. Практичні завдання, які виконуються на занятті:

1. Засвоїти побічні ефекти діуретиків різних груп.
2. Навчитись запобігати побічним ефектам діуретиків (гіпокаліємії, дегідратації організму).
3. Оволодіти навиками ефективності і безпеки застосування антигіпертензивних засобів.
4. Оволодіти навиками корекції фармакотерапії при виникненні побічних ефектів після застосування антигіпертензивних препаратів.
5. Засвоїти принципи безпечного використання антиаритмічних та антигіпертензивних засобів, методів контролю безпеки їх використання.

Зміст теми

Діуретичні (сечогінні) засоби – лікарські засоби різної хімічної будови, які сприяють збільшенню виділення сечі і зменшенню вмісту рідини в організмі. При збільшенні

екскреції з організму солей засоби цієї групи ще називають салуретиками (солегінними). Залежно від фармакодинаміки сучасні сечогінні засоби головним чином поділяють на 3 групи: а) салуретики; б) калійзберігаючі; в) осмотичні діуретики. До групи салуретиків відносять похідні тіазиду (гідрохлортіазид, циклометіазид), тіазидоподібні (індапамід, клопамід), петльові сечогінні (фуросемід, торасемід, кислота етакринова та інші), інгібітори карбоангідрази (дікарб). До калійзберігаючих сечогінних засобів відносять тріамтерен, спіронолактон, еплеренон, які підвищують виділення натрію і можуть затримувати калій.

Осмотичні сечогінні засоби (маніт, сечовина), підвищуючи осмотичний тиск у каналцях, перешкоджають реабсорбції води.

Існує класифікація, яка враховує не тільки механізм, а й локалізацію дії сечогінних засобів.

За локалізацією та механізмом дії:

1. Засоби, що діють на рівні клітин ниркових каналців.

1.1. Засоби, що діють на рівні апікальної мембрани:

а) конкуренти за переносник натрію (тріамтерен, амilorид);

б) антагоністи альдостерону (спіронолактон еплеренон).

1.2. Засоби, що діють на рівні базальної мембрани:

а) інгібітори карбоангідрази (дікарб);

б) тіазидні діуретики (гідрохлортіазид, циклометіазид);

в) тіазидоподібні діуретики (індапамід, клопамід, хлорталідон);

г) петльові (фуросемід, торасемід, кислота етакринова, буфенокс).

2. Осмотичні сечогінні засоби (маніт, сечовина).

3. Засоби, які підвищують кровообіг нирок (еуфілін та ін.).

4. Лікарські рослини (хвощ польовий, листя мучниці, бруньки берези, листя ортосифону, ягоди суниць та ін.).

З клінічної точки зору практичне значення мають сила, швидкість початку і тривалість дії сечогінних засобів, відповідно до чого їх поділяють:

За силою дії:

1. Засоби сильної (потужної) дії – фуросемід (лазикс), торасемід, кислота етакринова (урегіт), клопамід (бринальдиск), осмотичні діуретики (маніт, сечовина).

2. Засоби середньої сили дії – тіазиди: гідрохлортіазид (гіпотіазид, циклометіазид), тіазидоподібні (хлорталідон, індапамід).

3. Засоби слабкої дії – спіронолактон (верошпірон, альдактон), еплеренон, тріамтерен, амilorид, ксантини (теофілін, еуфілін), препарати лікарських рослин (листя мучниці, листя ортосифону, березові бруньки та ін.).

За швидкістю настання сечогінної дії:

1. Швидкої (екстренної) дії (30-40 хв.) – фуросемід, торасемід, кислота етакринова, маніт, сечовина, тріамтерен.

2. Помірної швидкої дії (2-4 год) – дікарб, теофілін, еуфілін, амilorид, циклометіазид, клопамід, оксодолін.

3. Повільної дії (2-4 доби) – спіронолактон, еплеренон.

За тривалістю сечогінної дії:

1. Короткочасної дії (4-8 год.) – фуросемід, торасемід, кислота етакринова, маніт, сечовина.

2. Середньої тривалості дії (8-14 год.) – тріамтерен, амilorид, циклометіазид, гідрохлортіазид, бринальдикс, теофілін, еуфілін.

3. Тривалої дії (кілька діб) – хлорталідон, спіронолактон, еплеренон.

Засоби, що діють на рівні клітин ниркових каналців

До калійзберігаючих засобів, які порушують транспорт натрію через апікальну мембрану клітин стінки ниркових каналців, відносять тріамтерен, амilorид, спіронолактон, еплеренон. Вони діють на рівні дистального відділу нефрону.

Тріамтерен (птерофен) належить до похідних птеридину, подібного до фолієвої кислоти.

Фармакодинаміка. Тріамтерен зменшує надходження натрію з просвіту каналця всередину клітин, що зумовлено подібністю молекули препарату до гідратованого іону натрію, внаслідок чого він взаємодіє з білком-переносником. Завдяки такій конкуренції порушується транспорт натрію всередину клітини. Зменшення внутрішньоклітинного пулу натрію негативно позначається на активному транспорті його крізь базальну мембрану.

Особливістю дії тріамтерену є те, що він не впливає на екскрецію калію з сечею. Внаслідок цього концентрація калію в сироватці крові не зменшується, що дає змогу в разі потреби застосовувати тріамтерен разом з серцевими глікозидами. Тріамтерен суттєво не впливає на кислотно-основну рівновагу, в сечі дещо збільшується рН внаслідок зменшення екскреції H^+ і збільшення секреції HCO_3^- . При його застосуванні деякою мірою посилюється виділення сечової кислоти, відбуваються певні порушення обміну фолієвої кислоти. Через подібність хімічної будови тріамтерену до фолієвої кислоти препарат здатний пригнічувати редуктазу, яка перетворює фолієву кислоту на фолієву. Останнє слід враховувати, призначаючи препарат вагітним і дітям раннього віку.

Препарат не має тривалої дії, існує в комплексі з тіазидним препаратом гідрохлортіазидом (тріампур композитум).

Показання. Комплексна терапія з іншими діуретиками для попередження гіпокаліємії.

Побічна дія. Гіперкаліємія, нудота, блювання, гіпотензія.

Амілорид – за дією і клінічним застосуванням близький до тріамтерену. Як калійзберігаючий препарат використовують самостійно і в комбінації з іншими засобами (модуретик). На відміну від тріамтерену діє до 24 годин, його приймають 1 раз на добу.

Спіронолактон (верошпірон, альдактон – γ -лактон пропіонової кислоти) за хімічною будовою подібний до мінералокортикоїду альдостерону.

Фармакодинаміка. Спіронолактон, як і тріамтерен, порушує надходження натрію всередину клітин стінки ниркових каналців. Однак механізм його дії дещо відрізняється. Він перешкоджає взаємодії альдостерону з ядерним хроматином, внаслідок чого блокується ДНК-залежний синтез інформаційної РНК, яка, надходячи в рибосоми, забезпечувала б синтез білків-переносників натрію. – пермеаз. Порушення реабсорбції натрію зумовлює підвищене його виділення з організму. Внаслідок цього спіронолактон називають антагоністом альдостерону, оскільки його дія виявляється завдяки блокуванню дії цього гормону.

Показання: Артеріальна гіпертензія, препарат ефективний у випадках гіперальдостеронізму. Призначають спіронолактон при набряках, що пов'язані з надмірною продукцією мінералокортикоїдів, артеріальній гіпертензії, в сполученні з діуретиками, які викликають гіпокаліємію.

Побічна дія. Нудота, блювання, діарея, імпотенція, гінекомастія, порушення менструального циклу, гіперкаліємія.

Еплеренон (іспра) подібний спіронолактону за фармакодинамікою, показаннями, побічною дією, але більш ефективний.

До засобів, які порушують транспорт натрію на рівні базальної мембрани, клітин стінки ниркових каналців, належать: інгібітори карбоангідрази (діакарб); тіазидні діуретики (гідрохлортіазид, циклометіазид); тіазидоподібні (клопамід, хлорталідон, індапамід); петльові (кислота етакринова, фуросемід, торасемід, буфенокс).

До інгібіторів карбоангідрази належить **діакарб** (фонурит, ацетазоламід, діамокс), який є похідним сульфанілової кислоти.

Фармакодинаміка. У функції нирок важливу роль відіграє фермент карбоангідраза. У клітинах ниркових каналців під її впливом з води і вуглекислого газу утворюється вугільна кислота, яка дисоціює на H^+ і HCO_3^- . При блокуванні карбоангідрази ці процеси

порушуються. Зменшується обмін H^+ на Na^+ , що перешкоджає його транспорту всередину клітини. Замість H^+ з клітин починає виходити K^+ , а H^+ затримується. Це призводить до зменшення реабсорбції Na^+ і підвищеного виділення його і води з організму. Поряд з цим збільшуються втрати K^+ і затримуються в організмі іони водню, що призводить до розвитку гіпокаліємії та ацидозу.

Показання. Діакарб застосовують не як сечогінний засіб, а при глаукомі: секреція внутрішньоочної рідини відбувається за участю карбоангідази, пригнічення її у війчастому тілі зменшує секрецію рідини і поліпшує її відтік. У зв'язку з тим, що карбоангідаза бере також участь в утворенні цереброспінальної рідини, діакарб іноді застосовують для зниження внутрішньочерепного тиску.

Побічна дія: гіпокаліємія.

Тіазиди

До цієї групи належать гідрохлортіазид, циклометіазид.

Гідрохлортіазид (дихлотіазид, гіпотіазид, нефрикс). До структури препарату, як і до діакарбу, входить сульфонамідна група.

Циклометіазид (циклопентіазид, навідрекс) діє триваліше.

Фармакодинаміка. Тіазидні діуретики на відміну від діакарбу, виділяються не тільки завдяки частковому зв'язуванню карбоангідази, а й за рахунок пригнічення активності $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ ази, сукцинатдегідрогенази, ферментів окислення неестерифікованих жирних кислот тощо. Внаслідок цього порушується забезпечення енергією натрієвого насоса і зменшується реабсорбція Na^+ , що зумовлює збільшення натрійурезу і діурезу. Одночасно підвищується виділення калію і хлоридів, а також деякою мірою гідроген карбонатів та йонів магнію, затримують кальцій, можлива безпосередня взаємодія з натрієвими і хлорними каналами. Тіазиди у звичайних дозах не викликають суттєвих порушень кислотно-основної рівноваги. Їх можна застосовувати у випадку як ацидозу, так і алкалозу.

Виділення з організму натрію і води зумовлює зменшення об'єму крові, тому тіазиди призначають хворим на гіпертонічну хворобу. Вміст натрію і води в стінці судин зменшується, внаслідок чого, з одного боку, вона стає тоншою і збільшується просвіт судин, а з другого – зменшується чутливість адренорецепторів судин до катехоламінів, що також сприяє розширенню судин.

При нецукровому діабеті тіазиди виявляють парадоксальний ефект – значно знижують діурез. Вважають, що це відбувається внаслідок пригнічення центру спраги як безпосередньо, так і завдяки зниженню осмолярності сироватки крові за рахунок надмірного виділення з організму натрію. Крім того, тіазиди здатні пригнічувати активність фосфодіестерази у клітинах ниркових каналців, що призводить до накопичення цАМФ. Вазопресин за рахунок впливу на аденілатциклазу також збільшує вміст цАМФ, що підвищує проникність стінки для води, сприяючи її реабсорбції. Можливе підвищення чутливості до вазопресину його рецепторів при нецукровому діабеті.

Побічна дія. У високих дозах тіазиди здатні викликати гіпохлоремічний алкалоз.

До петльових діуретиків належать *фуросемід, кислота етакринова, торасемід, буфенокс*, які безпосередньо і внаслідок погіршення енергопостачання $\text{K}^+ - \text{Na}^+ - \text{ATP}$ ази, блокади натрієвих і хлорних каналів в товстому сегменті висхідної петлі Генле.

Фармакодинаміка. Кислота етакринова діє повільніше і триваліше фуросеміду. Кислота етакринова блокує активність ферментів, які беруть участь в утворенні енергії окисного фосфорилування і гліколізу. У зв'язку з цим енергетичне забезпечення відповідних насосів погіршується, особливо того, який забезпечує реабсорбцію Na^+ і Cl^- . Кислота етакринова, впливаючи на базальну мембрану клітин стінки каналців, перешкоджає подальшому перенесенню Na^+ безпосередньо зв'язуючись з натрієвими і хлорними каналами. За рахунок зниження мембранної проникності для Na^+ потреба в енергії для реабсорбції Na^+ підвищується. Кислота етакринова зменшує чутливість нирок до вазопресину, не блокує карбоангідазу, за тривалого застосування може знижувати артеріальний тиск. Препарат збільшує виведення з організму хлоридів, бромідів, йодидів

тощо, а тому діє при отруєнні цими речовинами.

Побічна дія. Гіпокаліємія, слабкість, запаморочення, гіпохлоремічний алкалоз, диспепсичні явища, дизартрія, біль у ділянці стравоходу і товстої кишки. Після внутрішньовенного введення – розвиток флебіту, порушення серцевого ритму.

Похідні кислоти антранілової

До цієї групи належать найактивніші з усіх застосовуваних сечогінних засобів – фуросемід, буфенокс та ін., котрі відносять разом з кислотою етакриновою до петльових сечогінних засобів.

Фуросемід (лазикс, фурантрил) і деякі інші препарати цієї групи, містить у своїй молекулі сульфонамідну групу.

Фармакодинаміка. Дія фуросеміду пов'язана з безпосереднім пригніченням транспорту Na^+ та Cl^- – внаслідок взаємодії з натрієвими та хлорними каналами. Він знижує активність гексокінази, малеат- і сукцинатдегідрогенази, а також $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPази}$, внаслідок чого енергетичне забезпечення натрієвого насоса стає недостатнім. Фуросемід має вплив на рівень простагландинів та кінінів, що зумовлює судинорозширювальну дію, поліпшення геодинаміки нирок, прискорює і посилює натрійуретичний ефект препарату. Препарат знижує чутливість стінок судин до катехоламінів.

Показання. Набряковий синдром різного генезу, в тому числі при хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, портальній гіпертензії. Призначають для дегідратаційної терапії у випадках набряку мозку і легень, при гіпертонічній хворобі в поєднанні з антигіпертензивними засобами, при серцевій недостатності, отруєннях, цирозі печінки з портальною гіпертензією.

Побічна дія. Різка зменшення об'єму крові та позаклітинної рідини, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, метаболічний алкалоз. Внаслідок зменшення секреції сечової кислоти може загострюватись подагра. Спрага, гіперглікемія інтерстиціальний нефрит. Після введення препарату у вену у великих дозах може спостерігатися ототоксичний ефект. Нудота, діарея, гіперглікемія, запаморочення.

Торасемід (трифис) за активністю дорівнює фуросеміду, менше екскретує калій.

Буфенокс (буметанід) має риси не тільки петльових, але і тіазидних діуретиків.

Фармакодинаміка. Буфенокс за дією нагадує фуросемід. Головною відмінністю препарату є його швидша, сильніша і коротша дія. Меншою мірою, ніж фуросемід, збільшує ниркову екскрецію K^+ , менше блокує карбоангідразу, ніж тіазидні діуретики.

Побічна дія: подібна до фуросеміду у випадках тривалого застосування, крім того може з'явитися біль у м'язах.

Тіазидоподібні діуретики *клопамід*, *індапамід*, *хлорталідон* впливають як на дистальний, так і на проксимальний сегмент каналців. Вони менше порушують вуглеводний і ліпідний обмін, більшість діє тривало, крім клопаміду. Клопамід і хлорталідон входять до складу комбінованих, антигіпертензивних засобів. Так клопамід є у складі норматиску, норматенсу, хлорталідон – у складі тенорету, тенорику.

Хлорталідон (оксодолін, гіротон) має найбільшу (до 48-72 год.) тривалість дії з тіазидоподібних діуретиків.

Індапамід (індопрес, арифон), незважаючи на виражену діуретичну дію головним чином призначають як антигіпертензивний засіб завдяки пригнічуючому впливу на транспорт кальцію та стимуляції синтезу простагландину E_2 , що має, діуретичну і гіпотензивну дію. Він не має негативного впливу на обмін ліпідів і вуглеводів.

Клопамід (бринальдикс) за будовою і фармакологічними властивостями близький до фуросеміду.

Діуретичний і антигіпертензивний ефект розвивається повільніше. Він також підвищує венозний тонус, його призначають хворим, у яких розвивається, ортостатична гіпотензія.

Осмотичні діуретики

До осмотичних діуретиків належить *маніт та сечовина*.

Фармакодинаміка. Фільтруючись у клубочках, осмотичні діуретики надходять до проксимальних каналців, реабсорбція води з натрієм порушується, оскільки воду утримують осмотичні діуретики. Викликається гіпернатріємія з підвищенням осмолярності сироватки крові, осмотичного тиску, що сприяє переходу рідини з інтерстицію та клітин у кров і збільшенню її об'єму. Спостерігається подразнення об'ємних рецепторів (волюморекцепторів), що стимулює надходження у кров натрійуретичного гормону, який збільшує натрійурез. Екскреція натрію при застосуванні осмотичних діуретиків збільшується меншою мірою, ніж екскреція води, що зумовлює виділення сечі гіпотонічної відносно сироватки крові.

Показання. Використовують для дегідратації при набряку мозку, легень, підвищенні внутрішньочерепного тиску, глаукомі, для форсованого діурезу, для профілактики гострої недостатності нирок: збільшуючи об'єм крові, вони зменшують онкотичний тиск сироватки крові і деякою мірою збільшують клубочкову фільтрацію, пригнічують реабсорбцію, збільшує діурез. Призначають при отруєннях.

Побічна дія. Порушення водно-сольового обміну, гіпонатріємію, гіперазотемію, особливо у хворих з недостатністю нирок, печінки, кровообігу. У зв'язку з тим, що сечовина частково реабсорбується (50%) і здатна проникати всередину клітин, при набряку мозку вона може викликати повторну гідратацію клітин (при попаданні під шкіру некроз)

Засоби, що підвищують кровообіг нирок

До цієї групи належать похідні пурину – диметилксантини (*еуфілін, теобромін, теофілін* та ін.) .

Підвищення діурезу, яке виникає під впливом диметилксантинів, зумовлене підвищенням кровообігу нирок, підвищується клубочкова фільтрація. Однак основною причиною збільшення діурезу є посилення ниркового кровотоку, головним чином у мозковій речовині нирок, вплив на пуринові (аденозинові) рецептори, пригнічення активності фосфодіестерази. Теофілін підвищує вміст простагландину E2 у клітинах мозкової речовини нирок, що сприяє підвищенню діурезу.

Диметилксантини є слабкими діуретиками, тому їх *застосовують* тільки при хронічних захворюваннях у похилому віці та при незначних набряках.

Лікарські рослини

Незважаючи на слабшу дію лікарських рослин, зокрема незначну їх токсичність, можливе застосування рослинних препаратів тривалий час без вираженої побічної дії. *Листя мучниці* (fol. Uvae ursi) – містять флавоноїди, а також глікозид арбутин, що підвищують діурез. *Трава хвоща польового* (Herba Eguiseti) – містить велику кількість розчинної у воді силікатної кислоти, флавоноїди, алкалоїди та інші речовини. Відвару із трави хвоща польового властива сечогінна, дезинфікуюча і протизапальна дія. *Листя ортосифона* (нирковий чай – fol. Orthosiphonis) – містять глікозиди, сапоніни, алкалоїди та ін. Мають слабку сечогінну і протизапальну дію, широко застосовують при захворюваннях нирок і сечових шляхів, використовують у вигляді настою. Побічна дія не виявлена. *Листя брусниці* (fol. Vitisidaea) – містить флавоноїди, глікозиди, у тому числі арбутин, органічні кислоти та ін. Найчастіше застосовують у вигляді відвару. Для листків брусниці характерна слабка сечогінна, антисептична і протизапальна дія. Не рекомендують застосовувати при запальних захворюваннях нирок: викликає подразнення паренхіми.

Блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Каптоприл. Інші патентовані назви: капотен, алкадил, алопресин, ацетен, катопил, каприл, каптолан, лоцирин, лоприл, проперил, тензіомін. Таблетки по 12,5, 25, 50 та 100 мг, а також у вигляді фіксованого комплексного препарату капозид - капотену 25 мг з гідрохлортіазидом по 15 або 25 мг; або капотену 50 мг з гідрохлортіазидом по 15 та 25 мг.

Каптоприл є еталонним препаратом інгібіторів ферменту, який конвертує ангіотензин. Його першим з цієї групи сили застосовувати у якості антигіпертензивного засобу і для лічення больних з серцевою недостатністю. Каптоприл гальмує конверсію (перетворення) ангіотензину I на потужний вазоконстриктор ангіотензин II. Вираженість

гіпотензивного ефекту при прийманні перших доз препарату залежить від початкових показників (до лікування) активності реніну у плазмі та рівня ангіотензину II в плазмі. Однак при тривалому прийманні каптоприлу відзначається слабкий зв'язок між гіпотензивним ефектом і цими показниками у початковому сині. Отже, початковий рівень каптоприлу має велике прогностичне значення по відношенню до гіпотензивного ефекту цього препарату.

Під впливом каптоприлу зменшується секреція альдостерону в плазмі крові. Це сприяє збільшенню натрійурезу й запобігає затримці натрію при зниженні артеріального тиску. Препарат перешкоджує руйнуванню кінінів, котрі є прямими вазодилататорами. Зокрема, кініни контролюють судинний тонус й кровообіг у ниркових судинах. Дилатація ниркових судин сприяє підвищенню натрійурезу. Крім того, каптоприл зменшує інактивацію вазодилатуючого пептидного гормону брадікініну. Препарат має також кардіопротективну дію. Зокрема, у больних, які перенесли гострий інфаркт міокарда й було порушення функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка 40% й менше), каптоприл у дозі 50 мг 3 рази на день при прийманні протягом двох років й більше приводить до достовірного зниження смертності й частоти розвитку серцевої недостатності, яка має клінічне значення, а також повторних інфарктів.

При тривалому застосуванні препарату можлива регресія гіпертрофії міокарда лівого шлуночка не тільки внаслідок гіпотензивного ефекту, але і в результаті прямої дії на міокард, тому що ангіотензин II (циркулюючий й місцевий у міокарді), очевидно, має міогенну дію. Регресія гіпертрофії лівого шлуночка в результаті дії каптоприлу створює умови для припинення активності шлуночкових фокусів збудження.

Цим і пояснюється антиаритмічна дія препарату. Каптоприл також зменшує дилатацію лівого шлуночка, має позитивний гемодинамічний ефект (зменшення перед- та післянавантаження) у сині спокою і при фізичному навантаженні.

Лікування каптоприлом звичайно розпочинають з дози 12,5 мг 2 рази на день; при необхідності добову дозу поступово збільшують до 75-300 мг, яку розподіляють на 3 приймання. У хворих з м'якою й помірною артеріальною гіпертензією достатній позитивний результат може бути досягнутий при тривалій терапії каптоприлом у разовій дозі 50 мг один раз, але частіше – 2 рази на добу. При гіпертонічному кризі, особливо в осіб похилого віку, може виявитися Ефективним є сублінгвальне приймання 50 мг препарату. При реноваскулярній гіпертонії (не можна призначати при значному двосторонньому стенозі ниркових артерій), коли необхідна постійна терапія діуретиками, додавати каптоприл слід, починаючи з першої дози 6,25 мг, а потім обережно підбираючи ефективну добову дозу.

Показання до призначення препарату. Каптоприл призначають для лікування артеріальної гіпертензії, у тому числі при гіпертонічній хворобі й реноваскулярній гіпертонії (однак тільки при односторонньому, але не двосторонньому стенозі ниркової артерії й при наявності обох нирок). Крім того, каптоприл застосовують при лікуванні серцевої недостатності. Препарат включають у комплекс терапії аритмій разом з антиаритмічними засобами у хворих з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю. Особливо Ефективна така терапія при шлуночкової екстрасистолічній аритмії.

Протипоказання для призначення каптоприлу. Гіперчутливість, у тому числі вказівка в анамнезі на ангіоневротичні набряки; тяжкий аортальний стеноз (небезпечність зниження перфузії коронарних артерій з розвитком ішемії міокарда); гіпотонія (небезпечність її збільшення); вагітність (токсичність для матері і плода, можливість розвитку гіпотонії у плода). Обережно слід призначати каптоприл у хворих з реноваскулярною гіпертонією (зі стенозом ниркової артерії), тому що при цьому може бути високий ризик розвитку гіпотонії. Не рекомендується застосовувати препарат при лактації (попадання препарату у грудне молоко з розвитком побічних ефектів у новонароджених дітей).

Еналаприл. Інші патентовані назви: едніп, енам, енвас, енап, енапрен, енаприл, ренітек, ренітил, ревіген, дайнеф, лотриал, нопрілен, олівін, ксанеф, прес, вазотек. Являє собою перший інгібітор ферменту, який конвертує ангіотензин. Хімічна будова: відрізняється від каптоприлу відсутністю у молекулі сульфгідрильної групи. Препарат має пролонгований ефект. Випускається у таблетках по 2,5, 5, 10 та 20 мг; у розчині для в/в введення - вазотек (vasotec IV), який містить 1,25 мг/мл енаприлату (але не еналаприлу); а також для приймання всередину комбіновані препарати вазоретик, енап Х, які містять 10 мг еналаприлу малеату та 25 мг гідрохлортіазиду.

Еналаприл має такі механізми дії:

- 1) гальмування конверсії (перетворення) циркулюючого ангіотензину I у потужний вазоконстриктор ангіотензин II;
- 2) гальмування ренін-ангіотензинової системи в тканинах і судинній стінці;
- 3) зменшення звільнення норадреналіну із закінчень нейронів;
- 4) зменшення секреції альдостерону в зв'язку зі зниженням рівня ангіотензину II, що призводить до натрійурезу;
- 5) специфічна дилатація ниркових судин, яка сприяє підвищенню натрійурезу;
- 6) збільшення утворення вазодилатуючого пептидного гормону брадікініну завдяки зменшенню його інактивації руйнування.

Препарат знижує перед- та післянавантаження внаслідок дилатуючого ефекту на артеріоли, дрібні артерії та призводить до деякого підвищення венозного об'єму, не спричинюючи при цьому рефлекторної тахікардії. Хвилинний об'єм залишається незмінним або злегка підвищується у хворих з артеріальною гіпертензією при нормальній функції серця, але у хворих з серцевою недостатністю він суттєво підвищується; при цьому частота серцевих скорочень знижується. Еналаприл зменшує опірність ниркових судин й нирковий кровотік. Він не змінює нормальної швидкості клубочкової фільтрації, злегка збільшує її в хворих з початковою клубочковою фільтрацією менше 80 мл/хв. Еналаприл спричиняє натрійуретичний ефект і збільшує екскрецію сечової кислоти, спричинюючи невелику затримку в організмі калію.

Зниження опірності ниркових артерій та дилатація еферентних артеріол у хворих з нирковою недостатністю й з ураженням нирок при цукровому діабеті призводить до затримки прогресування ушкоджених нефронів, які збереглися. У хворих з артеріальною гіпертензією під впливом препарату можлива регресія гіпертрофії міокарда лівого шлуночка не тільки в результаті гіпотензивного ефекту, але і прямої дії на міокард, тому що ангіотензин II (циркулюючий та місцевий у міокарді), очевидно, має міогенну дію. Крім того, очевидно, еналаприл сприятливо впливає на розтяжність артеріальної стінки й фактори росту, а також запобігає або зменшує реактивний навколосудинний і інтерстиціальний ріст, а також загибель міоцитів міокарда. При тривалому прийманні еналаприлу відбувається регресія гіпертрофії шлуночка. Препарат знижує перед- та післянавантаження внаслідок дилатуючого ефекту на артеріоли, дрібні артерії та призводить до деякого підвищення венозного об'єму, не спричинюючи при цьому рефлекторної тахікардії. Хвилинний об'єм залишається незмінним або злегка підвищується у хворих з артеріальною гіпертензією при нормальній функції серця, але у хворих з серцевою недостатністю він суттєво підвищується; при цьому частота серцевих скорочень знижується. Еналаприл зменшує опірність ниркових судин й нирковий кровотік. Він не змінює нормальної швидкості клубочкової фільтрації, злегка збільшує її в хворих з початковою менше 80 мл/хв. Еналаприл спричиняє натрійуретичний ефект і збільшує екскрецію сечової кислоти, спричинюючи невелику затримку в організмі калію.

Зниження опірності ниркових артерій та дилатація еферентних артеріол у хворих з нирковою недостатністю й з ураженням нирок при цукровому діабеті призводить до затримки прогресування ушкоджених нефронів, які збереглися.

У хворих з артеріальною гіпертензією під впливом препарату можлива регресія

гіпертрофії міокарда лівого шлуночка не тільки в результаті гіпотензивного ефекту, але і прямої дії на міокард, тому що ангіотензин II (циркулюючий та місцевий у міокарді), очевидно, має міогенну дію. Крім того, очевидно, еналаприл сприятливо впливає на розтяжність артеріальної стінки й фактори росту, а також запобігає або зменшує реактивний навколосудинний і інтерстиціальний ріст, а також загибель міоцитів міокарда. Регресія гіпертрофії лівого шлуночка під впливом препарату сприяє припиненню активності ектопічних фокусів збудження, обумовлюючи тим самим антиаритмічну дію еналаприлу. Крім того, це призводить до збільшення коронарного резерву.

При серцевій недостатності поряд з позитивним гемодинамічним ефектом збільшення перед- та післянавантаження у сині спокою і при фізичному навантаженні еналаприл зменшує величину дилатації лівого шлуночка та спричиняє антиаритмічний ефект (зменшення частоти і тяжкості шлуночкових тахіаритмій).

Застосування еналаприлу. Початкова доза еналаприлу складає 5 мг/добу для приймання всередину один раз на день; підтримуюча доза - 10-20 мг/добу; максимальна доза - 40 мг/добу за одне або два приймання. У хворих похилого віку, а також при нирковій недостатності початкова доза повинна бути знижена до 5-10 мг/добу. Внутрішньовенно інфузію еналаприлату розпочинають з початкової дози 0,625 мг (0,5 мл стандартного розчину). У хворих слід ретельно контролювати протягом 1 години рівень артеріального тиску через небезпечність розвитку гіпотонії. При необхідності інфузію можна повторити через 1 годину в тій самій дозі 0,625 мг, а потім по показанням продовжити по 1,25 мг з інтервалом 6 годин ще 4 рази.

Еналаприл призначають при артеріальній гіпертензії, у тому числі при гіпертонічній хворобі й реноваскулярній гіпертонії (однак тільки при односторонньому, але не двосторонньому стенозі ниркової артерії й при наявності обох нирок). Препарат також застосовують для лікування серцевої недостатності. Еналаприл включається в комплекс терапії разом з антиаритмічними засобами для профілактики і лікування аритмій, особливо шлуночкових, у хворих з артеріальною гіпертензією й серцевою недостатністю.

Протипоказання до призначення еналаприлу. Гіперчутливість, в тому числі вказування в анамнезі на ангіоневротичні набряки; тяжкий аортальний стеноз (небезпечність зниження перфузії коронарних артерій з розвитком ішемії міокарда); гіпотонія (небезпечність її збільшення); вагітність (токсичність для матері й плода, можливий розвиток гіпотонії у плода); лактація (попадання препарату у грудне молоко з розвитком побічних ефектів у новонароджених дітей).

Лізиноприл. За структурою лізінаприл і фармакологічними властивостями близький до еналаприлу. Застосовується в таблетках по 25, 50 та 100 мг.

Матеріали для самоконтролю

А. Тести для самоконтролю

1. Перелікувати петльові діуретики:

- а) діакарб
- б) дихлотіазид
- в) клопамід
- г) фуросемід
- д) буметанід.

2. Перелікувати тіазидні діуретики:

- а) діакарб
- б) дихлотіазид
- в) клопамід
- г) фуросемід
- д) циклометіазид.

3. Перелікувати препарати з групи тіазидних та тіазидоподібних:

- а) діакарб
- б) дихлотіазид
- в) клопамід
- г) фуросемід
- д) хлорталідон.

4. Перелікувати препарати з групи калійзберігаючих діуретиків:

- а) тріамтерен
- б) дихлотіазид
- в) спіронолактон
- г) фуросемід
- д) амilorид.

5. Перелікувати ртутні діуретики:

- а) діакарб
- б) дихлотіазид
- в) промеран
- г) фуросемід
- д) новуріг
- ж) меркузал.

6. Назвати препарати з групи осмотичних діуретиків:

- а) діакарб
- б) дихлотіазид
- в) сечовина
- г) фуросемід
- д) маніт.

7. Вибрати препарат із групи інгібіторів карбоангідази:

- а) діакарб
- б) дихлотіазид
- в) клопамід
- г) фуросемід
- д) маніт.

8. Назвати кислотоутворюючий діуретик:

- а) діакарб
- б) дихлотіазид
- в) амонію хлорид
- г) фуросемід
- д) маніт.

9. Назвати препарат(похідний ксантину) , який сприяє збільшенню клубочкової фільтрації:

- а) діакарб
- б) дихлотіазид
- в) еуфілін
- г) фуросемід
- д) маніт.

10. Охарактеризуйте з чим зв'язаний діуретичний ефект фуросеміду:

- а) пригніченням карбоангідази та зменшенням виділення іонів водню в просвіток каналців, що призводить до зменшення реасорбції натрію
- б) пригніченням реасорбції натрію та хлору переважно на рівні петлі Генле
- в) блокада транспорту натрію та його енергетичного забезпечення в висхідному відділі петлі Генле
- г) конкурентним антагонізмом відносно альдостерону, що сприяє виведенню з організму води та натрію, затриманню калію та сечовини.

11. Охарактеризуйте з чим зв'язаний діуретичний ефект дихлотіазиду:

- а) пригніченням карбоангідрази та зменшенням виділення іонів водню в просвіток каналців, що призводить до зменшення реабсорбції натрію
- б) пригнічення реабсорбції натрію та хлору переважно на рівні петлі Генле
- в) блокада транспорту натрію та його енергетичного забезпечення в висхідному відділі петлі Генле
- г) конкурентним антагонізмом відносно альдостерону, що сприяє виведенню з організму води та натрію, затриманню калію та сечовини.

12. Охарактеризуйте з чим зв'язаний діуретичний ефект діакарбу:

- а) пригніченням карбоангідрази та зменшенням виділення іонів водню в просвіток каналців, що призводить до зменшення реабсорбції натрію
- б) пригніченням реабсорбції натрію та хлору переважно на рівні петлі Генле
- в) блокадою транспорту натрію та його енергетичного забезпечення в висхідному відділі петлі Генле
- г) конкурентним антагонізмом відносно альдостерону, що сприяє виведенню з організму води та натрію, затриманню калію та сечовини.

13. Охарактеризуйте з чим зв'язаний діуретичний ефект верошпірону:

- а) пригнічення карбоангідрази та зменшення виділення іонів водню в просвіток каналців, що призводить до зменшення реабсорбції натрію
- б) пригнічення реабсорбції натрію та хлору переважно на рівні петлі Генле
- в) блокада транспорту натрію та його енергетичного забезпечення в висхідному відділі петлі Генле
- г) конкурентним антагонізмом відносно альдостерону, що сприяє виведенню з організму води та натрію, затриманню калію та сечовини.

14. Назвати побічні ефекти ртутних діуретиків.

15. Перелікуйте протипоказання до застосування діакарбу:

- а) діабет
- б) ацидоз
- в) алкалоз
- г) уремія.

16. Виберіть протипоказання до застосування спіронолактону:

- а) гіпокаліємія
- б) ацидоз
- в) порушення предсердно-шлуночкової провідності
- г) уремія
- д) гіперкаліємія.

17. Виберіть протипоказання до застосування еуфіліну:

- а) гіпокаліємія
- б) ацидоз
- в) пароксизмальна тахікардія
- г) артеріальна гіпотензія
- д) гіперкаліємія.

18. Виберіть показання до застосування маніту:

- а) гіпокаліємія
- б) тяжка недостатність кровообігу
- в) гостра ниркова або печінкова-ниркова недостатності зі збереженням фільтраційної здатності
- д) застійна глаукома
- ж) для зменшення набряку мозку.

19. Виберіть протипоказання до застосування маніту:

- а) гіпокаліємія
- б) тяжка недостатність кровообігу
- в) гостра ниркова або печінкова-ниркова недостатності зі збереженням

фільтраційної здатності

д) порушення видільної функції нирок .

20. Вибіріть побічні ефекти маніту:

- а) спрага
- б) галюцинації
- в) підвищення артеріального тиску
- г) зниження артеріального тиску
- д) сухість у роті.

21. Вибіріть показання до застосування фуросеміду:

- а) гіпертонічний криз
- б) хронічна недостатність кровообігу
- в) ускладнена форма гіпертонічної хвороби
- г) гіпокаліємія
- д) набряки різного походження
- ж) для зменшення набряків легень та мозку
- з) отруєння.

22. Вибіріть протипоказання до застосування фуросеміду:

- а) гіпертонічний криз
- б) хронічна недостатність кровообігу
- в) гіповолемія
- г) гіпокаліємія
- д) перші місяці вагітності.

23. Вибіріть побічні ефекти фуросеміду:

- а) гіпокаліємія
- б) гіперкаліємія
- в) гіперкальціємія
- г) гіповолемія
- д) гіпохлоремічний алкалоз.

24. Вибіріть побічні ефекти дихлотіазиду:

- а) гіпокаліємія
- б) гіперкаліємія
- в) гіперкальціємія
- г) гіповолемія
- д) гіпохлоремічний алкалоз.

25. Назвіть показання до застосування дихлотіазиду:

- а) захворювання нирок
- б) нецукровий діабет
- в) набряки при хронічній недостатності кровообігу:
- г) гіпертогічна хвороба
- д) глаукома
- ж) цироз печінки.

26. Назвіть протипоказання до застосування дихлотіазиду:

- а) тяжка печінкова недостатність
- б) ниркова недостатність
- в) подагра
- г) декомпенсований цукровий діабет
- д) гіпертонія.

27. Вибіріть показання до застосування діакарбу:

- а) гіпокаліємія
- б) ацидоз
- в) алкалоз
- г) глаукома

- д) набряк мозку
- ж) запобігання творення конкрементів при цистинурії.

28. Назвіть побічні явища діакарбу:

- а) гіпокаліємія
- б) ацидоз
- в) сонливість, порушення орієнтування
- г) гіперкаліємія
- д) алкалоз.

29. Назвіть побічні ефекти спіронолактону:

- а) сонливість
- б) гіперкаліємія
- в) збудження
- г) гінекомастія
- д) гіпонатріємія
- ж) гіпокаліємія.

30. Показання до застосування спіронолактону:

- а) гіпокаліємія, визвана іншими діуретиками
- б) гіперкаліємія, визвана іншими діуретиками
- в) лікування артеріальної гіпертензії в поєднанні з тіазидами
- г) неважкі набряки серцево-судинного походження
- д) набряк мозку.

31. Які критерії визначають вибір того чи іншого діуретика?

- а) виразність набряку
- б) ступінь розладів циркуляції
- в) довжиною дії препаратів
- г) побічними ефектами препаратів
- д) станом кислотно-лужної рівноваги організму
- ж) наявністю супутньої патології організму.

32. Які заходи доцільно використовувати з метою зменшення тяжких порушень обміну електролітів?

- а) раціональне дозування
- б) переривчасте застосування діуретиків.

В. Задачі для самоконтролю.

Задача № 1

Хворий М., 62 роки. Діагноз: ревматизм, неактивна фаза, мігральна вада. шлуночкова екстрасистолія 10-12 ударів за хвилину. Хронічна недостатність кровообігу II б ст.

Призначене лікування: серцеві глікозиди, сечогінні, метаболічні засоби. Ознаки недостатності кровообігу зменшилися, але зберігається шлуночкова екстрасистолія. Які антиаритмічні препарати потрібно додати до лікування?

Еталон відповідей – слід відмінити серцеві глікозиди, необхідно призначити болюсне в/в введення 2% розчину лідокаїну у разовій дозі 1/5 мг/кг.

Задача № 2

У хворого на фоні лікування комбінованою терапією дигітоксеном і діуретиками з'явилася бігемінія, м'язова слабкість. Що стало причиною цього? Заходи невідкладної допомоги?

Еталон відповідей. Причиною розвитку бігемії є тривала терапія дигітоксеном, який має позитивний батмотропний ефект. Крім того, приймання діуретиків викликає

розвиток гіпокаліємії, що також сприяє розвитку порушень ритму серця. Застосовують унітіол, Na₂ЕДТА, специфічний дигіталісний антидот.

Задача №3

Хворий До., 53 років, діагноз: ІБС; Атеросклеротичний міокардіосклероз з порушенням ритму у формі пароксизмальної атріовентрикулярної тахікардії, ХНК І ст. На ЕКГ реєструється синдром перезбудження лівого шлуночку (поява дельта хвилі перед шлуночковим комплексом, розповсюдження комплексу QRS). Що з трьох препаратів потрібно вибрати для купірування даного типу аритмій: верапаміл, аміодарон (кордарон), корглікон?

Еталони відповідей. Для купірування пароксизмальної атріовентрикулярної тахікардії у хворих з синдромом предвозбудження желудочков препаратом вибора является кордарон.

Задача № 4

Хворий А., 58 років. Діагноз: ІБС, постінфарктний кардіосклероз ХНК ІІБ ст. Шлуночкова екстрасистолія. Призначений препарат дізопірамід (ритмілен) в добовій дозі 800 міліграм. На другий день екстрасистолія повністю зникла, але з'явилися клінічні ознаки наростання недостатності кровообігу, нудота, гіпотонія. У чому причина побічних ефектів?

Еталон відповідей. Причиною цих побічних ефектів є наявність у дизопіраміду (ритмілену) кардіодепресивного ефекту.

Задача № 5

Хворий В., 47 р. Діагноз: ІХС, Атеросклеротичний міокардіосклероз з порушенням ритму у формі частої і стабільної екстрасистолічної аритмії ХНК І ст. Для лікування аритмії призначений ритмілен (дізопірамід) по 100 міліграм 4 рази на день. Після тижня лікування ритміленом виникли сухість в роті і носі, затримка сечовипускання. Поясніть механізм розвитку даних побічних ефектів.

Еталон відповідей. Причиною цих побічних ефектів є наявність у дизопіраміду ваголігічної дії.

Література:

Основна:

1. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. Учебник для студентов педиатрических и лечебных факультетов медицинских высших уч. заведений. – СПб.: Фолиант, 1998. – 496 с.
2. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 2-е. – Вінниця: Нова Книга, 2016. – 784 с.
3. Бобирьов В.М., Петрова Т.А., Островська Г.Ю. Внутрішні хвороби (Фармакотерапія больового синдрому). – Полтава: Верстка, 2003. – 240 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. пер. и доп. В 2-х томах. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 120 с.
5. Фармакологія. Підручник для студентів стоматологічних факультетів / Чекман І.С., Бобирьов В.М., Горчакова Н.О. та ін. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 480 с.
6. Побочное действие лекарств. Справочник / Под ред. Дроговоз С.М. – Харьков: СИМ, 2010. – 480 с.

Додаткова:

1. Балткайс Я.Я., В.А Фатеев Взаимодействие лекарственных веществ – М.: Медицина, 1991. – 302 с.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей: 2-изд. испр. и доп. – М.: Универсум пабблишинг,

2000. – 539 с.

3. Вікторов О.П., Деяк С.І., Бази́ка О.Є., Кашуба О.В., Матвеєва О.В. Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків (погляд на проблему) / Український медичний часопис. – 2011. - №6(86). – С. 90-93.

4. Латогуз И.К., Малая Л.Т., Цыганенко А.Я. Клиническая фармакология: в 2-х томах. - Харьков "Основа", 1995. - 500 с.

5. Бертам Г., Катцунг В. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х томах. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2008. – Т.1. – 612 с.

6. Вікторов О.П., Дзяк С.І., Бази́ка О.Є. та др. Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків: погляд на проблему // Український медичний часопис. – 2011. – №6(86). – С. 90-93.

7. Козачок Н.Н., Селюк М.Н. Лидер века XXI в лечении болевого синдрома // Український медичний часопис. – 2010. – №3(77). – С. 55-58.

8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств: формулярная система / Под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. – М.: Эхо, 2009. – 896 с.

9. Щокіна К.Г. Порівняння антиальтернативної дії сучасних і перспективних препаратів із протизапальною дією // Клінічна фармація. – 2005. – Т.9, №4. – С. 48-51.

Інформаційні ресурси

1. Український Кардіологічний Журнал. – Режим доступу: <http://ukrcardio.org/>
2. Український Медичний Каталог (Ukrainian Medical Directory). – Режим доступу: <http://ukrmed.org.ua/>
3. Сайт ОАО Видавництва «Медицина». – Режим доступу: <http://www.medlit.ru/>
4. Вісник доказової медицини: - Режим доступу: <http://www.evidence-update.ru>
5. Ресурс по взаємодії лікарських засобів: - Режим доступу: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Методичну розробку склала

доц. Петрова Т.А.