## 1. Взаимодействие лекарственных средств: Определение, виды и механизмы. Клиническое значение фармакинетического и фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств

Взаимодействие лекарств может реализоваться как интракорпорально, то есть во внутренних средах организма, так и экстракорпорально - в лекарственных формах. Кроме того, по своему характеру взаимодействие лекарств может быть физическим, химическим, фармакокинетическим и фармакодинамическим [2, с.104].

Непосредственное физическое и химическое взаимодействие лекарств происходит чаще всего экстракорпорально - в лекарственных формах, причем не в официальных, фабрично изготовленных и многократно проверенных на совместимость ингредиентов, а в магистральных, изготовляемых в аптеке вручную, по врачебной прописи. Об этом следует помнить. Результат физического или химического взаимодействия сочетаемых лекарств может существенно исказить ожидаемый лечебный эффект.

Физическое и химическое взаимодействие лекарств возможно и во внутренних средах организма. Однако для интракорпорального взаимодействия намного более значимы фармакокинетические и фармакодинамические реакции.

Любой вид взаимодействия лекарств изменяет конечный фармакологический эффект их комбинации [1, с.60].

В результате взаимодействия возможно усиление действия одного или обоих компонентов комбинации, вплоть до появления токсического эффекта; возможно ослабление эффекта комбинации, вплоть до полного терапевтического обесценивания ее, но также возможно и возрастание лечебного эффекта. Этот последний вариант и является истинной целью комбинированного применения лекарств. Если терапевтическая ценность комбинации сомнительна, ее расценивают как нерациональное сочетание. В тех же немалочисленных случаях, когда сочетание лекарств приносит вред, говорят о несовместимости лекарственных веществ.

Ознакомление с результатами взаимодействия лекарств имеет большее значение.

С одной стороны, оно позволяет избежать отрицательных последствий комбинированной фармакотерапии. С другой стороны, множество лекарственных комбинаций дает возможность существенно улучшить результативность фармакотерапии.

При одновременном назначении нескольких лекарственных веществ возможно их взаимодействие друг с другом, приводящее к изменению выраженности и характера основного эффекта, его продолжительности, а также к усилению или ослаблению побочных и токсических влияний. Взаимодействие лекарственных средств обычно подразделяют на фармакологическое и фармацевтическое.

Фармакологическое взаимодействие основано на изменении фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, химическом и физико-химическом взаимодействии лекарственных средств в средах организма [1, с.61].

Фармацевтическое взаимодействие связано с комбинациями различных лекарственных средств, нередко используемых для усиления или сочетания эффектов, полезных в медицинской практике [2, с.105].

Вместе с тем при сочетании веществ может возникать и неблагоприятное взаимодействие, которое обозначается как несовместимость лекарственных средств. Проявляется несовместимость ослаблением, полной утратой или изменением характера фармакотерапевтического эффекта либо усилением побочного или токсического действия. Это происходит при одновременном назначении двух или более лекарственных средств (фармакологическая несовместимость). Несовместимость возможна также при изготовлении и хранении комбинированных препаратов (фармацевтическая несовместимость).

Фармакокинетический тип взаимодействия может проявляться уже на этапе всасывания вещества, которое может изменяться по разным причинам [2, с.105].

Так, в пищеварительном тракте возможны связывание веществ адсорбентами (активированным углем, белой глиной) или анионообменными смолами (холестирамин), образование неактивных хелатных соединений или комплексонов (по такому принципу взаимодействуют антибиотики группы тетрациклина с ионами железа, кальция и магния). Все эти варианты взаимодействия препятствуют всасыванию лекарственных средств и уменьшают их фармакотерапевтические эффекты. Для всасывания ряда веществ из пищеварительного тракта важное значение имеет величина рН среды. Так, изменяя реакцию пищеварительных соков, можно существенно влиять на скорость и полноту абсорбции слабокислых и слабощелочных соединений.

Изменение перистальтики пищеварительного тракта также сказывается на всасывании веществ. Например, повышение холиномиметиками перистальтики кишечника снижает всасывание дигоксина. Кроме того, известны примеры взаимодействия веществ на уровне их транспорта через слизистую оболочку кишечника (барбитураты уменьшают всасывание гризеофульвина.

Угнетение активности ферментов также может влиять на всасывание. Так, дифенин ингибирует фолатдеконъюгазу и нарушает всасывание фолиевой кислоты из пищевых продуктов. В результате развивается недостаточность фолиевой кислоты. Некоторые вещества (алмагель, вазелиновое масло) образуют слои на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, что может несколько затруднять всасывание лекарственных средств.

Взаимодействие веществ возможно на этапе их транспорта с белками крови. В этом случае одно вещество может вытеснять другое из комплекса с белками плазмы крови. Так, индометацин и бутадион высвобождают из комплекса с белками плазмы антикоагулянты непрямого действия, что повышает концентрацию свободных антикоагулянтов и может привести к кровотечению.

Некоторые лекарственные вещества способны взаимодействовать на уровне биотрансформации веществ. Есть препараты, которые повышают (индуцируют) активность микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, дифенин и др.). На фоне их действия биотрансформация многих веществ протекает более интенсивно.

Это снижает выраженность и продолжительность их эффекта. Возможно также взаимодействие лекарственных средств, связанное с ингибирующим влиянием на микросомальные и немикросомальные ферменты. Так, противоподагрический препарат аллопуринол повышает токсичность противоопухолевого препарата меркаптопурина.

Выведение лекарственных веществ также может существенно изменяться при комбинированном применении веществ. Реабсорбция в почечных канальцах слабокислых и слабощелочных соединений зависит от значения рН первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем меньше степень ионизации вещества, тем выше его липофильность и тем интенсивнее протекает реабсорбция в почечных канальцах. Более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и в большей степени выделяются с мочой. Для подщелачивания мочи используется натрия гидрокарбонат, а для подкисления - аммония хлорид.

Следует иметь в виду, что при взаимодействии веществ их фармакокинетика может меняться на нескольких этапах одновременно.

Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов и антагонистов различных типов рецепторов. В случае синергизма взаимодействие веществ сопровождается усилением конечного эффекта. Синергизм лекарственных веществ может проявляться простым суммированием или потенциированием конечного эффекта. Суммированный (аддитивный) эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Если при введении двух веществ общий эффект превышает сумму эффектов обоих веществ, то это свидетельствует о потенцировании.

Синергизм может быть прямой (если оба соединения действуют на один субстрат) или косвенный (при разной локализации их действия).

Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют антагонизмом. По аналогии с синергизмом он может быть прямым и косвенным.

Кроме того, выделяют синергоантагонизм, при котором одни эффекты комбинируемых веществ усиливаются, а другие ослабляются.

Химическое или физико-химическое взаимодействие веществ в средах организма чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. При передозировке антикоагулянта гепарина назначают его антидот - протамина сульфат, который инактивирует гепарин за счет электростатического взаимодействия с ним (физико-химическое взаимодействие). Примером химического взаимодействия является образование комплексонов. Так, ионы меди, ртути, свинца, железа и кальция связывают пеницилламин.

## 2. Определение и классификация нарушений ритма сердца. Основные группы лекарственных средств и клинико-фармакологические подходы к их выбору для лечения желудочковых нарушений ритма (пароксимальной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, желудочковой экстрасистолии)

Нарушения ритма сердца обусловлены различными заболеваниями, но могут иметь и самостоятельное значение.

Согласно данным ВОЗ, клинические формы сердечных аритмий по своей распространенности уступают только ИБС, которая и сама часто бывает их причиной. Изучение механизмов аритмий и блокад, более глубокое проникновение в сущность патологических процессов способствует эффективному устранению и предотвращению этих опасных нарушений сердечной деятельности.

Аритмии сердца (нарушения сердечного ритма) - группа патологических состояний, которые проявляются следующими отклонениями в работе сердца:

Изменением частоты ритма сердечных сокращений (тахикардия, брадикардия).

Появлением несинусового ритма или любого неправильного ритма.

Нарушениями проводимости импульса.

Аритмии крайне неоднородны по своим причинам, механизмам развития, клиническим проявлениям и прогностической значимости.

Единой общепринятой классификации аритмий не существует.

1. Клинико-электрокардиографическая классификация аритмий

Для практического использования удобна клинико-электрокардиографическая классификация аритмий сердца (По М.С. Кушаковскому и Н.Б. Журавлевой в модификации Г.Е. Ройтберга и А.В. Струтынского):

1. Нарушение образования импульса.

2. Нарушения автоматизма СА-узла (номотопные аритмии):

Синусовая тахикардия.

Синусовая брадикардия.

Синусовая аритмия.

Синусовые тахикардии, брадикардии и аритмии.

Синдром слабости синусового узла.

3. Эктопические (гетеротопные) ритмы, обусловленные преобладанием автоматизма эктопических центров.

4. Медленные (замещающие) выскальзывающие комплексы и ритмы:

Предсердные комплексы и ритмы.

Комплексы и ритмы из АВ-соединения.

Желудочковые комплексы и ритмы.

5. Ускоренные эктопические ритмы (непароксизмальные тахикардии):

Предсердные эктопические ритмы.

Эктопические ритмы из АВ-соединения.

Желудочковые эктопические ритмы.

Миграция суправентрикулярного водителя ритма.

6. Эктопические (гетеротопные) ритмы преимущественно обусловленные механизмом повторного входа волны возбуждения.

7. Экстрасистолии:

Предсердная экстрасистолия.

Экстрасистолии из АВ-соединения.

Желудочковая экстрасистолия.

8. Пароксизмальная тахикардия:

Предсердная пароксизмальная тахикардия.

Пароксизмальная тахикардия из АВ-соединения.

Желудочковая пароксизмальная тахикардия.

Трепетание предсердий.

Мерцание (фибрилляция) предсердий.

Трепетание и мерцание (фибрилляция) желудочков.

Нарушения сердечной проводимости.

Синоатриальная блокада.

2. Классификация аритмий по локализации возникновения анормального ритма:

По локализации аритмии делят на:

Наджелудочковые (суправентрикулярные) аритмии.

Желудочковые аритмии.

3. Классификация аритмий с прогностической точки зрения

В повседневной клинической практике целесообразно классифицировать аритмии с точки зрения их клинического прогноза. Данная классификация определяет и требования к лечению аритмий:

Жизнеопасные аритмии - вызывающие отек легких, гипотонию, ишемию мозга и/или миокарда.

Прогностически неблагоприятные аритмии:

Бессимптомные или клинически выраженные желудочковые аритмии с повышенным риском внезапной смерти (при ИБС, гипертрофии левого желудочка, хронической сердечной недостаточности, удлиненном интервале QT, синдроме WPW и др.).

Нарушения ритма с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (мерцательная аритмия).

Прогностически незначимые аритмии - без структурных изменений миокарда.

Возможны изолированные единичные или частые желудочковые экстрасистолы, парные, аллоритмии (бигеминия, тригеминия, квадригеминия), политопные (из разных мест миокарда), интерполированные или вставочные экстрасистолы.

Наиболее опасны ранние желудочковые экстрасистолы и особенно желудочковая тахикардия.

Периоды последней могут быть короткими и продолжительными, нестойкими и стойкими, иметь особый характер - пароксизмы двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии. К смерти часто приводит желудочковая фибрилляция.

Каждый 4-й больной при естественном течении желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков без специального профилактического лечения умирает в течение 2 лет.

Стойкие желудочковые тахикардии и фибрилляции желудочков - основная причина внезапной смерти, которая наблюдается в 80% случаев у больных с ИБС и реже (13-20% случаев) у людей без ее явных признаков. Особенно часто желудочковые аритмии возникают у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Жизнеопасные аритмии бывают преимущественно у больных с грубыми морфологическими изменениями в сердце; так называемые идиопатические аритмии, возникающие без поражения сердца, очень редки.

Желудочковые экстрасистолы обычно обусловлены грубыми морфологическими изменениями в сердце или воспалительным процессом. Реже их появление связано с приемом сердечных гликозидов, производных фенотиазина, трициклических антидепрессантов и антиаритмических средств (проаритмический эффект).

Редкая экстрасистолия, особенно исчезающая при физической нагрузке. Антиаритмические препараты обычно не используют. Применяют седативные средства, транквилизаторы.

Частая, политопная и особенно ранная желудочковая экстрасистолия при остром инфаркте миокарда. Применяют в/в, иногда в/м лидокаин, реже - в/в или в/м бета-адреноблокаторы (пропранолол) , при резистентных формах - амиодарон.

Аритмия, вызванная передозировкой дигиталиса (нет гипокалиемии). Отменяют препараты калия. В случае гипокалиемии препараты калия (в/в или внутрь) нередко устраняют желудочковые экстрасистолии, вызванные дигиталисом. В/в введение лидокаина снимает экстрасистолы (однако этот препарат неэффективен при дигиталисных тахикардиях из АВ соединения). Применяют в/в фенитоин.

Желудочковая тахикардия чаще всего в ее основе лежат различные формы ИБС (острый инфаркт миокарда, перенесенный инфаркт миокарда, осложненный аневризмой левого желудочка, стенокардия, гипертоническое сердце; а также миокардиты и кардиомиопатии, ревматические клапанные пороки сердца, синдром WPW, синдром удлиненного интервала QT; тяжелые метаболические нарушения).

Подобная аритмия может возникнуть при гипертироидизме, с развитием или без тиреотоксического сердца, при гипоксемии, нарушении кислотно-щелочного баланса, гиперкалиемии.

Идиопатическая стойкая мономорфная желудочковая тахикардия, вызываемая физической нагрузкой или адренергической стимуляцией. Вводят в/в аденозин и верапамил, иногда - бета-адреноблокаторы + верапамил. Пароксизм длительной желудочковой тахикардии и высокая частота сердечных сокращений могут привести к тяжелой сердечной недостаточности, возможны синкопальные состояния. Холтеровское мониторирование ЭКГ показало, что короткие пароксизмы желудочковой тахикардии у больных с ИБС могут протекать бессимптомно.

Стойкий пароксизм желудочковой тахикардии, продолжающийся более 30 секунд. Опасен внезапной остановкой сердца.

Часто применяют новокаинамид и дизопирамид. Однако в случае острого инфаркта миокарда более эффективен и безопасен лидокаин, так как он не вызывает гипотензии и усугубления сократительной функции сердца. Возможно применение пропафенона и мексилетина.

Длительная желудочковая тахикардия. Эффективен этацизин, а при рефракторной тахикардии - амиодарон и соталол. Пропранолол, введенный в/в, оказывает эффект в 70-80% случаев. Наиболее действенны препараты 1 С подкласса, а также амиодарон и соталол.

Стойкая желудочковая тахикардия и отсутствие эффекта медикаментозного лечения. Показана электроимпульсная терапия.

Предупреждение пароксизмов желудочковой тахикардии у перенесших инфаркт миокарда (соответственно уменьшение риска внезапной смерти).

## 3. Клиническая фармакология калийсберегающих диуретиков. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики различных препаратов. Показания и противопоказания к применению. Неблагоприятные побочные реакции. Взаимодействия ЛС при комбинированном назначении с препаратами других групп. Методы оценки эффективности и безопасности

Триамтерен, амилорид и спиронолактон традиционно объединяют в группу калийсберегающих диуретиков, так как они способны снижать экскрецию калия почками [1, с.256].

Другой общей для них характеристикой является способность действовать в конечной части дистальных канальцев и системе собирательных трубочек и вызывать слабый диуретический эффект.

Все они по своей структуре относятся к разным химическим соединениям [3, с.362].

По механизму действия калийсберегающие диуретики можно разделить на 2 подгруппы:

средства, блокирующие натриевые каналы эпителиальных клеток почек, и антагонисты альдостерона (блокаторы альдостероновых рецепторов);

блокаторы натриевых каналов.

Триамтерен и амилорид блокируют мембранные натриевые каналы эпителия, выстилающего конечную часть дистальных канальцев и собирательные трубочки. Они снижают трансмембранный потенциал, который является важной электродвижущей силой в переносе ионов калия, водорода, кальция и магния через мембраны клеток в просвет канальца. Таким образом, триамтерен и амилорид повышают концентрацию натрия в просвете канальцев и снижают потери калия.

Однако диуретический эффект лекарственных средств выражен довольно слабо, так как реабсорбционная способность собирательных трубочек ограничена и составляет примерно 2% всего профильтрованного объема солей [2, с.362].

Длительный прием лекарственных средств может привести к снижению экскреции мочевой кислоты.

Триамтерен и амилорид не оказывают клинически значимого действия на гемодинамику почек.

Фармакокинетические характеристики калийсберегающих диуретиков в значительной мере различаются. Всасываемость триамтерена вариабельна. Он на 56% связывается с белками плазмы, относительно быстро метаболизируется ферментами печени, образуя активный метаболит 4-гидрокситриамтерен сульфат, который с помощью механизма активного транспорта секретируется в просвет проксимального отдела почечного канальца. Как печеночная, так и почечная недостаточность снижают клиренс триамтерена или его активного метаболита и могут повышать их токсичность.

В отличие от триамтерена, амилорид слабо связывается с белками плазмы, не метаболизируется в организме и экскретируется в проксимальном отделе канальцев почек в неизменном виде.

Из-за слабого диуретического действия триамтерен и амилорид практически не применяют как самостоятельные средства для лечения отечного синдрома и АГ.

Основной целью их применения является усиление диуретического действия других салуретиков и компенсация гипокалиемии, которую те вызывают.

Триамтерен и амилорид дают хороший эффект при псевдогиперальдостеронизме (синдром Лиддля), проявляющемся гипокалиемическим алкалозом и АГ на фоне низкого уровня альдостерона в крови.

Наиболее опасным побочным эффектом блокаторов натриевых каналов является гиперкалиемия, поэтому ЛС противопоказаны при наличии этого состояния, а также в ситуациях повышенного риска ее развития (почечная недостаточность, прием других калийсберегающих, в частности ингибиторов АПФ, или ЛС, содержащих калий).

## 4. Клиническая фармакология антацидных средств. Классификация. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики различных препаратов. Показания и противопоказания к применению. Неблагоприятные побочные реакции. Взаимодействия ЛС при комбинированном назначении с препаратами других групп. Методы оценки эффективности и безопасности

Кислотозависимые заболевания занимают ведущее место в структуре заболеваемости. В частности, язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в странах Западной Европы страдают в среднем 8,2% населения, в США - от 7 до 10%, в Японии - 11%, в Индии - 25% [1, с.72].

В основу классификации антацидов положена их способность к всасыванию. Всасывающиеся антациды могут оказывать системные эффекты, невсасывающиеся - действуют преимущественно в ЖКТ. Следует отметить, что такое подразделение антацидов относительно условно и основано на степени всасывания, поэтому некоторые препараты (например, кальция карбонат и магния оксид) разные авторы включают в разные группы.

Хорошо всасывающимся в ЖКТ антацидом безусловно является натрия гидрокарбонат (натрия бикарбонат, питьевая сода). Обычно к группе всасывающихся антацидов относят и кальция карбонат осажденный, который абсорбируется примерно на 10%, в связи с чем при его применении существует достаточно большой риск развития системных эффектов [4, с.73].

Наиболее привлекательным свойством натрия гидрокарбоната является быстрое наступление эффекта, но продолжительность действия препарата очень короткая. В течение 15-20 минут он приводит к увеличению внутрижелудочного рН до 7 и выше, что вызывает развитие синдрома отдачи с вторичным повышением секреции соляной кислоты. Усилению секреции кислоты способствует и выделение в процессе реакции нейтрализации углекислого газа, растягивающего стенки желудка и вызывающего болевой синдром. У больных с глубоким язвенным дефектом растяжение стенок желудка чревато перфорацией. Углекислый газ вызывает также отрыжку и метеоризм - побочные эффекты, особенно нежелательные для больных ГЭРБ.

Системное действие натрия гидрокарбоната может проявляться развитием алкалоза, клиническими признаками которого являются слабость, головная боль, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, спазмы мышц и судороги. Риск алкалоза особенно высок у пациентов с нарушением функции почек. На фоне алкалоза может развиваться гипокалиемия. Кроме того, гидрокарбонат натрия приводит к ощелачиванию мочи и способствует образованию фосфатных камней. Он также отрицательно влияет на водно-электролитный обмен: 2 г гидрокарбоната задерживают в организме столько же жидкости, сколько и 1,5 г хлорида натрия, в связи с чем у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией при его применении возможно повышение артериального давления, усиление отеков и нарастание признаков сердечной недостаточности [4, с.48].

Кальция гидрокарбонат взаимодействует с соляной кислотой медленнее, чем натрия гидрокарбонат. В результате взаимодействия выделяется также углекислый газ. Кроме того, ионы кальция оказывают прямое стимулирующее действие на секрецию гастрина клетками слизистой оболочки желудка и в результате стимулируют вторичную секрецию соляной кислоты еще в большей степени, чем натрия гидрокарбонат. При длительном приеме всасыванию подвергается примерно 10% принятого кальция гидрокарбоната, что может привести к развитию гиперкальциемии, особенно у больных с нарушенной функцией почек. При длительном применении кальция гидрокарбоната возможно развитие запоров и образование камней в почках. Гиперкальциемия также угнетает продукцию паратгормона, вызывая задержку выведения фосфора и накопление фосфата кальция, что ведет в свою очередь к кальцификации тканей и развитию нефрокальциноза. При применении кальция гидрокарбоната может развиваться алкалоз. Сочетанный прием кальцийсодержащих антацидов с молоком способствует развитию “молочно-щелочного” синдрома, признаками которого являются гиперкальциемия, транзиторная азотемия, тошнота, рвота, полиурия и психические нарушения.

Наряду с монокомпонентными препаратами к всасывающимся антацидам относят:

cмесь Бурже (сернокислый натрий, фосфорнокислый натрий, натрия бикарбонат);

смесь Ренни (кальция карбонат + магния карбонат);

смесь Тамс (кальция карбонат + магния карбонат).

Из-за большого количества побочных эффектов всасывающиеся антациды практически утратили свое клиническое значение и применяются населением в основном для самолечения.

Группа невсасывающихся антацидов включает прежде всего препараты алюминия и магния. Основной механизм действия невсасывающихся антацидов связан с адсорбцией соляной кислоты, поэтому их эффект развивается медленнее, чем у всасывающихся препаратов, но продолжается дольше - 2,5-3 часа. Они превосходят всасывающиеся антацидные средства и по буферной (нейтрализующей) емкости. Невсасывающиеся антациды обладают дополнительными благоприятными свойствами:

они могут адсорбировать пепсин, способствуя уменьшению протеолитической активности желудочного сока;

связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие повреждающее действие на слизистую желудка;

обладают обволакивающим действием.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что невсасывающиеся антациды обладают цитопротективным действием, связанным с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Они способны предохранять эндотелий капилляров подслизистого слоя от повреждающего действия ульцерогенных веществ, улучшать процессы регенерации эпителиальных клеток и стимулировать развитие микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка.

При применении алюминий содержащих препаратов следует помнить о потенциальной опасности серьезных побочных эффектов. В тонкой кишке они могут образовывать нерастворимые соли фосфата алюминия, приводя к нарушению всасывания фосфатов и развитию гипофосфатемии, проявляющейся недомоганием и мышечной слабостью. Выраженный дефицит фосфатов вызывает остеомаляцию и остеопороз. Гипофосфатемия способствует усилению всасывания кальция, развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии и образованию кальциевых камней.

Длительное применение алюминийсодержащих антацидов и/или их использование в высоких дозах могут вызвать интоксикацию, сопровождающуюся поражением костной ткани, головного мозга и развитием нефропатии. Предполагают, что алюминий нарушает непосредственно минерализацию костной ткани, оказывает токсическое действие на остеобласты, влияет на функцию паращитовидных желез и угнетает синтез активного метаболита витамина D3 - 1,25-дигидрооксихолекальциферола. Накопление алюминия в мембранах клубочков почек может вызвать развитие почечной недостаточности или ее усугубление.

Наиболее тяжелым осложнением алюминий содержащих препаратов является энцефалопатия по типу Альцгеймера. Тяжелые побочные эффекты могут носить необратимый характер, особенно у детей, прежде всего новорожденных, и лиц пожилого возраста. Риск возникновения тяжелых побочных эффектов возникает при концентрации алюминия в крови более 100 мкг/мл.

При применении в рекомендованных дозах наиболее частым побочным эффектом алюминия гидроксида и карбальдрата является запор, связанный с угнетением моторики кишечника.

Выраженными антацидными свойствами обладает ряд соединений магния. Наиболее высокая КНА характерна для магния оксида и магния гидроксида. Магнийсодержащие антациды не вызывают вторичной гиперсекреции желудочного сока и не нарушают кислотно-щелочного равновесия. Ионы магния усиливают секрецию холецистокинина, стимулирующего перистальтику кишечника, и повышают осмотическое давление в его просвете, поэтому все магнийсодержащие антациды оказывают послабляющее действие. У больных с почечной недостаточностью при их применении возможно развитие нефрологических и сердечно-сосудистых нарушений.

Слабыми антацидными свойствами обладают также препараты висмута (висмута субцитрат коллоидный, висмута субнитрат и др.) и алюминиевая соль октасульфата сахарозы (сукральфат). Висмута субцитрат коллоидный и сукралфат применяются в качестве обволакивающих средств, а висмута субнитрат входит в состав смешанных препаратов антацидов.

Выпишите рецепты:

**1) Амброксол**

Rp.: Тabulettae Ambroxolum №25

D. S По 1 таблетке 3 раза в день.

**2) Дипиридамол**

Rp.: Тabulettae Dipyridamole №15

D. S По 1 таблетке 3 раза в день.

3) Индапамид

Rp.: Тabulettae Indapamide № 5

D. S: По 1 таблетке 1 раза в день.

**4) Кларитромицин**

Rp.: Тabulettae Clarithromycin 0

D. S: По 1 таблетке 3 раз в день.

**5) Периндоприл**

Rp.: Тabulettae Perindopril №10

D. S: По 1 таблетке 1 раз в день.

## 5. Ситуационные задачи

Задачи 1

Больная М., 70 лет длительное время принимала гипотензивный препарат по поводу гипертонической болезни. Артериальное давление стабильно поддерживалось на уровне 130/80 - 140/90 мм рт. ст., однако у пациентки появились боли в подложечной области, тошнота, изжога. При фиброгастроскопии выявлено наличие изъявлений в слизистой оболочке желудка.

Какой гипотензивный препарат мог вызвать это осложнение?

Решение:

Норматенс.

К наиболее явным побочным эффектам препарата относятся: существенным побочным действиям относятся:

со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия. ортостатическая гипотония. Так как в состав препарата входит дигидроэргокристин (производное алкалоидов спорыньи), следует помнить о возможности вазоконстрикторного действия, которое, однако, проявляется очень редко, при дозах, многократно превышающих рекомендуемые при терапии артериальной гипертензии;

со стороны центральной нервной системы: ощущение сонливости, слабости, появления головокружения и головных болей. Так как одним из компонентов препарата является резерпин, следует помнить о возможности появления депрессивных реакций (в том числе, тенденций к самоубийству) и депрессивного синдрома; такие симптомы появляются редко и только в случаях применения больших доз резерпина (> 1 мг/сутки - что соответствует содержанию резерпина более чем в 10 драже Норматенса);

со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, диарея, боли в животе, тошнота, рвота, обострение симптомов язвенной болезни. Описывались случаи образования изъявлений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также желудочно-кишечные кровотечения при применении резерпина в дозе свыше I мг в сутки (количество, содержащееся в 10 драже Норматенса);

со стороны дыхательной системы: гиперемия и отек слизистой оболочки носа. Резерпин может вызывать симптомы бронхоспазма, однако такое действие появляется редко и, как правило, у больных с бронхиальной астмой или бронхообструктивным синдромом;

со стороны системы кроветворения: нарушения функции тромбоцитов, тромбоцигонения с симптомами геморрагического диатеза;

со стороны водно-электролитного баланса: они являются результатом прежде всего, наличия клопамида в препарате - гипокалиемия - рекомендуется периодический контроль уровня электролитов; дополнительно может появиться гиномагнемия и гипокальцисмия; иногда может развиться метаболический алкалоз, однако, обычно незначительной интенсивности;

другие метаболические нарушения, связанные с побочным действием клопамида: гиперурикемия с иногда появляющимися симптомами острого приступа подагры, нарушения толерантности к глюкозе или декомпенсация сахарного диабета;

нарушения линидного обмена в виде незначительного увеличения содержания триглицеридов и холестерина. Реже встречаются такие побочные действия, как внепирамидзльные симптомы (тремор, ступор, полносимптомный

синдром Паркинсопа), бессонница, галакторея, гинекомастия, симптомы гипотермии, гиперемия конъюнктивы, кожные реакции (сыпь, зуд), миоз, птоз.

Задача 2.

У больного С., 49 лет ночью впервые в жизни возникли интенсивные ломящие загрудинные боли, иррадирующие в обе руки. Боль волнообразно усиливалась, сопровождалась потливостью, страхом смерти. Прием нитроглицерина не принес облегчения. Вызвана бригада скорой помощи. При ЭКГ - зарегистрированы признаки повреждения миокарда по передней стенке правого желудочка. После введения наркотических анальгетиков (промедол - 1% - 2,0), боль постепенно уменьшилась. Больной госпитализирован в стационар с диагнозом ИБС. Острый передний крупноочаговый инфаркт миокарда. Killip I.

Назначено лечение тромболизис стрептокиназой 1500000 ЕД - в/в капельно в течение 60 минут, аспирин 250 мг внутрь - 1 раз в сутки, пропанол 20 мг внутрь - 3 раза в сутки, гепарин 5000 ЕД - 4 раза в сутки (инъекции под кожу живота). На второй день лечения больного возник пароксизм желудочковой тахикардии. После внутривенного струйного введения 80 мг лидокаина синусовый ритм не восстановился.

Оцените рациональность проводимой терапии.

Выберите антиаритмическое лекарственное средство, которое можно было назначить в данной ситуации.

А. Новокаинамид.

Б. Анаприлин.

В. Кордарон.

Г. Изоптин.

Д. Пропафенон.

Решение:

Желудочковая тахикардия чаще всего в ее основе лежат различные формы ИБС (острый инфаркт миокарда, перенесенный инфаркт миокарда, осложненный аневризмой левого желудочка, стенокардия, гипертоническое сердце; а также миокардиты и кардиомиопатии, ревматические клапанные пороки сердца, синдром WPW, синдром удлиненного интервала QT; тяжелые метаболические нарушения).

Подобная аритмия может возникнуть при гипертироидизме, с развитием или без тиреотоксического сердца, при гипоксемии, нарушении кислотно-щелочного баланса, гиперкалиемии.

Стойкий пароксизм желудочковой тахикардии, продолжающийся более 30 секунд. Опасен внезапной остановкой сердца. (Нестойкий проходит самостоятельно в течение 30 секунд и менее)

Часто применяют новокаинамид и дизопирамид.

Однако в случае острого инфаркта миокарда более эффективен и безопасен лидокаин, так как он не вызывает гипотензии и усугубления сократительной функции сердца.

Возможно применение пропафенона и мексилетина.

Задача 3.

Больной Д., 50 лет длительное время страдает гипертонической болезнью с постоянно высокими цифрами АД. В результате обследования исключена симптоматическая гипертензия. Из сопутствующих заболеваний отмечаются: облетирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; сахарный диабет II типа средней тяжести.

АД при повторных измерениях 200 - 230/110-120 рт. ст. ЧСС - 90 в мин

Выберите сочетание препаратов, наиболее показанное данному больному:

А. Пропранолол+ амплодипин.

Б. Эналаприл+ хлораталидон

В. Клофелин+ гипотиазид

Г. Гипотиазид+ атенолол

Д. Эналаприл+ верапамил.

Данный ответ был выбран в силу следующих причин. Данная комбинация лекарственных средств применима для лечения гипертонической болезни, с учетом сопутствующих заболеваний больного.

## 6. Тестовые задания

1. Объем распределения зависит от:

А. Физико-химических свойств препарата;

B. Кровотока в органах и тканях;

С. Периода полувыведения.

2. Укажите препарат для выбора больного с гипертонической болезнью и сопутствующей вазоспатической стенокардией:

A. Амплодипин.

B. Атенолол.

С. Клофелин.

D. Доксазозин

3. Для дигисталистой интоксикации характерны все вышеперечисленные симптомы, кроме:

A. Нарушения ритма.

B. Тошноты, рвоты.

С. Расстройства зрения.

D. Гипотонии.

4. Укажите группу антиаритмических средств, увеличивающих продолжительность потенциала действия:

A. Антагонисты кальция.

B. Бета-адреноблокаторы.

С. Мембраностабилизаторы 1-b подкласса.

D. Антиаритмики III класса.

5. Терапевтический эффект кромогликата натрия при бронхиальной астме обусловлен:

A. Бронходилатирующим действием.

B. Стабилизацией мембран тучных клеток.

С. Антигистаминным действием.

D. Стероидоподобным действием.

6. Из перечисленных антибиотиков для лечения туберкулеза используется:

A. Амоксициллин.

B. Стрептомицин.

С. Цефриаксон.

D. Азитромоцин.

7. Какой препарат при длительном применении может быть отрицательно влиять на липидный и углеводный обмен?

A. Нитросорбид.

B. Пропранолол

С. Нифедипин.

D. Молсидомин.

8. Наиболее длительное антисекреторное действие имеет:

A. Гастроцепин.

B. Циметидин.

С. Омепразол.

D. Фамотидин.

9. Какие побочные эффекты встречаются при применении гепарина?

A. Кровотечения.

B. Рикошедные тромбозы.

С. Остеопороз

E. Локальное или генерализованное выпадение волос.

A. Все вышеперечисленное.

10. Укажите лекарственное средство, относящиеся к тромболитикам:

А. Тенектеплаза.

В. Фраксипарин.

С. Аминокапроновая кислота.

D. Варфарин.

## Список используемой литературы

1. Верткин А.Л., Клиническая фармакология: Учебное пособие/А.Л. Верткин, С.Н. Козлов. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2007. - 461с.

2. Клиническая фармакология: Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса. - 3-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2006. - 944с.

3. Клиническая фармакология: Учебник для вузов / Под ред. В.Д. Соколова. - М.: "Колос", 2002. - 464с.

4. Кузнецова Н.В., Клиническая фармакология: Учебник/Н.В. Кузнецова. - 2-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2009. - 271с.

5. Мешковский А.П. Надлежащая клиническая практика/А.П. Мешковский // Фармаптека. - 2008. - №12. - с.13-17.

6. Сидоренкова Н.Б., Манукян, А.В., Пронина, Н.В. Основы клинической фармакологии / Под ред. Н.Б. Сидоренковой. - Барнаул: Издательство АГМУ, 2003. - 337с.

7. Харкевич Д.А., Фармакология: учебник для медвузов / Д.А. Харкевич. - 8-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР - медиа, 2005. - 735с.