

Взаимодействие лекарственных средств



Определения

Фармакология— медико-биологическая наука о лекарственных веществах и их действии на организм; в более широком смысле — наука о физиологически активных веществах вообще и их действии на биологические системы.

Фармакокинетика— раздел медицины, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным средством в организме млекопитающего.

Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий биохимические эффекты и физиологические действия лекарств на тело человека, на микроорганизмы или паразитов, находящихся внутри тела человека или снаружи, а так же механизмы действия лекарств, связь между концентрацией лекарственных веществ и достигнутым ими действием.

Виды взаимодействия лекарственных средств (ЛС)



1. Фармакологическое взаимодействие:

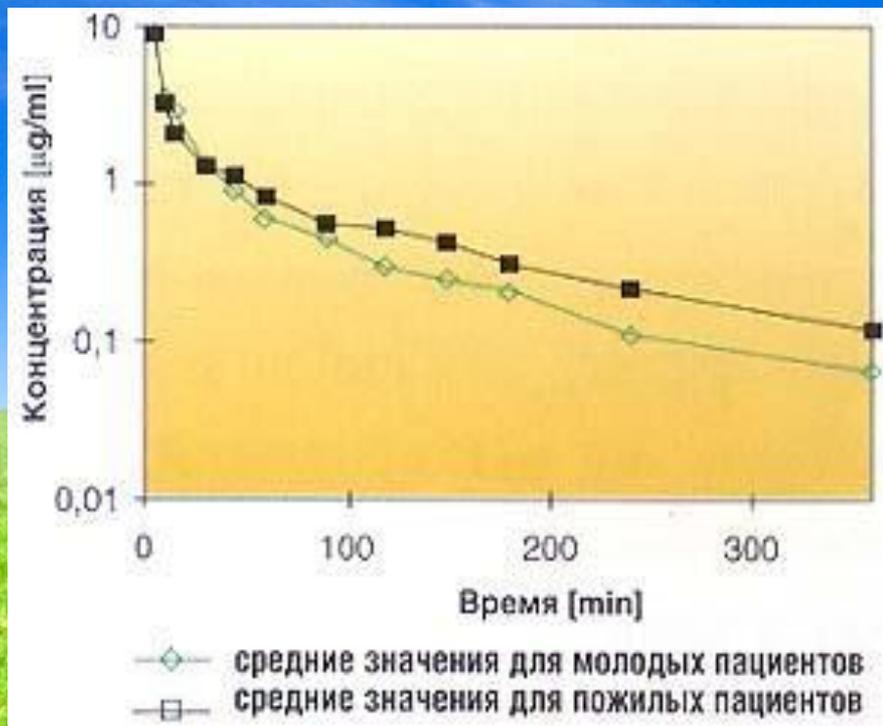
А) Основанное на изменении фармакокинетики ЛС (фармакокинетический тип);

Б) Основанное на изменении фармакодинамики ЛС (фармакодинамический тип);

В) Основанное на химическом и физикохимическом взаимодействии ЛС в средах организма.

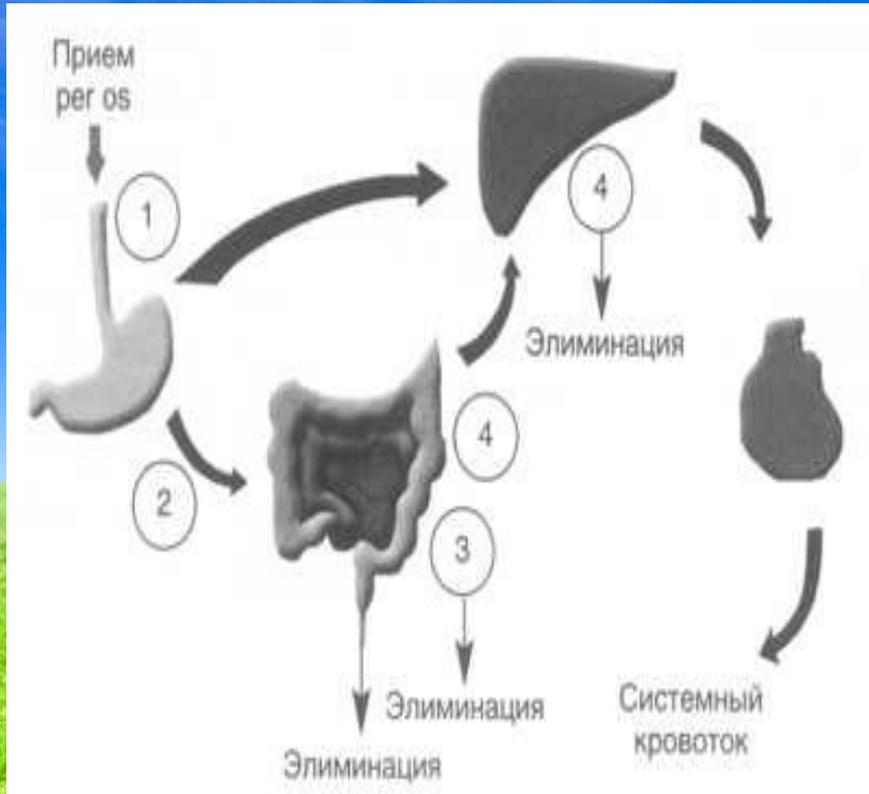
2. Фармацевтическое взаимодействие.

Фармакокинетический тип взаимодействия



Фармакокинетическое взаимодействие развивается, когда одно ЛС изменяет процесс *всасывания, распределения, связывания с белками, метаболизм и выведение* другого ЛС. Результатом фармакокинетического взаимодействия считают изменение концентрации ЛС в области специфических рецепторов и, следовательно, фармакологического эффекта.

Всасывание



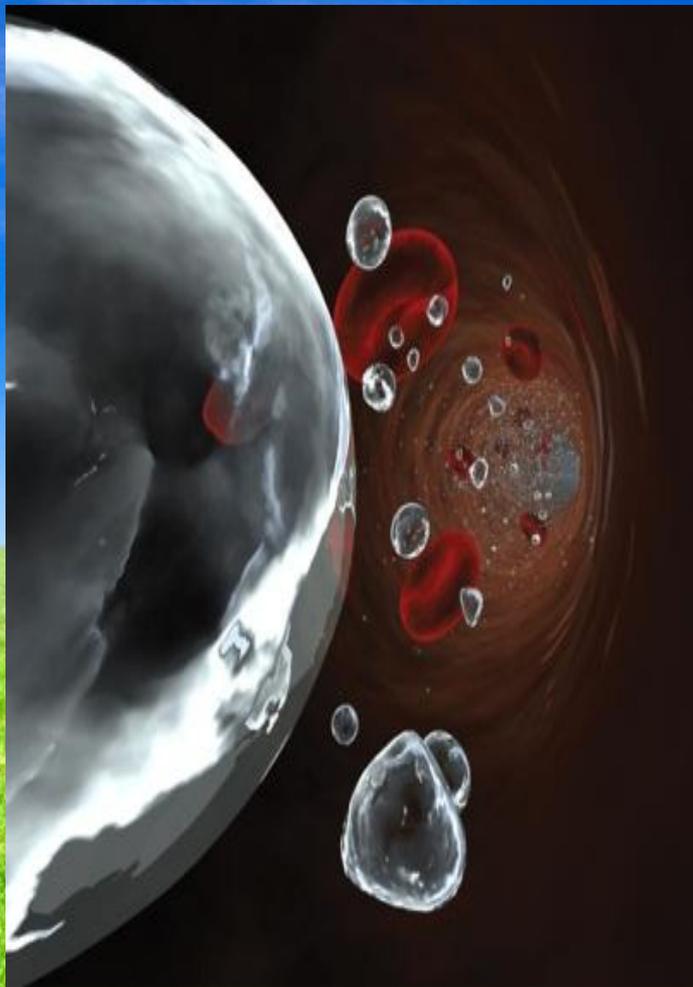
На этапе всасывания лекарственное вещество из просвета кишечника проникает в кровь. Эффективность этого процесса может зависеть от рН среды. Так, абсорбция препарата *кетоназол* уменьшается при совестном назначении его с антацидными средствами или блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов из-за снижения степени его ионизации.

В ЖКТ так же возможно связывание лекарственного вещества с адсорбирующими средствами или анионообменными смолами либо образование нерастворимых комплексов. Эти явления так же снижают всасывание препаратов.

Степень абсорбции препарата зависит и от перистальтики кишечника. Так, при усилении моторики ЖКТ всасываемость *дигоксина* снижается, а при ослаблении — увеличивается.

Угнетение ферментов, способствующих всасыванию — еще один из видов взаимодействия. По такому механизму происходит уменьшение всасывания *фолиевой кислоты* при назначении дифенина.

Распределение



ЛС, влияющие на кровоснабжение органов и тканей, могут нарушать распределение других препаратов (у больных с застойной ССН при назначении спазмолитических средств в сочетании с кардиотоническими возрастает эффект диуретиков).

ЛС, улучшающие реологические свойства крови (трентал, ксантинола никотинат, дипиридамола), уменьшая вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, способствуют изменению распределения ЛС в участках органов, ранее недоступных для действия ЛС вследствие нарушения микроциркуляции.

При интрабронхиальном введении ЛС больным с явлениями бронхоспазма наряду с применением специфических ЛС следует назначить β -адреностимуляторы, расширяющие бронхи и способствующие поступлению ЛС в нижние участки бронхиального дерева.

Связывание с белками.

ЛС могут взаимодействовать непосредственно в плазме (протамин и гепарин, деферроксамин и железо, димеркапрол и мышьяк).

Взаимодействие за места связи с белками плазмы.

При использовании двух и более ЛС, одно из которых обладает меньшим сродством к белку, происходит его вытеснение. Если препарат активен, то он может вытеснить ранее введенное ЛС из мест связи с белками, и тогда концентрация свободной фракции первого препарата увеличивается с усилением фармакологической активности. *Например:* салицилаты, бутадион, клофибрат вытесняют из связи с белком антикоагулянты непрямого действия и увеличивают частоту внутренних кровотечений.

Нежелательные эффекты чаще развиваются, если вытесняющий препарат применяют прерывисто или в разных дозах, и будут особенно выражены, если требуется тщательно следить за концентрацией в плазме одного из препаратов. Клинически важные последствия могут быть, если из связи с белками вытесняются антикоагулянты или пероральные гипогликемические средства.

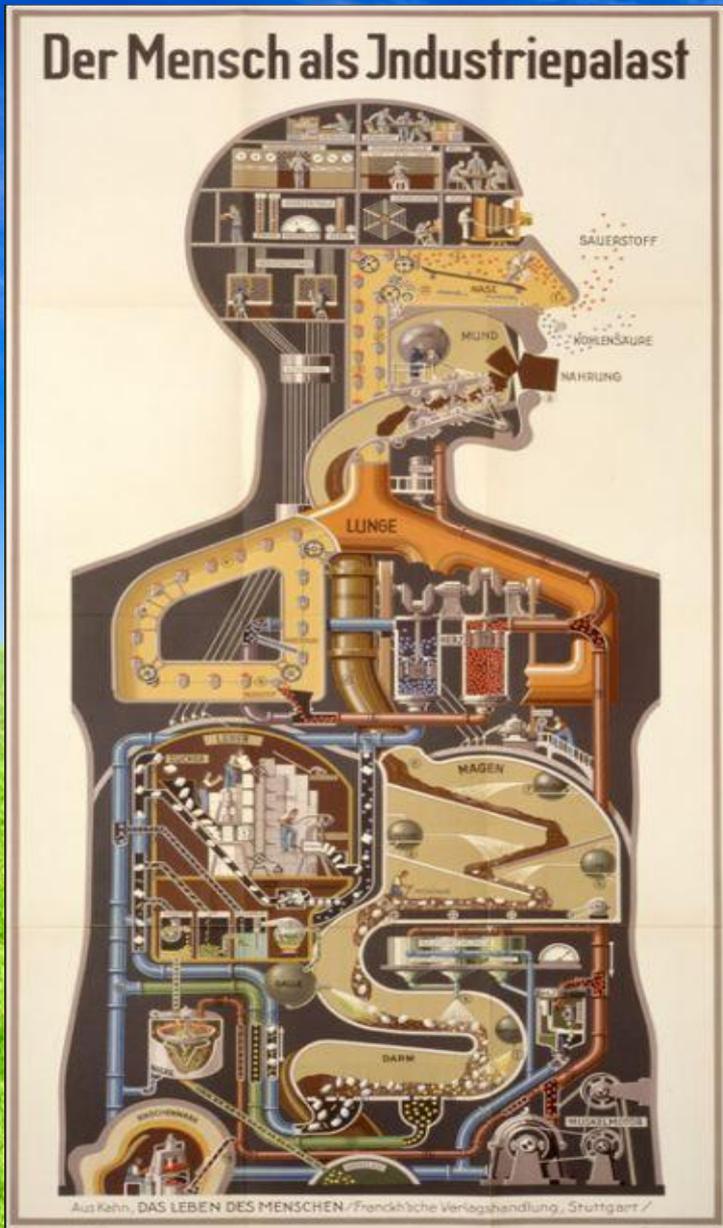
Конкурентное вытеснение может происходить и на уровне тканевых белков. Хинидин вытесняет дигоксин из мест связи с ними. Кроме того, он нарушает экскрецию дигоксина почками, поэтому появляется риск повышенной токсичности дигоксина, если дополнительно назначают хинидин без соответствующего снижения дозы дигоксина.

Метаболизм

Известно более 300 ЛС, способных влиять на метаболизм в печени, угнетая или стимулируя активность гепатоцитов.

• **Индукторы ферментов.** Индукторами ферментов печени являются, снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат), транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид), нейролептики (аминазин, трифтазин), противосудорожные (дифенин), противовоспалительные (бутадион амидопирин), пищевые добавки, алкоголь, кофе. В небольших дозах некоторые ЛС (фенобарбитал, бутадион) могут стимулировать собственный метаболизм (аутоиндукция).

• **Ингибиторы ферментов.** К ЛС, угнетающим активность ферментов печени, относят наркотические анальгетики, некоторые антибиотики, антидепрессанты. В результате применения комбинации ЛС, одно из которых ингибирует ферменты печени, замедляется скорость метаболизма другого ЛС, повышаются его концентрация в крови и риск побочных реакций. Так, антагонист гистаминовых H₁-рецепторов циметидин дозозависимо угнетает активность ферментов печени и замедляет метаболизм антикоагулянтов непрямого действия, что повышает вероятность кровотечений, а также β -адреноблокаторов, что приводит к выраженной брадикардии и артериальной гипотензии.



Выведение из организма

Главным механизмом взаимодействия ЛС в почках считают *конкуренцию слабых кислот и слабых оснований за механизмы активного канальцевого транспорта*. В связи с тем, что на степень ионизации вещества большое влияние оказывает кислотность раствора, колебания рН, вызываемые другими препаратами (повышение рН бикарбонатом натрия и снижение его аскорбиновой кислотой), могут существенно изменить выведение ЛС.

Так, при щелочной реакции мочи увеличивается общий клиренс "кислых" препаратов (бутадиона, барбитуратов, САА). Поэтому при лечении САА(сывороточный амилоид А) для предупреждения развития их побочных эффектов (кристаллурия) рекомендовано щелочное питьё. Этот факт нередко используют на практике для лечения отравлений барбитуратами.

Фармакодинамический тип взаимодействия

В зависимости от конечного результата взаимодействия ЛС выделяют следующие варианты: *синергизм* (сенситизация, аддитивное действие, суммация, потенцирование); *антагонизм*.

Изменение конечного терапевтического эффекта при различных вариантах взаимодействия двух препаратов (А и Б) можно представить:

1. сенситизация и аддитивное действие (A или $B < A + B < AB$);
2. суммация ($A + B = AB$);
3. потенцирование ($A + B > AB$);
4. антагонизм ($A + B < A$ или B).

Синергизм — однонаправленное действие двух и более ЛС, обеспечивающее более выраженный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности. Подразделяется на:

1. Сенситизирующее действие характеризуется тем, что один ЛП по различным причинам, не вмешиваясь в механизм действия, усиливает эффекты другого (инсулин и глюкоза стимулируют проникновение калия в клетку, витамин С при одновременном назначении с препаратами железа увеличивает концентрацию последнего в плазме крови и т.д.).

2. Суммация - эффект комбинации ЛС равен сумме эффектов каждого из компонентов (назначение фуросемид и урегит при ССС).

3. Аддитивное действие — фармакологический эффект комбинации ЛС выраженнее, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы (например, сочетанное назначение фуросемида и тиазидов, нитроглицерина с β -адреноблокаторами при ИБС, β -адреностимуляторов и теофиллина при БА).

4. Потенцирование - конечный эффект комбинации ЛС по выраженности больше суммы эффектов каждого компонента (преднизолон и норадреналин при шоке, преднизолон и эуфиллин при астматическом статусе, каптоприл, β -адреноблокатор и нифедипин при ренальной артериальной гипертензии).

Антагонизм — взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или исчезновению части фармакологических свойств одного или нескольких ЛС. (амилорид блокирует калийуретический эффект тиазидных диуретиков и т.д).

Фармацевтическое взаимодействие

Этот тип взаимодействия происходит вне организма. Происходит в результате физико-химических реакций ЛС при совместном их применении (щелочей и кислот). В результате фармацевтического взаимодействия может образовываться осадок, возникать изменение растворимости, цвета, запаха, а также основных фармакологических свойств ЛС. При этом, активность компонентов смеси снижается или исчезает, либо появляются новые свойства, иногда токсические. Наиболее частое взаимодействие появляется при использовании нерациональных прописей (в микстурах, сложных порошках).

Нередко ЛС вступают во взаимодействие в инфузионных растворах (*несовместимость*). Основным фактором, вызывающим несовместимость, служит изменение рН. На стабильность раствора влияет также концентрация находящихся в нем препаратов (чем больше концентрация ампициллина, тем более стабилен его раствор).

Несовместимость ЛС

Различают два вида несовместимости лекарственных средств:

- 1) фармацевтическую несовместимость и
- 2) фармакологическую несовместимость.

Фармацевтическая несовместимость лекарственных средств — полная или частичная потеря терапевтического действия лекарства, происходящая при его изготовлении или хранении в результате взаимодействия ингредиентов, входящих в состав лекарства.

Фармакологическая несовместимость лекарственных средств обуславливается сочетанием лекарственных веществ, действующих антагонистически либо взаимно усиливающих побочное или токсическое действие друг друга.

Фармакологическая несовместимость лекарственных веществ во многих случаях исключает возможность их одновременного применения.

Несовместимые сочетания лекарственных веществ делают лекарство неполноценным в терапевтическом отношении, а в некоторых случаях даже опасным для жизни больного.

Фармакогенетика

- Генетические (наследственные) особенности человека влияют на фармакокинетику, то есть скорость, с которой лекарство распределяется в организме. Изучением таких особенностей, определяющих ответы на лекарство, занимается фармакогенетика.

Генетические факторы фармакодинамики

- Существует ряд фармакологических мишеней, таких как рецепторы, ферменты, ионные каналы, липопротеины, факторы коагуляции, и пути сигнальной трансдукции. Они могут иметь различную последовательность генов, что влияет на эффект применяемого ЛС. Можно привести несколько примеров такого полиморфизма: α -аддукцин (Gly460Trp), ангиотензиноген (Met235Thr), рецептор ангиотензина II 1-го типа (A1166C), АПФ (вставка или делеция ACE I/D), переносчик ХС (CETP; V1/V2), аполипопротеин E (APOE; E2/E4), V фактор Лейдена (Arg506Gln) и ген гликопротеина IIIa (GPIIIa; P1A1/A2 polymorphism). Проведено множество исследований, направленных на обнаружение генов, влияющих на эффекты действия статинов. Был установлен незначительный вклад полиморфизма ГМГ-КоА-редуктазы и генов APOE, но эти результаты требуют ратификации в более крупных исследованиях. Даже в случае подтверждения этой теории эффекты, вероятно, будут незначительными и не приведут к изменениям в применении этой группы препаратов.

- Вследствие генетических различий у разных людей лекарственные препараты выводятся с неодинаковой скоростью. В результате у одних больных лекарства накапливаются в организме и оказывают токсическое действие, а у других они подвергаются расщеплению (метаболизируются) настолько быстро, что их содержание в крови не может достигнуть достаточно высокого уровня, чтобы обеспечить терапевтический эффект.

- Иногда генетические особенности влияют на метаболизм лекарства иначе. Например, в обычной дозе препарат метаболизируется нормально, но если он принят в более высокой дозе или совместно с другим препаратом, который видоизменяется аналогичным образом, метаболические системы не справляются, и развивается токсическая реакция.

- Чтобы принимаемая пациентом доза препарата оказалась достаточной для достижения лечебного эффекта при минимальной токсичности, врач должен подбирать схему лечения индивидуально: выбрать нужное лекарство, учесть возраст, пол, вес тела, характер питания больного и другие особенности, а затем соответствующим образом скорректировать дозу препарата. Эту задачу осложняют наличие сопутствующих заболеваний, прием других лекарств и недостаточная информация об их взаимодействии.
- Генетические особенности гораздо реже влияют на характер действия лекарств (фармакодинамику), чем на их превращение в организме (фармакокинетику). Тем не менее у некоторых национальных и расовых групп существуют генетические особенности, которые необходимо учитывать.

- Например, около половины населения США имеет сниженную активность N-ацетилтрансферазы — фермента печени, участвующего в расщеплении ряда лекарств и токсинов. В результате у этих людей метаболизм многих препаратов замедлен и их концентрация в крови повышена.
- Примерно у одного из 1500 человек понижена активность псевдохолинэстеразы — фермента крови, который инактивирует некоторые лекарственные средства, в частности дитилин, назначаемый для временного расслабления мышц. Хотя дефицит этого фермента встречается не очень часто, его последствия важны. Если дитилин не будет инактивирован, это приведет к параличу мышц, в том числе дыхательных, что потребует длительного использования аппарата искусственной вентиляции легких.

- Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФД) — это фермент, который в норме присутствует в эритроцитах и защищает их от некоторых токсических веществ. Около 10% чернокожих мужчин и несколько меньшее количество чернокожих женщин имеют дефицит Г6ФД. Существуют лекарства, например хлорохин, используемый для лечения малярии, а также сульфаниламидные препараты (сульфадимезин) и аспирин, которые разрушают эритроциты у людей с дефицитом Г6ФД, приводя к гемолитической анемии.

- Система фермента Р-450 — главный механизм, служащий для инактивации лекарств в печени. Уровнем активности Р-450 определяется не только скорость, с которой разрушаются лекарственные препараты, но и момент, когда система этого фермента перестает справляться с нагрузкой. Изменять активность Р-450 могут многие факторы, и это существенно влияет на эффективность действия лекарства. Например, у людей с нормальным уровнем активности фермента действие снотворного средства рогипнол продолжается около 18 часов, а при дефиците фермента эффект препарата может длиться более 3 дней.

Благодарю
за внимание!

