

Виды взаимодействия лекарственных средств. Комбинации
лекарственных
средств: рациональные с повышением эффективности и/или
безопасности
терапии, нерациональные, потенциально опасные.
Фармакокинетическое и
фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств.
Факторы
риска взаимодействия. Примеры.
Взаимодействие лекарственных средств с пищей, табаком,
алкоголем,
фитопрепаратами.

Выполнила: Моисеева Валерия Евгеньевна
3 курс, 4 группа
ИФ

ФАРМАКОКИНЕТИКА (греч. pharmakon – лекарство, kineo – двигать) – это основной раздел фармакологии, изучающий динамику процессов адсорбции, распределения, депонирования, метаболизма и элиминации ЛВ в организме

Основные фармакокинетические процессы

- Всасывание (абсорбция)
- Транспорт и распределение
- Депонирование
- Биотрансформация (метаболизм)
- Выведение (экскреция)

Основные фармакокинетические параметры

- Максимальная концентрация ЛВ в крови (C_{max}) в крови достигается, когда количество выводимого в единицу времени ЛВ равно количеству всосавшегося
- Время достижения максимальной концентрации в крови (t_{max}) отражает скорость всасывания ЛВ и скорость наступления фармакологического эффекта
- Период полувыведения ($t_{1/2}$) – время, за которое концентрация ЛВ в плазме крови снижается в два раза
- Константа скорости элиминации (K_{el}) показывает какая часть ЛВ элиминируется в единицу времени
- Клиренс (Cl) – объем плазмы крови, очищающийся от ЛВ за единицу времени. Бывает общий, почечный, печеночный. Общий клиренс представляет собой сумму всех отдельно взятых клиренсов
- Биодоступность (F) – это % ЛВ, достигший системного кровотока в неизменном виде. Бывает абсолютной и относительной, в первом случае сравнивают внесосудистое введение с внутривенным (например, пероральное введение с внутривенным), во втором – два внесосудистых введения (например, пероральный с ректальным)

Фармакодинамика

–раздел фармакологии, изучающий:

- фармакологические эффекты ЛВ
- локализацию действия ЛВ
- виды и механизмы действия ЛВ



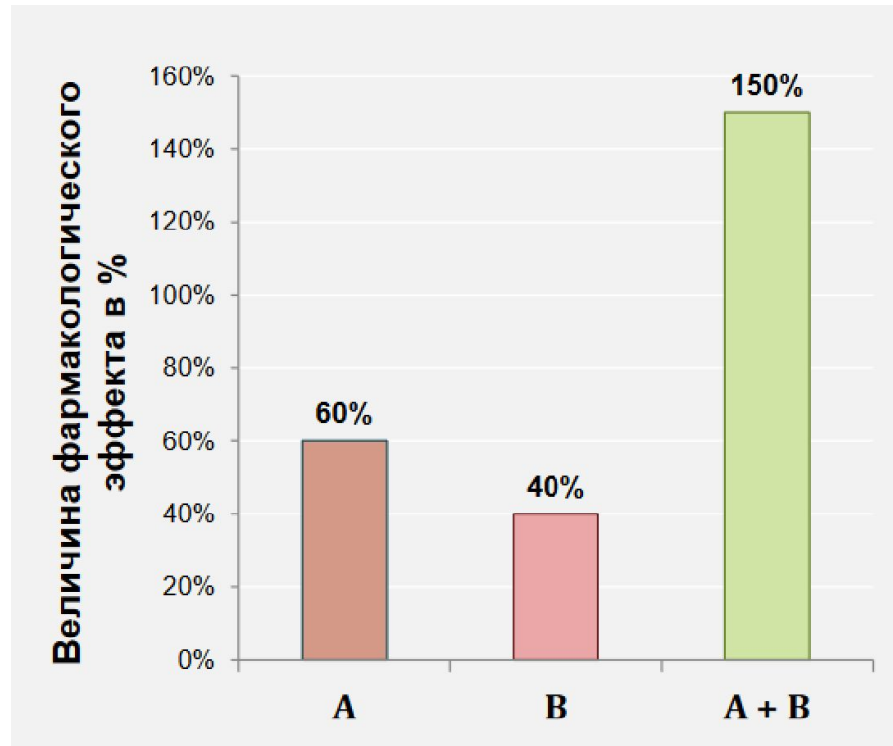
Эффекты, возникающие при совместном введении ЛВ

Синергизм (от греч. *syn*–вместе, *erg* –работа) – однонаправленное действие двух или нескольких ЛВ, при котором наблюдается более выраженный фармакологический эффект, чем у каждого вещества в отдельности
Цель комбинирования: получение более выраженного фармакологического эффекта одного или каждого из препаратов снижение риска возникновения побочных реакций, имеющих дозозависимый характер

Антагонизм (от греч. *anti* –против, *agon*–борьба) –уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного ЛВ другим при их совместном применении

Синергизм

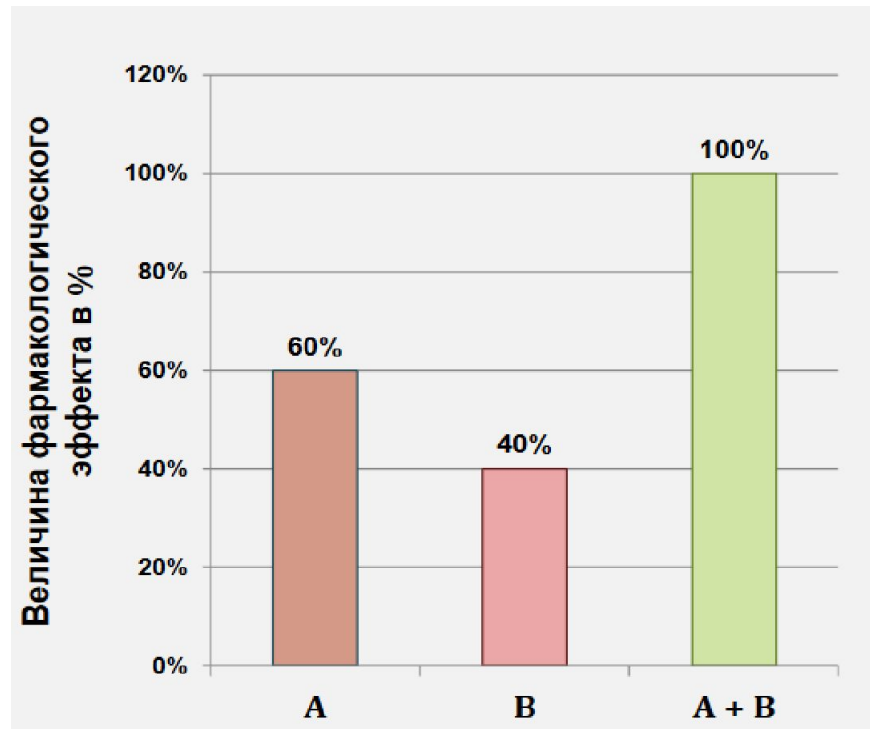
Потенцирование наблюдается в том случае, если одно вещество значительно усиливает фармакологический эффект другого
Общий эффект комбинации превышает сумму эффектов отдельных веществ



Суммирование – действие, при котором эффект одновременного применения равен сумме эффектов отдельных веществ, входящих в комбинацию

Наблюдается при введении в организм ЛВ, влияющих на одни и те же элементы (рецепторы, клетки и др.)

Например, суммируется сокращение гладкой мускулатуры сосудов и повышение АД под действием комбинации норадреналина и фенилэфрина (мезатона), которые оба возбуждают альфа-адренорецепторы периферических сосудов; суммируются эффекты ингаляционных наркотических средств, оказывающих тормозное действие на нервные клетки



Аддитивное действие наблюдается в том случае, когда эффект комбинации больше действия каждого компонента, но меньше эффекта их суммы. Например, такой эффект наблюдается при комбинировании антибиотиков тетрациклина и эритромицина.

Сенситизация – действие, при котором один препарат не обладает определенным действием, но усиливает эффект другого. Например, линкомицин не обладает миорелаксирующим действием, но усиливает эффект миорелаксантов вплоть до остановки дыхания.

Антагонизм

Антагонизм – уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного ЛВ другим при их совместном применении

Явление антагонизма широко используют при лечении отравлений и для устранения нежелательных реакций

- Функциональный
 - прямой функциональный антагонизм
 - непрямой (косвенный) функциональный антагонизм
- Физический
- Химический

Виды антагонизма

- Прямой функциональный антагонизм – разнонаправленное действие ЛВ на одни и те же функциональные элементы (рецепторы, ферменты, транспортные системы и др.). Например, холиномиметики и блокаторы холинорецепторов – пилокарпин и атропин – конкурентный антагонизм развивается при конкуренции близких по химической структуре ЛВ за связь с рецептором (морфин и налоксон)
- Непрямой (косвенный) антагонизм – ЛС действует на разные рецепторы, формирующиеся при этом эффекты противоположны (ГКС увеличивают концентрацию глюкозы в крови, инсулин – уменьшает; ацеклидин повышает тонус гладкомышечных органов за счет возбуждения М-холинорецепторов, папаверин – снижает за счет миотропного действия)
- Двусторонний функциональный антагонизм – ЛС в зависимости от дозы уменьшают действие друг на друга, например, коагулянт неодикумарин и антикоагулянт менадиона натрия бисульфит (викасол)
- Односторонний функциональный антагонизм – один лекарственный препарат полностью устраняет эффекты другого, а другой – частично эффекты первого. Например, атропина сульфат устраняет все эффекты пилокарпина гидрохлорида, а последний – не все действия атропина

Виды антагонизма

- Химический антагонизм – одно вещество препятствует действию другого путем соединения с ним и последующей инактивацией (протамина сульфат и гепарин, сердечные гликозиды и унитол)
- Физический антагонизм возникает в результате физического взаимодействия ЛВ – адсорбции одного ЛВ на поверхности другого, в результате чего образуются неактивные соединения или комплексы (адсорбция на поверхности активированного угля)
Применяется при отравлении токсинами, попавшими в ЖКТ

Факторы риска отрицательных взаимодействий:

1. Возраст
2. Сопутствующие заболевания
3. Время развития взаимодействий
4. Доза лекарственных препаратов
5. Метаболиты
6. Путь введения
7. Полипрагмазия (одновременное назначение больному множества лекарств)
8. Узкая широта терапевтического действия

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПИЩЕЙ

Пища может изменять как фармакокинетику, так и фармакодинамику ЛС.

Фармакокинетическое взаимодействие принимаемых внутрь ЛС с пищей происходит, в основном, на уровне всасывания. При совместном приёме с пищей замедляется всасывание и снижается биодоступность одних ЛС и ускоряется всасывание других ЛС

Например, при приёме ненаркотических анальгетиков (ацетилсалициловая кислота, парацетамол и др.) с пищей замедляется развитие обезболивающего действия. Дольше развивается противоаллергический эффект, если блокаторы H₁-рецепторов гистамина принимать во время еды.

Замедлению всасывания некоторых ЛС способствует определённый качественный состав пищи. Это может быть связано с влиянием некоторых продуктов на pH желудка.

К примеру, продукты, усиливающие секрецию соляной кислоты в желудке (помидоры, фруктовые соки, кофеинсодержащие напитки), замедляют всасывание и уменьшают биодоступность эритромицина и полусинтетических пенициллинов (ампициллин, оксациллин, амоксициллин). При защелачивании содержимого желудка некоторыми продуктами питания (молоко и молочные продукты) ионизируются противогрибковые ЛС - производные имидазола (клотримазол, кетоконазол и др.), что уменьшает их биодоступность.

В состав пищи могут входить компоненты, образующие с ЛС невсасывающиеся хелатные соединения и комплексы. Так, богатые кальцием продукты (молоко, сыры, мороженое, йогурты и другие молочные продукты) угнетают всасывание тетрациклинов и ципрофлоксацина. Преобладание в пище животных жиров может увеличить биодоступность липофильных ЛС. Повышенное содержание животных жиров в пище обеспечивает более полное всасывание теофиллина, в то время как богатые углеводами продукты снижают его всасывание. Это необходимо учитывать при назначении пероральных пролонгированных лекарственных форм теофиллина

В некоторых случаях целенаправленно рекомендуют принимать ЛС во время еды для снижения риска развития побочных эффектов. К примеру, для уменьшения ulcerогенного эффекта НПВС и глюкокортикоидов их следует принимать во время еды или запивать молоком.

Компоненты некоторых продуктов влияют на биотрансформацию ЛС. Например, флавоноиды сока грейпфрута ингибируют изофермент цитохрома P-450 3A4. стакан сока грейпфрута в 2 раза замедляет клиренс нифедипина (субстрат изофермента цитохрома P-450 3A4), принятого внутрь, провоцируя выраженную артериальную гипотензию и тахикардию.

Фруктовые соки влияют на активность не только изоферментов цитохрома P-450, но и транспортёров и способны изменять фармакокинетику ЛС. Так, апельсиновый сок индуцирует транспортёр OATP-C и почти в 2 раза снижает максимальную концентрацию атенолола в крови, что сопровождается менее выраженным снижением ЧСС.

Следует предупредить больных о недопустимости запивать ЛС фруктовыми соками!

Возможное влияние пищи на всасывание некоторых лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта

Увеличение	Замедление	Снижение	Отсутствие изме
		Ампициллин	
		Феназон	
Амитриптилин		Дигоксин	
Пропранолол		Доксициклин	
Гидралазин	Дигоксин	Ибупрофен	
Гризеофульвин	Диклофенак	Изониазид	
Гидрохлортиазид	Препараты калия	Ацетилсалициловая	Метронидазол
Фенитоин	Парацетамол	кислота	Нитразепам
Карбамазепин	Сульфаниламиды	Канамицин	Преднизолон
Этил бискумацетат	Фенобарбитал	Леводопа	Теofilлин
Диазепам	Фуросемид	Хлорамфеникол	Хлорпропамид
Спиронолактон	Хинидин	Линкомицин	
Нитрофурантоин	Циметидин	Метациклин	
Фуразолидон		Рифампицин	
Хлорохин		Салицилаты	
		Тетрациклины	
		Циклосерин	

Влияние фруктовых соков на активность некоторых изоферментов цитохрома Р-450 и транспортёров

Фруктовый сок	«Действующие» соединения	Ферменты биотрансформации		Транспортёры ЛС			
		CYP3A4	CYP2C9	P-gp	OATP-C	OATP-A	OATP-B
Грейпфрутовый	Фуранокумарины	↓	?	↓	↑	↓*	↓*
	Нарингин	?	?	?	?	↓*	↓*
Апельсиновый	?	?	?	↓	↑	?	↓
Мандариновый	?	?	?	↓	?	?	↓
Сок лаймов	?	↓	?	?	?	?	?
Сок помеллы	?	↓	?	?	?	?	?
Яблочный	?	?	?	?	↑	?	?
Гранатовый	?	?	↓	?	?	?	?
Клюквенный	?	?	↓	?	?	?	?

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств с пищей

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищей также может быть прямым и косвенным.

Прямое взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней происходит при совместном применении непрямых антикоагулянтов (варфарин, аценокумарол) и овощей, богатых витамином К (шпинат, салат, капуста, редька, репа, брюссельская капуста, брокколи, спаржа). Как известно, действие непрямых антикоагулянтов связано с угнетением образования восстановленного витамина К, необходимого для синтеза факторов свёртывания крови (II, V, IX, X). Перечисленные продукты пополняют запасы витамина К и уменьшают антикоагулянтное действие этих ЛС, снижая их эффективность. Поэтому при назначении непрямых антикоагулянтов необходимо проинформировать пациентов о необходимости ограничения употребления вышеперечисленных овощей.

Прямое фармакодинамическое взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем происходит при применении антидепрессантов из группы ингибиторов МАО совместно с продуктами, богатыми симпатомиметиком тирамином. Под действием тирамина из окончаний симпатических нервов выбрасывается избыточное количество норадреналина, накапливающегося в результате угнетения МАО. При этом развивается выраженный гипертонический криз, который может сопровождаться делирием и нарушениями ритма работы сердца. Тирамин в больших количествах находится в некоторых сортах сыра («Камамбер», «Чеддер», «Моцарелла», «Пармезан»), соевом соусе, колбасе «Салями», куриной печени, квашеной капусте, бананах, авокадо, изюме, пиве, винах херес и рислинг. Перед назначением ингибиторов МАО больных следует предупредить о необходимости строго соблюдать соответствующую диету.

Некоторые продукты питания могут вступать с ЛС в косвенное фармакодинамическое взаимодействие. Так, употребление продуктов с большим содержанием хлорида натрия (колбасы, ветчина, мясные и рыбные консервы, сало-шпик, солёная и копчёная рыба и др.) может снизить гипотензивный эффект антигипертензивных ЛС (диуретиков, β -адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, ингибиторов АПФ и др.). Богатые калием продукты (сухофрукты, абрикосы, картофель «в мундире», бананы, фиги, апельсиновый сок и др.) могут спровоцировать гиперкалиемию при применении спиронолактона, ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов.

Таким образом, пища может оказывать разнообразное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, что необходимо учитывать при проведении фармакотерапии

Рекомендации по применению некоторых лекарственных средств в зависимости от приёма пищи

Необходимо принимать натощак (за 1 ч до еды или через 3 ч после)

Ампициллин, бисакодил, каптоприл, цефаклор, эритромицин, леводопа, полусинтетические пенициллины, сукральфат, тетрациклин

Необходимо принимать во время еды

Ацетилсалициловая кислота (при длительном применении), НПВС (при длительном применении), глюкокортикоиды, гризеофульвин, итраконазол

Необходимо принимать до еды (за 30 мин)

Пероральные сахароснижающие препараты

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ТАБАКОМ

Табачный дым содержит более сотни различных химических соединений, оказывающих разнообразное воздействие на организм человека. Известно о влиянии компонентов табачного дыма на фармакокинетику и фармакодинамику некоторых ЛС, которое необходимо учитывать при проведении фармакотерапии у курильщиков.

Наибольшее влияние на фармакокинетику ЛС оказывают ПАУ (полиароматические углеводороды табачного дыма)

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с ПАУ осуществляется на уровне биотрансформации, так как ПАУ индуцируют изофермент цитохрома P-450 1A1 (локализован в лёгких) и 1A2 (локализован в печени).

Клиническое значение имеет индукция под действием ПАУ изофермента цитохрома P-450 1A2 в печени, при этом ускорятся биотрансформация субстратов этого изофермента: теофиллина, мексилетина, кофеина, пентазоцина, пропранолола, флекаинида, эстрадиола и ряда психотропных препаратов, что приводит к снижению их концентрации. Это требует назначения курильщикам этих ЛС в больших дозах.

Психотропные лекарственные средства, биотрансформация которых индуцируется под действием полициклических ароматических углеводородов табачного дыма

Антипсихотики Антидепрессанты Анксиолитики

Галоперидол

Клозапин

Алпразолам

Флуфеназин

Имипрамин Кломипрамин

Диазепам

Хлорпромазин

Лоразепам

Хлорпротиксен

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ФИТОПРЕПАРАТАМИ

По данным разных авторов, от 20 до 30% больных, длительно получающих те или иные ЛС, дополнительно самостоятельно принимают различные безрецептурные лекарственные препараты и биологически активные добавки, содержащие растительное сырьё (фитопрепараты). Из них лишь 20-25% сообщают об этом своему лечащему врачу. Взаимодействие ЛС с лекарственными растениями изучено не достаточно. Опубликованы отдельные сообщения о клинически значимых взаимодействиях подобного рода. По некоторым данным, побочные эффекты при совместном применении ЛС и фитопрепаратов встречаются в 16% случаев, однако точной информации о частоте и характере взаимодействий ЛС с фитопрепаратами нет.

Для предупреждения развития нежелательных лекарственных реакций и предотвращения снижения эффективности ЛС, которые могут стать следствием подобных взаимодействий, при проведении фармакотерапии врач должен активно собирать информацию у больного о применении им фитопрепаратов.

Взаимодействие ЛС с фитопрепаратами может быть как фармакокинетическим, так и фармакодинамическим и осуществляться на различных уровнях. Наиболее хорошо изучено фармакокинетическое взаимодействие между ЛС и фитопрепаратами на уровне биотрансформации. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано влияние различных лекарственных растений на активность изоферментов цитохрома P-450 (ингибирование и индукция).

В половине случаев побочные эффекты возникают при совместном применении ЛС с фитопрепаратами, содержащими зверобой. Зверобой продырявленного трава снижает эффективность дигоксина, непрямых антикоагулянтов, циклоспорина, амитриптилина, индинавира. Возможно повышение концентрации теофиллина в крови, высок риск кардиотоксического эффекта. При приёме антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина больным категорически противопоказаны препараты зверобоя. При назначении непрямых антикоагулянтов и антиагрегантов с препаратами Гинго двулистной, чеснока или дягиля следует соблюдать особую осторожность и тщательно контролировать показатели свёртывания крови, так как подобные комбинации могут привести к геморрагическим осложнениям. Многие фитопрепараты (особенно выпускаемые как «таблетки для похудения») содержат слабительные лекарственные растения (сенна, сабур, крушина, жостер, алоэ), при этом увеличение скорости пассажа кишечного содержимого может уменьшить биодоступность многих ЛС и снизить эффективность фармакотерапии.

Лекарственные растения, влияющие на активность изофермента цитохрома P-450

Лекарственные растения	Ингибируемые изоферменты цитохрома P-450	Индуклируемые изоферменты цитохрома P-450	Зелёный чай <i>Camellia sinensis</i> Зизифус (Унаби, Финик китайский) <i>Ziziphus jujuba</i> Калган большой (Кардамон настоя- щий) <i>Alpinia galanga</i> Кендырь ядовитый <i>Arocyum venetum</i> Кошачий коготь <i>Uncaria tomentosa</i> Корица малазийская (Кассия Па- данга) <i>Cinnamotum burmani</i> Лавр благородный (бета-микрен) <i>Laur nobilis</i> Лигустикум <i>Ligusticum chuanxiong</i> Лимонник (гомисин С) <i>Schisandra fruit</i> Мелалеука белокорая (чайное дере- во, капуговое дерево) <i>Melaleuca leucadendron</i> Нотоптеригамус надрезанный <i>Notopterygium incisum</i> Пальметто <i>Serenoa repens</i> Перец чёрный <i>Piper nigrum</i>	CYP3A4 (в кишечнике)	CYP3A4 (в печени)
Большо <i>Peumus boldus</i>	CYP1A2 CYP3A4	–	–	–	CYP1A2
Борвинок розовый (Катарантус) <i>Catharanthus roseus</i>	CYP2D6	–	–	CYP2D6	–
Бузина черная <i>Sambucus Canadensis</i>	CYP3A4	–	–	–	CYP3A4
Валериана <i>Valeriana officinalis</i>	–	–	–	CYP3A4	–
Виноград (экстракт косточек)	–	–	–	CYP3A4	–
Гинкго двулистная <i>Ginkgo biloba</i>	–	CYP1A2	–	–	CYP2B1 CYP2B6
Горький апельсин (кожура) <i>Citrus aurantium</i>	CYP3A4	–	–	CYP2D6 CYP3A4	–
Дереза китайская <i>Lycium barbarum</i>	CYP2C9	–	–	CYP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4	–
Дудник даурский <i>Angelica dahurica</i>	CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4	–	–	CYP3A4	–
Дудник китайский <i>Angelica sinensis</i>	CYP3A4	–	–	CYP2D6	–
Женьшень <i>Panax ginseng</i>	–	CYP3A4 (под влия- нием метаболитов паноксазидов)	–	CYP3A4	–
Желтокорень канадский <i>Hydrastis canadensis</i>	CYP3A4 CYP2D6	–	–	–	–
Зверобой продырявленный (гипер- форин) <i>Hypericum perforatum</i>	–	CYP3A4 CYP2E1 CYP1A2 (у женщин)	–	CYP2D6	–

Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с лекарственными растениями

Лекарственное растение или фитопрепарат	ЛС	Тип и уровень взаимодействия	Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия
Зверобой продырявленный <i>Hypericum perforatum</i>	Теофиллин	ФК	?	Повышение концентрации теофиллина в крови
	Дигоксин	ФК на уровне всасывания	Индукция гликопротеина Р	Уменьшение AUC, максимальной концентрации дигоксина в крови
	Оральные контрацептивы	?	Индукция CYP3A4	Спонтанные межменструальные кровотечения
	Циклоспорин	ФК	Индукция CYP3A4	Снижение концентрации циклоспорина в крови
	Индинавир	ФК на уровне всасывания	Индукция гликопротеина Р	Снижение концентрации индинавира в крови
	Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	ФК	?	Снижение концентрации варфарина в крови
	Амитриптилин	ФК	?	Снижение концентрации амитриптилина в крови
	Сертралин*	ФД на уровне медиаторных транспортных систем	Угнетение MAO (?)	«Серотониновый» синдром (см. выше)
Чеснок <i>Allium sativum</i>	Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	ФК	?	Увеличение МНО и удлинение протромбинового времени — геморрагический синдром
	Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин)	?	?	Геморрагический синдром
	Парацетамол	ФК	?	Снижение концентрации парацетамола в крови
	Хлорпропамид	?	?	Гипогликемия
Гинко двулистая <i>Ginkgo biloba</i>	Ацетилсалициловая кислота	ФД	Ингибирование ФАТ	Геморрагический синдром

Продолжение таблицы

	Варфарин и другие непря- мые антикоагулянты Тиазидные диуретики	ФД ?	Ингибирование ФАТ ?	Геморрагический синдром, субдуральное и субаракноидальное кровоизлияние Повышение АД вплоть до гипертониче- ского криза
Женьшень <i>Panax spp.</i>	Варфарин и другие непря- мые антикоагулянты	?	?	Уменьшение МНО — снижение анти- коагулянтного эффекта
Солодка голая <i>Glycyrriza glabra</i>	Преднизолон	ФК	?	Снижение клиренса, увеличение АУС преднизолона
Подорожник <i>Plantago ovata</i>	Соли лития	ФК	?	Снижение концентрации лития в кро- ви
Кава <i>Piper methysticum</i>	Бензодиазепины	ФД	?	Описан случай солорозного состояния
	Антиагреганты (ацетилса- лициловая кислота, тикло- пидин)	?	?	Геморрагический синдром
Дягиль <i>Angelica sinensis</i>	Варфарин и другие непря- мые антикоагулянты	?	?	Повышение МНО и удлинение про- тромбинового времени — гемораги- ческий синдром
	Антиагреганты (ацетилса- лициловая кислота, тикло- пидин)	?	?	Геморрагический синдром
Золотой корень <i>Eleutherococcus sen- sivus</i>	Дигоксин	ФК	?	Повышение концентрации дигоксина в крови
Аюрведические сборы	Фенитоин	ФК	?	Снижение концентрации фенитоина в крови — потеря контроля над эпи- лепсией
Йохимбин <i>Pausinystalia yohimbe</i>	Трициклические анти- депрессанты Клонидин	ФД ФД на уровне рецепторов	?	Повышение АД Блокада цент- ральных α_2 -адре- норецепторов
				Снижение гипотензивного эффекта клонидина

Примечания. ФК — фармакокинетическое взаимодействие; ФД — фармакодинамическое взаимодействие; ? — данных нет; ФАТ — фактор активации тромбоцитов.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств с этанололом

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с этанололом происходит, в основном, на уровне биотрансформации. При этом как ЛС могут вмешиваться в метаболизм этанола, так и сам этанол влияет на биотрансформацию ЛС. Этанол метаболизируется по трём направлениям преимущественно в печени. Основной путь биотрансформации этанола - окисление в цитозоле гепатоцитов с помощью алкогольдегидрогеназы до ацетальдегида, который затем под влиянием ацетальдегиддегидрогеназы превращается в уксусную кислоту, быстро «сгорающую» в цикле Кребса. Этим путём метаболизируется 70-80% этанола. Лишь 5-10% этанола окисляется в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов при участии изофермента цитохрома P-450 2E1.

Некоторые ЛС ингибируют ацетальдегиддегидрогеназу и вызывают «синдром ацетальдегида», проявляющийся бурными вегетативными реакциями (покраснение кожи, чувство жара, озноб, ощущение стеснения в груди, затруднение дыхания, шум в голове, учащение сердцебиения и др.) и чувством страха. К таким ЛС относятся: метронидазол, хлорамфеникол, фуразолидон, цефалоспорины, противогрибковые лекарственные препараты - производные имидазола.

При проведении фармакотерапии перечисленными ЛС следует предупредить больного о недопустимости приёма алкогольных напитков, а также лекарственных форм, содержащих этанол (настойки, капли и др.), в течение всего периода лечения и последующих трёх дней после его окончания. «Синдром ацетальдегида» развивается и при применении дисульфирама на фоне приёма алкоголя. Этот эффект дисульфирама лежит в основе одного из методов лечения алкоголизма (метод сенсibiliзирующей терапии).

Спасибо за внимание.