

Лекарственное взаимодействие



Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky



Механизмы лекарственного взаимодействия:

- фармацевтический;
- фармакодинамический;
- фармакокинетический.

Фармацевтическое взаимодействие

возникает в результате химической реакции или физического взаимодействия при смешивании лекарств



Фармакодинамическое взаимодействие

- алкоголь усиливает сонливость, вызванную бензодиазепинами;
- индометацин повышает артериальное давление у пациентов с гипертонией, получающих лечение антигипертензивным препаратом (лозартан).

Фармакокинетическое взаимодействие

- возникает, когда один препарат влияет на фармакокинетику другого (например, уменьшая его выведение из организма или ингибируя его метаболизм).
- лекарственное взаимодействие может быть результатом одного механизма или комбинации нескольких механизмов.

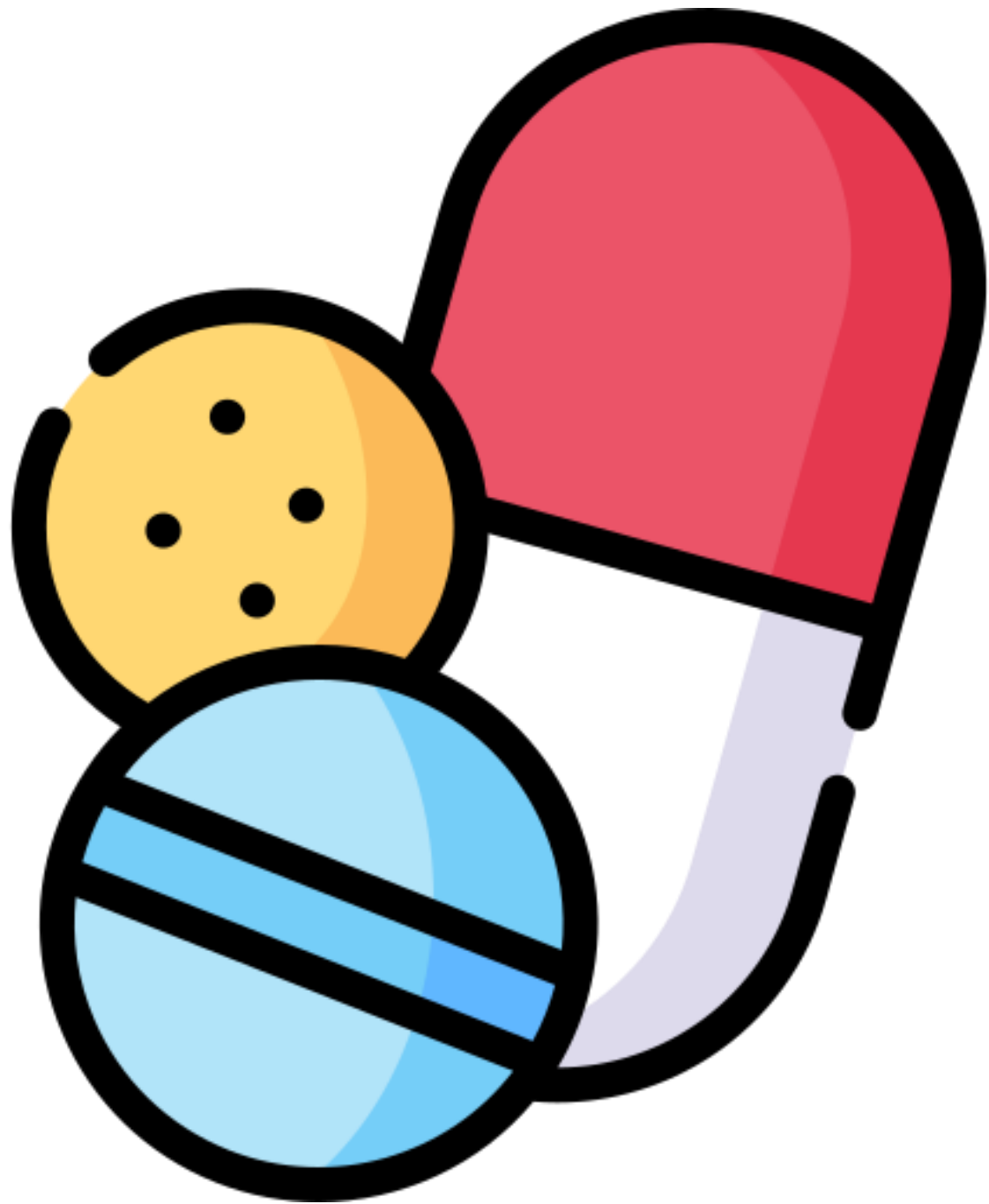
Лекарственное взаимодействие



В среднем, стационарный пациент может получать до 14 препаратов! (один пациент получал 36 различных препаратов !!!).

Пациенты часто получают несколько назначенных лекарств, **плюс** безрецептурные препараты, "альтернативные" средства и препараты "образа жизни", принимаемые по социальным причинам.

ПОЛЕЗНЫЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Антиагрегантный препарат + фибринолитик в лечении инфаркта миокарда

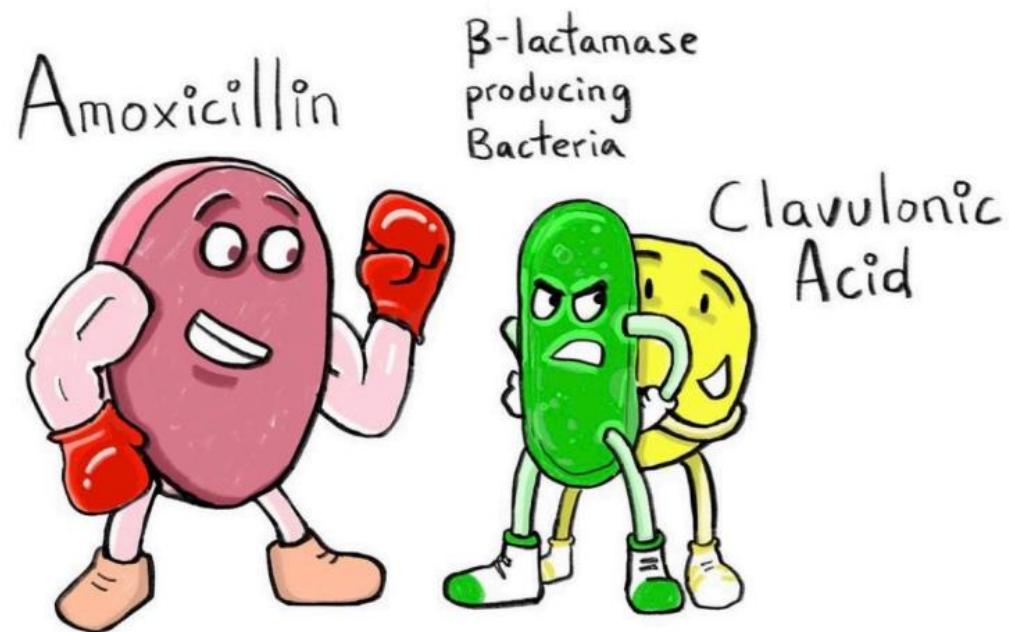
Агонист β_2 рецепторов + глюкокортикоид в лечении бронхиальной астмы (бронходилатация и супрессия воспаления).

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Ко-амоксиклав - это комбинация
клавулановой кислоты (ингибитор
пенициллиназы) с амоксициллином.

Сульфаметоксазол с
триметопримом

(ко-тримоксазол), используется
для лечения *Pneumocystis carinii*.



ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (для блокирования ренин-ангиотензиновой системы) с диуретиком (действие которого ограничено активацией ренин-ангиотензиновой системы) при лечении гипертонии.

МИНИМИЗАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Комбинация

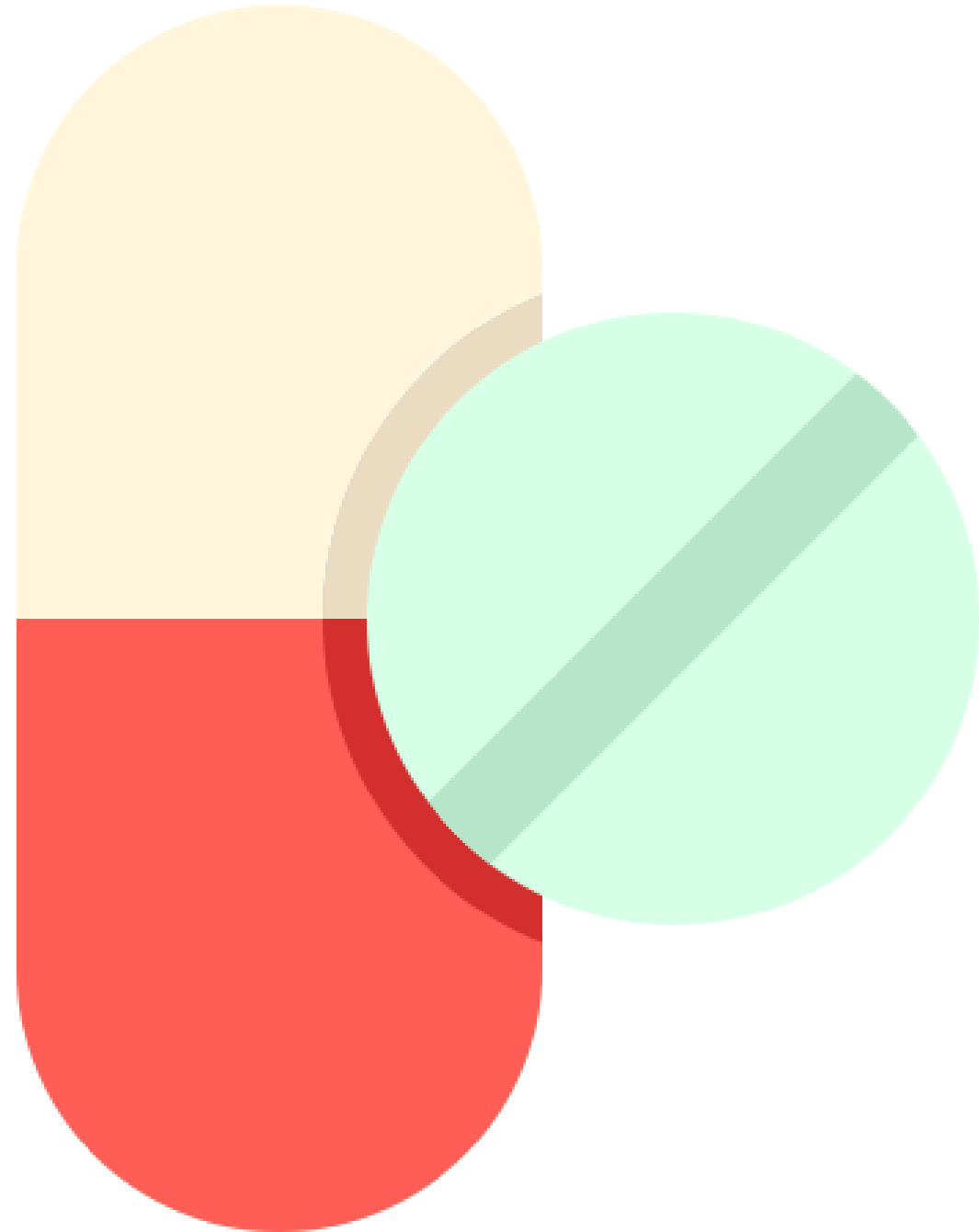
петлевой диуретик (фуросемид) +
калийсберегающий диуретик (спиронолактон)

БЛОК НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ (ТОКСИЧНЫХ) ЭФФЕКТОВ

Антидоты, такие как **налоксон**, используются для лечения передозировки опиоидов

Использование **витамина К** или **свежей плазмы** для обратного эффекта варфарина.

ТРИВИАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



НЕГЛУБОКИЕ КРИВЫЕ “ДОЗА-ОТВЕТ”

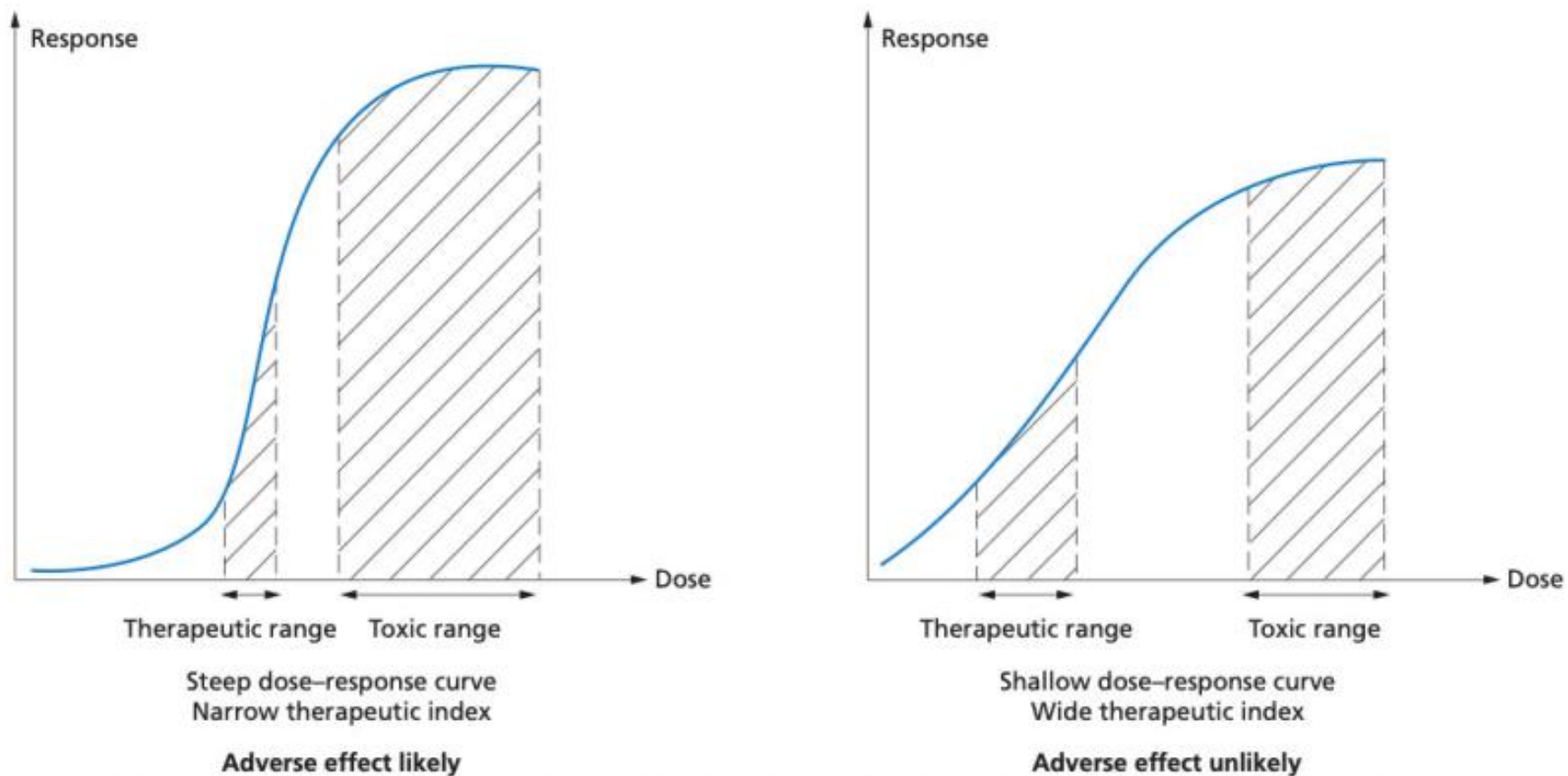


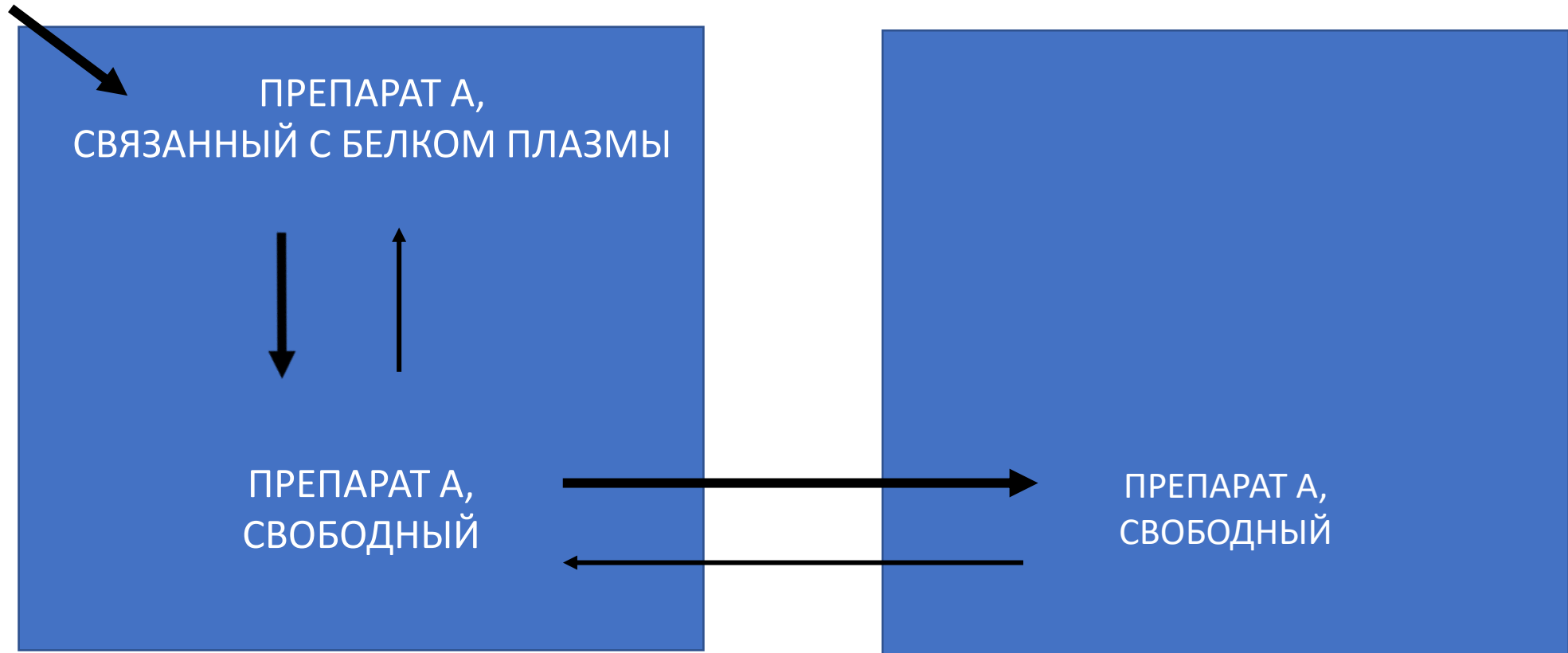
Figure 13.2: Drug dose-response curves illustrating likelihood of adverse effect if an interaction increases its blood level.

СВЯЗЫВАНИЕ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ПРЕПАРАТ Б

ПЛАЗМА

ТКАНИ

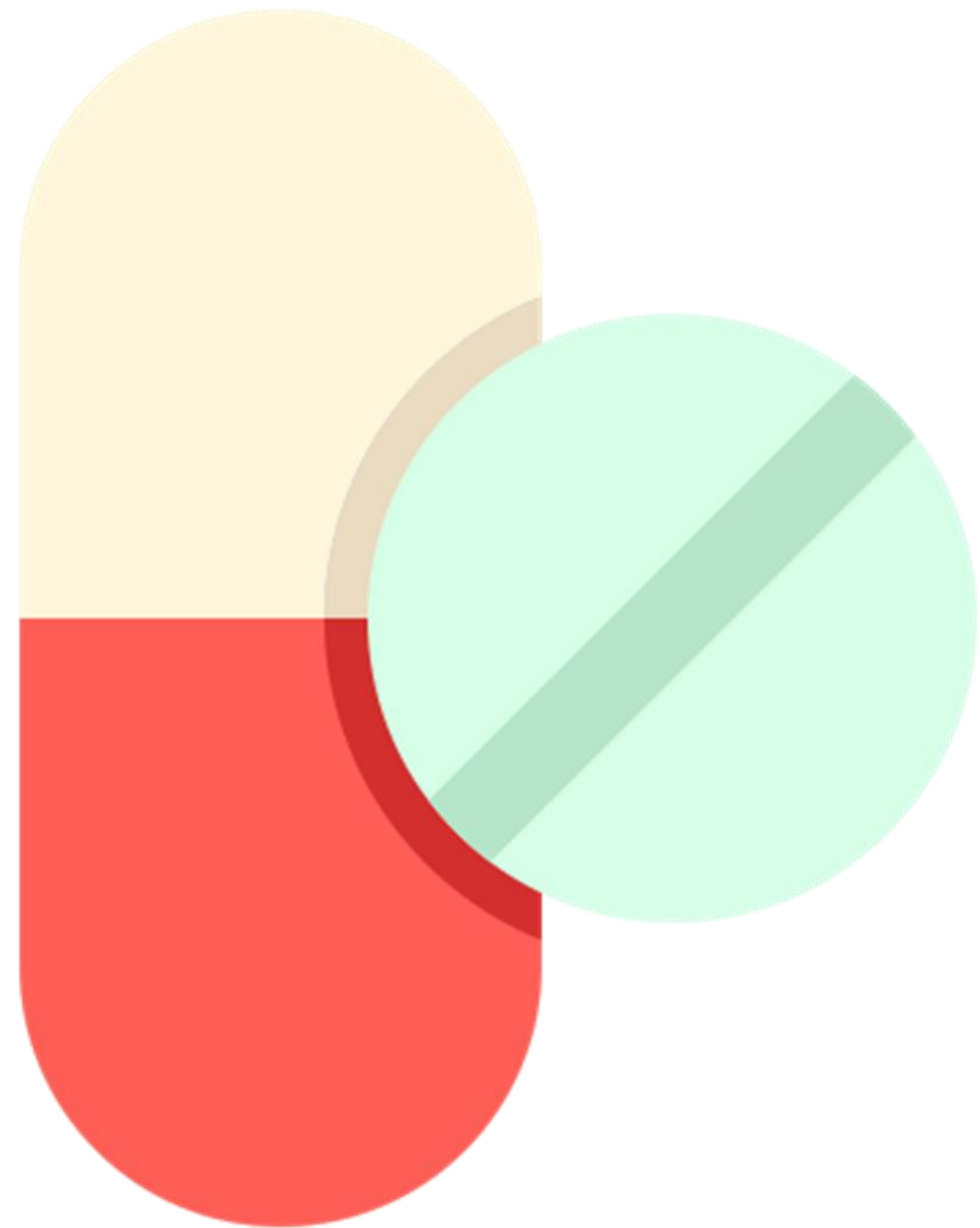


СВЯЗЫВАНИЕ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Неконъюгированный билирубин связывается с альбуминами, и неосторожное лечение препаратами (сульфаниламиды), которые вытесняют его из мест связывания, позволяет свободному билирубину проходить через незрелый гематоэнцефалический барьер, вызывая повреждение базальных ганглиев и последующий хореоатетоз у ребенка.



ВРЕДНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



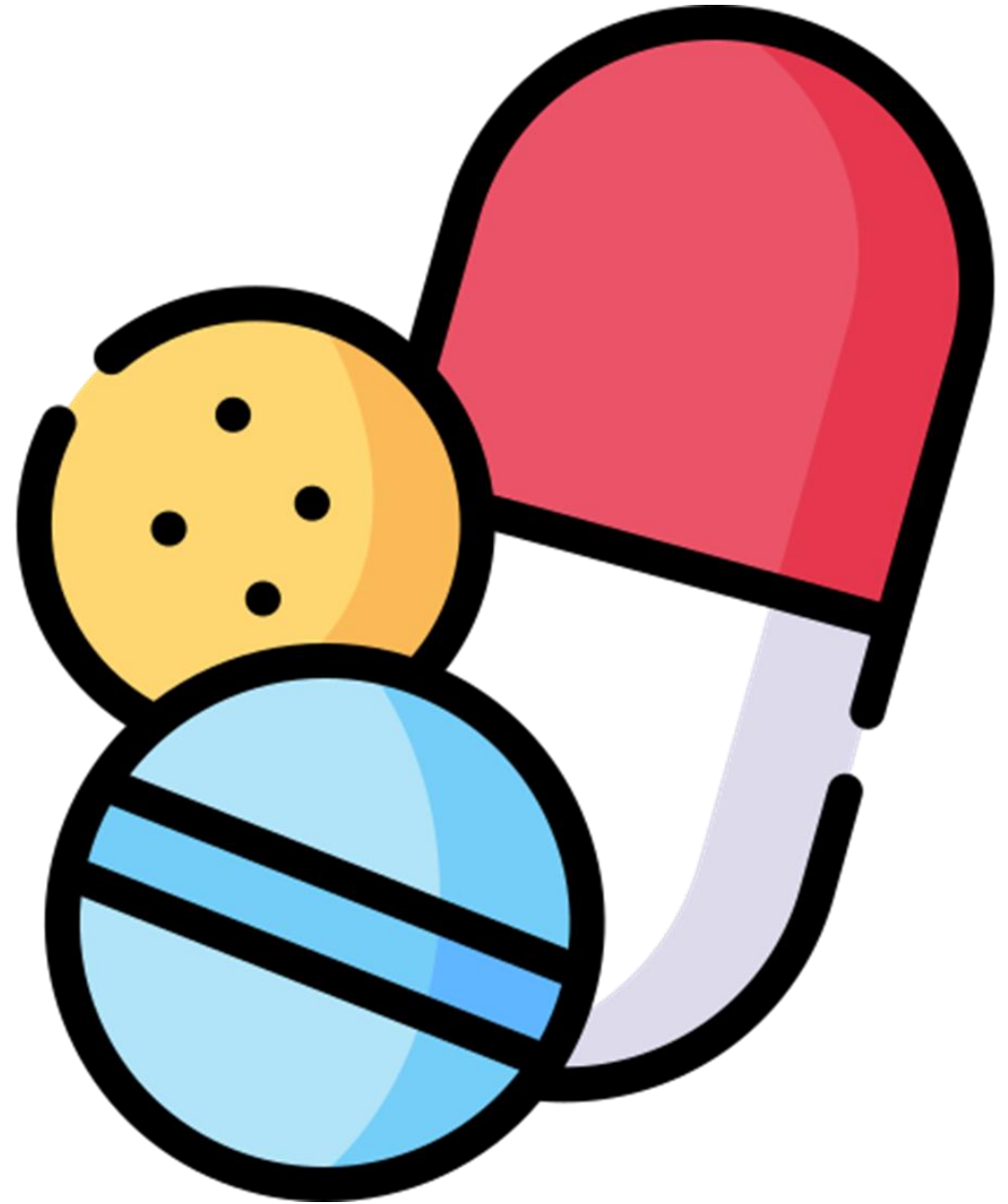
ВРЕДНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- варфарин и другие антикоагулянты;
- противосудорожные препараты;
- цитотоксические препараты;
- препараты для лечения ВИЧ/СПИДа;
- иммунодепрессанты;
- дигоксин и другие антиритмические препараты;
- пероральные гипогликемические средства;
- ксантиновые алкалоиды (например, теофиллин).

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- нежелательная беременность (в результате неэффективности противозачаточных таблеток из-за сопутствующего приема лекарств);
- гипертонический инсульт (в результате гипертонического криза у пациентов, принимающих ингибиторы моноаминоксидазы);
- желудочно-кишечное или церебральное кровоизлияние (у пациентов, принимающих варфарин);
- сердечные аритмии (в результате взаимодействия, приводящего к электролитным нарушениям или удлинению интервала QT).

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие вне организма

СМЕШИВАНИЕ	РЕЗУЛЬТАТ
ДИЗЕПАМ + ИНФУЗИОННАЯ РАСТВОР	ОСАДОК
ФЕНИТОИН + ИНФУЗИОННЫЙ РАСТВОР	ОСАДОК
ГЕПАРИН + ГИДРОКОРТИЗОН	ИНАКТИВАЦИЯ ГЕПАРИНА
ГЕНТАМИЦИН +ГИДРОКОРТИЗОН	ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНТАМИЦИНА
ПЕНИЦИЛЛИН + ГИДРОКОРТИЗОН	ИНАКТИВАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНА

Фармакодинамическое взаимодействие

- Сонливость, вызванная H1-блокирующим антигистамином и алкоголем.
- Нестероидные противовоспалительные средства и антигипертензивные препараты. Антигипертензивные препараты становятся менее эффективными при одновременном применении нестероидных противовоспалительных средств.

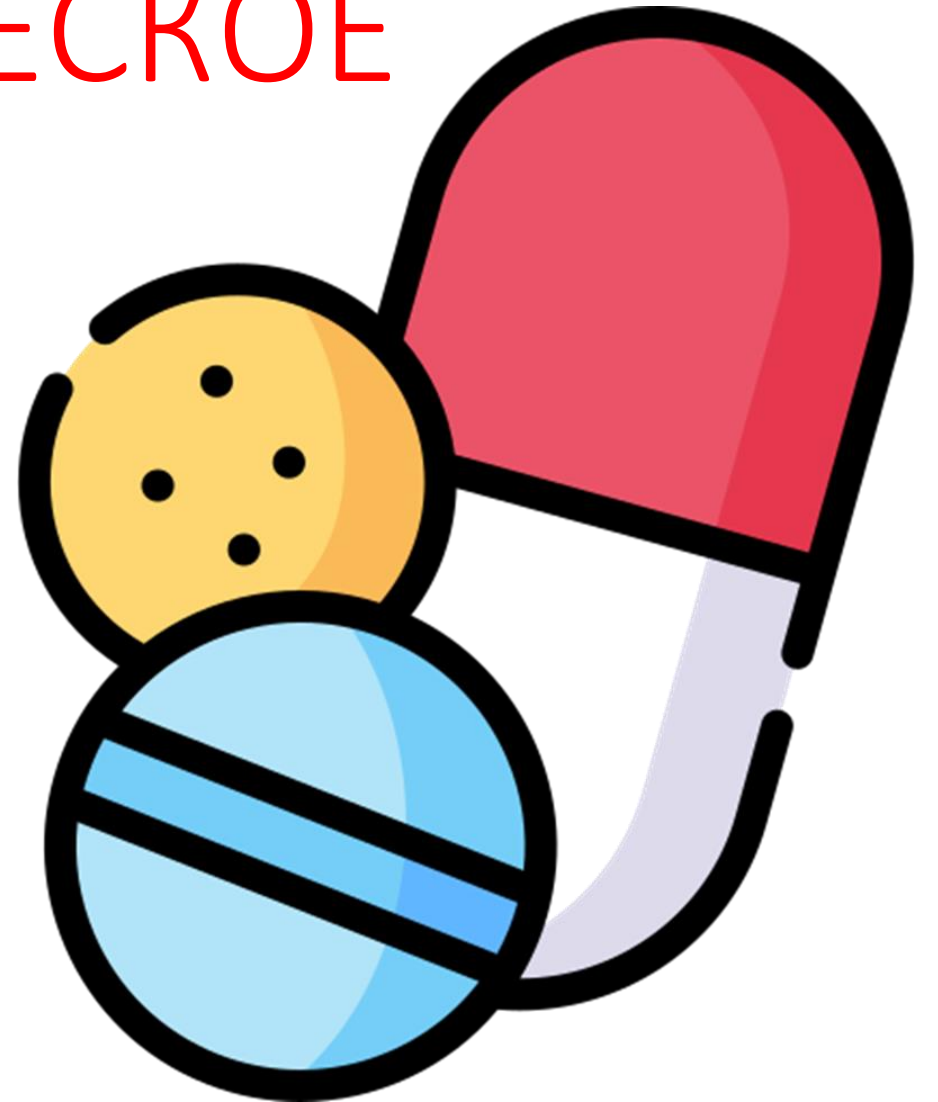
Фармакодинамическое взаимодействие

- Бета-блокаторы и верапамил могут вызвать сердечную недостаточность при последовательном внутривенном применении у пациентов с наджелудочковой тахикардией.
- Варфарин влияет на гемостаз путем ингибирования коагуляционного каскада, в то время как аспирин влияет на гемостаз путем угнетения функции тромбоцитов. Аспирин также предрасполагает к желудочному кровотечению путем прямого раздражения и ингибирования биосинтеза простагландина E₂ в слизистой оболочке желудка.

Фармакодинамическое взаимодействие

ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ	ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ	РЕЗУЛЬТАТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ДИГОКСИН	ДИУРЕТИКИ (провоцирующие гипокалиемию)	ТОКСИЧНОСТЬ ДИГОКСИНА
ЛИДОКАИН	ДИУРЕТИКИ (провоцирующие гипокалиемию)	АНТАГОНИЗМ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИДОКАИНА
ДИУРЕТИКИ	НПВС	АНТОГОНИЗМ ДИУРЕТИЧЕСКОГО ДЕСТВИЯ
СОЛИ ЛИТИЯ	ДИУРЕТИКИ, УГНЕТАЮЩИЕ КЛИРЕНС ЛИТИЯ	ТОКСИЧНОСТЬ
иАПФ	КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ, КАЛИЙ ХЛОР	ГИПЕРКАЛИЙЕМИЯ

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ



АБСОРБЦИЯ

- **Метоклопрамид** может изменить скорость или полноту всасывания второго препарата, особенно если последний имеет низкую биодоступность.
- Несостоятельность оральной контрацепции может быть результатом одновременного приема **антибиотиков**, что связано с этим же механизмом.

МЕТАБОЛИЗМ

- Снижение эффективности может быть результатом **индукции** ферментов печени вторым агентом. Исторически сложилось так, что **барбитураты** были наиболее важными индукторами ферментов в клинической практике.
- **Карбамазепин** и противотуберкулезный препарат **рифампицин** в настоящее время являются наиболее частой причиной таких взаимодействий.
- Это требует особой осторожности при одновременной терапии **варфарином, фенитоином, пероральными контрацептивами, глюкокортикоидами** или **иммунодепрессантами**.

МЕТАБОЛИЗМ

Отмена индуцирующего агента во время продолжения приема второго препарата может привести к медленному снижению активности фермента, с появлением отсроченной токсичности от второго препарата из-за того, что его доза больше не является подходящей.

МЕТАБОЛИЗМ

Например, пациент, принимающий варфарин, может быть госпитализирован по поводу интеркуррентного заболевания и **получать лечение индуктором фермента.**

Во время пребывания в больнице доза варфарина должна быть увеличена, чтобы поддерживать измерение **международного нормализованного отношения (МНО)** в терапевтическом диапазоне.

Интеркуррентная проблема решается, индуцирующий препарат отменяется, и пациент выписывается, **принимая большую дозу варфарина.**

Если не проверить МНО, есть вероятность развития **кровотечения** в результате чрезмерного действия варфарина через несколько дней или недель после выписки из больницы, поскольку действие индуктора фермента постепенно ослабевает.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИНДУКЦИИ ФЕРМЕНТОВ

Первичное средство	Индущирующий агент	Эффект взаимодействия
Варфарин (другие антикоагулянты)	Барбитураты Этанол Рифампицин	Уменьшение антикоагуляционной активности
Оральные контрацептивы	Рифампицин	Беременность
Преднизолон Циклоспорин	Противосудорожные	Угнетение иммуносупрессии (РОТ)
Теofilлин	Курение (никотин)	Увеличение концентрации теофиллина в плазме

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИНГИБИРОВАНИЕМ СУР450 ИЛИ ДРУГИХ ФЕРМЕНТОВ

Первичное средство	Ингибирующий агент	Эффект взаимодействия
Фенитоин	Изониазид, Циметидин Хлорамфеникол	Фенитоиновая интоксикация
Варфарин	Аллопуринол, Метронидазол Ко-тримоксазол	Кровотечения
АЗА, 6-МП	Аллопуринол	Угнетение активности красного костного мозга
Теofilлин	Циметидин, Эритромицин	Токсичность теофиллина
Цизаприд	Эритромицин, Кетоканазол	Желудочковая тахикардия

МЕТАБОЛИЗМ

Клинически значимое нарушение метаболизма лекарств также может быть косвенным результатом гемодинамических эффектов, а не ингибирования ферментов.

МЕТАБОЛИЗМ

Лидокаин метаболизируется в печени, и его коэффициент печеночной экстракции высок. Следовательно, любой препарат, уменьшающий печеночный кровоток (отрицательное инотропное действие), снижает печеночный клиренс лидокаина и вызывает его накопление.

Этим объясняется повышенная концентрация лидокаина и токсичность, вызываемая **β -блокирующими препаратами**.

ЭКСКРЕЦИЯ

ПЕОВИЧОЕ СРЕДСТВО	КОНКУРИРУЮЩЕЕ СРЕДСТВО	ЭФФЕКТ ОТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ПЕНИЦИЛЛИН	ПРОБЕНЕЦИД	Увеличение концентрации пенициллина в плазме
МЕТОТРЕКСАТ	САЛИЦИЛАТЫ	Угнетение активности красного костного мозга
САЛИЦИЛАТЫ	СУЛЬФАНИЛАМИДЫ ПРОБЕНЕЦИД	Токсичность салицилатов
ИНДОМЕТАЦИН	ПРОБЕНЕЦИД	Токсичность индометацина
ДИГОКСИН	СПИРАНОЛАКТОН АМИОДАРОН ВЕРАПАМИЛ	Увеличение уровня дигоксина в плазме крови

ЭКСКРЕЦИЯ

- Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты подавляют выделение метотрексата с мочой, а также вытесняют его из мест связывания с белками и могут вызвать токсичность метотрексата.
- Многие диуретики снижают абсорбцию натрия в петле Генле или дистальном канальце. Это косвенно приводит к увеличению проксимальной канальцевой реабсорбции моновалентных катионов. Повышенная проксимальная канальцевая реабсорбция лития у пациентов, получающих лечение солями лития, может привести к накоплению лития и токсичности.

ЭКСКРЕЦИЯ

- Выведение **дигоксина** снижается под действием **спиронолактона, верапамила и амиодарона**, все из которых могут ускорить токсичность дигоксина.
- Изменение рН мочи изменяет экскрецию препаратов, которые являются слабыми кислотами или основаниями, а прием системных ощелачивающих или подкисляющих средств влияет на реабсорбцию таких препаратов из мочи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

64-летний мужчина поступил в больницу с милиарным туберкулезом.

В прошлом ему была проведена замена митрального клапана, и с тех пор он принимал **варфарин**.

Было начато лечение **изониазидом**, **рифампицином**.

MNO тщательно контролировался в ожидании увеличения потребности в варфарине.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Он был выписан через несколько недель с показателем МНО в терапевтическом диапазоне на значительно увеличенной дозе варфарина.
- Рифампицин был отменен.
- Через две недели пациент снова был госпитализирован, на этот раз в сонном состоянии и с жалобами на головную боль после легкого удара головой о шкафчик.
- Его зрачки были неравномерными, а МНО составлял 7,0.
- Была введена свежезамороженная плазма и получена консультация нейрохирурга.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Потребность в варфарине у этого пациента увеличилась во время лечения рифампицином из-за индукции ферментов, и **доза варфарина была увеличена для поддержания антикоагуляции.**

После прекращения приема рифампицина индукция ферментов постепенно уменьшилась, но доза варфарина не была скорректирована.

В результате, в ответ на легкую травму у пациента произошла чрезмерная антикоагуляция и развилась субдуральная гематома.

Замена факторов свертывания крови (присутствующих в свежемороженой плазме) - самый быстрый способ обратить вспять эффект передозировки варфарина.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Существует три основных типа неблагоприятного взаимодействия:
 - фармацевтическое;
 - фармакодинамическое;
 - фармакокинетическое.

- Фармацевтические взаимодействия обусловлены *in vitro* и происходят вне организма (например, когда лекарства смешиваются в пакете с раствором для внутривенного введения или в порту внутривенной канюли).

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Фармакодинамические взаимодействия между препаратами со схожим действием (например, препаратами, вызывающими сонливость) - обычное явление. В принципе, их легко предугадать, но они могут стать причиной серьезных проблем (например, если водитель не учтет взаимодействие между антигистаминными средствами и этанолом).

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Фармакокинетическое взаимодействие предугадать гораздо сложнее. Они возникают, когда один препарат влияет на то, как другой обрабатывается организмом:

- **всасывание** (например, антибиотики широкого спектра действия нарушают энтерогепатическую рециркуляцию эстрогенов и могут стать причиной отсутствия эффекта от оральной контрацепции);

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- **метаболизм** - многие серьезные взаимодействия обусловлены индукцией или ингибированием ферментов.

К важным индуцирующим агентам относятся этанол, рифампицин, многие старые противосудорожные препараты.

К распространенным ингибиторам относятся многие антибактериальные препараты (например, изониазид, макролиды, ко-тримоксазол и метронидазол), азольные противогрибковые препараты, циметидин, аллопуринол, ингибиторы протеазы ВИЧ;

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- **выведение** (например, диуретики приводят к увеличению реабсорбции лития, снижая его клиренс и предрасполагая к накоплению лития и токсичности).