

ГРАЦИВЕН GRACIVEN



Більше, ніж просто венотонік!

- УСУВАЄ СИМПТОМИ ТА НАСЛІДКИ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ
- УКРІПЛЮЄ СТІНКИ ВЕНОЗНИХ, АРТЕРІАЛЬНИХ, КАПІЛЯРНИХ ТА ЛІМФАТИЧНИХ СУДИН
- ПОЛІПШУЄ РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ
- ПОКРАЩУЄ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ КРОВІ ТА ЖИВЛЕННЯ ТКАНИН, В Т.Ч. У ДІЛЯНКАХ ПОРУШЕНОГО ВЕНОЗНОГО ТА/АБО ЛІМФАТИЧНОГО ВІДТОКУ
- ЗАПОБИГАЄ ПЕРЕДЧАСНОМУ СТАРІННЮ СУДИН
- МАЄ ПОТУЖНІ АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ

Склад ГРАЦИВЕН

01	ГІДРОСМІН (100 МГ/КАПС)	05	ЕКСТРАКТ БУРКУНУ ЛІКАРСЬКОГО (30 МГ/КАПС)
02	ГЕСПЕРИДИН (30 МГ/КАПС)	06	L-АРГІНІН (150 МГ/КАПС)
03	ЕКСТРАКТ КІНСЬКОГО КАШТАНУ (30 МГ/КАПС)	07	ВІТАМІН С ІСОМОРФНА КИСЛОТА, 40 МГ/КАПС
04	ЕКСТРАКТ ІГЛИЦІ КОЛЮЧОЇ (30 МГ/КАПС)		

Спосіб застосування ГРАЦИВЕН

	Активний курс	з лікувальною метою	по 2 капсули 2 рази на день	2-3 місяці
	Підтримуючий курс	з профілактичною метою або після завершення активного курсу	по 1 капсулі 2 рази на день	2-3 місяці

ГРАЦИВЕН вживають під час їжі, запиваючи 1/2 склянкою питної води.



ТОВ «Українська Фармацевтична Компанія»
02125, м. Київ, вул. Старосільська, 1 У
Тел.: (044) 503-08-40, www.ufk.kiev.ua
ТУ У 10.8-39214606-009:2020

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ



- Стандарти лікування
- Методичні рекомендації
- Лекції, огляди
- Клінічні дослідження
- Дистанційне навчання
- Офіційні сторінки, новини, коментарі

Головний редактор: Барна О. М.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зіменковський Б. С., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Кузнецова С. М., Лизогуб В. Г., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., Феценко Ю. І., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гіоргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 14.11.2023 р.

Адреса редакції та видавця: 03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45, тел. (044) 246-09-60, 246-09-61
e-mail: info@health-medix.com, www.lu-journal.com.ua

Віддруковано в ТОВ «Друкарня «Літера»: 04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

Начальник видавничого відділу: Корост Я.

Випусковий редактор: Мотрук Д.

Дизайн і верстка: ТОВ «Медікс Груп»

Розповсюдження: ТОВ «Медікс Груп»

© «ЛІКИ УКРАЇНИ», 2023

© ТОВ «МЕДІКС Груп», 2023



ISSN 1997-9894

«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 8 (274) 2023

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year

Chief editor: Barna O. M.



Editorial Council

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetutneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zimenkovskiy B. S., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Kuznetsova S. M., Lyzogub V. G., Mankovskiy B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Feschchenko Yu. I., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P. L. Shupik University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

Prepay index 40543

Founder and publisher: LLC «Medix Group»

Certificate of state registration of a legal entity KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 14.11.2023

Editorial office and publisher address: 03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv. Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61

E-mail: info@health-medix.com. www.lu-journal.com.ua

Published in LLC«Drukarnia«Litera» 04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material. Articles are published in the original language (Ukrainian, English). Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects. May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles, illustrations, advertisements or other materials without express written permission from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

Head of the publications department: Ya. Korost

Production editor: D. Motruk

Design and layout: LLC «Medix Group»

Distribution: LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2023

© LLC «MEDIX Group», 2023

KYIV, LLC «MEDIX Group», 2023

ЗМІСТ

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГЛІКЕМІЇ:
СТАНДАРТИ ДОПОМОГИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ – 20235

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

ТАХІКАРДІЇ З ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ QRS:
ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА НЕВІДКЛАДНА ТЕРАПІЯ
О. С. Сичов, Г. М. Солов'ян, Т. В. Міхалева,
Л. О. Андросова, С. В. Лизогуб11

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

МІСЦЕ СИСТЕМИ ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я У ПРОФІЛАКТИЦІ ХРОНІЧНИХ
НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРОВАНЬ
О. М. Барна, Л. С. Барна24

МОЖЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОГО
ЗАХИСТУ НЕЙРОНІВ І СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ
В УМОВАХ ПОЛІМОРБІДНОСТІ
С. Г. Бурчинський, М. А. Калініченко27

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

СИНДРОМ ЖОВТЯНИЦІ В ХІРУРГІ ТА ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ
І. М. Ячник, Н. П. Карпенко, О. В. Метленко, Р. В. Реhotун,
Є. Л. Маркін, Є. А. Лисенко32

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

ВЗАЄМОДІЯ КАРДІОЛОГІЧНИХ ЛІКІВ
ІЗ ПРЕПАРАТАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
КОМОРБІДНИХ СТАНІВ ТА ОНКОЛОГІЇ
О. Г. Почепцова, І. В. Кузнецов, О. В. Радченко40

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ46

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

ВООЗ ОПРИЛЮДНИЛА ПРИНЦИПИ
РЕГУЛЮВАННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ШТУЧНОГО
ІНТЕЛЕКТУ В МЕДИЧНІЙ ГАЛУЗІ48

ПРО ВИХІД УКРАЇНСЬКИХ ЛІКІВ
НА ЄВРОПЕЙСЬКИЙ РИНОК ОБГОВОРЕНО
З ПОСЛОМ ЄВРОПЕЙСЬКОГО СОЮЗУ В УКРАЇНІ48

СИНДРОМ «СУХОГО ОКА»: ОБИРАЄМО ДІЄВІ ЛІКИ49

ПРОФЕСІЙНІ ПОРАДИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТІВ НА ЩОДНЯ50

Contents

STANDARDS OF CARE

PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT
OF GLYCEMIA: DIABETES CARE STANDARDS - 20235

GUIDELINES

WIDE QRS COMPLEX TACHYCARDIA:
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND ACUTE TREATMENT
O. S. Sychov, A. M. Solovyan, T. V. Mikhaleva,
L. O. Androsova, S. V. Lyzogub11

LECTURES, REVIEWS

THE PLACE OF THE PUBLIC SYSTEM
HEALTH IN THE PREVENTION OF CHRONIC
NON-INFECTIOUS DISEASES
O. M. Barna, L. S. Barna24

POSSIBILITIES OF COMPLEX PHARMACOLOGY
PROTECTION OF NEURONS AND VESSELS
OF THE BRAIN IN CONDITIONS OF POLYMORBIDITY
S. G. Burchynskiy, M. A. Kalinichenko27

ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES

JAUNDICE SYNDROME IN SURGERY AND INTENSIVE CARE
I. M. Yachnyk, N. P. Karpenko, O. V. Metlenko, R. V. Rehotun,
E. L. Markin, E. A. Lysenko32

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

INTERACTION OF CARDIAC DRUGS WITH DRUGS
FOR THE TREATMENT OF COMORBID
CONDITIONS AND ONCOLOGY
O. H. Pocheptsova, I. V. Kuznetsov, O. V. Radchenko40

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL46

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

WHO HAS PUBLISHED THE PRINCIPLES
OF REGULATION ARTIFICIAL INTELLIGENCE
TECHNOLOGIES IN THE MEDICAL FIELD48

ПРО ВИХІД УКРАЇНСЬКИХ ЛІКІВ
НА ЄВРОПЕЙСЬКИЙ РИНОК ОБГОВОРЕНО
З ПОСЛОМ ЄВРОПЕЙСЬКОГО СОЮЗУ В УКРАЇНІ48

DRY EYE SYNDROME: CHOOSING EFFECTIVE DRUGS49

PROFESSIONAL ADVICE FOR PHARMACISTS FOR DAILY50

УДК 616.91:578.834.1

О. Г. ПОЧЕПЦОВА, І. В. КУЗНЕЦОВ, О. В. РАДЧЕНКО

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Взаємодія кардіологічних ліків із препаратами для лікування коморбідних станів та онкології

Резюме

Проблема взаємодії лікарських препаратів є причиною зниження ефективності лікування або виникнення небажаних ефектів. Лікарям слід чітко розуміти очікувані зміни у статусі хворих, що відбуваються під впливом призначення різних препаратів, які можуть взаємодіяти між собою, для своєчасного реагування та прогнозування подальших терапевтичних дій. Стаття призначена для сімейних лікарів, терапевтів, лікарів кардіологів, лікарів відділень невідкладної допомоги.

Ключові слова: поліпрагмазія, коморбідність, фармакокінетика, індуктори, інгібітори

Взаємодія лікарських засобів – це кількісна або якісна зміна їх ефектів за одночасного чи послідовного застосування двох і більше препаратів. Факторами ризику таких взаємодій є поліпрагмазія, коморбідність та літній вік.

Згадується висловлювання І. Edvards: «Будь-яка речовина, яка може проявити терапевтичну дію, може викликати небажані ефекти». Існує велика кількість різноманітних механізмів взаємодії лікарських засобів, багато з них вивчено недостатньо. Тому, якщо клінічна ситуація дозволяє, слід віддавати перевагу монотерапії, аби уникнути можливих лікарських взаємодій (ЛВ) та пов'язаних з ними побічних реакцій. Більше не означає краще, тому що прийом двох препаратів одночасно вже може викликати їхню взаємодію між собою у 6 % пацієнтів, а прийом п'яти препаратів збільшує ризик можливої взаємодії до 50 %. На жаль, є лікарі, які вважають, що чим більше препаратів – тим ефективніше лікування. Але це далеко не так. Отже, якщо передбачити можливу взаємодію препаратів, побічні дії можна мінімізувати. Пацієнта треба запитувати про всі лікарські препарати, які він приймає з приводу супутніх патологій, а також про харчові добавки. Потім необхідно визначити ефекти цих препаратів (бажані та побічні), оскільки це спектр потенційних лікарських взаємодій. Щоб уникнути проявів токсичності внаслідок непередбачуваних лікарських взаємодій, слід використовувати препарати з ширшим терапевтичним діапазоном і особливо ретельно спостерігати за пацієнтом після змін схеми лікування. Потрібно пам'ятати, що деякі види взаємодій (наприклад, унаслідок індукції ферменту) можуть виявлятися через тиждень чи пізніше.

Мішенями для лікарських засобів є рецептори, іонні канали, ферменти, транспортні системи та гени. Також ліки можуть хімічно взаємодіяти між собою та конкурувати через транспортні системи. Це необхідно розглядати як можливу причину будь-яких непередбачених ускладнень.

Зазвичай лікарські речовини, потрапляючи в кров, зв'язуються з білками плазми крові та між вільною і зв'язаною фракціями встановлюється рівновага, яка може бути зрушена у будь-який бік. Здійснити такий зсув можуть інші препарати, що мають спорідне-

ність з тими ж білками. Фармакологічну дію показує вільна фракція лікарської речовини, а зменшення зв'язування з білками з 98 до 96 % призводить до підвищення вільної фракції у крові в 2 рази (Рейхарт Д. В. та співавт., 2007). Таким чином, лікарські речовини, які мають більшу спорідненість з цим білком, витісняючи зі зв'язку з ним препарат, можуть посилити терапевтичний і токсичний ефект (підвищуючи його вміст у крові).

Кардіологічні препарати, що зв'язуються з білками на 85 % і більше, – це пропранолол, варфарин, ніфедипін, верапаміл, дигітоксин, празозин, фуросемід, хінідин, хлорпропамід, клофібрат, дикумарол. Їх одночасне призначення з антикоагулянтами, пеніцилінами, пероральними протидіабетичними лікарськими засобами, дигітоксином, метотрексатом може призвести до витіснення лікарських засобів із зв'язку з білками крові й тому є терапевтично значущим. Наприклад, при одночасному застосуванні бутадіону та похідних сульфонілсечовини, бутадіон витіснить їх із зв'язку з білками крові (зростає вільна фракція протидіабетичного препарату) і, як результат, може розвинути гіпоглікемічна кома. Сульфаніламід, індометацин, бутадіон зменшують зв'язування з білками плазми непрямих антикоагулянтів, що може призвести до кровотечі. Декілька таких взаємодій, коли один препарат витісняється іншим із зв'язку з білком-переносником, представлені в таблиці 1.

Діуретики, а саме фуросемід, пригнічують канальцеву екскрецію пеніцилінів та цефалоспоринолу, тим самим подовжують період

Таблиця 1. Деякі лікарські взаємодії, пов'язані з конкуренцією через місце зв'язування транспортних систем крові

Пов'язана лікарська речовина	Витискаюча лікарська речовина	Результат взаємодії
Толбутамід	Салицилати, фенілбутазон	Гіпоглікемія
Метотрексат	Салицилати, сульфаніламід	Агранулоцитоз
Тіопентал натрій	Сульфаніламід	Пролонгування наркозу
Варфарин	Салицилати, клофібрат	Геморагії

напіввиведення та підвищують їхню концентрацію в крові. Фуросемід знижує кліренс гентаміцину та левоміцетину, які виводяться з організму шляхом фільтрації в клубочках.

Лікарські препарати можуть бути індукторами та інгібіторами ферментів метаболізму, зменшуючи або збільшуючи час їх напіввиведення. Щойно час напіввиведення зменшується (індукція ферментів), то для підтримки концентрації препарату в плазмі крові необхідне підвищення його дози. А якщо час напіввиведення збільшується (інгібування ферментів), то потрібна корекція дози препарату в бік зниження або збільшення інтервалів між його прийомами. Крім того, у потенційованні дії одного лікарського засобу іншим відіграє роль зменшення метаболізму речовин у мікросомах печінки. Сильними індукторами печінкового метаболізму є барбітурати, карбамазепін, рифампіцин, хлоралгідрат, хлордіазепоксид, хлорпромазин, мепробамат, дифенгідратин, трифлуоперазин, кодеїн тощо. Натомість інші токсичні речовини (свинець, ртуть, нікель, миш'як, феноли, чотирихлористий вуглець, анілін тощо) знижують її (табл. 2).

Таблиця 2. Взаємодії між препаратами, пов'язані зі зміною активності печінкового метаболізму

Лікарський засіб	Лікарські препарати, що змінюють активність печінкового метаболізму	Результат взаємодії
Варфарин	Барбітурати	Зниження антикоагулянтної активності
Пероральні контрацептиви	Рифампіцин	Зниження ефективності пероральних контрацептивів
Преднізолон	Барбітурати	Зниження рівня стероїдів
Хінідин	Барбітурати	Зниження рівня хінідину

Індукція активності мікросом печінки розвивається повільно, а пригнічення ферментів печінки відбувається швидше, ніж індукція. Для розвитку феномена інгібування достатньо досягнення певної концентрації препарату-інгібітора і вона може бути досягнута навіть за його першого застосування. Чим вища концентрація (доза) препарату-інгібітора в крові, тим більша ймовірність розвитку лікарських взаємодій, пов'язаних із пригніченням ферментів печінки.

При пригніченні печінкового метаболізму необхідно знизити дозу препарату, метаболізм якого пригнічений, або збільшувати інтервал між його прийомами, інакше підвищується ймовірність розвитку побічних реакцій, пов'язаних із передозуванням.

У цьому аспекті слід сказати кілька слів про систему цитохрому Р-450, оскільки ферменти цієї групи беруть участь у метаболізмі багатьох ліків. Ферменти цитохрому Р-450 можуть інгібуватися або індукуватися лікарськими препаратами, що призводить до клінічно значущої взаємодії. Як це працює? Ліки всмоктуються в кишечнику, звідки надходять у печінку, де й відбувається їх біотрансформація цитохромом Р-450 з подальшим поверненням у кров'яне русло. Так, фенобарбітал є потужним індуктором системи печінкових ферментів (цитохром Р-450), він підвищує метаболізм діуретиків, антиритмічних препаратів, деяких антибактеріальних препаратів (доксциклін, рифампіцин, метроніда-

зол тощо). Тому дуже важливо запитати пацієнта, чи він приймає якісь краплі (деякі настоянки містять фенобарбітал). Як показує досвід, більшість людей забувають повідомити про це лікарю, не вважаючи значимим.

Якщо, наприклад, пацієнт на тлі постійного прийому варфарину періодично використовуватиме фенобарбітал або барбітурати (інгібітори системи цитохромів Р-450), то спостерігатиметься зниження антикоагулянтної активності і, як результат, нестабільне МНВ. Також послаблює ефект варфарину одночасне застосування коензиму Q10, рифампіцину, ритонавіру, вітаміну К.

Небезпечним є прийом протигрибкових препаратів та метронідазолу на фоні прийому варфарину. Зміна кишкової мікрофлори, що спостерігається під час прийому протимікробних препаратів, призводить до порушення синтезу вітаміну К, тим самим потенціюючи ефект антикоагулянтів непрямої дії. Також прийом ципрофлоксацину (інгібітор СYP3A4, який є ізоферментом цитохрому Р-450), аміодарону, сульфаніламідів на фоні антикоагулянтів, може призвести до посилення антикоагулянтного ефекту та підвищення ризику кровотеч.

При одночасному призначенні статинів та аміодарону не рекомендується застосовувати статини, які метаболізуються в печінці системою цитохрому Р-450 3A4 (симвастатин, аторвастатин та ловастатин), оскільки збільшується ризик виникнення м'язової токсичності. Крім того, не рекомендується одночасний з цими статинами прийом флуконазолу, який пригнічує роботу ферментів печінки, що може призвести до передозування статинів (відповідно, виникне ризик розвитку їх побічних дій). Але оскільки флуконазол призначається короткими курсами, вирішувати питання треба індивідуально (корекція дози статинів відповідно до рівня ліпідів і визначення рівня АЛТ, АСТ). Наприклад, розувастатин – це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА редуктази і він не є ні індуктором, ні інгібітором ізоферментів цитохрому Р-450, тому взаємодії з флуконазолом, аміодароном тут не очікується. Але одночасне застосування розувастатину з антацидами, які містять алюміній і магній гідроксид, знижує концентрацію розувастатину в середньому на 50 %. У такому разі необхідно між прийомами цих препаратів робити часовий інтервал 2 години і більше.

Верапаміл інгібує Р глікопротеїн, основна функція якого – «викидати» лікарський препарат із клітин у просвіт кишечника. Це може підвищити концентрацію препаратів у крові, які є субстратами Р глікопротеїну (аторвастатин), та збільшити ризик побічних ефектів. У той же час, не відзначається суттєвих клінічних взаємодій верапамілу, дилтіазему, флуконазолу з правастатином, оскільки він не метаболізується системою цитохрому Р-450 до клінічно значущих меж.

Одночасне застосування амлодипіну, антибіотиків групи макролідів та флуконазолу може призвести до значного підвищення експозиції амлодипіну і спричинити надмірний гіпотензивний ефект.

Препарати для лікування артеріальної гіпертензії (бета-блокатори, інгібітори АПФ, діуретики) небажано поєднувати з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), оскільки можливе ослаблення гіпотензивної дії. Крім того, ібупрофен посилює дію непрямих антикоагулянтів (похідних кумарину), тромболітичних препаратів, антиагрегантів, колхіцину, внаслідок чого зростає ризик геморагічних ускладнень.

Отже, застосування нестероїдних протизапальних засобів у пацієнтів із серцево-судинною патологією може підвищити ризик артеріальних тромботичних ускладнень, посилити ефект антикоагулянтів (звільняючи їх з комплексу з білками плазми), знизити ефективність серцевого аспірину, діуретиків та гіпотензивних препаратів. Також можливе погіршення функції нирок.

У структурі смертності після захворювань серцево-судинної системи друге місце за частотою займають злоякісні новоутворення. У 2020 році в Україні було зареєстровано понад 113 тисяч нових випадків злоякісних новоутворень; кількість осіб, які захворіли в працездатному віці, становила 48,6 %.

Лікування раку з кожним роком все більше удосконалюється і стає ефективнішим, але хіміотерапія залишається одним із основних методів лікування онкології. «Хіміотерапія» – це загальна назва лікарських препаратів, створених синтетично, які при введенні в організм діють на всіх рівнях (системна терапія). Такі препарати застосовуються не тільки в онкології, а й, наприклад, при лікуванні інфекційних захворювань. Є багато антибіотиків, які теж називають системними, і це також хіміотерапія.

Таргетна та імунотерапія – це та ж системна терапія, але більш наближена до конкретного захворювання. У кожній пухлині існують специфічні «мішені» і таргетні препарати впливають саме на них, а не на всі клітини організму, зупиняючи тим самим зростання ракових клітин, блокують формування нових кровоносних судин, спричиняють загибель клітин пухлини. А імунотерапія застосовується при лікуванні багатьох захворювань, у тому числі неонкологічних. Це ліки, створені задля стимуляції власної імунної системи людини. На жаль, ми ще до кінця не знаємо всіх можливостей імунної системи.

Можливих серцево-судинних ускладнень унаслідок протипухлинного лікування може бути дуже багато. Найнебезпечніша для життя пацієнта – кардіотоксичність, яка може виявлятися від безсимптомної дисфункції ЛШ до порушення серцевого ритму (ШТ, ФШ), що обумовлено медикаментозним (не ішемічним) ураженням міокарда.

Для лікування злоякісних пухлин запропоновано велику кількість лікарських препаратів, та характерною їх особливістю є виражений цитостатичний ефект (пригнічення росту та розмноження клітин). Тому дуже важливо мінімізувати ризик небажаних взаємодій ліків, а в пріоритеті – зниження кардіотоксичності. Чим триваліше лікування, тим більший ризик несподіваної взаємодії препаратів, а якщо врахувати, що пацієнт ще приймає препарати для лікування супутньої патології, цей ризик значно зростає. Тіазиди, наприклад, можуть посилювати мієлотоксичність протипухлинних препаратів.

У таблиці 3 представлена стратегія ведення пацієнтів з ГКС та онкопатологією у плані призначення антитромбоцитарних препаратів (ESC 2022).

Які ж ліки для лікування раку несуть небезпеку розвитку кардіотоксичності та міжлікарських взаємодій? Насамперед це антрацикліни, до них належать доксорубіцин, блеоміцин, мітоміцин, дактиноміцин.

Антрациклінові антибіотики мають протимікробну та протипухлинну активність і використовуються в лікуванні великої кількості солідних пухлин (саркоми, карциноми грудної залози, яєчників).

Однією з основних причин неефективності лікування доксорубіцином та іншими антрациклінами є розвиток резистентності, крім того, вони мають кумулятивну дозозалежну кардіотоксичність, яка обумовлена вільнорадикальним пошкодженням клітинних мембран міокарда. Для подолання несприйнятливості пухлинних клітин до доксорубіцину застосовуються антагоністи іонів кальцію, зокрема верапаміл, який блокує повільні кальцієві канали мембрани та посилює клітинне захоплення доксорубіцину. Верапаміл потенціює цитотоксичну дію доксорубіцину, але при їх спільному застосуванні відзначаються тяжкі токсичні ефекти, тому необхідний регулярний моніторинг ЕКГ, ЕхоКГ та натрійуретичного пептиду, особливо пацієнтам високого та дуже високого ризику. При зменшенні амплітуди зубців комплексу QRS або зниженні ФВ лікування доксорубіцином рекомендується припинити. Кардіотоксичні ефекти (дисфункція ЛШ) можуть виявлятися після закінчення терапії антрациклінами, через кілька тижнів або місяців. Відповідно до рекомендацій, ЕхоКГ необхідно робити через 1, 3 та 5 років після комплексного лікування онкологічних захворювань (ESC 2022). Наприклад, трастузумаб (рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло класу IgG1), може викликати дисфункцію ЛШ у процесі терапії, тому ЕхоКГ потрібна раз на 3 місяці. Таким чином, кардіотоксичність може розвиватися під час хіміотерапії, або через роки після її закінчення.

Для мінімізації можливого зниження насосної функції серця як кардіопротектори рекомендовані іАПФ, бета-блокатори та статини. Потрібно звести до мінімуму довгострокові побічні ефекти.

Для хіміотерапії при лікуванні лейкозів, злоякісних лімфом (хвороби Ходжкіна, неходжкінських лімфом, плазмодитомі), великих злоякісних пухлин застосовується циклофосфан (цитостатик). При одночасному застосуванні з непрямими антикоагулянтами можлива зміна антикоагулянтної активності (знижує синтез факторів згортання у печінці та порушує процес утворення тромбоцитів). Цитостатики підвищують ризик тромбоутворення та потенціюють гіпопротромбінний ефект антикоагулянтів, а також впливають на рівень гормонів щитоподібної залози у крові без впливу на її функцію.

При одночасному застосуванні циклофосфану з ловастатином підвищується ризик розвитку гострого некрозу скелетних м'язів та гострої ниркової недостатності. Ефект препарату підвищують барбітурати, трициклічні антидепресанти, аміназин, теофі-

Таблиця 3. Рекомендації ЄТК (2022 р.) щодо ведення хворих з ГКС та онкопатологією (ESC 2022)

Пацієнти з онкологією	Клас	Рівень
Інвазивна стратегія рекомендована онкохворим з високим ризиком ГКС та очікуваним виживанням >6 місяців	I	B
Рекомендована пауза в терапії раку пацієнтам, у яких імовірною причиною ГКС є хіміотерапія	I	C
Консервативна (неінвазивна) стратегія для пацієнтів з виживанням <6 міс, та/або дуже високим ризиком кровотечі	IIa	C
Аспірин не рекомендований хворим з кількістю тромбоцитів <10 000 /ml	III	C
Клопідогрель не рекомендований хворим з кількістю тромбоцитів <30 000/ml	III	C
Тикагрелор або прасугрель не рекомендований хворим з кількістю тромбоцитів <50 000/ml	III	C

лін; знижують ефективність – глюкокортикоїди та хлорамфенікол. Алопуринол посилює мієлотоксичність. Крім того, циклофосфан може посилювати дію гіпоглікемічних препаратів. При спільному застосуванні з цитарабіном або доксорубіцином можливе посилення кардіотоксичної дії.

Жінкам, у разі неможливості проведення операції при раку молочних залоз або яєчників, призначають метилтестостерон, оскільки надходження чоловічих гормонів при цьому забезпечує зменшення швидкості прогресування гормонозалежної пухлини. Біотрансформація препарату відбувається у печінці, виводиться нирками, посилює ефекти інсуліну, непрямих антикоагулянтів. Барбітурати, паратиреоїдин, циметидин знижують андрогенну активність за рахунок взаємодії з мікросомальними ферментами.

У таблиці 4 представлені препарати, які викликають кардіоваскулярні ускладнення.

Таблиця 4. Препарати, які спричиняють кардіоваскулярні ускладнення

Кардіоваскулярні ускладнення	Протипухлинний препарат
Препарати, що викликають зниження функції міокарда (СН)	Антрацикліни/антрахінолини Доксорубіцин, епірубіцин, трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб, циклофосфамід, доцетаксел, паклітаксел
Препарати, що викликають ішемію та ТЕЛА	Бевацизумаб, капецитабін, фторурацил, паклітаксел, доцетаксел, циклофосфамід
Препарати, що викликають гіпертензію	Доксорубіцин, бевацизумаб, паклітаксел, доцетаксел
Перикардит	Доксорубіцин, циклофосфамід, променева терапія
Тромбози	Тамоксифен, бевацизумаб
Аритмії, брадиаритмії, подовження Q-T	Паклітаксел, доцетаксел, доксорубіцин, епірубіцин, вінкристин, циклофосфамід
Препарати, що викликають інші токсичні ефекти	Циклофосфамід

У медичній літературі описана комбінована терапія фторурацилом у поєднанні з фоліновою кислотою. Ефективність і токсичність терапії збільшується у разі застосування фторурацилу в поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами (циклофосфамідом, вінкристином, метотрексатом, цисплатином, доксорубіцином), інтерфероном- α або фоліновою кислотою. Фторурацил послаблює загальні захисні механізми організму, тому імунна відповідь знижується. Застосування живих вакцин в період лікування фторурацилом може призвести до посиленої реплікації вірусу.

Тамоксифен – потужний протипухлинний антиестрогенний нестероїдний засіб. Тамоксифен не слід призначати у поєднанні з препаратами, що містять гормони, особливо естрогени, оскільки можливе зниження ефективності обох препаратів (зокрема контрацептивні засоби можуть не забезпечувати надійного ефекту). Тамоксифен може посилювати дію антикоагулянтів кумаринового ряду (спричиняти значне збільшення протромбінового часу). При паралельному застосуванні тамоксифену та інгібіторів агрегації тромбоцитів збільшується ймовірність кровотеч, тому рекомендується уважно контролювати коагуляційний статус. При застосуванні тамоксифену в поєднанні з цитотоксичними препаратами зростає частота тромбоемболічних явищ.

Бевацизумаб – рекомбінантне гіперхимерне моноклональне антитіло, яке селективно зв'язується з біологічно активним фактором росту ендотелію судин (VEGF) та нейтралізує його. Він інгібує зв'язування фактора росту ендотелію судин з його рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до зниження васкуляризації та пригнічення росту пухлини. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, за відсутності адекватного контролю АТ або розвитку гіпертонічного кризу, рекомендується тимчасово припинити терапію бевацизумабом до досягнення цільових цифр АТ. Артеріальна тромбоемболія в анамнезі або вік старше 65 років асоціюються з підвищеним ризиком виникнення артеріальної тромбоемболії під час лікування бевацизумабом, тому необхідно дотримуватися обережності.

Таким чином, для кожної групи протионкологічних препаратів характерний свій механізм вазотоксичної дії: для антрациклінових антибіотиків – розвиток СН, для інгібіторів ендотеліального судинного фактора росту – розвиток артеріальної гіпертензії, для імунотерапії – розвиток міокардитів, ГКС, ІМ, активація атерогенезу. Більше того, променева терапія ділянок організму, включаючи ділянку серця, може призвести до передчасного розвитку ІХС, у тому числі й у молодих пацієнтів. Основні мішені при променевої терапії – це коронарні судини (ІХС), клапани серця (вади), перикард (перикардит). Пацієнти з онкологічним захворюванням мають підвищений ризик тромбозів, ФП, як через захворювання, так і через фактори, пов'язані з лікуванням.

Серцево-судинна система онкологічного хворого чутлива не тільки до прямого кардіотоксичного впливу протипухлинних засобів, але й страждає від таких традиційних факторів ризику як АГ, ожиріння, діабет. Поняття кардіоонкологічного ризику не є константою і може змінюватись залежно від періоду лікування онкологічного хворого. У процесі терапії онкологічного захворювання підвищується ризик, якщо використовуються препарати, для яких характерна гостра токсичність, але після завершення терапії ризику можуть зберігатись для тих пацієнтів, які отримували препарати з відстроченою токсичністю.

На кожному етапі є підходи до зниження серцево-судинного ризику. Насамперед це стратегія первинної та вторинної профілактики, а також кардіологічний моніторинг у процесі лікування та після його закінчення для виявлення доклінічних стадій ураження серцево-судинної системи. У рекомендаціях (ESC 2022) велика увага приділяється оцінці ризику, оскільки оцінка ризику кардіоваскулярної токсичності в онкологічних хворих є ключовим чинником, який визначає тактику ведення пацієнта. Для деяких груп препаратів розроблено шкали оцінки ризику, які враховують не лише препарат, дані об'єктивного огляду, а й онкологічний та кардіологічний анамнез.

Завдання кардіолога – допомогти онкологу якомога раніше розпочати протипухлинне лікування та провести його в повному обсязі. У пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень виникає необхідність використання менш кардіотоксичних режимів терапії та, звичайно, використання кардіопротективних препаратів. Усім пацієнтам треба вести здоровий спосіб життя та коригувати фактори ризику. Це є основою профілактики.

Інгібітори РААС та бета-блокатори знижують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, пов'язаний із протипухлинною

терапією. Статини не лише покращують прогноз у пацієнта з кардіальною патологією, а й зменшують ризик кардіотоксичності при призначенні протипухлинних препаратів. Причому, має бути не номінальне призначення статинів, а досягнення цільового рівня.

І насамкінець хочемо особливу увагу звернути на взаємодію лікарських препаратів з їжею, а точніше з компонентами, що входять до її складу. Вплив їжі може бути пов'язаний із утворенням комплексів з лікарськими препаратами, зміною рН шлунка або дванадцятипалої кишки. Крім того, треба мати на увазі, що їжа може містити вітаміни (А, Е, В6 та ін.) і мікроелементи (Se, Cu, Zn та ін), які є кофакторами ферментів, що метаболізують ліки, а отже можуть впливати на біодоступність і швидкість всмоктування лікарських препаратів і виступати як індуктори/інгібітори ферментів, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів.

Наприклад, взаємодія грейпфрутового соку з блокаторами кальцієвих каналів призводить до підвищення концентрації препарату та підвищує ризик розвитку гіпотензії. З іншого боку, змішування ряду лікарських засобів з їжею може призводити до уповільнення їх всмоктування (дигоксин, парацетамол, ізосорбід динітрат, фуросемід, еритроміцин), оскільки рН кишечника стає >7,0 і якщо в цей період прийняти препарат, то станеться його інактивація кишковим соком.

З всього перерахованого треба зробити висновок, що взаємодія лікарських засобів між собою має складні механізми і може

відбуватися на будь-якій стадії фармакокінетики. Потрібно врахувати їх, щоб запобігти небажаним наслідкам для здоров'я пацієнта.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Неміш І. Реферативний огляд Lyon A.R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) / І. Неміш // European Heart Journal. – 2022. – 00. – Р. – 133. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
2. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAI) // European Heart Journal, Volume 43, Issue 39, 14 October 2022, Pages 3826–3924, Published: 26 August 2022
3. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis / Gonzaga de Andrade Santos T.N., Mendonça da Cruz Macieira G., Cardoso Sodré Alves B.M. // PLoS One. 2020 Jul 1;15(7):e0235353. doi: 10.1371/journal.pone.0235353. eCollection 2020. PMID: 32609783
4. Курс лекцій з клінічної кардіології / [Целуйко В. Й. із співавт.]. – Київ, 2020. – С.590.
5. Взаємодія ліків та їжі / О. О. Яковлева, Н.В. Коновалова, Т.К. Вітрук [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип. 1, Т. 1 – С. 148.

Summary

Interaction of cardiac drugs with drugs for the treatment of comorbid conditions and oncology

O. H. Pocheptsova, I. V. Kuznetsov, O. V. Radchenko

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The problem of drug interactions causes a decrease in the effectiveness of treatment or the occurrence of undesirable effects. Physicians should clearly understand the expected changes in the status of patients that occur under the influence of the prescription of various drugs, which may interact with each other for timely response and prediction of further therapeutic actions. The article will be useful for general practitioners, internists, cardiologists, doctors of the emergency departments.

Key words: polypharmacy, comorbidity, pharmacokinetics, inducers, inhibitors

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 6/2023

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

1. Як впливає на антикоагуляційну активність прийом фенobarбіталу на тлі прийому варфарину?

- а) спостерігається зниження антикоагуляційної активності;
- б) спостерігається збільшення антикоагуляційної активності;
- в) не впливає на антикоагуляційну активність.

2. Як впливає на антикоагуляційну активність прийом барбітуратів на тлі прийому варфарину?

- а) спостерігається зниження антикоагуляційної активності;
- б) спостерігається збільшення антикоагуляційної активності;
- в) не впливає на антикоагуляційну активність.

3. Розувастатин є індуктором чи інгібітором ізоферментів цитохрому P-450?

- а) розувастатин є індуктором цитохрому P-450;
- б) розувастатин інгібітором ізоферментів цитохрому P-450;
- в) розувастатин не є ні індуктором, ні інгібітором ізоферментів цитохрому P-450.

4. Які препарати рекомендовані для мінімізації можливого зниження насосної функції серця як кардіопротектори?

- а) антагоністи кальцію дигідропіридинової;

- б) інгібітори АПФ, бета-блокатори та статини;
- в) антикоагулянти.

5. Хвора, яка отримує поліхіміотерапію в рамках комбінованого лікування раку грудної залози, скаржиться на нудоту та блювання. Водночас є всі підстави для продовження протипухлинного лікування. Запропонуйте оптимальний шлях корекції даного ускладнення?

- а) додати ефективний протиблювотний засіб;
- б) знизити дози хіміопрепаратів;
- в) відмінити один із хіміопрепаратів.

6. Які препарати викликають зниження функції міокарда?

- а) антрацикліни/антрахінолони;
- б) тамоксифен, бевацизумаб;
- в) паклітаксел, доцетаксел.

7. Чому знижується антикоагулянтний ефект синкумару при одночасному його застосуванні з фенobarбіталом?

- а) фенobarбітал активує ферменти печінки;
- б) фенobarбітал інгібує ферменти печінки;
- в) відбувається взаємна інактивація.