

Взаимодействие лекарственных средств. Фармакологическая несовместимость



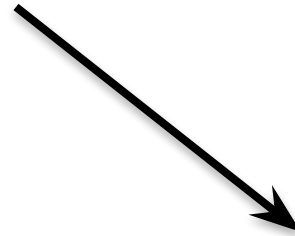
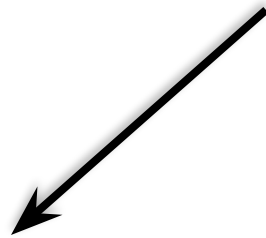
- Под взаимодействием лекарственных средств понимают *изменение эффективности и безопасности* одного лекарственного средства при одновременном или последовательном его применении с другим лекарственным средством.



- Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе **рационального комбинирования ЛС.**
- Взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, при этом говорят о **нерациональных комбинациях ЛС.**

- **17-23%** назначаемых врачами **комбинаций ЛС** потенциально опасны
- В США от побочных эффектов ЛС ежегодно умирают **160 000** больных.
- Причиной смерти **третьи из них** оказывается взаимодействие ЛС, как правило, связанное с применением **потенциально опасных комбинаций ЛС**

Несовместимость



Фармацевтическая

Фармакологическая

Обусловлена физико-химическим взаимодействием ЛС в лекарственных формах, а также при их хранении и транспортировке

Развивается в процессе взаимодействия ЛС с биологическими системами организма, при этом изменяется фармакокинетика и фармакодинамика

фармакологическое взаимодействие

```
graph TD; A[фармакологическое взаимодействие] --> B[Фармако-кинетическое]; A --> C[Фармако-динамическое];
```

Фармако- кинетическое

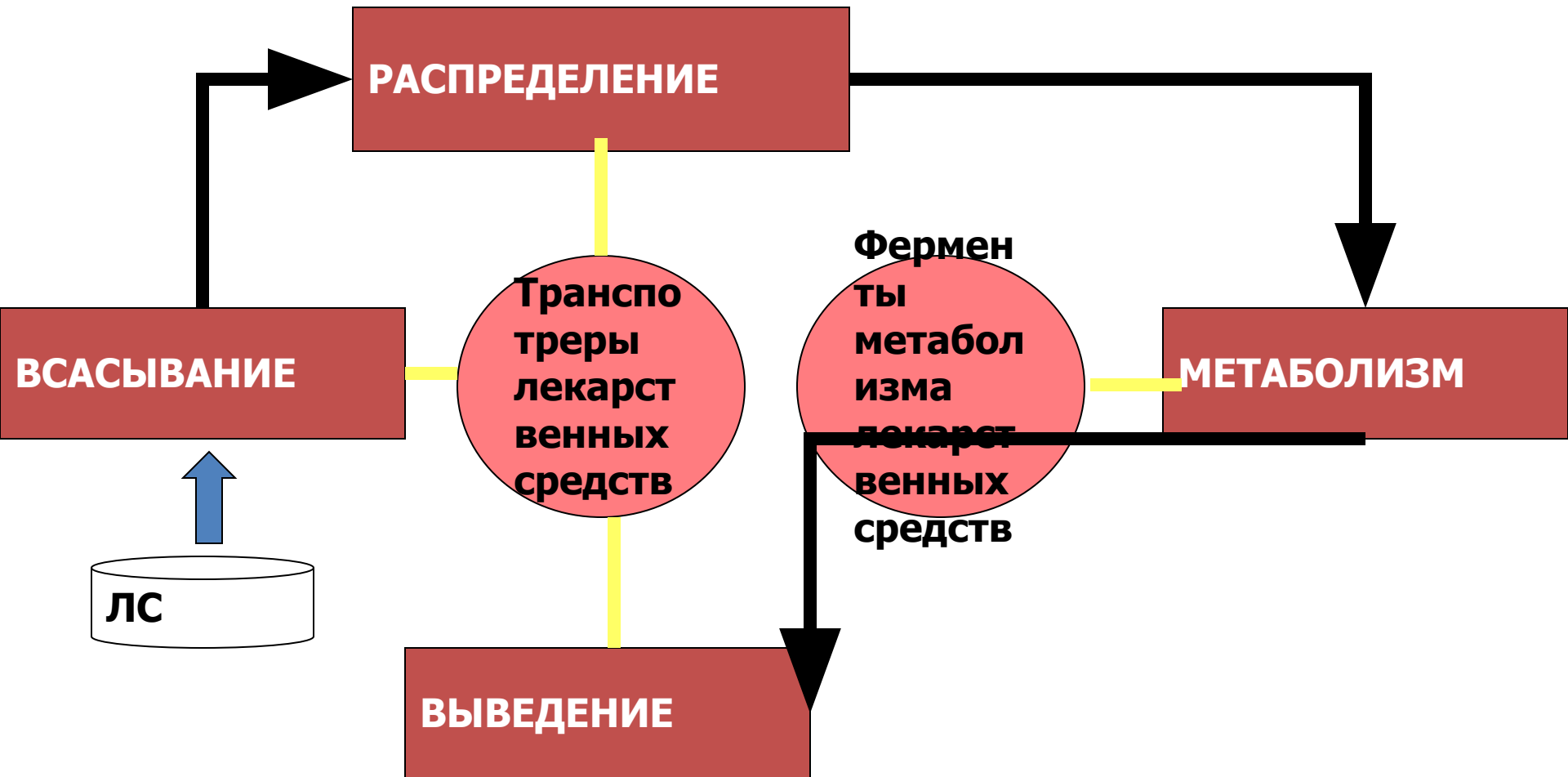
Влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы другого. В результате изменяется концентрация ЛС в плазме крови и его взаимодействие с молекулами- мишенями.

Фармако- динамическое

Влияние одного ЛС на процесс генерации и реализации фармакологического эффекта другого.

Фармакокинетическая несовместимость

Точки приложения фармакокинетического взаимодействия



Несовместимость при всасывании

- Взаимодействие ЛС в процессе всасывания развивается при их одновременном приеме
- Или если **интервал между приемами составляет меньше 2 часов**
- Фармакологический эффект, взаимодействующих при всасывании ЛС изменяется в тех случаях когда **препараты имеют короткий период полуэлиминации.**

Изменение pH среды, из которой происходит всасывание:

- **ЛС, вызывающие сдвиг реакции в щелочную сторону** (*препараты антацидов, блокаторы H₂-рецепторов гистамина и протонного насоса*), **снижает всасывание ЛС – слабых кислот** (*вальпроаты, кислота ацетилсалициловая, диклофенак, ибупрофен, индапамид, сульфаниламиды, антибиотики группы пенициллина, тетрациклина*) и повышают всасывание – слабых оснований (*алкалоиды, β-адреноблокаторы, транквилизаторы, противогистаминные препараты*)
- **ЛС, вызывающие сдвиг реакции в кислую сторону** (*кислоты аскорбиновая и ацетилсалициловая, желудочный сок*), создают **обратные закономерности.**

БАРБИТУРАТЫ

ЗАЩЕЛАЧИВАНИЕ

ИОНИЗИРОВАННЫЕ
БАРБИТУРАТЫ

Нарушение
всасывания

*Ингибиторы
протонового
насоса*

*Блокаторы
 H_2 -гистаминовых
рецепторов*



Снижение
снотворного и
противосудорожного действия

Изменение интенсивности перистальтики кишечника

- **ЛС ускоряющие перистальтику** (М-холиномиметики, антихолинэстеразные вещества, солевые слабительные средства, эритромицин), **уменьшают поступление в кровь полярных, медленно всасывающихся ЛС** – парацетамола, дигоксина, новокаинамида, тетрациклина.
- **ЛС, ослабляющие перестальтику** (М-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, аминазин, морфин и аналогичные наркотические анальгетики, дизоперамид, лоперамид), **повышают биодоступность полярных ЛС, способствует длительному контакту** противовоспалительных средств со слизистой оболочкой желудка, что повышает риск ulcerогенного действия.

Слабительные ЛС
Эритромицин

Холинолитики
Наркотические
анальгетики
Нейролептики

Прокинетики
(метоклопрамид,
домпиридон)

Усиление
моторики
кишечника

Угнетение
моторики
кишечника

Ускорение
опорожнения
желудка

ЛС «не успевают»
всасываться

Усиление всасывания ЛС

Образование нерастворимых, не всасывающихся комплексов лекарственных средств

- **уголь активированный** адсорбирует в желудке и кишечнике многие ЛС
- **колестирамин** снижает растворимость и способность к всасыванию бутадиона, дигитоксина, дигоксина, антикоагулянтов непрямого действия, препаратов тиреоидных гормонов, тетрациклина
- **Ca, Mg, Al, Fe**, входящие в состав ЛС, образуют хелатные комплексы с антибиотиками группы тетрациклина левомицитина, пенициллина, цефалоспорины, сульфаниламида, фторхинолонами, нестероидными противовоспалительными средствами.

Изменение функции гликопротеина Р

Ингибиторы гликопротеина Р

(мидазолам, хинидин, верапамил, тамоксифен, флуканозол, блокаторы протеазы ВИЧ) препятствуют выведению из энтероцитов в просвет кишечника дигоксина, дексаметазона, ловастатина, лоперамида, эритромицина

Нарушение энтерогепатической циркуляции ЛС

Антибиотики широкого
противомикробного спектра, ингибируя
бактериальную β -глюкуронидазу
кишечника, укорачивают действие
противозачаточных средств,
содержащих эстрогены и гестагены.

Повреждение слизистой оболочки кишечника

- **Цитостатики** (*циклофосфан, винкристин, прокарбазин*), нарушающие регенерацию кишечного эпителия, тормозят всасывание дигоксина;
- **полимиксины, тетрациклины и неомицин** снижают поступление в кровь кислоты фолиевой, цианокобаломина, препаратов железа.

Уменьшение всасывания ЛС вследствие сужения сосудов

α-адреномиметики (норадреналин, мезатон, нафтизин, ксилометазолин), α, β-адреномиметиков (адреналин),
адреномиметики непрямого действия (эфедрин) препятствуют развитию нежелательных резорбтивных эффектов **местных анестетиков.**

Конкуренция ЛС за связь с белками крови

- **Вытеснение ЛС из связи с белками крови** имеет клинически значимые последствия только при следующих условиях
 - Связанная фракция больше 90 %;
 - объем распределения незначительный, не превышает 35 л;
 - время максимального вытеснения менее 30 мин;
 - препарат в низкой концентрации оказывает сильное фармакологическое действие с малой терапевтической широтой.
- **более чем на 90 % с белками связываются:**
 β -адреноблокаторы (анаприлин, пенбуталол),
дифенин, НПВС, аминазин, трициклические
антидепрессанты, дигитоксин.

Изменение проницаемости клеточных мембран

- **препараты инсулина** повышают проницаемость мембран клеток для глюкозы и ионов калия;
- **препараты глюкокортикоидов** уменьшают диффузию многих ЛС через капиллярную стенку;
- **кофеин и эуфиллин** повышают при менингококковом менингите проницаемость гематоэнцефалического барьера для препаратов пенициллина

Расширение области распространения ЛС в органе

- **антиагреганты и низкомолекулярные плазмозаменители** восстанавливают кровоток в капиллярах, что обеспечивает транспорт ЛС к клеткам, удаленным от центральных артерий;
- **β 2-адреномиметики**, расширяя мелкие бронхи, способствуют поступлению в них других бронхорасширяющих средств (*кромолин-натрий, ипратропия бромид*), глюкокортикоидов (*бекламетазон, будесонид*), местных анестетиков, антибиотиков.

Несовместимость при биотрансформации

- **Индукторы** стимулируют синтез определенных изоферментов цитохрома Р-450, например *противоэпилептические средства, глюкокортикоиды и риампизин активируют изофермент 3А4.*
- **Ингибиторы** цитохрома Р-450 и глюкуронилтрансферазы: *антидепрессанты, хинидин, циметидин, препараты женских половых гормонов, гормональные противозачаточные средства, противоопухолевые препараты, антибиотики.*
- **Ингибиторы** усиливают и удлиняют действие ЛС, метаболизирующихся в печени; при этом возможно развитие токсических эффектов.
- К развитию несовместимости приводят также ингибиторы специфических ферментов метаболизма ЛС. Так *антихолинэстеразные средства*, снижая активность псевдохоллинэстеразы, *усиливают фармакологические эффекты местных анестетиков (новокаин, дикаин) и других сложных эфиров.*
- **Ингибиторы альдегиддегидрогеназы** *тетурам, метронидазол, нитрофураны* пролонгируют токсическое действие этанола (накапливают уксусный альдегид). Такой эффект используют для сенсibiliзирующей терапии хронического алкоголизма.

Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛС



Ингибиторы CYP3A4

- Кетоконазол
- Интраконазол
- Флуконазол
- Циметидин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Сок грейпфрута

Индукторы CYP3A4

- Карбамазепин
 - Рифампин
 - Рифабутин
 - Ритонавир
 - Зверобой
- продырявленный

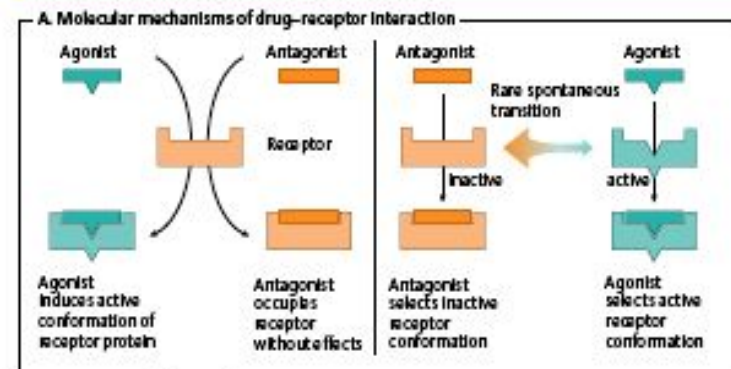
Несовместимость при биотрансформации



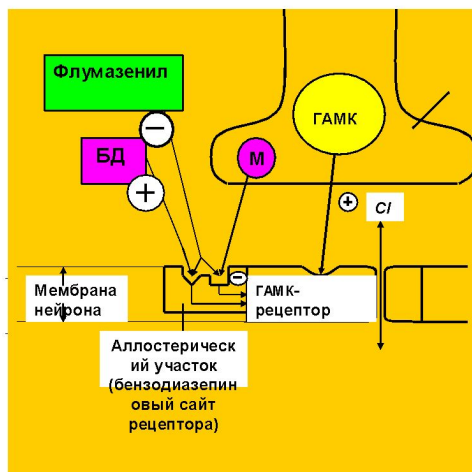
* Препараты, метаболизирующиеся несколькими цитохромами.

Несовместимость при экскреции

- **ЛС, ацидифицирующие мочу** (кислоты аскорбиновая и ацетилсалициловая в больших дозах, аммония хлорид), стимулируют реабсорбцию ЛС – слабых кислот, увеличивая количество их нейтральных липофильных молекул, напротив, ослабляют реабсорбцию ЛС – слабых оснований, присутствующих при $pH > 7$ в виде растворимых в воде ионов;
- **ЛС, алкализующие мочу** (антацидные средства, дикарб), повышают реабсорбцию ЛС – слабых оснований и тормозят возврат в кровь ЛС – слабых кислот;
- **ЛС с высоким аффинитетом к транспортерам органических анионов** нарушают секрецию препаратов с меньшим аффинитетом, что сопровождается повышением концентрации последних в крови, нередко с развитием токсических эффектов;
- **сердечные гликозиды** восстанавливают больных сердечной недостаточностью кровотоков в почках, что сопровождается ростом экскреции диуретиков с усилением их мочегонного эффекта.



Фармакодинамическая несовместимость



Несовместимость вследствие синергизма

- **Сердечные гликозиды** на фоне внутривенной инъекции кальция хлорида или систематического приема мочегонных средств, вызывающих гипокалиемию (*диакарб, гидрохлортиазид*), могут провоцировать тяжелую аритмию вплоть до фибрилляции желудочков;
- **антибиотики** широкого противомикробного спектра уменьшают продукцию вит К кишечной микрофлорой, это усиливает противосвертывающий эффект непрямого действия с опасностью геморрагий;
- **β -адреноблокаторы** потенцируют гипогликемическое влияние противодиабетических средств, подавляя опосредованный β_2 -адренорецепторами гликогенолиз в печени и скелетных мышцах и гликонеогенез в печени;
- **антихолинэстеразные средства** пролонгируют паралич скелетных мышц, вызываемый деполяризующим миорелаксантом дитилином.

Извращение фармакологических эффектов

- на фоне действия **α -адреноблокаторов** **α, β -адреномиметик адреналин** дополнительно снижает АД, т.к. не способен возбуждать сосудосуживающие α -адренорецепторы артерий, оккупированные α -адреноблокаторами, но возбуждает свободные сосудорасширяющие β_2 -адренорецепторы артерий скелетных мышц;
- под влиянием **антидепрессанта** – необратимого ингибитора моноамиоксидазы ниламида симптоматолитик резерпин вызывает сильное возбуждение ЦНС и повышает АД.

Усиление побочных эффектов ЛС

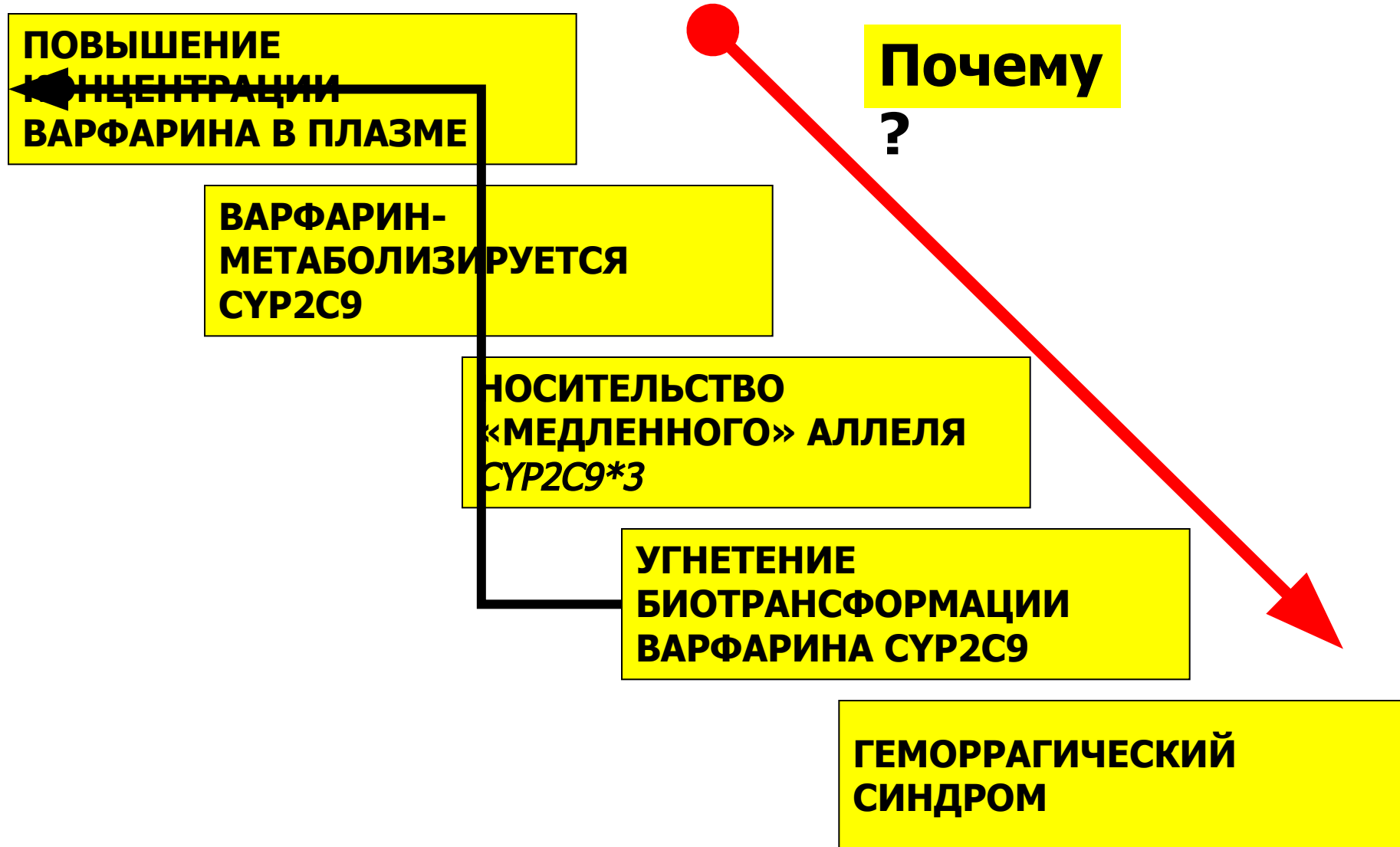
- **β1-адреноблокаторы**, блокаторы открытых калиевых каналов сердца (*верапамид, дилтиазем*) и сердечные гликозиды взаимно усиливают вызываемые каждой фармакологической группой снижение ЧСС и АВ проводимости, особенно угнетение сердца выражено при введении препаратов в вену;
- **сильнодействующие мочегонные средства** (*фуросемид, буметанид*), изменяя электролитный состав эндолимфы внутреннего уха, потенцируют ототоксичность и вестибулотоксичность антибиотиков группы аминогликозидов;
- **аминогликозиды**, нарушающие кальцийзависимое выделение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, пролонгируют паралич дыхательной мускулатуры, вызываемый антидеполяризующими миорелаксантами – блокаторами никотинчувствительных холинорецепторов скелетных мышц (*тубокурарин-гидрохлорид*).

Кровоизлияния в кожу



Концентрация варфарина в плазме крови составляла 12,2 нг/мл (терапевтический диапазон 2-6 нг/мл)

Клиническое наблюдение

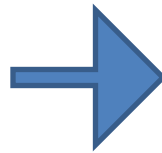


Несовместимость вследствие физиологического антагонизма ЛС

бактериостатические антибиотики группы тетрациклина и левомицетина, препятствуя делению микробных клеток, ослабляют бактерицидный эффект пенициллинов, цефалоспоринов и карбанепемов, нарушающих полимеризацию муреина в клеточной стенке размножающихся микроорганизмов;

- **местные анестетики** – эфиры п-аминобензойной кислоты (новокаин, анестезин) уменьшают противомикробное действие сульфаниламидов – антагонистов п-аминобензойной кислоты в синтезе дигидрофолата;
- **НПВС** – неселективные блокаторы циклооксигеназы, подавляя синтез веществ с сосудорасширяющим и мочегонным влиянием – простаглицлина и простаглицдина Е2, препятствуют снижению АД, наступающему при лечении антигипертензивными препаратами.

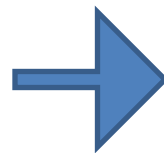
Димедрол и супрастин



**Сонливость,
заторможенность,
снижение АД,
вплоть до коллапса**

Транквилизаторы,
клофелин, резерпин,
седативные средства

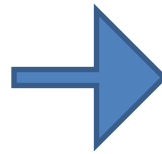
НПВС



диуретики

**Повышенный
риск развития
почечной
недостаточности**

**Антибиотики:
стрептомицин,
гентамицин**



**Усиление
миорилаксирующего
действия, паралич
дыхательной
мускулатуры**

**Миорелаксанты,
новокаиномид,
наркозные
средства**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией
акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса

Учебник
для вузов



Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ 1

Препарат А	Препарат Б	Механизмы. Проявления взаимодействия	Рекомендации
НПВП	НПВП другие	Усиливают нежелательные побочные эффекты НПВП	Избегать одновременного назначения
Все НПВП	Непрямые антикоа- гулянты	Увеличение риска желудочно- кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой и торможения агрегации тромбоцитов	Избегать НПВП, если возможно, или проводить строгий контроль
Все НПВП	Антибиотики группы аминогли- козидов	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Все НПВП	Антибиотики группы аминогли- козидов	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Все НПВП	Антидепрес- саны (моклобемид)	Повышает эффекты НПВП	

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ 3

Препарат А	Препарат Б	Механизмы. Проявления взаимодействия	Рекомендации
Все НПВП	Пробенецид	Задерживает экскрецию индометацина, кетопрофена, кеторолака, напроксена, повышаются плазменные концентрации НПВП	
Все НПВП, особенно аспирин	Пероральные гипогликемические препараты производные сульфонилмочевины	Вытеснение из связи белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	Избегать НПВП, если возможно, или контролировать уровень глюкозы в крови
Все НПВП	Сердечные гликозиды	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности. При нормальной функции почек взаимодействие менее вероятно. Обострение сердечной недостаточности снижение клубочковой фильтрации, повышение плазменной концентрации СГ, увеличение его токсичности	Избегать НПВП, если возможно, или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови





Издание системы справочников РЛС® «Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов». Издание содержит систематизированную информацию о лекарственном взаимодействии более 4000 препаратов, содержащих свыше 900 действующих веществ.

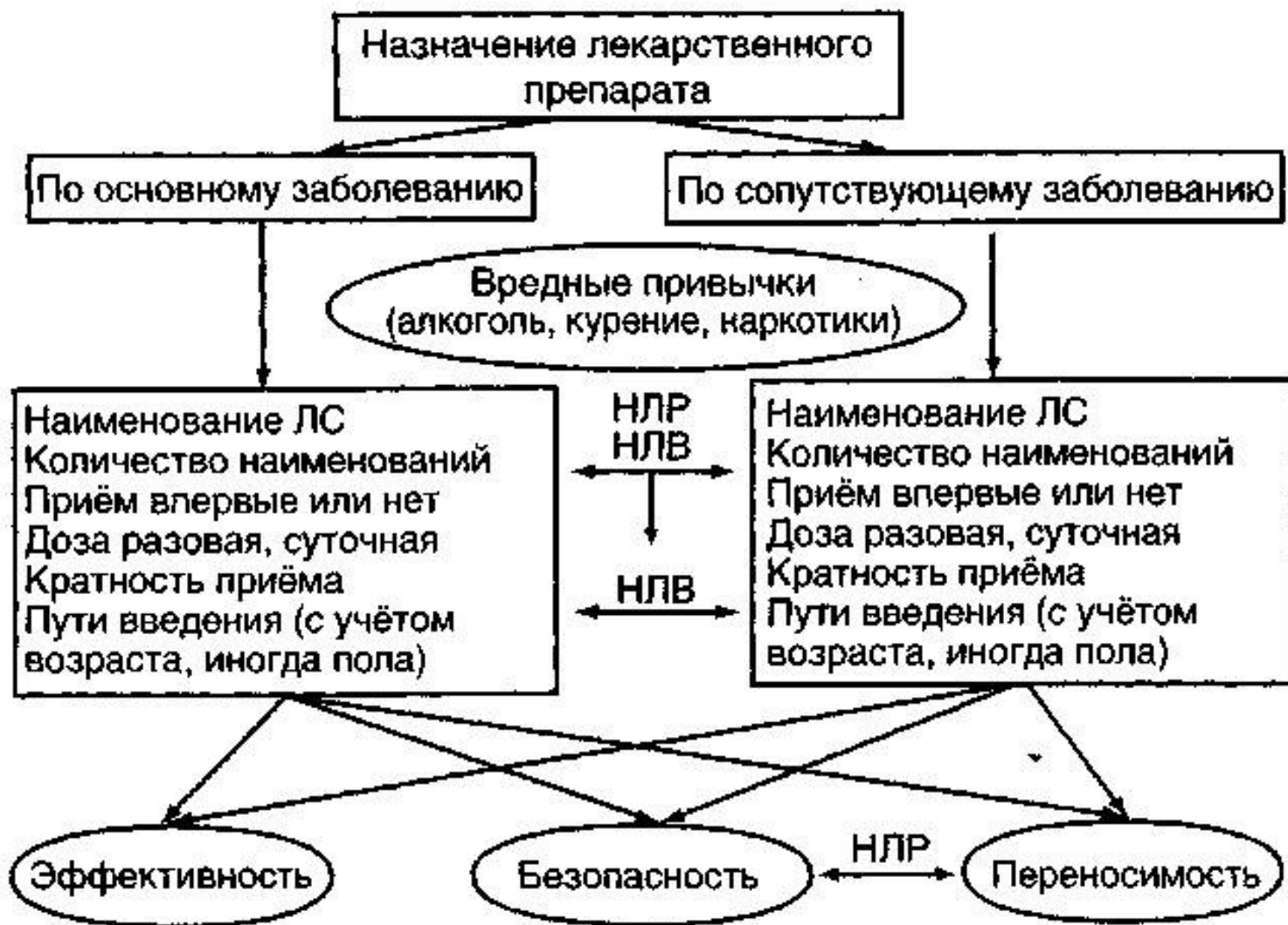
Главный редактор монографии — доктор медицинских наук, профессор Е.Г. Лобанова, официальный рецензент — директор ФГБУ НИИ Фармакологии РАМН, академик РАН и РАМН, профессор С.Б. Середенин.

Отличием настоящего издания является новая форма представления информации о взаимодействиях лекарственных препаратов, возникающих при их сочетанном применении.

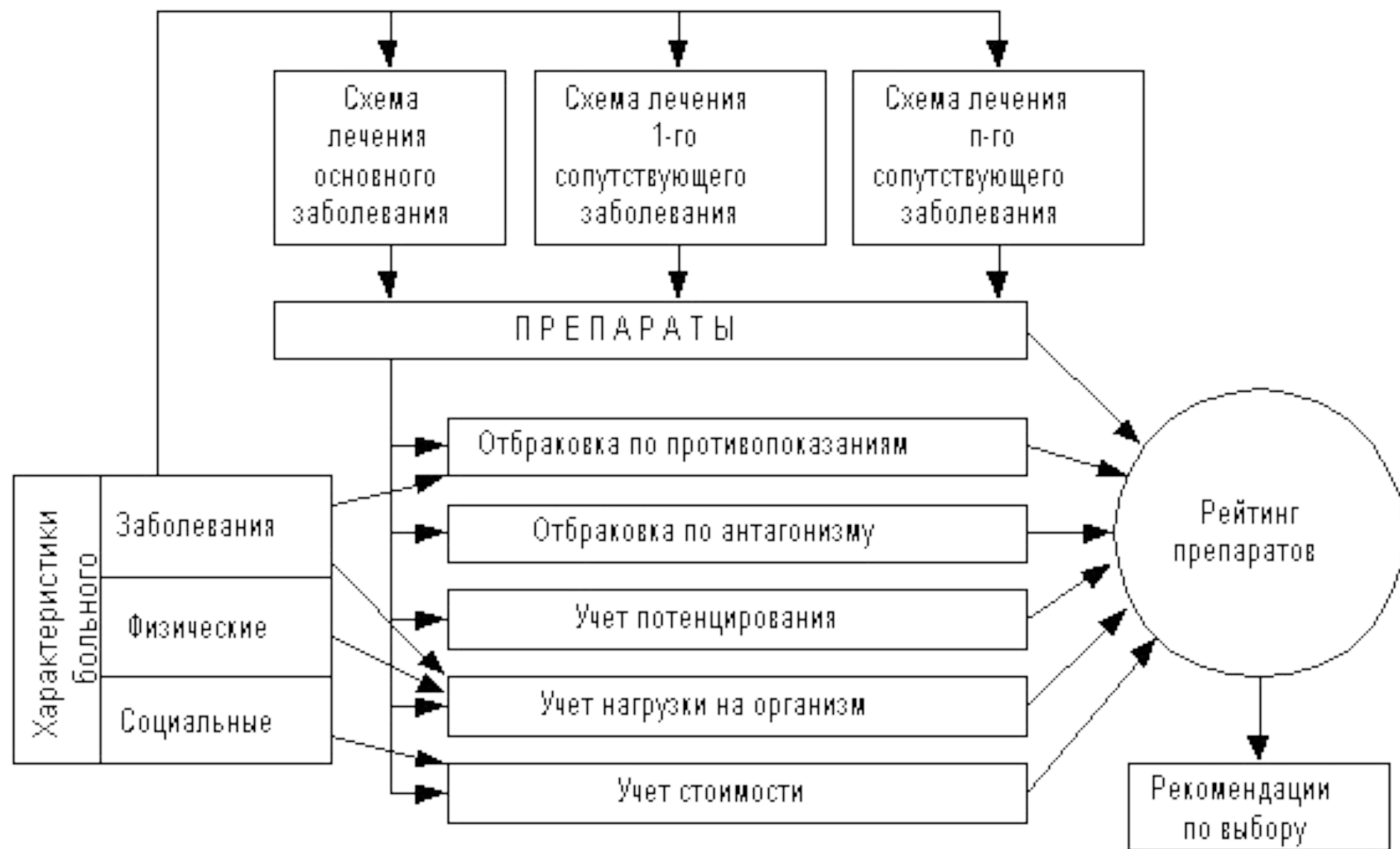
Фармакологический анамнез как инструмент профилактики нежелательного взаимодействия

- **Фармакологический анамнез** – совокупность сведений о принимаемых больным ЛС, способах их введения, дозах, эффективности, нежелательных лекарственных реакциях, признаках непереносимости, нежелательных взаимодействиях и наличии факторов риска побочных эффектов

Схема сбора фармакологического анамнеза



НЛР –
нежелат-е
лекарственные
реакции;
НЛВ – нежел-е
лекарственные
взаимодействия



Цель сбора фармакологического анамнеза

- Предотвращение или уменьшение развития **нежелательных лекарственных реакций**, а также профилактика **недостаточной эффективности** фармакотерапии

Самая большая по объему глава книги — Глава 1 — представляет собой двухуровневый предметный указатель торговых названий препаратов, сведения о взаимодействии которых приведены в Главе 2. Основная глава — «Описания взаимодействий лекарств» — содержит более 8000 записей о результате взаимодействия пар действующих веществ или действующего вещества с фармакологической группой препаратов (если указывается только название фармакологической группы, то подразумевается, что всем входящим в нее действующим веществам присуще подобное взаимодействие). Учитывая, что одно и то же действующее вещество могут содержать различные препараты (они перечислены в предметном указателе), эти сведения будут относиться и ко всем препаратам, содержащим данное действующее вещество. Таким образом, в издании реализована возможность экстраполяции данных о взаимодействии действующих веществ на лекарственные препараты, их содержащие.



Noli nocere!
Не навреди!

