

Несовместимость, взаимодействие и комбинированное применение лекарственных средств



Несовместимости:

1. Фармацевтические



2. Фармакологические

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ

(физико-химические)

1. нерастворимость ЛС и условия, ухудшающие их растворимость
2. коагуляция коллоидов и растворов
3. разрушение дисперсных систем (суспензий, эмульсий)
4. отсыревание и расплавление сложных порошков
5. адсорбционные явления в лекарствах и комплексообразование
6. образование осадков
7. изменение окраски лекарства
8. изменение запаха и выделение газа



Примеры фармацевтического (химического) антагонизма

1. **Аминогликозиды + Пенициллины** (в одном шприце)
2. **Гепарин + Аминогликозиды** (в одном шприце)
3. **Гепарин + Протамин сульфат**
4. препараты **железа + Дефероксамин**
5. препараты **кальция + ЭДТА**

Фармакокинетическое взаимодействие

В процессе всасывания

*В процессе
распределения*

В процессе метаболизма

В процессе выведения

**Определяются
параметрами:**

1. концентрация в сыворотке
2. время полужизни
3. связывание с белками
4. количество в крови
свободного препарата
5. скорость и количество
экскретируемого препарата

Причины несовместимости при всасывании ЛС:

- 1. Химический и физико-химические взаимодействия препаратов между собой и с компонентами пищи**
- 2. Изменение кислотности ЖКТ**
- 3. Состояние и изменения моторики и перистальтики ЖКТ**
- 4. Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта**
- 5. Состояние микрофлоры кишечника**
- 6. Влияние режима питания**

Нежелательные сочетания ЛС (D. Romac, T. Albertson 1999)

Этап метаболизма ЛП	Специфические реакции	Механизм взаимодействия	Фактор/объект
В С А С Ы В А Е И Е	Предотвращение всасывания	Образование комплексов или хелатов	Антациды /дигоксин Антациды /варфарин Антациды /фенотиазины Антациды /пропранолол Пища /фенитоин Сукральфат /фторхинолоны
	Снижение всасывания	Изменение рН желудочного содержимого, ионизации и диссоциации лекарственных средств.	Антациды /циметидин Антациды /ранитидин Гистаминоблокаторы/кетоконазол
	Снижение максимального всасывания	Замедление моторики желудка	Опиаты /парацетамол
	Увеличение максимального всасывания	Ускорение моторики желудка	Церукал /парацетамол

Этап метаболизма ЛП	Специфические реакции	Механизм взаимодействия	Фактор /объект
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ	Изменение связывания с белками плазмы	Замещение одного препарата другим в связях с белками плазмы, увеличение свободной или несвязанной фракции препарата в крови	<ol style="list-style-type: none"> 1. Бутадион + Варфарин 2. Вальпроевая к-та + Диазепам 3. Салицилаты и Индометацин + Варфарин, Дифенин, Дигитоксин
	Изменения распределения	Конкуренция за тканевые рецепторы и снижение объема распределения	4. Хинидин + Дигоксин

Этап метаболизма ЛП	Специфические реакции	Механизм взаимодействия	Фактор /объект
Собственно метаболизм	Ускорение метаболизма	Индукция ферментов	1. Фенобарбитал + ВАРФАРИН Барбитураты /дигитоксин Барбитураты /фенитоин Барбитураты /кортизон Барбитураты /теофиллин Карбамазепин /варфарин Дифенин /хинидин Рифампицин /варфарин Рифампицин / циклоспорин Рифампицин / ГКС Рифампицин / кетоконазол Рифампицин /фенитоин Рифампицин /верапамил

ЛС-индукторы

*снижают фармакологическую активность
других препаратов:*

- 1. Фенобарбитал**
- 2. Гризеофульвин**
- 3. Рифампицин**
- 4. Дифенин**

**Замедление
метаболизма**

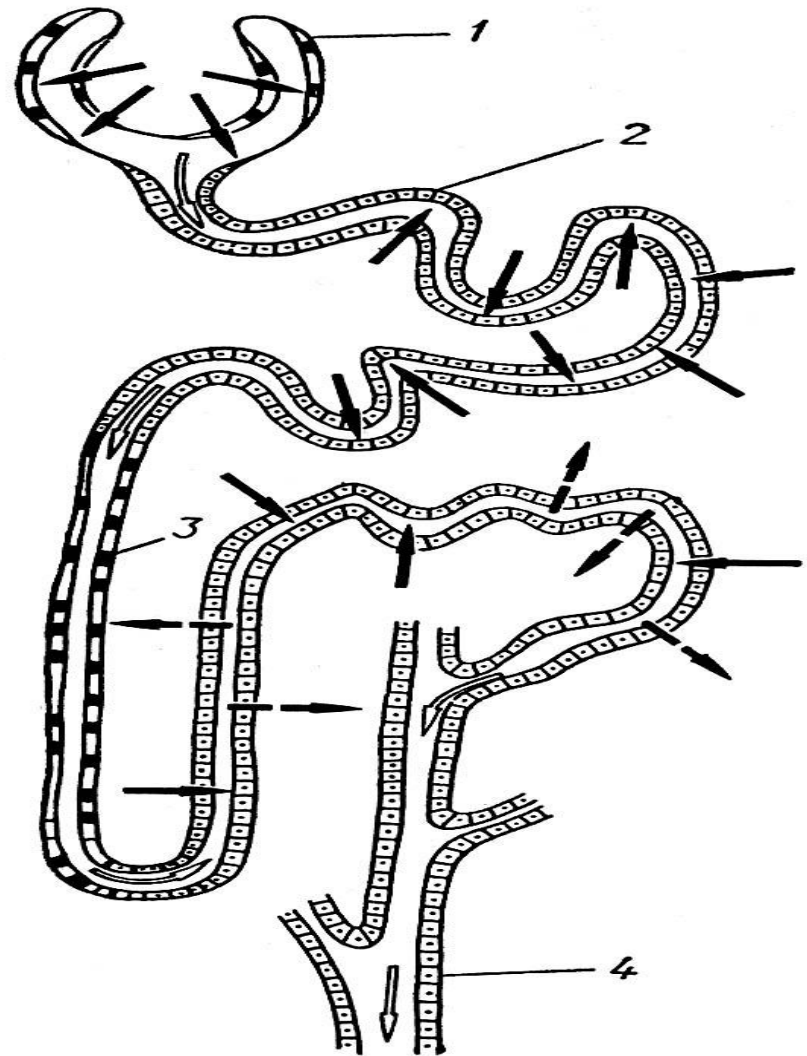
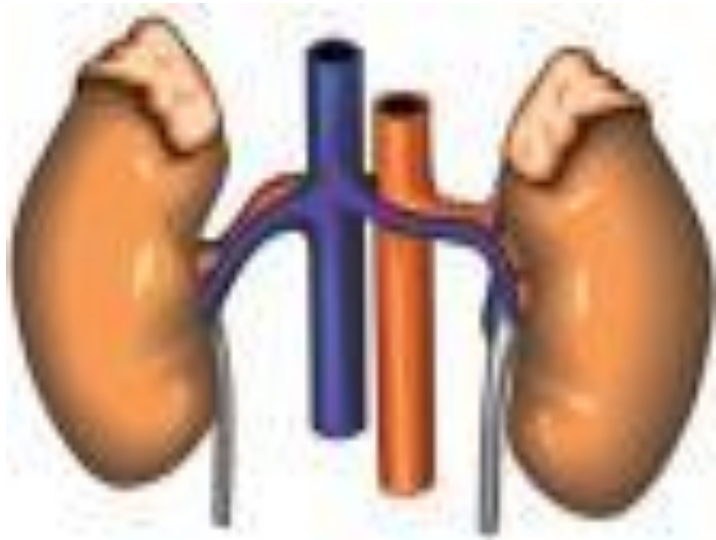
**Ингибирование
ксантиноксидазы**

Аллопуринол + Азатиоприн
Левомецетин + Фенобарбитал
Левомецетин + Толбутамид

**Ингибирование
ферментов или
снижение
печеночного
кровотока**

Циметидин + Теофиллин
Циметидин + Варфарин
Цитметидин + Диазепам
Ципрофлоксацин + Теофиллин
Эритромицин + Карбамазепин
Эритромицин + Теофиллин
Этанол + Фенобарбитал
Метопролол + Лидокаин
Кетоконазол + Мидазолам
Метронидазол + Варфарин
Пропранолол + Лидокаин
Пропранолол + Теофиллин
Ранитидин + Теофиллин

Взаимодействие на этапе выведения



Специфические реакции	<i>Механизм взаимодействия</i>	Фактор / объект
Снижение экскреции	Снижение скорости клубочковой фильтрации	1. Фуросемид + Гентамицин
	Уменьшение количества функционирующих нефронов	2. Аминогликозиды + Дигоксин
	Подавление канальцевой секреции (1), в т.ч. блокада активных транспортных систем канальцев (2)	3. Фуросемид+Пенициллины, цефалоспорины 4. Хинидин + Дигоксин

<i>Специфические реакции</i>	<i>Механизм взаимодействия</i>	Фактор /объект
Ускорение экскреции, замедление реабсорбции	Защелачивание (1-2) или окисление (3-4) мочи, выведение ионов или органических оснований	<ol style="list-style-type: none">1. Бикарбонат натрия /Барбитураты2. Бикарбонат натрия /Салицилаты3. Хлорид аммония /амитриптилин4. Хлорид аммония / циметидин
	Снижение почечного клиренса	<ol style="list-style-type: none">1. Фуросемид /гентамицин и левомецетин2. Тиазиды /литий3. Салицилаты /метотрексат4. Циметидин /новокаинамид5. Ранитидин /новокаинамид

Фармакодинамическое взаимодействие

СИНЕРГИЗМ

Суммирование
 $AB = A + B$

Потенцирование
 $AB > A + B$

АДДИЦИЯ
 $A < AB > B$

АНТАГОНИЗМ

Фармакологический

конкурентный
(на рецепторах мембран)

неконкурентный
(противоположное изменение функции мембран, клетки)

односторонний: $A \rightarrow B$

двусторонний: $A \leftrightarrow B$

1. Суммация

Когда комбинация двух ЛС дает эффект, равный простой сумме эффектов каждого из компонентов :

$$AB = A+B$$

Например:

- *закись азота + фторотан*
- *аспирин и анальгин*

2. Потенцирование

Более выраженный эффект комбинации ЛС, чем простая сумма эффектов каждого из них (превышает сумму эффектов обоих средств:

$$ABV > A+B+V$$

Например:

- *резерпин + гипотиазид + апрессин*

Реакции	Механизм взаимодействия	Фактор / объект
Лекарственный синергизм	Неспецифическое е потенцирование на клеточном уровне	<ol style="list-style-type: none">1. Этанол + барбитураты2. Амфотерицин В + Диуретики3. Аминогликозиды + Панкуроний4. Аминогликозиды + Петлевые диуретики5. Барбитураты + Бензодиазепины6. Верапамил + Пропранолол

Реакции	Механизм взаимодействия	Фактор / объект
Лекарственный синергизм	Синергизм на уровне одного и того же рецептора	<ol style="list-style-type: none">1. Мидазолам/Диазепам2. Диазепам /Барбитураты3. Морфин /Промедол
	Синергизм ЛС, имеющих разные механизмы действия	<ol style="list-style-type: none">4. Верапамил/Эналаприл5. β-адреноблокаторы/Диуретики6. Пенициллин/Аминогликозиды7. Сальбутамол + «Атровент»8. Теofilлин + Фенотерол

**Поверхностная
адсорбция**

- **Активированный уголь**
- **«Энтеросгель»**
- **Холестирамин**

**Нейтрализация
(1-2) или
образование
хелатных и не
растворимых
комплексов
(3-6)**

1. **Кислоты/ Бикарбонат натрия**
2. **Стрептомицин/Пенициллин** *(в одном шприце)*
3. **Дефероксамин /железо**
4. **Протамин /гепарин**
5. **Тетрациклин/препараты Са, Mg, Fe**
6. **Пенициламин, ЭДТА/ ионы ртути,
свинца**

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ антагонизм

1. ПРЯМОЙ

2. КОСВЕННЫЙ

В свою очередь прямой антагонизм бывает
КОНКУРЕНТНЫЙ и НЕКОНКУРЕНТНЫЙ

- **При конкурентном антагонизме** лекарственное вещество вступает в конкурентные отношения с естественными регуляторами (медиаторами) за места связывания в специфических рецепторах

Лекарственный антагонизм	На уровне рецептора и синапса	1. Пилокарпин + Атропин 2. Пропранолол + Норадреналин 3. Барбитураты + Бемегрид 4. Налоксон + Морфин 5. Флумазенил + Бензодиазепины
	На других этапах синаптической передачи (опосредованное действие)	6. Резерпин/ингибиторы МАО 7. Тубокурарин/Прозерин
	Неспецифический антагонизм на клеточном уровне	8. Витамин К / Варфарин 9. Адреналин/Инсулин

ФАКТОРЫ РИСКА отрицательных взаимодействий

- 1. Возраст**
- 2. Сопутствующие заболевания**
- 3. Время развития взаимодействия**
- 4. Доза лекарственных препаратов**
- 5. Метаболиты**
- 6. Путь введения**
- 7. Полипрагмазия**
- 8. Узкая широта терапевтического действия**