



Взаимодействие лекарственных препаратов

«Homo sapiens
отличается от других
млекопитающих
страстью к
лекарствам»

Уильям Ослер

Взаимодействие лекарственных средств (ЛС)-
изменение **эффективности** и **безопасности** одного
лекарственного средства при одновременном и
последовательном его применении с другим
лекарственным средством, ксенобиотиком,
пищей, алкоголем, курением



Взаимодействие ЛС и нежелательные реакции

- Лекарственные взаимодействия являются серьезной проблемой здравоохранения, так как они обуславливают **возникновение серьезных и нежелательных явлений** и служат причинами госпитализаций пациентов
- При использовании **5 и менее** ЛС частота нежелательных реакций (НР) не превышает **5%**
- При применении **6 и более** ЛС возрастает до **25%**

Комбинации лекарственных препаратов

- Потенциально **опасные** комбинации
(↓ безопасность фармакотерапии)
- **Нерациональные** комбинации
(↓ эффективность)
- **Рациональные** комбинации
(↑ эффективность и/или безопасность)



Виды взаимодействия лекарственных препаратов

- Фармацевтическое взаимодействие- химические и физико-химические реакции вне организма
- Фармако**кинетическое**- всасывание, распределение, метаболизм выведение
- Фармако**динамическое**- фармакологический эффект

Фармацевтическое

взаимодействие лекарственных препаратов

- В результате неправильного выбора растворителей могут происходить различные **физико-химические** и **химические взаимодействия**, приводящие к частичной или полной **инактивации** ЛС

Фармацевтическое

взаимодействие лекарственных препаратов

- Амфотерицин В
- Полимиксин В
- Амиодарон
- Норэпинефрин

0.9% р-ра NaCl

Не рекомендован в
качестве
растворителя

Разводятся на 5%
растворе
декстрозы

Фармако**кинетическое** взаимодействие лекарственных препаратов

- Результат фармакокинетического взаимодействия- изменение **концентрации** лекарственного средства в плазме крови и на специфических молекулах мишенях

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных препаратов

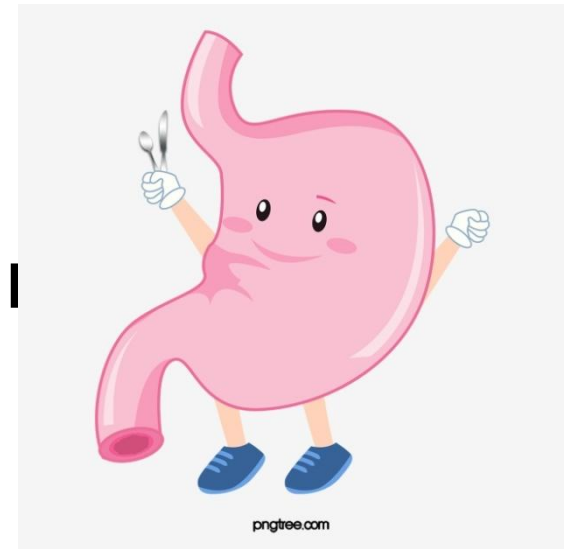
На уровне **всасывания:**

- Изменение pH желудочного содержимого
- Образование невсасывающихся комплексов
- Изменение моторики ЖКТ
- Изменение состояния микрофлоры ЖКТ



Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных препаратов

Антациды снижают всасывание таких ЛС,
как:

- Розувастатин
- Дигоксин
- Фторхинолоны, тетрациклины
- преднизолон, дексаметазон
- Соли железа
- Противогрибковые ЛС-азол



Фармакокинетическое взаимодействие на уровне всасывания

- Прокинетики: метоклопрамид, домперидон
-  всасывание парацетамола, тетрациклина, ампициллина, леводопы, алкоголя
-  всасывания дигоксина

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных препаратов

При **биотрансформации**:

- Индукция ферментов биотрансформации
- Ингибирование ферментов биотрансформации

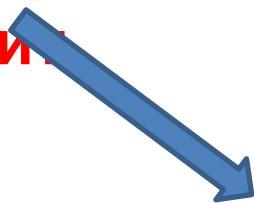


Ингибиторы цитохромов печени -
активность ферментов метаболизма

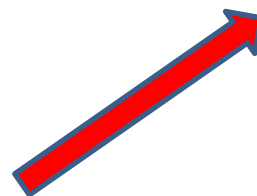
Индукторы цитохромов печени -
активность ферментов метаболизма

Метаболизм лекарственных средств

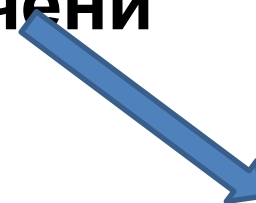
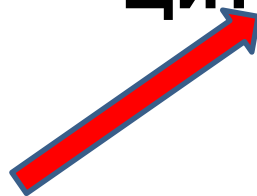
ЛС-пролекарство
метаболиз...



Активный



Цитохром печени



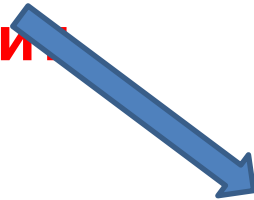
ЛС-активное вещество
метаболит

Неактивный

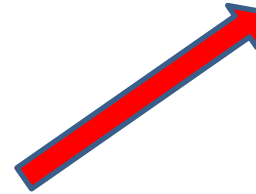
Фармако**КИНЕТИЧЕСКОЕ** взаимодействие на уровне биотрансформации

ЛС-пролекарство

метаболизм



Активный



□ Количества
активного
метаболита

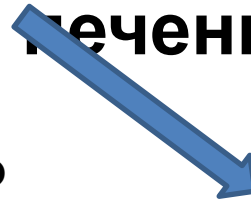
□ фармакологическог
о

Цитохром печени

□ Количества неактивного
метаболита

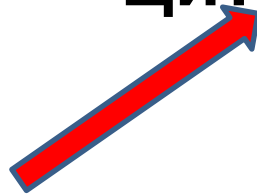
□ фармакологического
эффекта

Ингибитор
р
цитохром



ЛС-активное вещество

метаболизмом



Неактивный

Фармакокинетическое взаимодействие на уровне цитохромов печени

Ингибиторы CYP3A4	Субстраты цитохрома CYP 3A4
Циклоспорин	Тикагрелор Ривароксабан, апиксабан Аторвастатин, симвастатин, ловастатин БМКК Домперидон
Азольные противогрибковые ЛС: флуконазол, кетоконазол, итраконазол	
Макролиды: кларитромицин, эритромицин	
Амиодарон	
Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир, атазанавир, дарунавир)	

Тикагрелор

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БРИЛИНТА (BRILINTA)

Регистрационный номер:

Торговое название : Брилинта

Международное непатентованное название: тикагрелор

Лекарственная форма : таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Противопоказания

повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата;

активное патологическое кровотечение;

внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;

умеренная или тяжелая печеночная недостаточность;

совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир);

Аторвастатин

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛИПРИМАР®

Регистрационный номер: П N014014/01

Торговое наименование: Липримар®

Международное непатентованное наименование: аторвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) или ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств – производных азола) повышается риск миопатии (см. раздел «Особые указания»).

Фармакокинетическое взаимодействие на уровне цитохромов печени

Индукторы CYP3A4

Карбамазепин

Фенобарбитал

Рифампицин

Экстракт зверобоя продырявленного

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Минздрав России

ИНСТРУКЦИЯ

ЛП - 003510 - 170316

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СОГЛАСОВАНО

ФЕНОБАРБИТАЛ

Регистрационный номер:

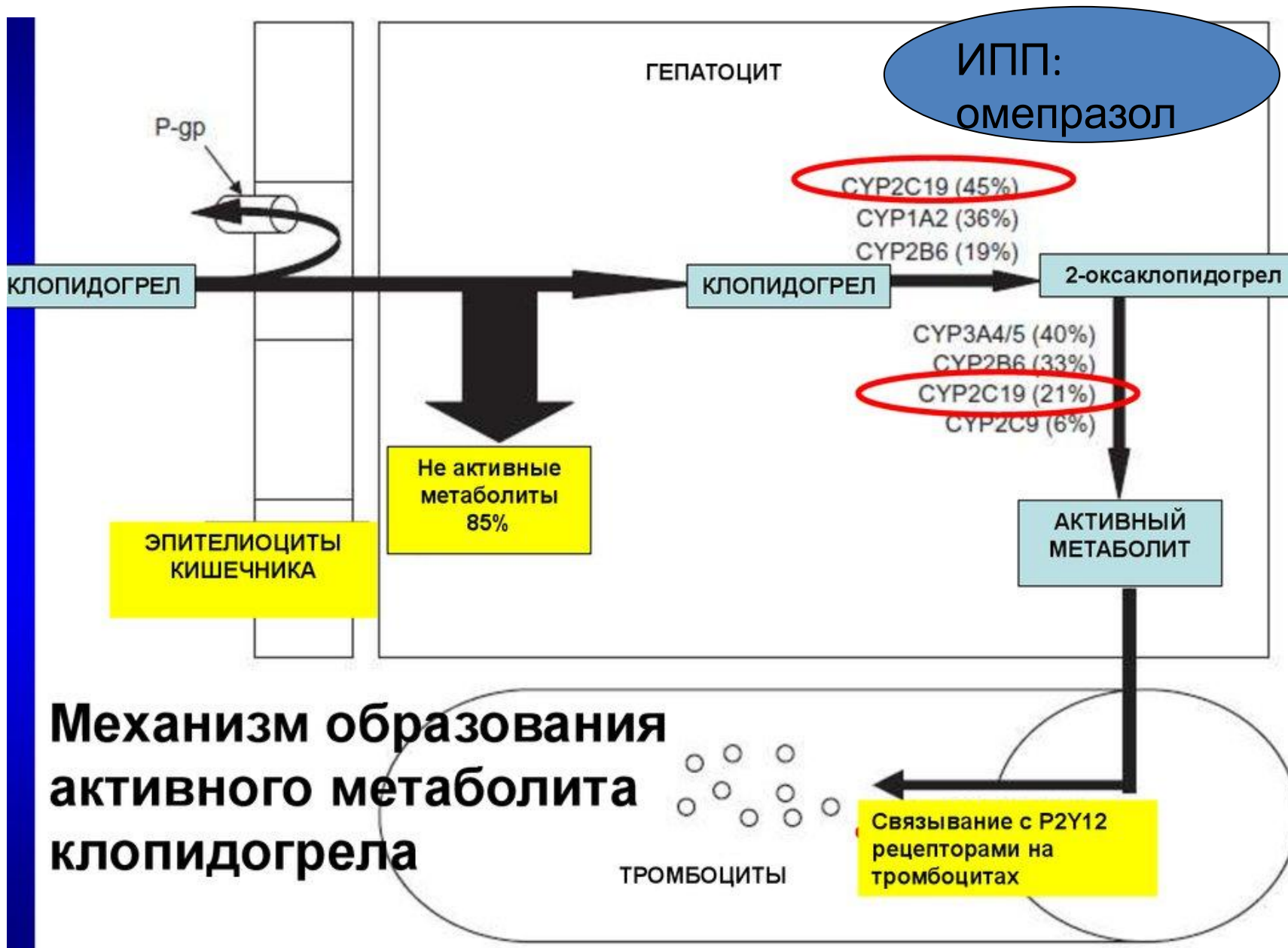
Торговое название: Фенобарбитал

МНН: фенобарбитал

- антибактериальные препараты - левомицетин, доксицилин, метронидазол и рифампицин. Необходимо избегать одновременного применения телитромицина на фоне и в течение 2 недель после приема фенобарбитала.
- антикоагулянты.
- антидепрессанты - пароксетин, миансерин и трициклические антидепрессанты.
- противоэпилептические средства - карбамазепин, ламотриджин, тиагабин, зонисамид, примидон и, возможно, этосуксемид.
- противогрибковые препараты - противогрибковое действие гризеофульвина может быть снижено или отсутствовать при одновременном приеме с фенобарбиталом. Фенобарбитал возможно снижает плазменные концентрации итраконазола и позаконазола. Не рекомендован совместный прием с вориконазолом.
- нейролептики – фенобарбитал, возможно снижает плазменную концентрацию арипипразола.

Фармакокинетическое взаимодействие на уровне цитохромов печени

Ингибиторы CYP 2C9	Субстраты цитохрома CYP 2C9
Омепразол, эзомепразол	Варфарин Клопидогрел Диазепам Мелоксикам, лорноксикам, целекоксиб, диклофенак, ибупрофен, напроксен
Вориконазол, флуконазол	
Флувоксамин, флуоксетин	
Карбамазепин, окскарбамазепин	
Амиодарон	



Клопидогрел

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Плавикс®

С ингибиторами протонного насоса

В клинических исследованиях было показано, что одновременный прием клопидогрела в стандартном режиме (300 мг нагрузочная доза/75 мг поддерживающая доза) и омепразола 80 мг приводил к существенному уменьшению образования активного метаболита клопидогрела и его антиагрегантного действия, независимо от того, принимались ли эти препараты одновременно или с интервалом в 12 часов. Однако при использовании режима высоких доз клопидогрела (600 мг

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных препаратов

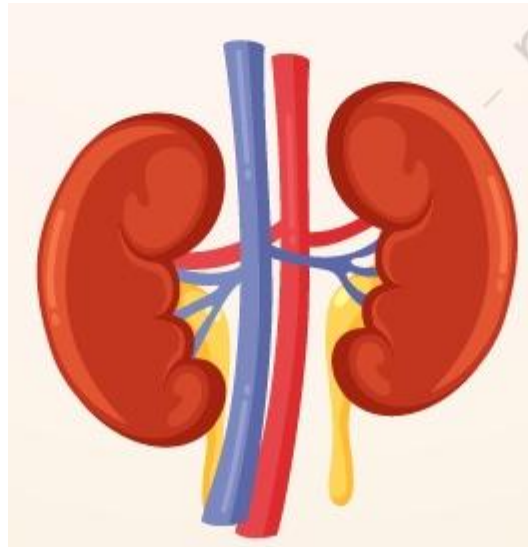
При **выведении**:

- Изменение клубочковой фильтрации
- Изменение канальцевой секреции
- Изменение ^{Фармакокинетическое взаимодействие} канальцевой реабсорбции



Фармакокинетическое взаимодействие на уровне выведения

- **НПВС и салицилаты снижают выведение метотрексата почечными канальцами**



Метотрексат

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Метотрексат

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Метотрексат

Международное непатентованное название: метотрексат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение высоких доз метотрексата с различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту и другие салицилаты, азапропазон, диклофенак, индометацин и кетопрофен токсичность метотрексата может усиливаться, и в ряде случаев возможно тяжелое токсическое действие, иногда даже с летальным исходом. При соблюдении специальных мер предосторожности и проведения соответствующего мониторинга применение метотрексата в низких дозах (7,5-15 мг в неделю), в частности при лечении ревматоидного артрита, в комбинации с НПВП не противопоказано.

Фармако**динамическое** взаимодействие лекарственных препаратов

- Результат фармакодинамического взаимодействия- изменение фармакологического эффекта одного лекарственного средства под действием другого за счет вмешательства в механизм действия без изменения его концентрации в крови и на молекулах мишенях

Фармако**динамическое** взаимодействие лекарственных препаратов

- **Синергизм**-взаимодействие ЛС, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем каждое ЛС в отдельности.
- **Антагонизм**- уменьшение или полное устранение части или всех фармакологических эффектов ЛС

Синергизм лекарственных препаратов

- Комбинированная гипотензивная терапия- взаимодействующие механизмы повышается эффективность снижения АД и снижается риск побочных эффектов (БМКК+БРА) при гипертонической болезни
- Комбинированная терапия бронхиальной астмы, ХОБЛ в форме фиксированных комбинаций
- Комбинированная сахароснижающая терапия 2 или 3 препаратами , воздействующими на различные механизмы гипергликемии при сахарном диабете 2 типа

Антагонизм лекарственных препаратов

- β -адреномиметики и β -адреноблокаторы
- М-холиномиметики и М-холиноблокаторы
- Налоксон и наркотические анальгетики
- Бактерицидные антибиотики и бактериостатики
- НПВС+гипотензивные препараты (снижение гипотензивного эффекта)
- Тиазидные диуретики+препараты сульфонилмочевины- снижение гипогликемического эффекта