

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ АНТИАНГІНАЛЬНИХ
ЗАСОБІВ (ЗА ДАНИМИ МОНІТОРИНГУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У М.
ХАРКОВІ ТА ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ)»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи 226 20КФм(5,5з)
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійна програма Клінічна фармація
Поліна МІРОШНІЧЕНКО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та клінічної фармації, д.мед.н, професор
Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Рецензент: завідувачка кафедри клінічної фармакології
закладу вищої освіти ІПКСФ НФаУ, д.фарм.н., професор
Ярослава БУТКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу випадків побічних реакцій антиангінальних засобів у м. Харків та Харківській області за період 2019-2024 рр. Виявлено специфічні патерни небезпеки: високу частоту алергічних реакцій на метаболічні препарати та гендерну схильність жінок до поганої переносимості вазодилаторів. У роботі вперше проведено співставлення регіональних даних із європейською системою EudraVigilance.

Робота викладена на 54 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 13 рисунком, 12 таблицями, містить 52 джерела літератури.

Ключові слова: фармаконагляд, побічні реакції, карти-повідомлення, антиангінальні засоби, гендерні особливості, управління ризиками.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the analysis of adverse drug reactions (ADRs) (ADR) cases associated with antianginal drugs in Kharkiv and the Kharkiv region during the period of 2019–2024. Specific safety patterns were identified: a high frequency of allergic reactions to metabolic agents and a gender-related predisposition of women to poor tolerability of vasodilators. For the first time, a comparative analysis of regional data with the European EudraVigilance system was conducted in this study.

The thesis comprises 54 pages of printed text and consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of references, and appendices. The work is illustrated with 13 figures and 12 tables, and contains 52 references.

Key words: pharmacovigilance, adverse reactions, case report forms, antianginal drugs, gender features, risk management.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія;

АІФС – автоматизована інформаційна система фармаконагляду;

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр;

ДЕЦ МОЗ України – Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України;

ДФЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів;

ЕМГПС – Етил-метил-гідроксипіридину сукцинат;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛПЗ – лікувально-профілактичні заклади;

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;

ПД – побічна дія;

ПР – побічні реакції;

СН –серцева недостатність;

ССС – серцево-судинна система;

ЦД – цукровий діабет;

ЦНС – центральна нервова система;

ЧСС – частота серцевих скорочень;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Принципи раціональної фармакокорекції ішемічної хвороби серця	5
1.1. Етіологія, патогенез та клінічні прояви ішемічної хвороби серця	5
1.2. Класифікація, номенклатура, механізми дії та умови раціонального застосування антиангінальних засобів	15
1.3. Типові побічні ефекти, механізми виникнення та шляхи попередження побічних реакцій антиангінальних засобів	22
Висновки до розділу 1	30
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	31
Висновки до розділу 2	32
Розділ 3. Аналіз асортименту препаратів для лікування ішемічної хвороби серця на фармацевтичному ринку України	33
3.1. Аналіз ринку антиангінальних лікарських засобів	33
Висновки до розділу 3	39
РОЗДІЛ 4. Аналіз побічних реакцій антиангінальних засобів у Харківському регіоні	41
4.1. Результати моніторингу ПР антиангінальних засобів	41
4.2. Порівняльний аналіз даних EudraVigilance та регіональної статистики (2019–2024)	50
Висновки до розділу 4	52
ВИСНОВКИ	54
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	55
ДОДАТКИ	

ВСТУП

Актуальність теми. За статистичними оцінками міжнародних організацій охорони здоров'я, патології серцево-судинної системи займають провідне місце серед неінфекційних захворювань у країнах Європи, становлячи майже половину від їх загальної кількості [4, 18, 49].

Саме ці хвороби зумовлюють переважну частку летальних випадків у структурі загальної смертності. Окрім цього, ураження серця та судин є однією з основних причин втрати працездатності серед осіб працездатного віку. Такі тенденції негативно відображаються на демографічних показниках та соціально-економічному розвитку держав.

Серед усіх захворювань серцево-судинної системи, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною смертності та інвалідизації населення в Україні та світі [4, 18, 21, 22, 34, 40, 43, 50].

Лікування цієї патології потребує тривалої, часто пожиттєвої комплексної фармакотерапії, що неминуче підвищує ризик розвитку побічних реакцій (ПР). Сучасний фармацевтичний ринок України пропонує широкий асортимент антиангінальних засобів, включаючи як класичні гемодинамічні препарати (нітрати, бета-блокатори), так і популярні у вітчизняній практиці метаболічні засоби («метаболічна терапія»).

Проте реальний профіль безпеки цих препаратів в умовах клінічної практики може відрізнятись від даних клінічних випробувань. Особливої гостроти проблема набуває в умовах кризових явищ — пандемії COVID-19 та воєнного стану, коли система моніторингу безпеки ліків зазнає значного навантаження, а стресові фактори можуть змінювати чутливість пацієнтів до терапії [4, 18, 45]. Важливим аспектом є також суттєві відмінності у підходах до лікування та фармаконагляду в Україні та країнах ЄС, що потребує детального порівняльного аналізу [52]. Усе вищезазначене зумовлює актуальність дослідження безпеки антиангінальних засобів на регіональному рівні.

Мета роботи: Проаналізувати асортимент та реальний профіль безпеки антиангінальних лікарських засобів на основі даних спонтанних повідомлень у м. Харкові та Харківській області за 2019–2024 рр., а також порівняти отримані результати з даними європейської системи фармаконагляду.

Задачі дослідження

1. Провести маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України та охарактеризувати сучасний асортимент лікарських засобів для лікування ІХС (за 2025 р.).
2. Проаналізувати динаміку надходження карт-повідомлень про побічні реакції (ПР) та відсутність ефективності (ВЕ) антиангінальних засобів у Харківському регіоні за період 2019–2024 рр.
3. Визначити структуру побічних реакцій за клінічними проявами, груповою належністю препаратів, типом реакції (А/В) та демографічними показниками пацієнтів (стать, вік).
4. Встановити особливості профілю безпеки для різних фармакотерапевтичних груп (бета-блокатори, нітрати, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, метаболічні засоби) та методи їх корекції.
5. Здійснити порівняльний аналіз регіональних даних із сигналами безпеки європейської бази EudraVigilance та виявити ключові розбіжності.

Об'єкт дослідження: побічні реакції антиангінальних засобів.

Предмет дослідження – карти-повідомлення про випадки побічних реакцій/відсутність ефективності антиангінальних засобів.

Методи дослідження: метод пасивного фармаконагляду, бібліосемантичний, метод аналізу, метод спонтанних повідомлень.

Наукова новизна:

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено гендерний диморфізм у розвитку низки побічних реакцій, а також виявлені суттєві розбіжності між вітчизняним та європейським профілем безпеки антиангінальних засобів за даними баз EudraVigilance.

Апробація результатів дослідження і публікації. Апробація результатів кваліфікаційної роботи відбулась на VI Всеукраїнської науково-практичній конференції з міжнародною участю Youth Pharmacy Science: матеріали (10-11 грудня 2025 р., м. Харків).

За матеріалами магістерської роботи опубліковано тези.

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, власних досліджень, загальних висновків, перелік використаних джерел літератури. Кваліфікаційна робота викладена на 54 сторінках, включає 12 таблиць, 13 рисунків, 52 джерело літератури.

РОЗДІЛ 1

ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

1.1. Етіологія, патогенез та клінічні прояви ішемічної хвороби серця

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з провідних причин смертності у всьому світі. Вона охоплює широкий спектр станів, починаючи від німої ішемії та стенокардії напруження і закінчуючи нестабільною стенокардією та гострим інфарктом міокарда [1, 37]. ІХС визначається як стан, що характеризується підтвердженням некрозом міокарда у клінічних умовах, які відповідають гострій ішемії міокарда [1, 48].

Поширеність стенокардії суттєво зростає з віком незалежно від статі (рис. 1.1).

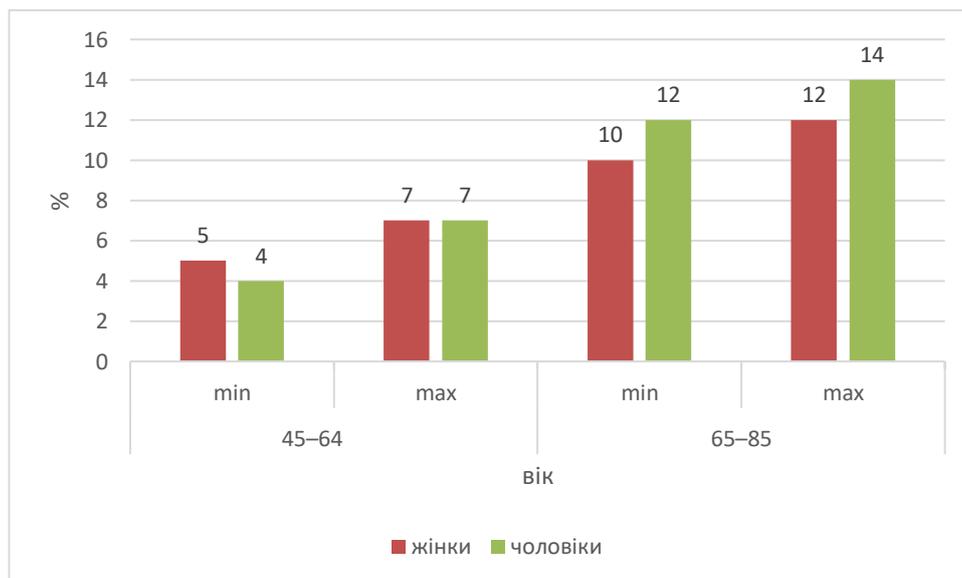


Рис. 1.1. Поширеність стенокардії в залежності від віку і статі [22].

За офіційною статистикою поширеність усіх форм ІХС серед дорослого населення України становить ~ 24%, в тому числі, серед осіб працездатного віку – близько 10%. Захворюваність ~ 2% на рік. Стенокардія зустрічається ~ у 35,5% пацієнтів з ІХС, які звертаються за медичною допомогою [22].

Ішемічна хвороба серця — найпоширеніша форма серцево-судинних захворювань, що є провідним чинником втрати здоров'я в Україні. Вона спричиняє понад 280 000 смертей щорічно (за даними 2020 р.) та становить до 66% усіх смертей в країні. Занепокоєння викликає той факт, що захворювання «молодшає», уражаючи молодь [18].

Ішемічна хвороба серця виникає внаслідок невідповідності між потребою міокарда в кисні та його доставкою, найчастіше через атеросклероз коронарних артерій. Патогенез ІХС багатofакторний: окрім обструктивного атеросклерозу, важливу роль відіграють спазм судин, мікросудинна дисфункція, запалення, порушення метаболізму та мікроциркуляції [51].

Як правило, епідеміологічні дослідження ІХС базуються на виявленні стабільної стенокардії, як найбільш типової клінічної ознаки хвороби, з наступним клінічним підтвердженням діагнозу.

Основною патологічною основою ішемічної хвороби серця є коронарний атеросклероз. Фактори ризику, що сприяють розвитку ішемічної хвороби серця, є багатогранними (Табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Фактори ризику, що сприяють розвитку ішемічної хвороби серця

Модифіковані	Немодифіковані
Їх можна контролювати змінами способу життя та лікуванням	Не піддаються зміні, але про які важливо знати
куріння, гіпертонія, високий холестерин, діабет, ожиріння, гіподинамія, нездорове харчування, стрес	вік, стать, спадковість

До так званих модифікованих або контрольованих факторів ризику відносять артеріальну гіпертензію [45], цукровий діабет, дисліпідемію та тютюнокуріння [46].

Підвищений рівень окислених ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), який є основною транспортною формою холестерину, переносячи його головним чином у вигляді ефірів холестерину, відіграє фундаментальну роль в атерогенезі, стимулюючи ендотеліальну дисфункцію та утворення пінистих клітин. Підвищений рівень ЛПНЩ розглядається як фактор ризику розвитку атеросклерозу, а значне підвищення рівня ЛПНЩ можна розцінювати як високий ступінь ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Слід також зазначити, що високий рівень загального холестерину та холестерину ЛПНЩ безпосередньо впливає на смертність від серцево-судинної патології [1, 45].

Цукровий діабет сприяє швидкому прогресуванню та ускладненням атеросклерозу. Гіперглікемія посилює судинне пошкодження, сприяє утворенню окислених ЛПНЩ та збільшує експресію молекул, що стимулюють запалення [45].

Запальні маркери, такі як підвищений рівень високочутливого С-реактивного білка, можуть покращити виявлення ризику ІХС у жінок [46].

Значний вплив на патогенез ішемічної хвороби серця надає вік, оскільки з віком порушується цілісність ендотеліального шару, виникає артеріальна жорсткість та зменшується судинна адаптивність [45].

Патофізіологія ІХС є комплексною та багатогранною, і її не можна пояснити лише обструктивною хворобою коронарних артерій [19].

У більшості випадків причиною гострого коронарного синдрому є розрив або ерозія атеросклеротичної бляшки, що супроводжується тромбозом різного ступеня [19, 48]. Бляшки, схильні до розриву (вразливі бляшки), мають тонку фіброзну стінку, велику кількість ліпідів та макрофагів. Швидка зміна геометрії бляшки призводить до гострої оклюзії або субоклюзії, що клінічно проявляється нестабільною стенокардією або іншими проявами гострого

коронарного синдрому [1, 42]. Ушкодженню атеросклеротичної бляшки сприяють артеріальна гіпертензія, вазоконстрикція, високий рівень ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів, молекул фібриногену, фібронектину, фактора Віллебранда, запалення [19].

Звуження коронарних артерій (вазоконстрикція) може бути спричинене руйнуванням бляшки та подальшим тромбозом. Вазоспазм коронарних артерій може викликати повну оклюзію ішемію міокарда (наприклад, стенокардія Принцметала) [19, 48].

Ініціацію та еволюцію атеросклерозу підтримує запалення. Активовані Т-клітини, макрофаги та тучні клітини у місці пошкодження бляшки виробляють запальні цитокіни та протеолітичні ферменти, які ослаблюють фіброзну покривку, схилиючи її до розриву [48]. Запалення також є наслідком гострого інфаркту міокарда і може поширюватися системно [45].

Важливим патогенетичним механізмом ІХС є порушення мікроциркуляції. Аномалії структури та функції коронарної мікроциркуляції призводить до збільшення опору кровотоку, що викликає ішемію міокарда [39, 45].

При цукровому діабеті відбувається погіршення коронарної мікроциркуляції, що спричиняє дисбаланс між метаболічними потребами та кровотоком, а гіперглікемія посилює виробництво активних форм кисню та кінцевих продуктів глікації (AGEs) [1, 45].

Регуляція коронарного кровотоку, яка є ключовою для відповідності метаболізму міокарда, залежить від активності іонних каналів, порушення функції яких відіграє роль у патофізіології коронарної мікроциркуляції та ІХС. Іонні канали є кінцевими ефекторами механізмів регуляції коронарного кровотоку, відіграючи важливу роль у регулюванні коронарного опору. Дисрегуляція активності цих каналів, включаючи втрату або посилення їхньої функції, може бути обумовлена генетично, а також впливом серцево-судинних факторів ризику, що призводить до порушення функціонування коронарної мікросудинної системи та ішемії міокарда. Отже, іонні канали забезпечують

адаптацію коронарних артеріол до метаболічних потреб міокарда. Зміна в активності цих каналів може призводити до порушення зв'язку між енергетичним станом міокарда та коронарним кровотоком, що є однією з причин ішемічної хвороби серця [45, 50].

До патогенезу коронарного атеросклерозу може бути залучений амілоїд-β (Aβ), який сприяє відкладенню та окисленню ліпідів у судинах, стимулюючи формування бляшок. Накопичення Aβ1-40 в ендотеліальних клітинах може викликати цитотоксичність та ендотеліальну дисфункцію [37, 45, 50].

Клінічний спектр ішемічної хвороби серця широкий, але часто фокусується на ангінальному синдромі (стенокардії), який є основним проявом ішемії міокарда.

За клінічними формами ішемічної хвороби серця виділяють наступні:

- раптова коронарна смерть;
- стенокардія: стабільна або нестабільна
- гострий інфаркт міокарда [1, 19].

Згідно до МКБ-10 та Національного класифікатора хвороб України Ішемічна хвороба серця має шифр I20-I25 і розподіляється таким чином:

I20 Стенокардія.

I21 Гострий інфаркт міокарда.

I22 Повторний інфаркт міокарда.

I23 Деякі поточні ускладнення гострого інфаркту міокарда.

I24 Інші форми гострої ішемічної хвороби серця.

I25 Хронічна ішемічна хвороба серця [4].

У свою чергу, стенокардія теж має свої варіації:

- стабільна стенокардія напруження (I–IV функціональні класи (ФК));
- вазоспастична стенокардія (Принцметала): характеризується епізодами болю у спокої, часто вночі або рано вранці, та транзиторною елевацією сегмента ST на ЕКГ.
- нестабільна стенокардія;

- вперше виникла стенокардія, що діагностується протягом 28 діб від першого нападу
- прогресуюча стенокардія: поява болю у спокої, нічних нападів, підвищення ФК, зниження толерантності до фізичного навантаження [1, 4, 6, 19].

Згідно до МКБ-10 та Національного класифікатора хвороб України стенокардія має шифр — I20 і розподіляється на такі різновиди:

- I20.0 Нестабільна стенокардія.
- I20.1 Стенокардія з зареєстрованим спазмом судин.
- I20.8 Інші форми стенокардії .
- I20.9 Стенокардія неуточнена [4].

Гострий коронарний синдром включає гострий інфаркт міокарда та нестабільну стенокардію. Гострий інфаркт міокарда — це некроз міокарда внаслідок гострої ішемії. Нестабільна стенокардія — гостра ішемія міокарда, важкість і тривалість якої недостатня для розвитку некрозу міокарда. Гострий коронарний синдром обумовлений гострим зменшенням постачання міокарда киснем, внаслідок розриву або ерозії атеросклеротичної бляшки, тромбозом вінцевої артерії, вазоконстрикцією та мікроемболізацією. Частіше розриваються бляшки з великою кількістю ліпідів, макрофагів, тонким поверхневим шаром [1, 19].

Гострий коронарний синдром є невідкладним станом, що має типові та атипові прояви.

До типових проявів відносять:

- затяжний біль (понад 20 хв) у стані спокою. Біль зазвичай стискаючий або відчуття тяжкості за грудниною;
- іррадіація болю у ліву руку, шию, або нижню щелепу, .
- напади можуть супроводжуватися пітливістю, нудотою, блюванням, задишкою та непритомністю.

Атипові прояви включають: епігастральний біль, диспепсію або посилення задишки [1, 19, 45, 48].

Для гострого коронарного синдрому не характерні: плевральний біль (гострий, «прокол ножем»), пов'язаний із диханням; біль, що іррадіює у ноги; постійний біль протягом кількох годин; біль, що виникає внаслідок руху або пальпації грудної клітки; відсутність зменшення болю після прийому нітрогліцерину [19, 48].

Для діагностики ІХС використовують наступні діагностичні критерії:

- наявність стійкої елевації сегмента ST (ГКС з підйомом ST) або депресії сегмента ST/інверсії зубця T (ГКС без підйому ST).
- підвищення рівня серцевих тропонінів T чи I є визначальним критерієм для діагностики некрозу міокарда.
- проведення фізикального обстеження необхідне для виключення некардіальних причин болю, хоча багато пацієнтів із ГІМ можуть не мати відхилень від норми [19].

Клінічні ознаки гострого коронарного синдрому представлені на рис. 1.2



Рис. 1.2. Клінічні та ЕКГ-ознаки гострого коронарного синдрому

1.2. Класифікація, номенклатура, механізми дії та умови раціонального застосування антиангінальних засобів

Сучасна номенклатура виділяє гострі (acute coronary syndromes) та хронічні (chronic coronary syndromes) форми ІХС, а також враховує як обструктивні, так і не обструктивні механізми ішемії [29]. Антиангінальні препарати класифікують за механізмом дії (табл. 1.2)

Таблиця 1.2

Класи антиангінальних засобів та їх механізми дії

Клас препарату	Механізм дії	Приклади
Бета-блокатори	↓ЧСС (частота серцевих скорочень), ↓скорочуваність, ↓потреба в O ₂	Бісопролол, метопролол
Антагоністи кальцію	Вазодилатація, ↓ЧСС (недигідропіридинові)	Амлодипін, верапаміл
Нітрати	Вазодилатація (венозна/артеріальна)	Нітрогліцерин, ізосорбід
Івабрадин	Селективне зниження ЧСС	Івабрадин
Ранолазин, триметазидин	Оптимізація метаболізму міокарда	Ранолазин, триметазидин

Чинні міжнародні та вітчизняні рекомендації визначають оптимальну фармакотерапію стабільної ішемічної хвороби серця як поєднання антиангінальних засобів та препаратів, призначених для запобігання кардіоваскулярним ускладненням [3, 12, 13]. Наявність нападів стенокардії негативно впливає на прогноз пацієнтів, зокрема підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда [11].

Препарати для довготривалого запобігання ангінальним нападам умовно поділяють на засоби I та II ліній. Швидкодіючі нітрати (наприклад, нітрогліцерин) традиційно рекомендовані для купірування та ситуативної профілактики стенокардії [11, 12].

До препаратів I лінії наразі належать:

1. Блокатори бета-адренорецепторів (бета-блокатори): метопролол, бісопролол, атенолол, карведилол, небіволол.
2. Блокатори кальцієвих каналів:
 - недигідропіридинові (з контролем ЧСС): верапаміл, дилтіазем.
 - дигідропіридинові (вазоселективні): амлодипін, ніфедипін, фелодипін, лерканідипін.
3. Швидкодіючі нітрати (для симптоматичного купірування).

Якщо препарати I лінії протипоказані, погано переносяться або недостатньо ефективні, рекомендовані засоби II ряду:

- ранолазин (блокатор пізніх натрієвих каналів).
- івабрадин (інгібітор I_f-каналів).
- триметазидин (метаболічний засіб).
- нітрати тривалої дії (наприклад, ізосорбїду динітрат, ізосорбїду-5-мононітрат).
- нікорандил (нітратоподібний засіб, активатор калієвих каналів) [8, 11, 12].

Антиангінальні препарати зменшують невідповідність між потребою міокарда в кисні та його доставкою, впливаючи на гемодинамічні параметри або метаболізм кардіоміоцитів.

Основний механізм дії бета-блокаторів полягає у блокуванні впливу симпатичної нервової системи та циркулюючих катехоламінів на адренорецептори [2, 8, 11, 12].

Антиангінальна й антиішемічна дія бета-блокаторів пов'язана з блокадою β -адренорецепторів серця, що зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок зниження частоти серцевих скорочень, скоротливості міокарда та

артеріального тиску. Зменшення ЧСС подовжує період діастолі, що покращує перфузію міокарда та збільшує колатеральний кровотік [2, 22].

Окрім того, бета-блокатори проявляють додаткові ефекти: мають антиаритмічну дію, запобігають апоптозу кардіоміоцитів, зменшують агрегацію тромбоцитів та механічне навантаження на атеросклеротичні бляшки. Деякі бета-блокатори мають додаткові механізми: карведилол — антиоксидантну та вазодилатуючу дію (блокада α_1 -адренорецепторів); небіволол — підвищує продукцію оксиду азоту (NO) для вазодилатації [8, 11].

Блокатори кальцієвих каналів блокують транспорт кальцію через повільні L-кальцієві канали клітин гладких м'язів артерій та кардіоміоцитів. Вони сприяють розвитку системної та коронарної вазодилатації [8, 11].

Недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (Верапаміл, Дилтіазем): Зменшують серцевий викид, пригнічують скоротливість міокарда, а також синусовий та АВ-вузол. Це призводить до зменшення потреби міокарда в кисні та антиаритмічної дії.

Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (Амлодипін): Мають значну судинну селективність (вазодилатація) з мінімальним впливом на міокард та провідність. Здебільшого підвищують доставку кисню за рахунок розширення коронарних судин та зниження післянавантаження [8, 11, 12].

Антиангіальна дія органічних нітратів (наприклад, нітрогліцерину) визначається їхньою здатністю викликати вазодилатацію. Нітрогліцерин вивільняє оксид азоту (NO), який активує гуанілатциклазу, що призводить до зниження вмісту іонів кальцію у гладком'язових клітинах та їх розслаблення [1, 8, 20].

Гемодинамічний ефект нітрогліцерину полягає у розширенні периферичних вен, що зменшує венозне повернення до серця (тобто, вони знижують переднавантаження). Це зменшує кінцево-діастолічний тиск і потребу міокарда в кисні [1, 8].

Антиангінальні властивості проявляють також метаболічні препарати та деякі інші лікарські засоби.

Триметазидин є кардіопротекторним засобом. Його механізм дії полягає у блокуванні β -окислення жирних кислот у мітохондріях кардіоміоцитів (інгібування 3-кетואцил-КоА-тіолази). Це призводить до зсуву окисних реакцій у бік окислення глюкози, що є енергетично більш вигідним в умовах ішемії (потребує менше кисню для синтезу АТФ). Таким чином, триметазидин захищає кардіоміоцити від ішемічного пошкодження [8, 27].

Ранолазин належить до блокаторів пізніх натрієвих каналів. Механізм його дії полягає в обмеженні пізнього притоку іонів натрію в клітині міокарда, що знижує внутрішньоклітинну концентрацію та запобігає надлишковому Na^+ -залежному накопиченню іонів кальцію (Ca^{2+}). Це зменшує внутрішньоклітинний іонний дисбаланс, покращує діастолічне розслаблення міокарда та сприяє кращій перфузії ішемізованих зон [8, 11].

Отже, стратегію лікування гострого коронарного синдрому представимо у вигляді алгоритму (рис. 1.3 та 1.4).

Раціональне застосування антиангінальних засобів вимагає персоналізованого підходу з урахуванням форми стенокардії, показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, а також супутньої патології та ризику побічних ефектів та індивідуальної переносимості [28].

Бета-блокатори та антагоністи кальцію — препарати першої лінії при хронічних формах, нітрати — для купірування нападів. Додаткові засоби (івабрадин, ранолазин, триметазидин) застосовують при недостатній ефективності або непереносимості базової терапії (рис. 1.3).



Рис. 1.3. Ключові напрямки терапії гострого коронарного синдрому

Слід зазначити, що жоден антиангінальний препарат не довів впливу на виживаність, їх мета — контроль симптомів [28].



Рис. 1.4 Основні групи препаратів, що застосовуються при гострому коронарному синдромі

В табл. 1.3. наведено принципи раціонального вибору лікарських засобів залежно від клінічної картини та супутньої патології.

Таблиця 1.3

Раціональний вибір залежно від клінічної картини та супутньої патології*

Клінічна ситуація / супутня патологія	Рекомендовані препарати	Протипоказані / вимагають обережності
Стабільна стенокардія	Бета-блокатори (якщо ЧСС 60 уд./хв); блокатори кальцієвих каналів; ранолазин, триметазидин	—
Вазоспастична стенокардія (Принцметала)	Блокатори кальцієвих каналів (препарати вибору); нітрати	Бета-блокатори протипоказані
Мікрovasкулярна стенокардія	Ранолазин (перспективний засіб)	Традиційна терапія часто неефективна.
Цукровий діабет	Ранолазин (покрacшує глікемічний контроль); блокатори кальцієвих каналів (метаболічно нейтральні)	Бета-блокатори (деякі можуть впливати на глікемію)
Хронічна серцева недостатність зі зниженою ФВ	Бета-блокатори (бісопролол, карведилол, метопролол — обов'язковий компонент); інгібітори АПФ/ блокатори рецепторів ангіотензину	Блокатори кальцієвих каналів недигідропіридинові (через негативну інотропну дію та ризик СН).
Бронхіальна астма / ХОЗЛ	Блокатори кальцієвих каналів (препарати вибору); триметазидин, ранолазин.	Бета-блокатори (особливо неселективні, можуть викликати бронхоспазм).
Брадикардія / АВ-блокада	Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (амлодипін).	Бета-блокатори; недигідропіридинові; блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем).

*Складено автором за результатами аналізу джерел [11,12, 26, 32, 33]

Пацієнтам із тяжкою стенокардією (ФК III-IV) або недостатньою ефективністю монотерапії рекомендовано застосування комбінованої терапії. Починають лікування з двох препаратів. Наведемо деякі оптимальні комбінації:

- Бета-блокатори + дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів (наприклад, бісопролол + амлодипін). При цьому досягається синергетичний ефект, де блокатор кальцієвих каналів усуває вазоконстрикцію, викликану бета-блокатором, а бета-блокатор зменшує рефлекторну тахікардію, викликану блокатором кальцієвих каналів.
- Блокатор кальцієвих каналів + Інгібітор АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (сартан). Таке поєднання використовується для подвійного впливу на тонус судин та ренін-ангіотензинову систему, часто для лікування артеріальної гіпертензії.

Слід зазначити, що протипоказано поєднувати прийом бета-блокаторів з недигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем): Ця комбінація викликає ризик надмірної брадикардії, пригнічення скоротливості міокарда та АВ-блокади [8, 11, 12, 15, 24]

Для запобігання толерантності до нітратів слід використовувати переривчасті схеми прийому, створюючи період без нітрату впродовж доби. Для нітратів тривалої дії (наприклад, ізосорбиду мононітрат), які повільно знижують концентрацію, синдром відміни виникає рідше [12, 16].

Різка припинення прийому бета-блокаторів протипоказане через ризик загострення стенокардії та гіпертензії. Дозу бета-блокаторів слід знижувати поступово, вдвічі кожні 3–5 днів.

Серед інших побічних ефектів слід відзначити ранолазин, який може подовжувати інтервал QT, що вимагає лікарського контролю. Окрім того, ранолазин є слабким інгібітором CYP_{3A4} та CYP 2D6. Дилтіазем і верапаміл є інгібіторами CYP_{3A4}, що може уповільнювати метаболізм інших блокаторів кальцієвих каналів. Слід уникати комбінацій з іншими препаратами, що метаболізуються через ці ферменти, або титрувати дози [8, 16].

1.3. Типові побічні ефекти, механізми виникнення та шляхи попередження побічних реакцій антиангінальних засобів

Фармакобезпека антиангінальних препаратів — це комплекс заходів, спрямованих на виявлення, оцінку, розуміння та попередження побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням ліків для лікування стенокардії. Ефективна система фармаконагляду дозволяє мінімізувати ризики для пацієнтів, але на практиці існують як досягнення, так і суттєві виклики.

У клінічних дослідженнях більшість пацієнтів добре переносили антиангінальні препарати, такі як амлодипін і бісопролол (припинення через побічні ефекти — 2–5%). Водночас нітрати (ізосорбїду мононітрат) та нікорандил частіше викликали побічні реакції, що призводило до відміни препарату у 20–23% випадків (табл. 1.4). Ранолазин та івабрадин також мали низький рівень відміни через побічні ефекти [36].

Таблиця 1.4

Побічні ефекти антиангінальних препаратів [36]

Препарат	Відсоток відміни через побічні ефекти	Основні побічні ефекти
Амлодипін	2.3%	Набряки, головний біль
Бісопролол	5.4%	Брадикардія, втома
Ізосорбїду мононітрат	20.9%	Головний біль, гіпотензія
Нікорандил	22.7%	Виразки, головний біль
Ранолазин, івабрадин	~5%	Запаморочення, брадикардія

Дослідження підтверджують, що більшість антиангінальних препаратів мають сприятливий профіль безпеки (табл. 1.5), особливо при дотриманні рекомендацій щодо призначення та моніторингу [35].

**Ключові твердження та рівень доказовості у сфері фармакобезпеки
антиангінальних препаратів**

Безпека	Сила доказів	Обґрунтування	Джерело
Більшість антиангінальних препаратів мають добрий профіль безпеки	Strong	Підтверджено великими РКД та мета-аналізами, низька частота серйозних побічних ефектів	[36, 47]
Нітрати та нікорандил частіше викликають побічні ефекти	Strong	Висока частота відміни через побічні реакції у клінічних дослідженнях	[50]
Ранолазин, івабрадин, триметазидин добре переносяться більшістю пацієнтів	Moderate	Дані РКД та оглядів, низька частота серйозних ускладнень	[47]
Поліфармація підвищує ризик взаємодій та побічних ефектів	Moderate	Описано у фармаконаглядних дослідженнях, особливо у пацієнтів похилого віку	[38]
Система фармаконагляду має обмеження щодо виявлення рідкісних реакцій	Moderate	Недостатня кількість повідомлень, складність оцінки причинно-наслідкового зв'язку	[50]
Довгострокова безпека нових антиангінальних засобів потребує подальших досліджень	Moderate	Недостатньо даних щодо тривалого застосування у реальній практиці	[30]

Водночас, нітрати та нікорандил частіше викликають побічні ефекти, що може обмежувати їх застосування. Ранолазин, івабрадин, триметазидин демонструють гарну переносимість, але потребують обережності у пацієнтів із супутніми захворюваннями та при поліфармації [44]. Система фармаконагляду залишається критично важливою для виявлення рідкісних та серйозних ускладнень, але потребує вдосконалення [50].

Типові побічні ефекти, механізми їх виникнення та шляхи попередження є критично важливими аспектами раціональної фармакотерапії ішемічної хвороби серця, оскільки більшість антиангінальних засобів призначаються на тривалий термін.

Більшість сучасних антиангінальних засобів мають гарний профіль безпеки, і пацієнти зазвичай їх добре переносять, але деякі препарати, такі як нітрати та нікорандил, частіше викликають побічні реакції.

Найчастіші загальні побічні ефекти, які спостерігаються при застосуванні антиангінальних засобів, охоплюють:

- з боку серцево-судинної системи — брадикардія, гіпотензія, тахікардія, набряки, подовження інтервалу QT (особливо для ранолазину), атріовентрикулярна блокада [2, 36].
- з боку нервової системи — головний біль, запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, галюцинації (для ранолазину) [15, 25, 36].
- з боку шлунково-кишкового тракту — закреп, нудота, анорексія [2, 8, 9].

Розглянемо механізми виникнення побічних реакцій при застосуванні антиангінальних засобів. Більшість побічних реакцій є дозозалежними (тип А), тобто вони є передбачуваними та пов'язані з основним фармакологічним механізмом дії препарату [2, 15, 25].

Механізми побічних реакцій нітратів (наприклад, ізосорбїду динітрат), тісно пов'язані з їхньою вазодилатуючою дією. Нітрати вивільняють оксид азоту (NO), який викликає вазодилатацію. Надмірна вазодилатація судин головного мозку призводить до головного болю, тоді як системна

вазодилатація може спричинити значне зниження артеріального тиску (гіпотензію) та запаморочення [10].

Тривалий і безперервний прийом нітратів може призвести до зниження чутливості до препарату (феномен вислизання), що зменшує його антиангінальний ефект. Це пов'язано зі зменшенням внутрішньоклітинного вмісту сульфгідрильних груп, необхідних для перетворення нітратів на активний NO (метаболічна гіпотеза) [4, 15].

Такі побічні реакції бета-блокаторів, як брадикардія та гіпотензія, є наслідком їхньої блокуючої дії на β_1 -адренорецептори. Блокада β_1 -рецепторів серця призводить до зменшення частоти та сили серцевих скорочень, що може викликати надмірну брадикардію та порушення атріовентрикулярної провідності [15, 25].

Різка припинення прийому бета-блокаторів може призвести до загострення ІХС, гіпертензії, аритмій, що є наслідком компенсаторної протидії організму (збільшення кількості та чутливості адренорецепторів) [15, 16].

Неселективні бета-блокатори можуть спричиняти бронхоспазм (блокада β_2 -рецепторів у бронхах), а також порушення з боку ЦНС (наприклад, нічні жахи, депресія) [15, 25].

Побічні реакції блокаторів кальцієвих каналів залежать від їхньої специфічності до судин або міокарда.

Так, дигідропіридини, наприклад, амлодипін можуть спричиняти набряки нижніх кінцівок і тахікардію. Надмірна вазодилатація периферичних артерій, спричинена дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів, може викликати рефлекторну тахікардію та почервоніння обличчя. Набряки пов'язані з перерозподілом рідини з внутрішньосудинного простору в інтерстицій [14, 15].

Недигідропіридини, такі як верапаміл та вилтіазем пригнічують функцію синусового та АВ-вузла, що може призвести до надмірної брадикардії та блокади серця [8, 11].

При застосуванні верапаміла блокада кальцієвих каналів у гладкій мускулатурі шлунково-кишкового тракту може уповільнювати моторику кишечника, що часто проявляється закрепом [8, 15, 25].

Основний механізм побічних реакцій ранолазіна пов'язаний з його впливом на іонні канали:

- ранолазин, як блокатор пізніх натрієвих каналів, здатен дозозалежно подовжувати інтервал QT. Це може бути посилено його блокуючим впливом на швидкий ректифікаційний калієвий потік.
- такі побічні реакції ранолазіна як запаморочення та нудота є одними з найчастіше зареєстрованих [8, 12].

Результати аналізу побічної дії антиангінальних препаратів представлено у таблицях 1.6 (додаток А) і 1.7.

Таблиця 1.6

Фармакотерапевтичні групи антиангінальних препаратів та найбільш критичні побічні ефекти*

Фармако-терапевтична група	Приклади препаратів	Найбільш критичні побічні ефекти
Органічні нітрати	Нітрогліцерин, ізосорбїду динітрат, ізосорбїду мононітрат	Сильна артеріальна гіпотензія, колапс, рефлекторна тахікардія, метгемоглобінемія, розвиток толерантності (звикання) та синдрому відміни.
Бета-блокатори	Бісопролол, метопролол, карведилол, пропранолол	Виражена брадикардія, порушення атріовентрикулярної провідності, посилення симптомів хронічної СН, бронхоспазм (особливо при неселективних препаратах), синдром відміни, артеріальна гіпотензія

Продовження таблиці 1.6

Блокатори кальцієвих каналів	Верапаміл, дилтіазем, амлодипін, ніфедипін	Порушення атріовентрикулярної провідності (блокада, особливо верапаміл/дилтіазем), виражена артеріальна гіпотензія, периферичні набряки, рефлекторна тахікардія (дигідропіридини), інфаркт міокарда (у поодиноких випадках).
Інші антиангінальні (Метаболічні)	Триметазидин, Ранолазин	Симптоми паркінсонізму (тремор, нестійкість ходи — частота невідома/дуже рідко), ортостатична гіпотензія, агранулоцитоз, гостра ниркова недостатність (рідко/частота невідома),.

Джерела: [8, 9, 11, 25]

Запобігання побічних реакцій базується на індивідуальному виборі препарату, ретельному контролі дозування, урахуванні взаємодій та постійному моніторингу. Персоналізована терапія зменшує вірогідність побічних реакцій, коли вибір антиангінальних засобів ґрунтується на урахуванні супутньої патології.

Інформація про алергічні реакції та реакції гіперчутливості, пов'язані із застосуванням антиангінальних лікарських засобів, представлена у таблиці 1.7.

Так, при вазоспастичній стенокардії (Принцметала) та бронхіальній астмі препаратами вибору є блокатори кальцієвих каналів, оскільки бета-блокатори протипоказані через ризик бронхоспазму або погіршення вазоспазму [22].

При брадикардії або АВ-блокаді слід уникати бета-блокаторів та недигідропіридинових блокатори кальцієвих каналів (таких, як верапаміл,

дилтіазем). Доцільно застосовувати дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (наприклад, амлодипін) [22].

Таблиця 1.7

Алергічні реакції антиангінальних лікарських засобів*

Фармакотерапевтична група	Приклади препаратів	Алергічні/Імунологічні реакції
Органічні нітрати	Нітрогліцерин Ізосорбїду динітрат, Ізосорбїду мононітрат	Анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання на шкірі, кропив'янку, свербіж, гіперемію шкірних покривів. Підвищена чутливість до нітратів/органічних нітратів.
Бета-блокатори	Бісопролол Метопролол Карведилол	Реакції гіперчутливості (включаючи свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк). Може посилювати чутливість до алергенів та збільшувати важкість анафілактичних реакцій. Шкірні алергічні реакції (еритема, свербіж, висип, кропив'янка). Повідомлялося про алергічну екзантему та загострення псоріазу.
Блокатори кальцієвих каналів	Амлодипін, Верапаміл, Дилтіазем	Алергічні реакції, ангіоневротичний набряк (набряк Квінке), кропив'янка, висип, свербіж, екзантема, гіперчутливість
Інші кардіологічні (Метаболічні)	Триметазидин, Ранолазин	Висип, свербіж, кропив'янка, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість до ранолазину, алергічний дерматит, кропив'янка, висипання, свербіж, гіпергідроз, холодний піт.

Джерела: [8, 9, 11, 25, 50]

При хронічній серцевій недостатності слід никати недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів через їхню негативну інотропну дію [11, 12, 17].

Для профілактики брадикардії та блокад слід проводити регулярний контроль ЧСС та ЕКГ, що є обов'язковим для пацієнтів, які приймають бета-блокатори та недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Дозу слід титрувати, щоб досягти ЧСС у стані спокою 55-60 ударів/хв [11]. Для профілактики синдрому відміни бета-блокаторів дозу цих препаратів слід знижувати поступово (вдвічі кожні 3–5 днів) під контролем лікаря [15, 25, 49].

Для запобігання толерантності до нітратів слід застосовувати переривчасті схеми прийому з періодом без нітрату впродовж доби. Важливо, що нітрати пролонгованої дії рідше викликають синдром рикошету, оскільки їхня концентрація знижується повільно [3, 15, 16].

Важливим для запобігання виникненню побічних реакції є уникнення небезпечних комбінацій та взаємодій. Одночасне призначення бета-блокаторів з верапамілом або дилтіаземом протипоказано через ризик надмірної брадикардії та АВ-блокади. Багато антиангінальних засобів (наприклад, амлодипін, ранолазин) метаболізуються за допомогою системи цитохрому P₄₅₀, особливо ізоферменту CYP_{3A4}. Комбінація з потужними інгібіторами CYP_{3A4} (наприклад, кетоконазолом, кларитроміцином) може підвищити концентрацію антиангінальних засобів у плазмі та збільшити ризик токсичності. Слід уникати таких комбінацій або коригувати дози [25].

З тієї ж причини слід уникати застосування звіробою звичайного (*Hypericum perforatum*), оскільки він є сильним індуктором CYP_{3A4}, що може зменшити плазмову концентрацію життєво необхідних ліків [8, 15, 19].

Загальний ризик побічних реакцій зростає з кількістю одночасно призначених ліків. Тому слід уникати поліпрагмазії та ретельно оцінювати співвідношення «користь/ризик» для кожної комбінації.

Висновки до розділу 1

1. Проаналізовано етіологію, патогенез та клінічні прояви ішемічної хвороби серця. Розглянуто поширеність стенокардії в залежності від віку та статі, контрольовані й неконтрольовані фактори ризику, а також місце ІХС у міжнародній класифікації хвороб.
2. Розглянуто класифікацію, номенклатуру, механізми дії та умови раціонального застосування антиангінальних засобів. Визначено, що раціональне застосування антиангінальних засобів вимагає персоналізованого підходу з урахуванням форми стенокардії, показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, а також супутньої патології та ризику побічних ефектів та індивідуальної переносимості.
3. В рамках дослідження фармакобезпеки антиангінальних засобів досліджені типові побічні ефекти, механізми виникнення, частота проявів та шляхи попередження побічних реакцій антиангінальних засобів. Ці аспекти є критично важливими для раціональної фармакотерапії ішемічної хвороби серця, оскільки більшість антиангінальних засобів призначаються на тривалий термін.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому етапі роботи здійснено маркетинговий аналіз асортименту антиангінальних засобів на фармацевтичному ринку України. Інформаційну базу склали дані онлайн-довідника «Компендіум» [8], Державного реєстру лікарських засобів України та Реєстру лікарських засобів, що підлягають реімбурсації (станом на 28 серпня 2025 р.). Загалом проаналізовано 240 препаратів різних фармакологічних груп, що застосовуються в комплексній фармакотерапії ІХС.

Другий етап дослідження передбачав ретроспективний аналіз карт-повідомлень про випадки побічних реакцій (ПР) та відсутності ефективності (ВЕ) антиангінальних засобів у Харківському регіоні за період 2019–2024 рр. Джерелом даних слугувала Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду (АІСФ); робота ґрунтувалася на чинній нормативно-правовій базі України [23].

Загальний масив опрацьованих даних склав 5317 карт-повідомлень, з яких було відібрано 125 випадків, що стосувалися пацієнтів з ішемічною хворобою серця (кодування за МКХ-10), які отримували антиангінальну терапію.

Часовий інтервал дослідження (2019–2024 рр.) обрано для порівняння показників у різні періоди функціонування системи охорони здоров'я: докризовий 2019 рік (до пандемії COVID-19), період карантинних обмежень та дистанційного надання послуг (2020–2021 рр.), а також період воєнного стану, зумовлений збройною агресією РФ (з 2022 року дотепер). У роботу було залучено лише карти-повідомлення про випадки ПР/ВЕ у пацієнтів із кодами за МКХ-10: I20–I25 «Ішемічна хвороба серця».

Систематизацію та класифікацію виявлених ПР (за ступенем серйозності та механізмом розвитку: типи А, В, С, D) виконано відповідно до чинної нормативної бази МОЗ України [10, 23]. Як джерело для порівняльного аналізу

регіональних показників із міжнародними даними використано глобальну базу ВООЗ VigiBase [52]. Статистичну обробку якісних показників у малочисельних вибірках проведено за допомогою точного критерію Фішера.

Висновки до розділу 2

1. Розроблено та впроваджено комплексний алгоритм дослідження, що складається з двох логічно пов'язаних етапів: маркетингового аналізу фармацевтичного ринку та ретроспективного фармакоепідеміологічного аналізу безпеки лікарських засобів.
2. Сформовано репрезентативну інформаційну базу дослідження. Для аналізу ринкової пропозиції опрацьовано дані офіційних реєстрів щодо 240 антиангінальних препаратів різних фармакологічних груп (станом на 2025 р.). Для оцінки профілю безпеки із загального масиву регіональної бази АІСФ (5317 повідомлень) шляхом цільового відбору сформовано валідну вибірку з 125 карт-повідомлень, що стосуються виключно пацієнтів з ІХС (коди МКХ-10: I20–I25).
3. Обраний для ретроспективного аналізу період (2019–2024 рр.) є достатнім для виявлення тенденцій у системі фармаконагляду та дозволяє оцінити вплив екстремальних зовнішніх чинників (пандемія COVID-19, воєнний стан) на безпеку фармакотерапії та активність звітування про побічні реакції у Харківському регіоні.
4. Достовірність отриманих результатів забезпечується використанням стандартизованих методів класифікації побічних реакцій (згідно з чинними наказами МОЗ України) та коректним застосуванням статистичного інструментарію (точний критерій Фішера для малих вибірок). Валідизацію регіональних даних здійснено шляхом порівняльного аналізу з глобальною базою даних ВООЗ VigiBase.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

3.1 Аналіз ринку антиангінальних лікарських засобів

Для систематизації наявних в Україні лікарських засобів прийнята Anatomical Therapeutic Chemical classification system (АТС), яка є всесвітньо визнаною класифікацією лікарських засобів[8]. Ця система була прийнята Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як міжнародний стандарт методології статистичних досліджень споживання лікарських засобів у різних країнах. За цією класифікацією до лікарських засобів, що застосовуються для лікування ІХС та представлені на фармацевтичному ринку України, відносяться селективні блокатори β -адренорецепторів; інгібітори АПФ, включаючи як монокомпонентні препарати, так і їхні комбінації (зокрема, периндоприл, амлодипін та індапамід); селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини (зокрема, похідні дигідропіридину); вазодилататори, що застосовуються в кардіології, включаючи нітровоазодилататори; антитромботичні засоби (зокрема, антагоністи вітаміну К) (табл. 3.1) та інші.

Так, група селективних блокаторів β -адренорецепторів включає метопролол, атенолол, бетаксол, бісопролол, есмолол, небіволол, з яких наразі одним з найчастіше призначуваних є метопролол (C07AB02).

З групи монокомпонентних інгібіторів АПФ на фармринку України існує еналаприл, периндоприл, лізиноприл, раміприл, моексиприл та інші. Проте, насамперед, раміприл (C09A A05) привернув нашу увагу у даному дослідженні. Щодо комбінацій інгібіторів АПФ, то вони наявні на ринку у поєднанні з діуретиками та/або антагоністами кальцію, наприклад, у складі комбінації «периндоприл+амлодипін+індапамід» (C09B X01).

Група блокаторів кальцієвих каналів або антагоністів кальцію також представлена як складова антиангінальних препаратів в Україні та включає, зокрема похідні дигідропіридину, а саме фелодипін, нифедипін, німодипін, лацидипін, амлодипін (C08C A05) тощо.

До групи вазодилаторів, що призначаються при ІХС, насамперед, відносяться нітровазодилатори – органічні нітрати, а саме гліцерил тринітрат, ізосорбіда мононітрат, ізосорбіда динітрат (C01D A08), який був обраний нами для дослідження.

Крім цього, на сьогодні в терапії ІХС широко застосовують також і антитромботичні засоби різних груп. Наприклад, в цю групу входять антиагреганти (клопідогрел, дипиридамола, ептіфібатид, кислота ацетилсаліцилова тощо), ферменти-фібринолітики (стрептокіназа, альтеплаза), гепарини (еноксапарин, надропарин, інші), антагоністи вітаміну К (феніндіон, варфарин (B01A A03)).

Отже, з вищенаведеного видно, що асортимент засобів для лікування ІХС на українському фармринку є досить великим та різноманітним. Тому нами для аналізу були відібрані лише представники окремих (різних) груп та включені до таблиці 3.1, додаток А.

Аналіз препаратів для лікування ІХС на фармацевтичному ринку України з використанням Компендіум on-line [8]. Роздрібні ціни на антигістамінні препарати аналізували за даними онлайн-сервісу в Україні – Tabletki.ua, який надає інформацію про наявність лікарських засобів в аптеках.

Беручи до уваги дані таблиці 3.1, додаток А, можна зробити висновок, що серед наведених найбільш чисельною групою в структурі асортименту засобів для лікування ІХС (рис. 3.1) є антитромботичні лікарські засоби (АТС B01AA03), що відображає їх провідне значення у профілактиці тромботичних ускладнень у пацієнтів з ІХС. Водночас, суттєве місце на ринку займають інгібітори АПФ, представлені як у вигляді монокомпонентних препаратів, так і у складі фіксованих комбінацій, зокрема поєднання периндоприлу з

амлодипіном та індапамідом (АТС С09ВХ01), застосування яких відповідає сучасним підходам до комбінованої терапії серцево-судинних захворювань.

Аналізуючи окремо кількість торгових найменувань вітчизняного (рис. 3.2) та закордонного (рис. 3.3) виробництва за кожною з обраних позицій, потрібно відмітити, що за кількістю вітчизняних торгових марок лідером знову є антитромботичний засіб (56 ТН), а за кількістю іноземних – група монокомпонентних інгібіторів АПФ (32 ТН – найбільша кількість з усіх розглянутих).

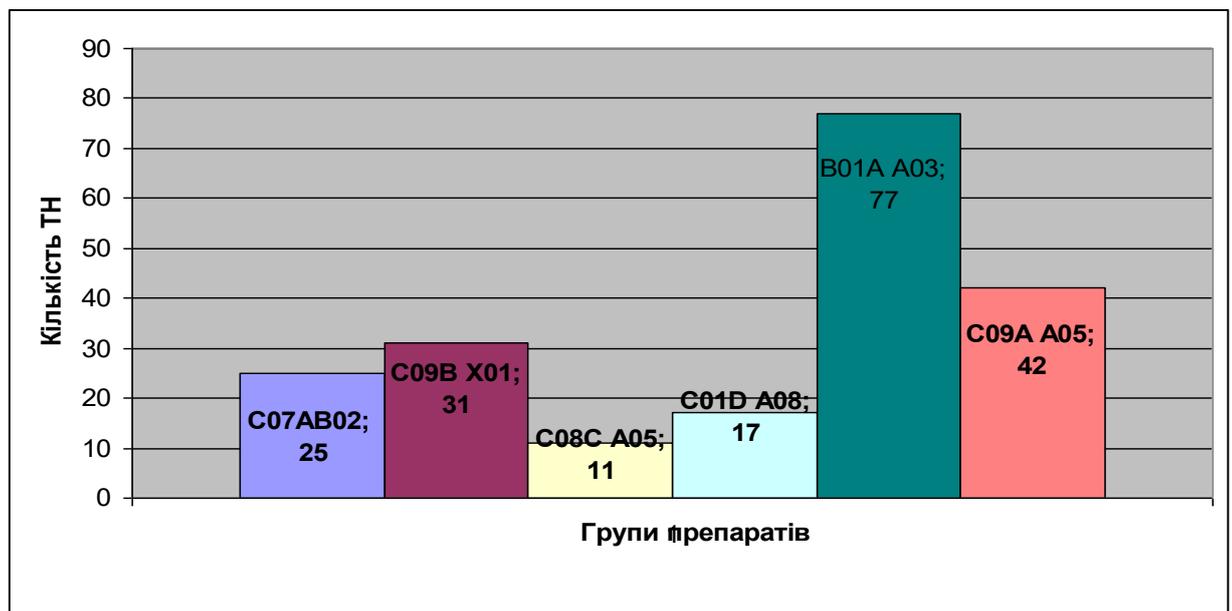


Рис. 3.1. Загальна кількість ТН препаратів у різних групах засобів для лікування ІХС

Дослідження асортименту лікарських форм обраних засобів для лікування ІХС показало домінування препаратів для перорального застосування – таблеток і капсул, що є оптимальними для тривалого лікування хронічних форм ІХС. Поряд із цим, асортимент доповнюється парентеральними та сублінгвальними формами, використання яких є доцільним у разі надання невідкладної медичної допомоги.

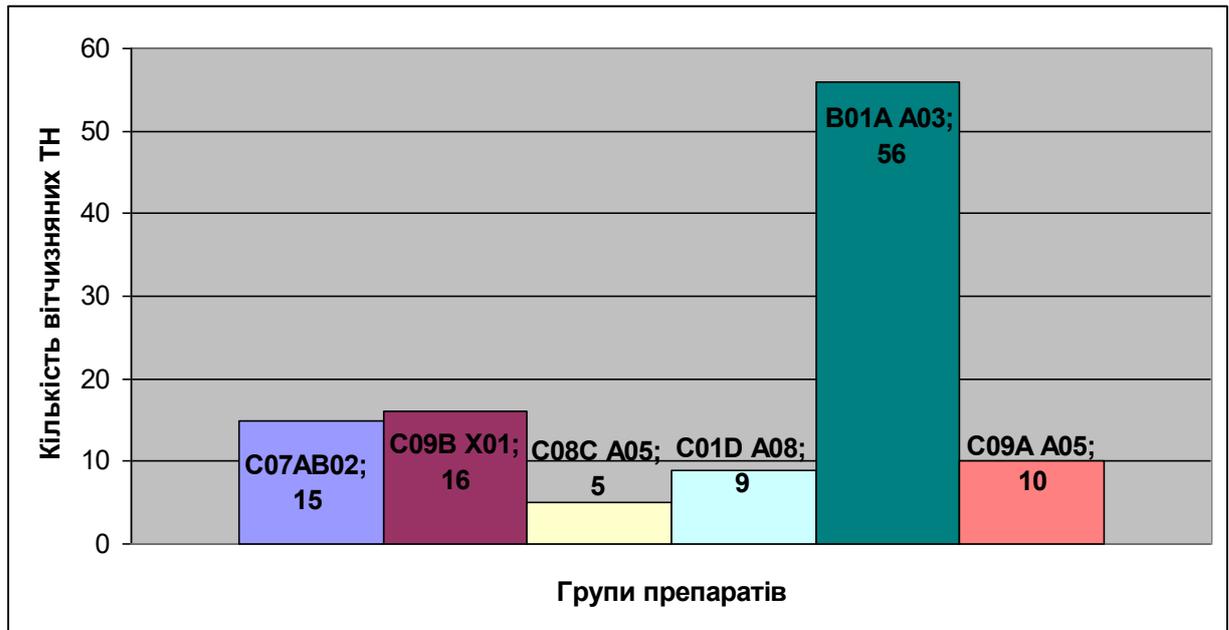


Рис. 3. 2. Кількість ТН вітчизняного виробництва у різних групах препаратів

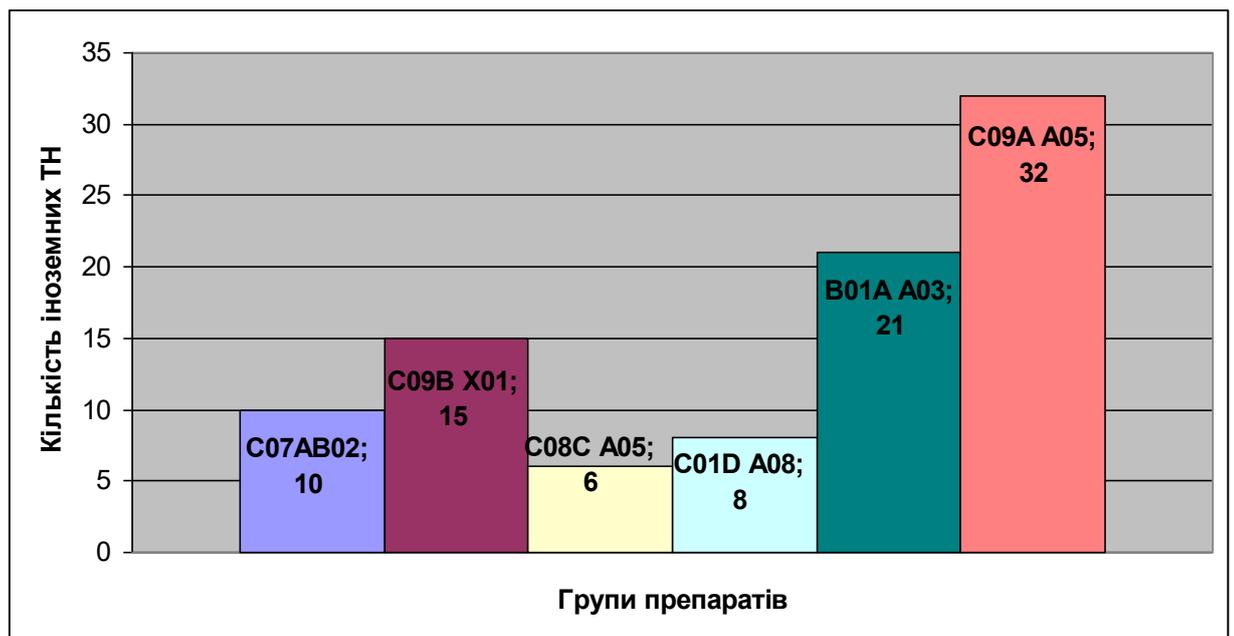


Рис. 3. 3. Кількість ТН іноземного виробництва у різних групах препаратів

В ході проведення маркетингового аналізу асортименту лікарських препаратів першого та другого ряду для лікування ІХС було отримано, що з обраних нами МНН антиангінальних засобів на фармацевтичному ринку України на 2025 рік загалом представлено 111 торгових марок вітчизняного виробництва та 92 лікарських засоби іноземного виробництва, які виготовлені

в таких країнах, як Словенія, Ізраїль, Болгарія, Туреччина, Швейцарія, Ісландія, Іспанія, Франція, Німеччина, Польща, Латвія.

Аналіз цінових показників (табл. 3.1, додаток А) продемонстрував значну варіабельність середньорічних роздрібних цін (рис. 3.4): від препаратів економного (так званого «бюджетного») сегмента (рис. 3.5) до лікарських засобів з високою вартістю (рис. 3.6), що пояснюється різницею у країнах та фірмах-виробниках, лікарських формах та формах випуску, дозуванні та особливостях виробничих технологій.

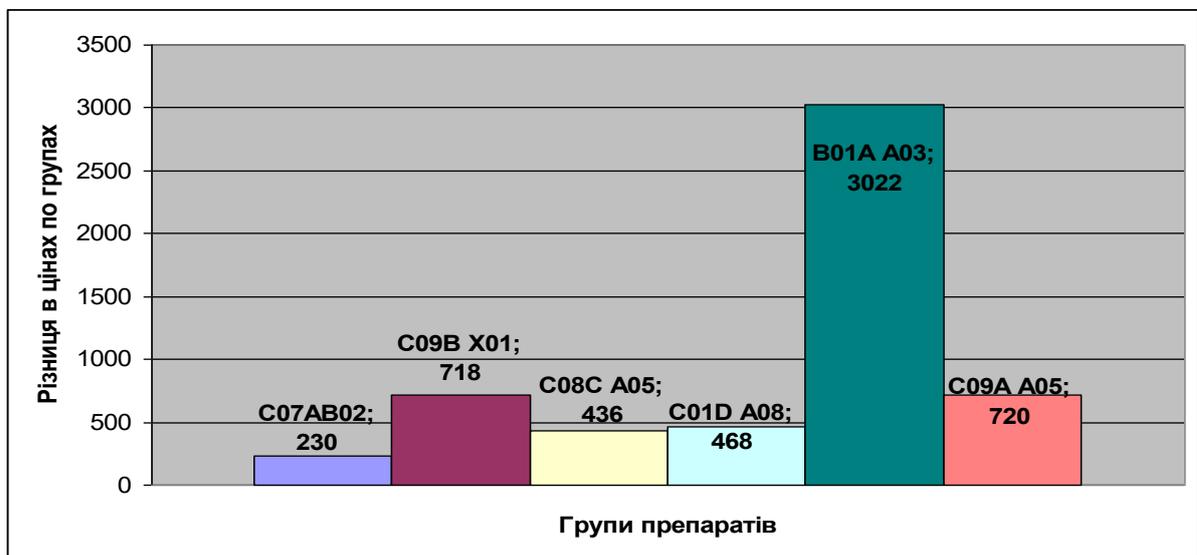


Рис. 3.4. Різниця між мінімальною та максимальною ціною відповідних препаратів по різних групах засобів для лікування ІХС.

Така ситуація свідчить про наявність можливостей для забезпечення фармакотерапії ІХС для різних категорій населення.

Так, наприклад, найбільша варіабельність цін спостерігалася серед антитромботичних засобів, де різниця між мінімальною та максимальною ціною торгових марок препарату склала 3022,1 грн, а найменша різниця була серед торгових найменувань метопрололу у групі селективних блокаторів β -адренорецепторів та дорівнювала 230,4 грн (рис. 3.4).

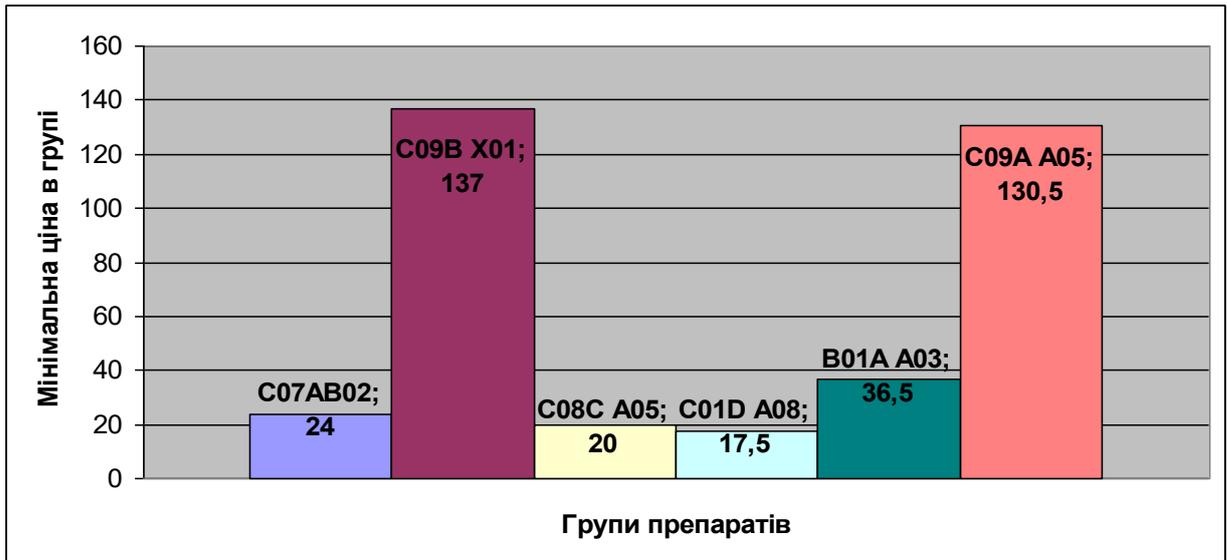


Рис. 3.5. Рівень мінімальних цін у різних групах засобів для лікування ІХС.

Розглядаючи різницю у мінімальних цінах на ліки по групах, можна сказати, що найменші ціни серед аналогічних препаратів за наведеними представниками відмічені у групах антагоністів кальцію, похідних дигідропіридину, та вазодилітаторів (рис. 3.5).

Стосовно ж рівня максимальних цін у різних розглянутих нами групах (рис. 3.6) потрібно відмітити, що за цим показником абсолютна першість належить представнику антитромботичних засобів.

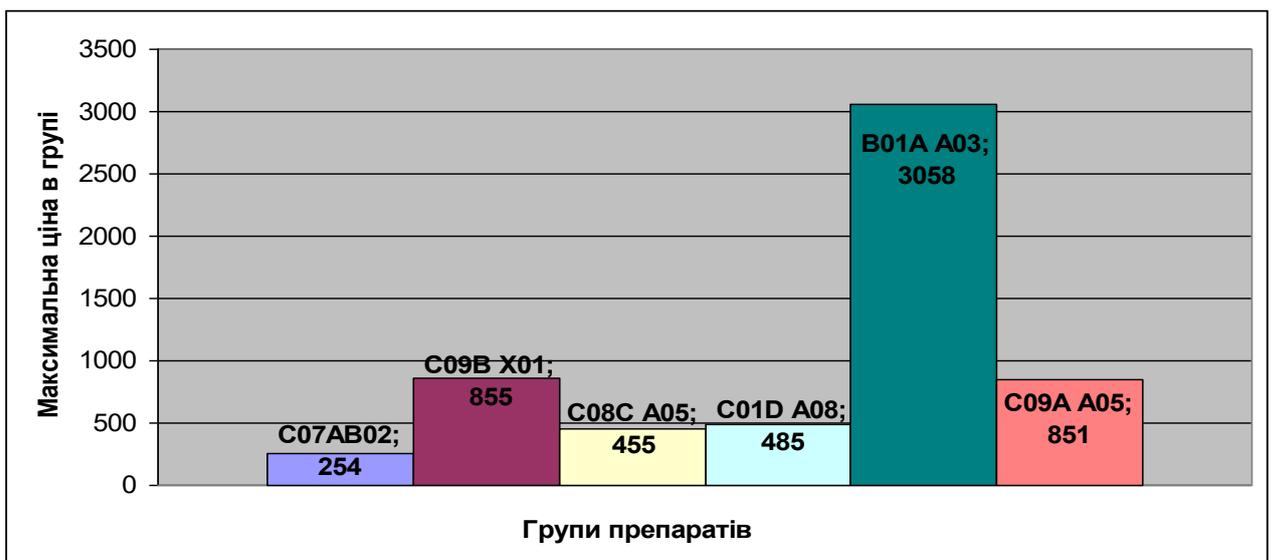


Рис. 3.6. Рівень максимальних цін у різних групах засобів для лікування ІХС.

Узагальнюючи вищевикладене, можна зробити висновок, що фармацевтичний ринок України у 2025 році характеризується різноманітним асортиментом лікарських засобів для лікування ІХС, оптимальним співвідношенням препаратів вітчизняного та іноземного виробництва, достатнім вибором лікарських форм і цінових пропозицій, що створює передумови для ефективної та індивідуалізованої терапії хворих на ІХС.

Для лікування ішемічної хвороби серця застосовують також лікарські засоби 2-го ряду (таблиця 3.2, додаток А). Ці препарати використовуються для покращення та оптимізації терапії ІХС. Завдяки наявності у представлених препаратах кардіопротекторних, антиоксидантних, мембранопротекторних ефектів, антигіпоксичних властивостей їх також застосовують в комбінованій терапії ІХС, що сприяє підсиленню фармакологічної дії препаратів.

Висновок до розділу 3

1. Встановлено, що станом на 2025 рік фармацевтичний ринок України забезпечений широким та різноманітним асортиментом лікарських засобів для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС). Провідні позиції у структурі пропозиції займають антитромботичні засоби (77 торгових назв) та інгібітори АПФ (як монокомпонентні, так і комбіновані — сумарно 73 торгові назви), що відповідає сучасним міжнародним стандартам профілактики серцево-судинних ускладнень. Також ринок насичений бета-адреноблокаторами, антагоністами кальцію, нітратами та засобами метаболічної дії.
2. Маркетинговий аналіз виявив оптимальне співвідношення між вітчизняними та іноземними препаратами. Загалом у досліджуваних групах представлено 111 торгових марок вітчизняного виробництва та 92 — іноземного. При цьому українські виробники (зокрема «Дарниця», «Фармак», «Лекхім») домінують у сегменті антитромботичних засобів (56 вітчизняних проти 21 іноземного ТН) та метаболічних препаратів

- (наприклад, численні генерики мельдонію), тоді як іноземні компанії (Словенія, Німеччина, Франція) лідирують у групі монокомпонентних інгібіторів АПФ та інноваційних засобів (івабрадин, ранолазин).
3. Аналіз роздрібних цін продемонстрував значну варіабельність вартості лікування, що дозволяє забезпечити доступність терапії для різних верств населення. Найбільший ціновий діапазон зафіксовано у групі антитромботичних засобів (різниця понад 3000 грн), що обумовлено наявністю як доступних генериків, так і вартісних оригінальних біопрепаратів. Найбільш доступними за рівнем мінімальних цін є групи антагоністів кальцію та вазодилаторів.
 4. Характерною особливістю українського ринку є широка представленість препаратів «метаболічної підтримки» (триметазидин, мельдоній, інозин), які активно пропонуються як вітчизняними, так і іноземними виробниками для посилення антиангіального ефекту в складі комбінованої терапії. Фармацевтичний ринок України у 2025 році характеризується високою насиченістю, збалансованою конкуренцією між вітчизняними та імпортованими виробниками, а також широкою ціною диференціацією, що створює сприятливі умови для реалізації індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів з ІХС.

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ АНТИАНГІНАЛЬНИХ ЗАСОБІВ
У ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ

4.1. Результати моніторингу ПР антиангінальних засобів

Нами проведено ретроспективний аналіз карт-повідомлень про ПР антиангінальних засобів згідно з даними моніторингу побічних реакцій у м. Харків і Харківській області за період 2019–2024 рр. Карт-повідомлення про випадки побічних реакцій / відсутності ефективності (ПР/ВЕ) було отримано шляхом аналізу спонтанних повідомлень від лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) м. Харкова та області. Цей період дослідження припадає на доковідний рік (2019), який ми наразі вважаємо як стандарт для дослідження. Період 2020-2021 роки припав на пандемію ковід-19, а період 2022-24 – на військову агресію Росії проти України.

Таблиця 4.1

Загальна кількість зареєстрованих випадків ПР/ВЕ
антиангінальних засобів у м. Харків та Харківській області за період
2019–2024 рр

Рік	Загальна кількість карт-повідомлень про ПР/ВЕ	Кількість карт-повідомлень на антиангінальні засоби у пацієнтів з ІХС
2019	2337	68
2020	966	16
2021	931	14
2022	241	8
2023	386	6
2024	456	13
Усього	5317	125

Варто зазначити, що у дослідження ми включали лише ті повідомлення, які стосувались пацієнтів із кодами захворювань за МКХ-10: I20–I25 «Ішемічна хвороба серця».

Встановлено, що кількість карт-повідомлень на антиангінальні засоби за даний період складає 125, що становить 2,35% від усіх карт-повідомлень.

Слід зазначити, що у кризовому 2022 році, повідомлення про ПР антиангінальних засобів склали 3,32%. Це свідчить про те, що на тлі загального зменшення звітування, проблеми фармакотерапії серцево-судинних захворювань залишалися актуальними.

Таблиця 4.2.

Розподіл карт-повідомлень за клінічними діагнозами (відповідно до кодів МКХ-10: I20 та I25)

Код МКХ-10	Діагноз	Кількість карт-повідомлень
I20 Стенокардія:		
<i>I20.0</i>	Нестабільна стенокардія	26
<i>I20.8</i>	Інші форми стенокардії	5
<i>I20.9</i>	Стенокардія неуточнена	7
I25 Хронічна ішемічна хвороба серця		
<i>I25.1</i>	Атеросклеротична хвороба серця	66
<i>I25.2</i>	Перенесений у минулому інфаркт міокарда	3
<i>I25.8</i>	Інші форми хронічної ІХС	18

У таблиці 4.2 наведено розподіл карт-повідомлень про побічні реакції (ПР) у розрізі клінічних діагнозів. Аналіз структури діагнозів показує чітке

домінування групи хронічної ішемічної хвороби серця (I25), на яку припадає майже 70% (87 випадків) від усіх повідомлень.

Серед окремих діагнозів найбільшу частку займає атеросклеротична хвороба серця (I25.1) — 66 повідомлень, що становить більше половини (52,8%) усієї вибірки. Діагноз стенокардії (I20) фігурував у картах-повідомленнях рідше (38 випадків, або 30,4%); у цій підгрупі найчастіше зустрічається діагноз «Нестабільна стенокардія» (I20.0) — 26 випадків..

Серед окремих діагнозів найбільшу частку займає атеросклеротична хвороба серця (I25.1) — 66 повідомлень, що становить більше половини (52,8%) усієї вибірки. Діагноз стенокардії (I20) зустрічався у картах-повідомленнях менше (38 випадків, або 30,4%), де найчастіше зустрічається діагноз Нестабільна стенокардія (I20.0) — 26 випадків

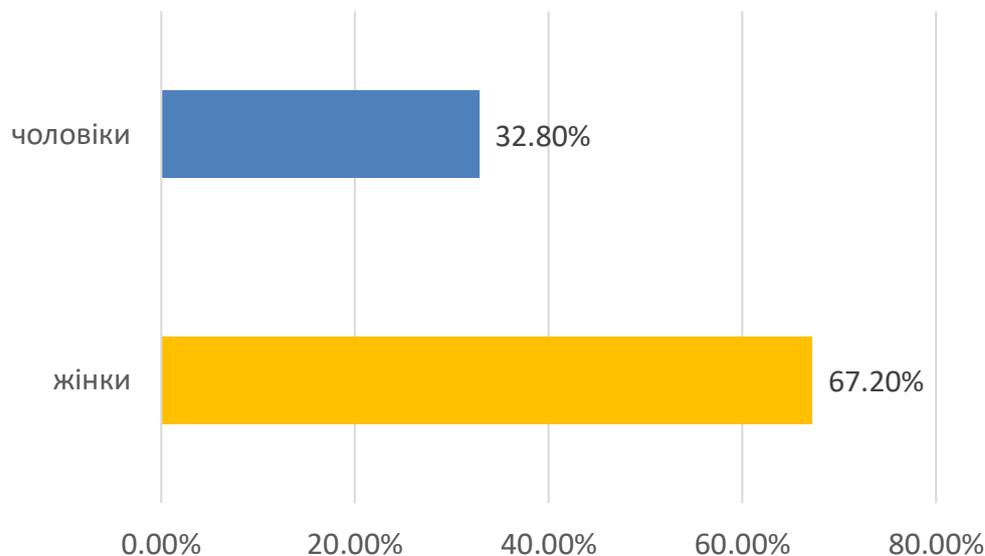


Рис. 4.1. Порівняльна характеристика частоти виникнення побічних реакцій у пацієнтів різної статі

Структура карт-повідомлень про побічні реакції антиангінальних засобів за статевою ознакою пацієнтів наведена на рис. 4.1. Встановлено, що співвідношення жінки:чоловіки становить 2:1. Середній вік жінок, у яких було зареєстровані випадки ПР антиангінальних засобів склав 66,1 року (діапазон від 40 до 87 років), середній вік чоловіків: 62,3 року (діапазон від 41 до 79 років).

Таким чином, основна група пацієнтів, у яких виникають ПР на антиангінальні препарати — це жінки пенсійного віку (60–70 років). Чоловіки в цій вибірці в середньому молодші за жінок майже на 4 роки.

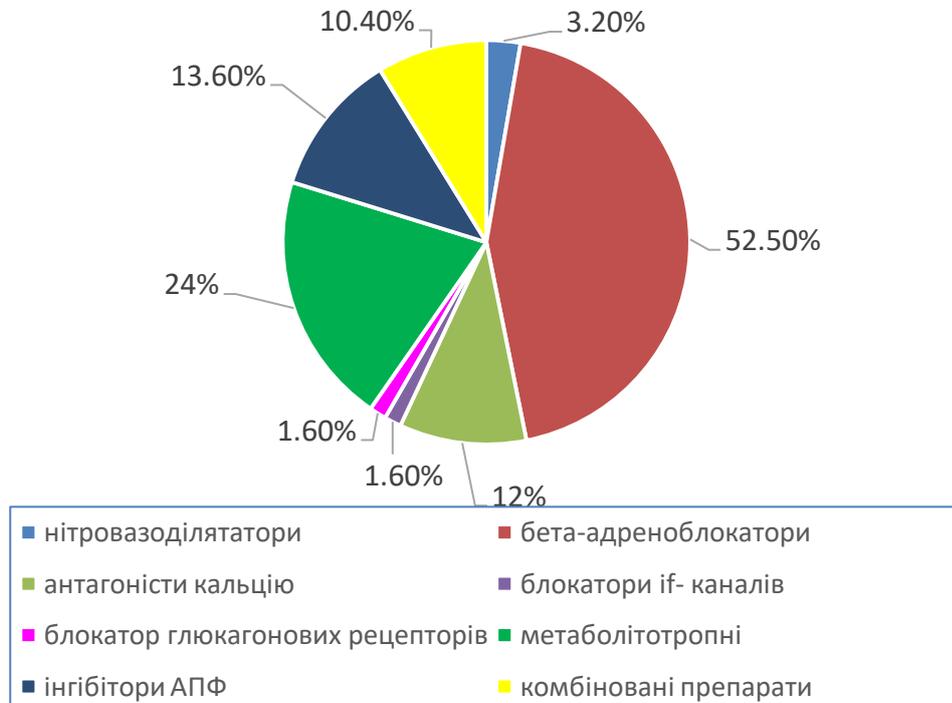


Рис. 4.2. Структура карт-повідомлень про побічні реакції за групами антиангінальних лікарських засобів (%)

Як видно з рис. 4.2, серед проаналізованих карт-повідомлень найбільшу частку становлять препарати групи бета-адреноблокаторів (бісопролол, Беталок, метопролол, атенолол) — 52,5%. На другому місці — метаболітотропні препарати (тіотриазолін, рибоксин, АТФ-лонг, Мілдронат тощо) — 24%, на третьому — інгібітори АПФ — 13,6%, на четвертому — антагоністи кальцію (верапаміл, амлодипін) — 12%.

На групу комбінованих препаратів припало 10,4% усіх ПР. Найменшу кількість повідомлень у даній вибірці зафіксовано щодо антагоністів глюкагонових рецепторів (аміодарон) та інгібіторів If-каналів (івабрадин) — 1,6%.

Таблиця 4.3

**Типові побічні ефекти антиангінальних засобів, за даними моніторингу
ПР в Харківській області**

Група ПР	Клінічні прояви	Характерні препарати	Частота
Периферичні набряки	Набряки нижніх кінцівок, набряки гомілок («pastosity»), набряк обличчя.	Амлодипін (майже 100% випадків для цього препарату).	Дуже часто
Респіраторні розлади	Сухий кашель, першіння в горлі.	Еналаприл, Лізиноприл.	Часто
Неврологічні розлади	Головний біль (пульсуючий), запаморочення, шум у вухах.	Ізо-Мік, Нітросорбід, Тівортін, Дикор Лонг.	Часто
Кардіальні розлади	Брадикардія, тахікардія, гіпотензія, відчуття жару.	Бісопролол, метопролол, (брадикардія), Нітрати (гіпотензія, тахікардія).	Середня
Алергічні реакції	Свербіж шкіри, кропив'янка, висипи, набряк Квінке.	Вазиліп, Корвітин, Метамакс, Тіотріазолін, Верапаміл.	Середня
Гастроінтестинальні	Нудота, сухість у роті, дискомфорт у животі.	Лізиноприл, Вазопамід.	Рідко

Незначна кількість повідомлень стосувалася групи нітратів — 3,2%, хоча практично в усіх пацієнтів на початку лікування виникає специфічний побічний ефект — головний біль, який швидко минає. Ймовірно, лікарі вважають це явище настільки типовим для препаратів даної групи, що не надають повної інформації про цей побічний ефект.

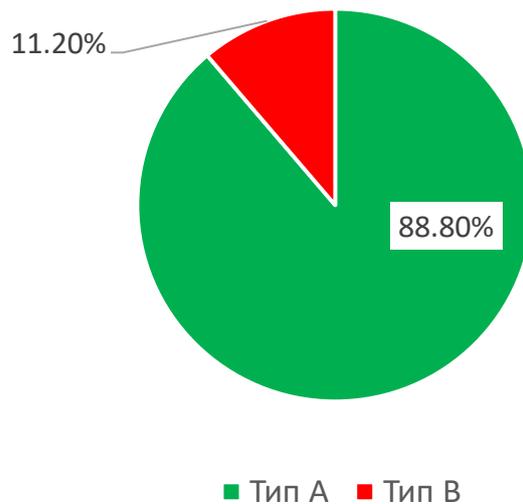


Рис. 4.4. Розподіл ПР антиангінальних засобів залежно від типу побічної реакції.

Усі зареєстровані побічні ефекти були типу А (88,8%) та типу В (11,2%). Реакції типу В викликали усі класи антиангінальних засобів, але найбільша кількість повідомлень стосувалась метаболітотропних препаратів.

Препарати з вираженою гемодинамічною дією (нітрати, БКК) переважно викликали загальні судинні розлади (головний біль, набряки, припливи). Препарати, що впливають на нейрогуморальну регуляцію (інгібітори АПФ), мають специфічний тропізм до дихальної системи (кашель). Вплив на специфічні іонні канали (івабрадин) призводить до ізольованих порушень з боку органу зору.

Для більшості груп (органічні нітрати, бета-блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, блокатори І_f-каналів) були зафіксовані реакції типу А (прогнозовані) (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Основні прояви побічних реакцій антиангінальних засобів (за даними моніторингу)

Фармакотерапевтична група	Переважаюча стать пацієнта (у вибірці)	Домінуючий тип побічної реакції (системно-органний клас)	Приклади клінічних проявів (за даними моніторингу)
Органічні нітрати	Жінки	Серцево-судинні розлади, Нервова система	Гіпотензія, тахікардія, головний біль, алергічні реакції
Бета-блокатори	Чоловіки	Серцево-судинні розлади	Брадикардія, запаморочення, алергічні реакції
Метаболічні засоби	Чоловіки	Шкіра та підшкірна клітковина	Свербіж, висипання, кропив'янка, гіпотензія
Антагоністи кальцію (дигідропіридиної)	Значно частіше у жінок	Судинні розлади, розлади шкіри	Набряки гомілок, почервоніння обличчя, головний біль
Антагоністи кальцію (недигідропіридиної)	Однаково часто	Судинні розлади, розлади шкіри	Набряки гомілок, алергічні реакції
Блокатори I _f -каналів	Однаково часто	Орган зору	Зорові феномени (фосфени)
Інгібітори АПФ	частіше у жінок	Дихальна система	Сухий кашель

Вони є прямим продовженням фармакологічної дії препарату (наприклад, брадикардія для бета-блокаторів, гіпотензія для нітратів, фосфени для івабрадину).

Для групи метаболічних засобів частіше спостерігались реакції типу В (непередбачувані, ідіосинкразія), які проявляються переважно у вигляді алергічних дерматологічних реакцій (свербіж, висипання) і не залежать від основного механізму дії препарату.

Результати моніторингу виявили гендерний диморфізм у профілі безпеки досліджуваних антиангінальних препаратів. Так, жінки виявилися більш схильними до розвитку побічних реакцій, пов'язаних із судинними ефектами (вазодилатацією) та накопиченням медіаторів запалення. Про це свідчить домінування жінок у групах, що приймали органічні нітрати та антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду (головний біль, набряки), а також інгібітори АПФ (сухий кашель). Чоловіки частіше скаржились на ускладнення при прийомі препаратів, що впливають на метаболізм та провідну систему серця (бета-блокатори, метаболічні засоби).

Узагальнюючи вищенаведено, можна зробити висновок про необхідність диференційованого підходу до моніторингу безпеки фармакотерапії ІХС. При призначенні вазодилататорів та інгібіторів АПФ особливої уваги потребують пацієнти жіночої статі [31], через підвищений ризик поганої переносимості (цефалгія, набряки, кашель), тоді як при застосуванні метаболічної терапії слід враховувати ризик алергічних реакцій, незалежно від дози препарату.

Методи корекції побічних реакцій наведені у таблиці 4.5. Вони чітко корелювали із типом клінічних проявів та фармакологічною групою препарату. Зменшення дози застосовували переважно для корекції дозозалежних реакцій (тип А), а саме:

- гемодинамічних порушень: гіпотензія (нітрати), брадикардія (бета-блокатори).

- специфічних ефектів: набряки гомілок (антагоністи кальцію), зорові феномени/фосфени (блокатори I_f-каналів).

Таблиця 4.5

Методи корекції ПР антиангінальних засобів

Фармакотерапевтич на група	Приклади клінічних проявів	Метод корекції проявів ПР
Органічні нітрати	Гіпотензія, тахікардія, головний біль, алергічні реакції	зменшення дози без корекції відміна препарату
Бета-блокатори	Брадикардія, запаморочення, порушення сну, алергічні реакції	зменшення дози, відміна препарату, лоратадин, дексаметазон (при набряку Квінке)
Метаболічні засоби	Свербіж, гіпотензія кропив'янка,	відміна препарату, лоратадин, супрастин
Антагоністи кальцію (дигідропіридини)	Набряки гомілок, почервоніння обличчя, головний біль	зменшення дози
Антагоністи кальцію (недигідропіридини)	Набряки гомілок, алергічні реакції	зменшення дози,, відміна препарату, лоратадин
Блокатори I _f -каналів	Зорові феномени (фосфени)	зменшення дози
Інгібітори АПФ	Сухий кашель, алергічні реакції	відміна препарату, лоратадин

Відміна препарату була у випадках, коли зменшення дози неефективне або коли реакція загрожує здоров'ю. Це був основний метод корекції ПР для інгібіторів АПФ при виникненні сухого кашлю (специфічний клас-ефект). У 2 випадках пацієнта була заміна препарату на телмісартан.

Відміна препаратів була і при виникненні алергічних реакцій незалежно від групи препарату. При алергічних проявах ПР також використовували антигістамінні засоби — лоратадин, супрастин, або глюкокортикоїди — дексаметазон при набряку Квінке).

Тож вибір методу корекції побічної реакції безпосередньо залежить від механізму її розвитку. Для прогнозованих реакцій типу А (гіпотензія, брадикардія, набряки) достатньою та ефективною мірою є корекція дози (титрування). Натомість для непередбачуваних реакцій типу В (алергія, ідіосинкразія) єдиним безпечним шляхом є повна відміна препарату з подальшою десенсибілізуючою терапією.

Незважаючи на те, що метаболічні засоби часто вважаються «безпечними», результати дослідження свідчать, що ПР на них (свербіж, кропив'янка) часто потребують не лише відміни ліків, але й активного лікування антигістамінними засобами, що свідчить про імунний (алергічний) характер цих ускладнень.

4.2. Порівняльний аналіз даних EudraVigilance та регіональної статистики (2019–2024)

У межах дослідження нами було здійснено порівняльний аналіз випадків ПР та відсутності ефективності (ВЕ), зареєстрованих у Харківському регіоні, із даними європейської системи EudraVigilance (інтегрованої з VigiBase) за останні 5 років [35]. Аналіз продемонстрував, що структура побічних реакцій при застосуванні антиангінальних препаратів у країнах ЄС має суттєві відмінності від вітчизняних показників. Результати наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

**Порівняльна характеристика профілю безпеки антиангінальних засобів
за даними Харківського регіону та бази EudraVigilance (ЄС)**

Фармакотерапевтична група	Типові побічні реакції (власні дані)	Типові побічні реакції та сигнали (EudraVigilance / ЄС)	Ключові відмінності
Метаболічні засоби (Триметазидин, Мельдоній)	Алергічні реакції (свербіж, висип), гіпотензія. Частота повідомлень висока	Рухові розлади (паркінсонізм, тремор), синдром "неспокійних ніг". Частота низька (препарати обмежені у використанні).	В регіоні - переважно реакції гіперчутливості. В ЄС — акцент на серйозних неврологічних ускладненнях, що призвело до обмеження показань.
Бета-адреноблокатори	Брадикардія, порушення сну, алергічні реакції (шкірні прояви), запаморочення.	Психоневрологічні розлади (депресія, нічні жахи, безсоння), сексуальна дисфункція, маскування гіпоглікемії.	Європейська база фіксує широкий спектр побічних ефектів з боку ЦНС.
Антагоністи кальцію (Амлодипін)	Набряки гомілок, почервоніння обличчя.	Набряки (з чіткою гендерною перевагою у жінок), гіперплазія ясен.	Дані збігаються щодо набряків, але в ЄС додатково звертають увагу на стоматологічні ускладнення (гіперплазія ясен).
Нітрати та подібні	Головний біль, гіпотензія, тахікардія.	Головний біль, гіпотензія	Дані збігаються
Блокатори Іf-каналів (Івабрадин)	Зорові феномени (фосфени).	Фосфени, підвищений ризик фібриляції передсердь	У базі ЄС є сигнал про проаритмогенний ризик, що потребує обережності при комбінації препаратів.

Як видно з результатів дослідження (табл. 4.6), існує різниця у наповненні баз даних. Також є і відмінність у структурі призначень: метаболічні засоби (мілдронат, тіотриазолін) у регіоні мали значну кількість ПР, але ці ПР слабо представлені в європейських реєстрах через відсутність реєстрації або обмежене використання препаратів у країнах ЄС. Наприклад, згідно рішень ЕМА застосування триметазидину було обмежено. Наразі його використовують як додаткову терапію стабільної стенокардії при непереносимості препаратів першої лінії, і його не рекомендують призначати пацієнтам із хворобою Паркінсона.

При застосуванні бета-адреноблокаторів, в європейській базі значний відсоток займають повідомлення про депресію, нічні жахи, безсоння та сексуальну дисфункцію (особливо на ліпофільні препарати, які проникають у ЦНС). У нашому регіоні основні ПР, які було описано – брадикардія, гіпотензія та алергічні реакції.

Таким чином, повідомлення про випадки ПР/ВЕ у регіоні за період 2019-2024 рр. переважно стосуються негайних та прогнозованих реакцій (тип А) або гострих алергічних станів (тип В), що легко ідентифікувати безпосередньо після прийому ліків. Натомість європейська база EudraVigilance містить значний масив даних про відстрочені та неочевидні ускладнення (паркінсонізм, депресія, виразки), виявлення яких потребує тривалого моніторингу та високої настороженості лікарів.

Це свідчить про необхідність удосконалення методів активного виявлення ПР в Україні, особливо щодо препаратів метаболічної дії та засобів, що впливають на ЦНС.

Висновки до розділу 4

1. Ретроспективний аналіз моніторингу у Харківському регіоні (2019–2024 рр.) виявив суттєву залежність системи фармаконагляду від зовнішніх кризових чинників.

2. Встановлено, що лідерами за кількістю зареєстрованих побічних реакцій серед антиангінальних засобів є бета-адреноблокатори (52,5%) та метаболітотропні засоби (24%). Виявлено гендерний диморфізм у чутливості до терапії: жінки страждали від ПР у 2 рази частіше за чоловіків. При цьому жінки більш схильні до судинних та респіраторних реакцій (набряки, кашель, головний біль), а чоловіки — до порушень провідності серця та алергічних проявів.
3. Переважна більшість зафіксованих ускладнень (88,8%) належала до типу А (прогнозовані реакції), що відповідає фармакологічній характеристиці препаратів (брадикардія, гіпотензія). Специфічною особливістю регіональної вибірки є висока частота реакцій типу В (непередбачуваних) на препарати метаболічної дії («Мілдронат», тіотриазолін), які проявлялися переважно у вигляді алергічних дерматологічних реакцій, що потребували активної десенсибілізуючої терапії.
4. Вибір методу корекції ПР чітко корелює з механізмом її розвитку. Для купірування дозозалежних реакцій (тип А) ефективним та достатнім заходом було зменшення дози препарату (нітрати, бета-блокатори, антагоністи кальцію). Натомість розвиток ідіосинкразії, алергії (тип В) або специфічних клас-ефектів (кашель при прийомі інгібіторів АПФ) вимагав повної відміни препарату та, у разі необхідності, призначення медикаментозної корекції (антигістамінні засоби, глюкокортикоїди).
5. Порівняльний аналіз продемонстрував відмінності у профілі безпеки: регіональні дані відображають переважно гострі та негайні реакції (алергія, порушення гемодинаміки), тоді як європейська база EudraVigilance містить значний масив інформації про відстрочені та неочевидні ускладнення (паркінсонізм, депресія, виразки). Також виявлено різницю у структурі призначень: значна частка ускладнень в Україні припадає на метаболічні засоби, які мають обмежене використання в країнах ЄС через сумнівне співвідношення користь/ризик.

ВИСНОВКИ

1. На основі аналізу фармацевтичного ринку України станом на 2025 рік встановлено, що асортимент лікарських засобів для лікування ішемічної хвороби серця є високо насиченим та різноманітним. Структура ринку характеризується паритетним співвідношенням вітчизняних та іноземних препаратів, що забезпечує цінову доступність терапії. Специфічною особливістю вітчизняного ринку, на відміну від європейського, є широка пропозиція препаратів метаболічної дії (мельдоній, триметазидин) як засобів 2-го ряду, що суттєво впливає на загальну структуру побічних реакцій.
2. Ретроспективний аналіз даних фармаконагляду у Харківському регіоні (2019–2024 рр.) продемонстрував критичну залежність системи звітування від зовнішніх кризових умов. Попри це, питома вага повідомлень про ускладнення фармакотерапії серцево-судинних захворювань залишається стабільно високою, що підтверджує актуальність проблеми.
3. Визначено, що побічні реакції антиангіральних засобів частіше спостерігаються при застосуванні бета-адреноблокаторів (52,5%) та метаболічних засобів (24%). Абсолютна більшість зареєстрованих випадків ПР (88,8%) належала до типу А. Реакції типу В (непередбачувані, алергічні) склали 11,2%.
3. Встановлено гендерний диморфізм у чутливості до антиангіальної терапії: жінки пенсійного віку страждають від побічних реакцій у 2 рази частіше за чоловіків.
4. Співставлення регіональних даних із глобальною базою EudraVigilance виявило суттєві розбіжності у профілі безпеки. Якщо в Україні фіксуються переважно гострі реакції гіперчутливості та гемодинамічні порушення, то європейська статистика акцентує увагу на відстрочених ускладненнях з боку ЦНС (депресія, паркінсонізм, розлади сну).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Білай І. М., Михайлюк Є. О. Клінічна фармація : навч.-метод. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. 222 с.
2. Висоцький І. Ю., Глущенко Н. В., Храмова Р. А. Фармакологія лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему : навч. посіб. Суми : СумДУ, 2016. 158 с.
3. Войнаровська Г. П. Ефективність та прогностичне значення основних класів препаратів для лікування ішемічної хвороби серця в осіб віком понад 60 років. *Здоров'я жінки*. 2019. № 5(141). С. 34–37. DOI: [10.15574/HW.2019.141.34](https://doi.org/10.15574/HW.2019.141.34).
4. Каминіна І. В. Побічні реакції лікарських засобів: небажані ефекти : бібліографіч. покажч. ЗДМУ : Запоріжжя, 2016. 30 с.
5. Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я : НК 025:2021. Київ : МОЗУ, 2021. 1670 с. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/nacziionalnyj-klassyfikator-nk-025.pdf> (дата звернення: 02.12.2025).
6. Клінічна фармакологія у задачах та відповідях : навч. посіб. для студентів старших курсів закл. вищої мед. освіти та лікарів-інтернів / за ред. О. С. Хухліної, В. О. Шупер. Чернівці : Буковин. держ. мед. ун-т, 2024. 178 с.
7. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема : аналітико-статистич. посіб. Київ, 2014. 280 с.
8. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 04.12.2025).
9. Крайдашенко О. В., Главацький О. М. Побічні дії лікарських засобів. Система фармакологічного нагляду в Україні : навч.-метод. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2013. 96 с.
10. Побічні дії лікарських засобів : навч. посіб. / В. Г. Лизогуб та ін. Київ, 2013. 128 с.

11. Лисенко А. Ф. Антиангінальні препарати першої лінії: вибір лікаря-практика. *Здоров'я України*. 2018. № 1(56). С. 46–47.
12. Лутай М. І., Лисенко Г. Ф. Персоналізована антиангінальна терапія: роль ранолазину. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 2019. № 2(63). С. 10–13.
13. Ішемічна хвороба серця : Настанова 00080. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 19 с. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2992> (дата звернення: 27.11.2025).
14. Онофрійчук М. В. Фармаконагляд за побічними реакціями блокаторів кальцієвих каналів у м. Харкові та області : кваліфікаційна робота. Харків, 2024. 78 с.
15. Побічна дія ліків: підручник-довідник / Бабенко М.М., Дроговоз. С.М., Бутко Я.А., та ін. – Х., 2023. – 196 с.
16. Радченко О. М. Синдроми толерантності та відміни кардіологічних препаратів: причини, наслідки, подолання. *Раціональна фармакотерапія*. 2012. № 3(24). С. 36–40.
17. Рожко Ю. Взаємодія ліків, про яку варто пам'ятати. *INgenius*. 2020. URL: <https://ingeniusua.org/articles/vzaemodiya-likiv-pro-yaku-var-to-pamyatati> (дата звернення: 06.12.2025).
18. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. Висновки з дослідження Глобального тягаря хвороб у 2019 році. URL: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya> (дата звернення: 02.12.2025).
19. Сиволап В. Д., Лашкул Д. А., Кисельов С. М. Гострий коронарний синдром : навч.-метод. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. 208 с.
20. Сіренко Ю. М., Торбас О. О. Сучасна симптоматична терапія стабільної стенокардії навантаження: що обрати? *Артеріальна гіпертензія та серцево-судинні захворювання*. 2019. № 3-4. С. 65–66.
21. Стабільна ішемічна хвороба серця (адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. *Новини медицини та фармації* . 2016. № 13(589).

- URL: <https://www.mif-ua.com/archive/article/43874> (дата звернення: 02.12.2025).
22. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця : Наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ukpmd_ihs.pdf (дата звернення: 01.12.2025).
23. Фармаконагляд / ДП «ДЕЦ» МОЗ України. URL: <https://www.dec.gov.ua/pharmacovigilance/?role=doctors> (дата звернення: 01.12.2025).
24. Клінічна фармакологія у задачах та відповідях : навч. посіб. / О. С. Хухліна та ін. Чернівці : БДМУ, 2024. 178 с.
25. Побічні реакції серцево-судинних засобів : посібник / за ред. І. С. Чекмана, О. П. Вікторова. Київ, Запоріжжя, 2016. 121 с.
26. Чистик Т. Фіксовані комбінації препаратів – основа сучасної антигіпертензивної терапії. *Артеріальна гіпертензія та серцево-судинні захворювання*. 2024. Т. 17, № 3. URL: <https://www.mif-ua.com/archive/article/53817> (дата звернення: 05.12.2025).
27. Ajabnoor A., Mukhtar A. Effect of trimetazidine on the functional capacity of ischemic heart disease patients not suitable for revascularization: Meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2022. Vol. 17(2). P. e0263932. DOI: [10.1371/journal.pone.0263932](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263932).
28. A pathophysiological compass to personalize antianginal drug treatment / E. Bertero et al. *Nature Reviews Cardiology*. 2021. Vol. 18. P. 838–852. DOI: [10.1038/s41569-021-00573-w](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00573-w).
29. Myocardial Ischemic Syndromes: A New Nomenclature to Harmonize Evolving International Clinical Practice Guidelines / W. Boden et al. *Circulation*. 2024. Vol. 150. P. 1631–1637. DOI: [10.1161/circulationaha.123.065656](https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.065656).

30. Antianginal and Antiischemic Effects of Ivabradine, an If Inhibitor, in Stable Angina: A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial / J. Borer et al. *Circulation: Journal of the American Heart Association*. 2003. Vol. 107. P. 817–823. DOI: [10.1161/01.cir.0000048143.25023.87](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048143.25023.87).
31. Crea F., Battipaglia I., Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 241. P. 157–168.
32. Calcium channel antagonist exposures reported to the Poisons Information Center Erfurt / M. Deters et al. *Eur. J. Intern. Med*. 2011. Vol. 22(6). P. 616–620. DOI: [10.1016/j.ejim.2011.05.002](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.05.002).
33. Pathophysiology and management of heart failure secondary to ischemic heart disease / A. Y. Elgendy et al. *Circ Res*. 2019. Vol. 124(11). P. 1520–1535.
34. Elgendy I. Y., Mahtta D., Pepine C. J. Medical Therapy for Heart Failure Caused by Ischemic Heart. *Disease Circ Res*. 2019. Vol. 124(11). P. 1520–1535. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313568](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313568).
35. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / R. Ferrari et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 396. P. 830–838. DOI: [10.1016/s0140-6736\(20\)31790-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31790-6).
36. Achieving Optimal Medical Therapy: Insights From the ORBITA Trial / M. Foley et al. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2021. Vol. 10(3). DOI: [10.1161/jaha.120.017381](https://doi.org/10.1161/jaha.120.017381).
37. From Brain to Heart: Possible Role of Amyloid- β in Ischemic Heart Disease and Ischemia-Reperfusion Injury / G. Gagno et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21(24). P. 9655. DOI: [10.3390/ijms21249655](https://doi.org/10.3390/ijms21249655).
38. Association Between Antiangiogenic Drugs Used for Cancer Treatment and Artery Dissections or Aneurysms / J. Guyon et al. *JAMA oncology*. 2021. Vol. 7(5). P. 775–778. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.0210](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0210).

39. Heusch G., Skyschally A., Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction. *Int. J. Cardiol.* 2018. Vol. 258. P. 17–23.
40. Adverse drug reaction risks obtained from meta-analyses and pharmacovigilance disproportionality analyses are correlated in most cases / C. Khouri et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021. Vol. 87(2). P. 599–607.
41. Kiguba R., Olsson S., Waitt C. Pharmacovigilance in low-and middle-income countries: A review with particular focus on Africa. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2023. Vol. 89(2). P. 491–509. DOI: 10.1111/bcp.15193.
42. The role of capillary transit time heterogeneity in myocardial oxygenation and ischemic heart disease / L. Ostergaard et al. *Basic Res. Cardiol.* 2014. Vol. 109. P. 409–427.
43. The Impact of De-escalation of Antianginal Medications on Health Status After Percutaneous Coronary Intervention / M. Qintar et al. *Am. Heart. J.* 2019. Vol. 214. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.04.013.
44. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris / W. Rużyło et al. *Drugs.* 2012. Vol. 67. P. 393–405. DOI: [10.2165/00003495-200767030-00005](https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00005).
45. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction / P. Severino et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21(21). P. 8118–8148. DOI: [10.3390/ijms21218118](https://doi.org/10.3390/ijms21218118).
46. Shaw L. J., Bugiardini R., Merz C. N. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54(17). P. 1561–1575. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.098.
47. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial / P. Stone et al. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006. Vol. 48(3). P. 566–575. DOI: [10.1016/j.jacc.2006.05.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.044).

48. Thérooux P., Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 1998. Vol. 97(12). P. 1195–1206. URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:26615648> (Date of access: 01.12.2025).
49. Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer / T. Varpula et al. *Anesth Analg*. 2009. Vol. 108(3). P. 790–802. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181931737.
50. Cardiovascular and cerebrovascular adverse events associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: a World Health Organization pharmacovigilance study / J. Yang et al. *Ophthalmology*. 2024. Vol. 132(1). P. 62–78. DOI: 10.1016/j.ophtha.2024.07.008.
51. Zhang H., Dhalla N. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25. P. 1082–1118. DOI: 10.3390/ijms25021082.
52. VigiAccess / WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. URL: <http://www.vigiaccess.org> (Date of access: 14.11.2025).

ДОДАТКИ

Аналіз побічних ефектів антинагінальних лікарських засобів за частотою прояву

Препарат	Побічний ефект	Частота
Органічні нітрати		
Нітрогліцерин	«Нітратний» головний біль (особливо на початку курсу лікування)	Часто / Дуже часто
	Запаморочення, відчуття слабкості	Часто
	Рефлекторна тахікардія	Часто
	Ортостатичний колапс, ціаноз, метгемоглобінемія	Рідко,
Бета-блокатори		
Бісопролол	Брадикардія (у пацієнтів із ХСН)	Дуже часто
	Запаморочення*, головний біль*, втомлюваність*	Часто,
	Погіршення серцевої недостатності (у пацієнтів із ХСН)	Часто
	Порушення АВ-провідності, бронхоспазм	Нечасто,
Метопролол	Головокружіння, головний біль	Часто
	Брадикардія, аритмії, посилене серцебиття	Часто

Продовження таблиці 1.7

Карведилол	Головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність (особливо на початку)	Дуже часто
	Брадикардія, постуральна гіпотензія, периферичний набряк	Часто
	Порушення AV-блокади, погіршення СН, парестезія, порушення сну	Нечасто
Блокатори кальцієвих каналів		
Амлодипін	Периферичні набряки	Часто
	Головний біль, запаморочення, сонливість (переважно на початку)	Часто
	Посилене серцебиття, нудота, абдомінальний біль	Часто
	Синкопе, артеріальна гіпотензія, аритмія, гіперплазія ясен	Нечасто
Верапаміл	Запор	Часто
	Головний біль, запаморочення, нудота	Часто
	Синоатріальна та AV-блокада (I, II або III ступеня), брадикардія, асистолія	Нечасто / Рідко,

Інші антиангінальні препарати		
Триметазидин	Запаморочення, головний біль, абдомінальний біль, нудота, блювання, астенія	Часто
	Пальпітація, екстрасистоля, тахікардія, артеріальна гіпотензія	Рідко
	Симптоми паркінсонізму, агранулоцитоз, гепатит	Частота невідома
Ранолазин	Запаморочення, головний біль, закріп, нудота, блювання, астенія	Часто,
	Непритомність (синкопе), сонливість, тремор, гіпотензія, периферичні набряки, підвищений креатинін	Нечасто,
	Гостра ниркова недостатність, порушення координації, панкреатит	Рідко,

Джерело: [8,3, 25]

**Аналіз асортименту базисних препаратів для лікування ІХС на
фармацевтичному ринку України на 2025 рік**

№ п/п	АТС код та МНН препарату	Кількі-сть ТН	Кількість: вітч./інозе м. ЛЗ	Форма випуску	Середньо-річна роздрібна ціна: мініма-льна-максима-льна
1	C07AB02 Селективні блокатори β -адрено-рецепторів	25	15/10	Таблетки різної маси та кількості в блістерах	24,0-254,4 грн
2	C09B X01 Інгібітори АПФ, інші комбінації. Периндоприл, амлодипін та індапамід	31	16/15	Таблетки комбіно-вані з різними дозами, різної кількості в блістерах. Капсули з модиф. вивіл.	136,6-855,4 грн
3	C08C A05 Селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини. Похідні дигідропіридину	11	5/6	Таблетки з модиф. вивіл.; таблетки прол./д.; таблетки, в/о. Краплі ор. у флак.	20,0-455,6 грн
4	C01D A08 Кардіологічні препарати. Вазодилата-тори, що застосову-ються в кардіології	17	9/8	Капсули прол./д.; концент-рат для р-ну д/інф. в амп.; розчин д/інф. в амп.;	17,5 - 485,6 грн

				спрей сублінгв. доз. у флак.; таблетки	
5	B01A A03 Антитром- ботичні засоби. Антагоністи вітаміну К	77	56/21	Капсули тв.; кон-центрат д/приг. р-ну д/інф. в амп; ліо-філізат для р-ну д/інф. у флак.; порошок для р-ну д/інф. у флак.; розчин д/ін. у шпр.; таблетки, в/плів. обол. у флаконах	36,5-3058,6 грн
6	C09A A05 Інгібітори ангіотензин- перетворюваль- ного ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ моноком- понентні	42	10/32	Капсули, в т.ч. тверді; таблетки у різних дозах і кількостях в блістерах	130,5-850,6 грн
Усього препаратів на ринку:		203	111/92		
Примітки:					
1	ТН – торгові назви лікарських засобів				
2	МНН – міжнародні назви лікарських засобів, що представлені на фармацевтичному ринку				
3	Вітч. – препарати вітчизняних виробників				
4	Іноз. – препарати іноземних виробників				

Аналіз асортименту лікарських препаратів 2 ряду для лікування ІХС на фармацевтичному ринку України на 2025 рік

№ п/п	АТС код та МНН препарату	ТН	Форма випуску	Фірма виробник
1	01E B10 Аденозин	Натрію аденозинтрифос-фат Натрію аденозинтрифос-фат- Дарниця	Розчин д/ін. 10мг/мл 1%	Здоров'є, Корпорація ФК, Україна Дарниця, Україна
2	C01E B14 Інозин	Інозин пранобекс 1000 Інозин пранобекс	Табл. 1000 мг № 30, № 40 Табл. 500 мг № 40 Сироп 50 мг/мл по 100 мл во фл.	ТОВ, ДКП «Фармацевтична фвбрика», Україна
3	C01E B15 Триметази- дин	Предуктал ОД 80 мг Предуктал MR Тридуктан MB	Капс. прол./д., тв. по 80 мг №30, №90 Табл. п/плен. обол., з модиф. вивіл. по 35 мг №60 Табл. п/плен. обол., з модиф. вивіл. по 35 мг №60	ЗАТ, ФЗ ЄГІС, Франція АН ФАРМ, Польща Серв'є Індастрі, Франція ООО «Фарма Старт», Україна

		Карметадин	Табл. п/плен. обол., з модиф. вивіл. по 35 мг №60	ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна
		Триметазидин- Астрафарм	Табл. п/плен. обол., з модиф. вивіл. по 20 мг №60, №30	«Астрафарм», Україна
		Кардазин-Здоров'я	Табл. п/плен. обол., з модиф. вивіл. по 20 мг №60	ФК «Здоров'я», Україна
		Трикард	Табл. п/плен. обол., по 20 мг №30	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
		Триместар МВ	Табл. прол. дії по 35 мг №60	«Люпін Лімітед», Індія
		Триметазидин MR	Серв'є табл., п/пленк. обол. з модиф. вивіл.	«АНФАРМ», Польща
4	C01E B17 Івабрадин	Брафадин	Табл., п/плен. обол., 5 мг №28	КРКА, Словенія
		Кораксан	Табл., п/плен. обол., 5 мг, 7,5 мг №56	Серв'є, Ірландія
		Бравадин		КРКА, Словенія

		Івафаст	Табл., п/плен. обол., 7,5 мг №28 Табл., п/плен. обол., 5 мг, 7,5 мг №30, №60	Аннора Фарма Прайвіт Лімітед, Індія
5	C01E B18 Ранолазин	Ранозин Ранекса 500 Ранекса 1000 Реноплан 1000	Табл., прол./д., 500 мг, 750 мг №60 Табл., прол./д., 500 мг, №60 Табл., прол./д., 1000 мг, №60 Табл., прол./д., 1000 мг, №30 во флак. Табл., прол./д., 500 мг, №60 во флак.	АТ «Фармак», Україна Менаріні-Фон Хейден ГМБх, Німеччина Манкайнд Фарма Лімітед, Індія
6	C01E B22 Мельдоній	Метамакс Мітра Цитоцерт	Капс. по 250 мг №40 Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп. Розчин д/ін. 100мг/мл по 5 мл №10 в амп.	АТ «Гріндекс», Латвія ВАТ «Дарниця», Україна К.Т. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія

		Мілдронат	Розчин д/ін. 100мг/мл по 5 мл №10 в амп. Капс. по 250 мг, 500 мг №40, №60	ПАТ «Лекхім- Харків», Україна АТ «Гріндекс», Латвія
		МЕТОНАТ	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп. Розчин д/ін. 100мг/мл по 5 мл №10 в амп. Капс. по 250 мг №50 Капс. по 500 мг №60	ТОВ «ФК «САЛЮТАРИС», Україна
		Рипронат	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп. Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	ТОВ «УОРЛД Медицина», Україна
		Мілдрокард Д-Н	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	ТОВ «ФАРМАСЕЛ», Україна
		Аккордин	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	
		Тризипін	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	

		Мілдракор-Новофарм	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	ТОВ НВФ Мікрохім», Україна
		ALTUM	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	«Новофарм- Біосинтез», Україна
		Мельдін	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 во фл.	ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна
		Вазопро	Капс. по 500 мг №60	ПАТ №Лекхім- Харків», Україна
		Мельдоній	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	ПАТ «Інфузія», Україна
		Мл-кард	Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна
			Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	АТ «Фармак», Україна
			Розчин д/ін. 100 мг/мл по 5 мл №10 в амп.	ТОВ «Біолек- Фарма», Україна
7	C01E B25** Цитохром С	Цитохром-С	Розчин д/ін. 0,25% по 4 мл №10 в амп.	Біолек Фарма, ООО, Україна



Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

Мірошніченко П.Ю.

**Науковий керівник:
Деримедвідь Л.В.**

брав(ла) участь у роботі VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Олександр КУХТЕНКО

10-11 грудня 2025 р.
м. Харків
Україна