

Опасные взаимодействия антибактериальных препаратов

Проф. Деримедведь Л.В.

г. Харьков (Украина)

08.12.2017

“Populus remedia cupit”



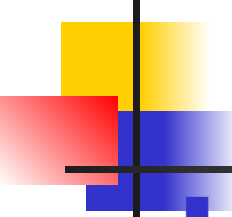
“Народ жаждет лекарств”



Galen.

**Изречение Клавдия Галена,
личного врача
императора Марка Аврелия
(правил в 161-180 годах н.э.)**

Бремя побочных реакций ЛС

- 
- 5% госпитализаций из-за ПР
 - 5% госпитализированных пациентов страдают от ПР
 - ПР находится на 5 месте среди наиболее частых причин смерти госпитализированных пациентов
 - Около 200 000 летальных случаев в год от ПР в ЕС
 - €79 миллиардов/год расходы на ПР в ЕС

назначение ЛС- предпосылки

***Наличие
нескольких
заболеваний***

***Недостаточная
эффективность
и безопасность
фармакотерапии
при монотерапии***

Самолечение

Комбинации лекарственных средств

**РАЦИОНАЛЬНЫЕ
КОМБИНАЦИИ**

АСК+ИПП

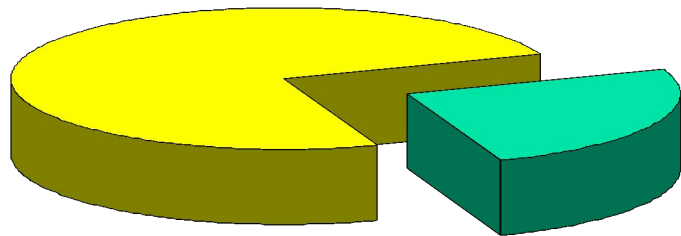
**НЕРАЦИОНАЛЬН
ЫЕ
КОМБИНАЦИИ**

**ИАПФ+
Аспирин**

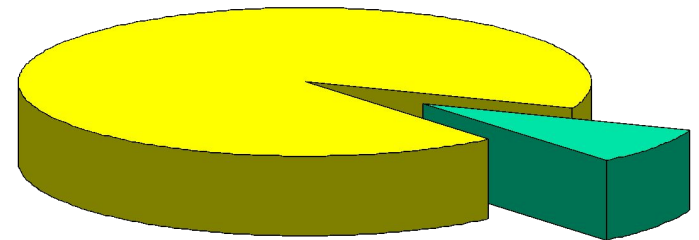
**ПОТЕНЦИАЛЬНО
ОПАСНЫЕ
КОМБИНАЦИИ**

Потенциально опасные комбинации лекарственных средств

- 25% назначаемых комбинаций - потенциально опасные



- При назначении потенциально-опасных комбинаций в 8% развиваются НЛР



80 тыс.

Из них 80 тыс. больных погибают по причине взаимодействия ЛС

Durance et al. 1985

Brater et al. 2001

Взаимодействие ЛС



- **Взаимодействие ЛС** - это изменение фармакологического действия или силы одного препарата при одновременном назначении другого препарата

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛС

фармацевтическое

**фармакокинетическ
ое**

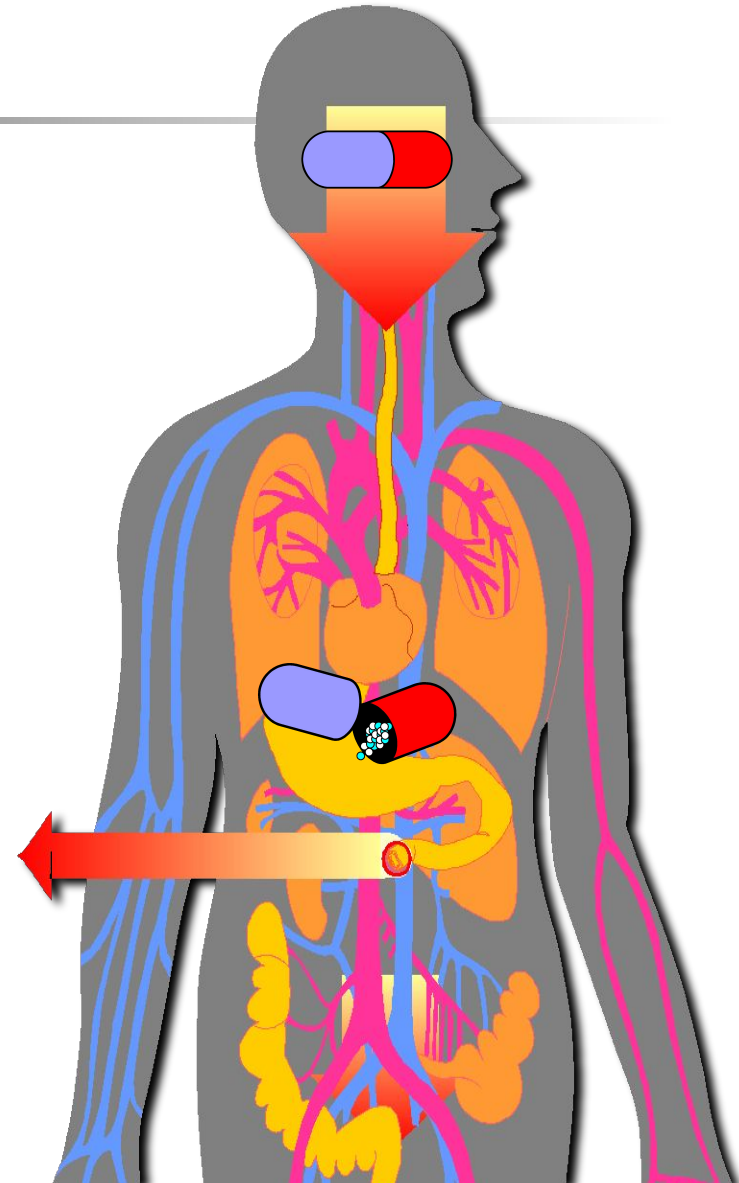
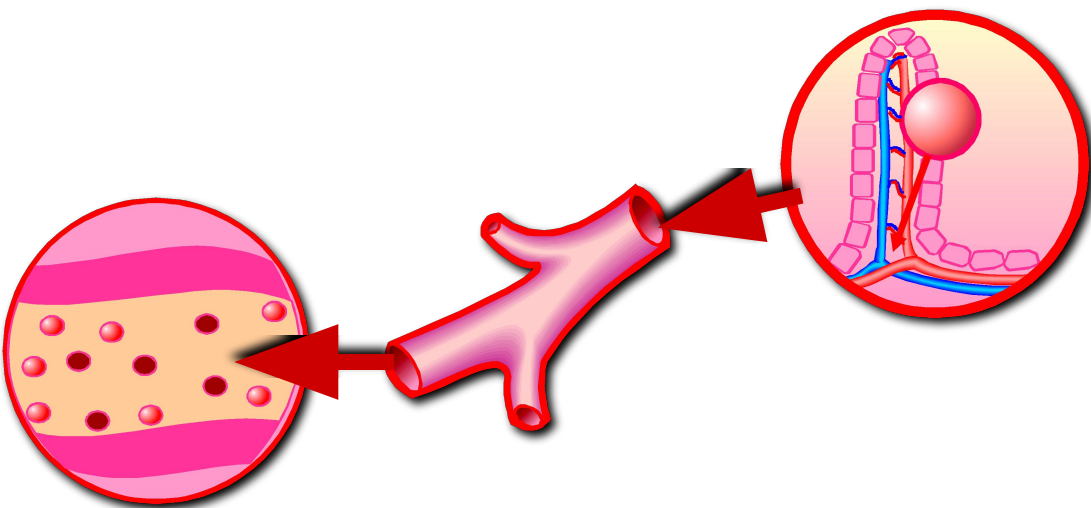
**фармакодинамическ
ое**

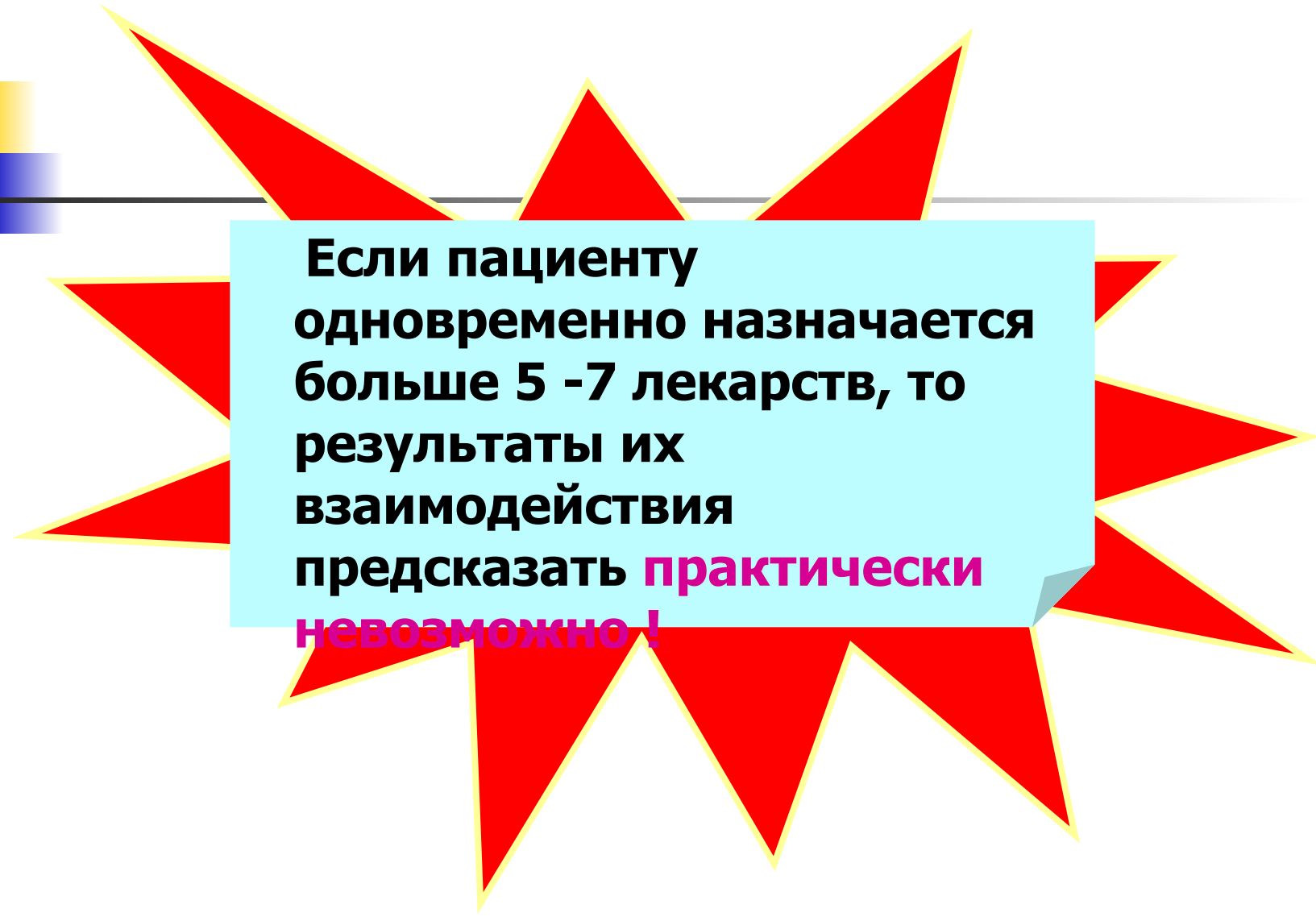
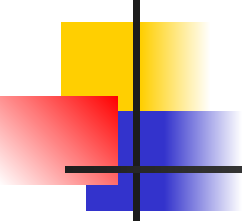
Фармацевтические несовместимости

- Азтреонам (азактам) фармацевтически несовместим с метронидазолом
- Тиенам нельзя смешивать в растворе с другими антибиотиками. Несовместим с солями молочной кислоты.
- Пенициллины и аминогликозиды при введении в одном шприце инактивируют друг друга. Эти препараты следует вводить в разные участки тела с интервалом не менее 1 ч.
- Цефалоспорины, тетрациклины, хлорамфеникол и эритромиин образуют осадок при смешивании с физиологическим раствором; тетрациклины – при смешивании с растворами гепарина, эуфиллина, гидрокортизона, а эритромицин – в одном шприце или инфуз. с-ме с эуфиллином.

Фармакокинетические аспекты ПР лекарств

могут происходить на разных этапах фармакокинетического цикла: всасывания, связывания с белком, распределения, биотрансформации и выведения из организма.





**Если пациенту
одновременно назначается
больше 5 -7 лекарств, то
результаты их
взаимодействия
предсказать **практически
невозможно!****

Опасные взаимодействия АБ, обусловленные фармакокинетическими взаимодействиями

- Как известно, *Eubacterium lentum* (представитель нормальной микрофлоры кишечника) метаболизирует до неактивных продуктов около 10% принятого внутрь дигоксина.
- Совместное применение дигоксина с эритромицином приводит к повышению концентрации дигоксина в крови, что может привести к развитию побочных эффектов вплоть до тяжелой **гликозидной интоксикации**

Взаимодействие на уровне всасывания



- Антациды, препараты железа образуют нерастворимые комплексы с тетрациклинами, пероральными цефалоспоридами, фторхинолонами, макролидами, нитрофуранами, уменьшая на 70–90% их всасываемость и эффект. Больным следует рекомендовать принимать перечисленные антибиотики за 1–3 ч до или через 1–3 ч после приема этих средств.
- Холестирамин, гуарем нарушают всасывание триметоприма, линкомицина, цефалексина, тетрациклинов, пероральные пенициллинов. Поэтому между приемом необходимо соблюдать интервал в несколько часов

Опасные взаимодействия АБ, обусловленные фармакокинетическими взаимодействиями

- К ингибиторам изофермента цитохрома Р-450 1А2 относятся фторхинолоны: **ципрофлоксацин, эноксацин, норфлоксацин**. Совместное применение препаратов теофиллина с перечисленными фторхинолонами приводит к 5-кратному увеличению концентрации теофиллина в крови и к резкому усилению кардиотоксичности, поэтому не следует комбинировать теофиллин с ципрофлоксацином, эноксацином и норфлоксацином.
- Отсутствие ингибирующего действия других фторхинолонов на СYP1A2 объясняют наличием в их молекулах радикалов в положениях N1 и С7, которые не позволяют связываться с СYP1A2.
- **Ломефлоксацин** в положении С7 имеет 3-окси-4-метилпиперазиновую группу, поэтому не ингибирует СYP1A2 и его можно безопасно использовать совместно с препаратами теофиллина

Макролиды - ингибиторы цитохрома

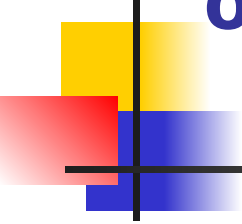
P-450 3A4.

Классификация макролидов по способности к ингибированию CYP3A4
(P. Periti и соавт.,1992)

- 1-я группа - сильные ингибиторы CYP3A4 (эритромицин и олеандомицин);
- 2-я группа - умеренные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин);
- 3-я группа - макролиды, не ингибирующие CYP3A4 (азитромицин).

Эритромицин и кардиоваскулярные риски

- По данным метанализа, проведенного д-р Wayne Ray и соавт. (Школа Медицины Университета Wanderbilt, Nashville, Теннесси), внезапная остановка сердца достоверно чаще регистрировалась у больных, принимавших Эритромицин.
- Риск смерти увеличивался в 5 раз при сочетании Эритромицина и ингибиторов цитохрома Р-450 изоформы СYP3А – в основном антагонистов кальция, Верапамила и Дилтиазема (отношение частот 5,35; $p=0,004$).
- В сообщении New England Journal of Medicine, принимаемый перорально Эритромицин вдвое увеличивал риск внезапной смерти при использовании др. ингибиторов СYP3А .



Опасные взаимодействия АБ, обусловленные фармакокинетическими взаимодействиями

- Снижение СКФ при приёме фуросемида приводит к угнетению фильтрации аминогликозидных антибиотиков, повышению их концентрации в крови и увеличению нефротоксичности.
- В то же время сами нефротоксичные ЛС (например, аминогликозиды) могут уменьшать количество функционирующих клубочков и снижать СКФ, что приводит к накоплению в организме совместно применяющихся с ними ЛС, например дигоксина.

Лекарственные взаимодействия

Лекарственное средство или группа лекарственных средств, вступающих во взаимодействие	Результаты взаимодействия
ПЕНИЦИЛЛИНЫ	
Антикоагулянты (прямые и непрямые), тромболитические средства, НПВС, салицилаты	Повышение риска кровотечения (особенно с высокими дозами каренициллина, уреидопенициллинов)
Ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие препараты	Гиперкалиемия (при введении бензилпенициллина калиевой соли). ↑ Риск аритмий
Ампициллин + β- АБ	↑ анафилаксии
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ	
Препараты кальция, раствор Рингера, раствор Гартмана + цефтриаксон (одновременно или последовательно)	Возникновение преципитатов кальциевых солей цефтриаксона . Особо опасно у недоношенных и доношенных новорожденных (в возрасте <28 дней)
Спиртосодержащие препараты, алкоголь	Развитие дисульфирамоподобной реакции (цефоперазон)
Антикоагулянты (прямые и непрямые), тромболитические средства, НПВС, салицилаты	Повышение риска кровотечения (с цефалоспорины, имеющими в своей структуре N-метилтио- тетразоловую боковую цепь (цефамандол, цефоперазон, цефметазол, цефотетан)



КАРБАПЕНЕМЫ		
Ганцикловир		Риск генерализованных судорог
Вальпроевая кислота		↓ сывороточной концентрации вальпроевой кислоты с ассоциированным риском ↑↑ судорожной активности
Имипенем/циластатин + циклоспорин или теофиллин		Увеличивается риск развития судорог, особенно у лиц пожилого возраста и пациентов со значительными нарушениями функций почек
МОНОБАКТАМЫ		
Антикоагулянты (кумарины)	непрямые	Усиление антикоагулянтного действия и ↑ риск кровотечений

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Амфотерицин В	↑ нефротоксичность
Мелликтин	Аминогликозиды усиливают вызываемую мелликтином нейромышечную блокаду, вплоть до остановок дыхания
Аминогликозиды, при одновременном или последовательном применении двух препаратов и более	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
Новокаинамид	Угнетение нервно-мышечной передачи
Эрготамии и его производные	Комбинация противопоказана, возможен некроз (омертвление тканей конечностей)
Дигоксин	Прием аминогликозидов в 3 раза снижает уровень дигоксина в крови. ↑Риск СН
Капреомицин	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
Полимиксин В	Повышение риска нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты, магния сульфат	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания

ОКСАЗОЛИДИНЫ

Линезолид + симпатомиметики, вазопрессоры, ингибиторы МАО, продукты или напитки с высоким содержанием тирамина

↑↑ АД («сырный синдром»)

СИОЗС

Серотониновый синдром

АНСАМАКРОЛИДЫ (ГР. РИФАМПИЦИНА)

Рифампицин снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических ЛС (дизопирамид, хинидин), фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, теofilлина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, БМКК, бета-адреноблокаторов,

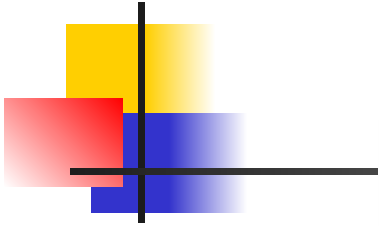
МАКРОЛИДЫ

Цизаприд	↑риск фатальных аритмий
klarитромицин + глипизид или глибурид	Тяжелая гипогликемия.
Эритромицин и klarитромицин (но не азитромицин) + статины	↑ риск рабдомиолиза
Эритромицин + этанол	При приеме алкоголя на фоне внутривенного введения эритромицина увеличивается на 40% максимальная концентрация алкоголя в крови
Алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин)	Ишемия конечностей, эрготизм с периферическим некрозом (особенно с эритромицином и klarитромицином)
Эритромицин + Карбамазепин	↑нейротоксичность
Противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), ксантины (аминофиллин, кофеин, теофиллин)	Увеличение концентрации данных препаратов в сыворотке крови и повышение риска их токсичности
Сердечные гликозиды (дигоксин), цизаприд	Повышение риска кардиотоксического действия (увеличение интервала Q-T, аритмия)
Рокситромицин (рулид)	Одновременный прием с бромкриптином усиливает антипаркинсоническое действие, но параллельно наблюдается усиление дофаминовой токсичности (дискинезии)

ХИНОЛОНЫ/ФТОРХИНОЛОНЫ

Ксантины (теофиллин, аминофиллин, кофеин)	Повышение риска токсичности ксантинов (особенно с ципрофлоксацином), ↑ риск аритмий
НПВС	Повышение риска возбуждения ЦНС и развития судорог
Амиодарон, трициклические антидепрессанты, астемизол, дизопирамид, цизаприд, эритромицин, пентамидин, фенотиазины, прокаинамид, хинидин, терфенадин и другие препараты, увеличивающие интервал Q-T	Совместное применение со спарфлоксацином, грепафлоксацином, левофлоксацином, моксифлоксацином приводит к повышению риска кардиотоксического действия (увеличение интервала Q-T, аритмия)

"Есть больные, которым нельзя помочь, но нет
таких больных, которым нельзя навредить"
E.C.Lambert



spicecomments.com

Спасибо за внимание!