

Взаимодействие препаратов в анестезиологии

К.М. Лебединский, СПб МАПО

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ

Видоизменение эффекта одного препарата другим:

$$E_{AB} \neq E_A + E_B$$

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- ПО МЕХАНИЗМУ:
 - Физико-химическое
 - Фармакокинетическое
 - Фармакодинамическое

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- ПО РЕЗУЛЬТАТУ:
 - Суммация
 - Синергизм
 - Потенцирование
 - Антагонизм

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

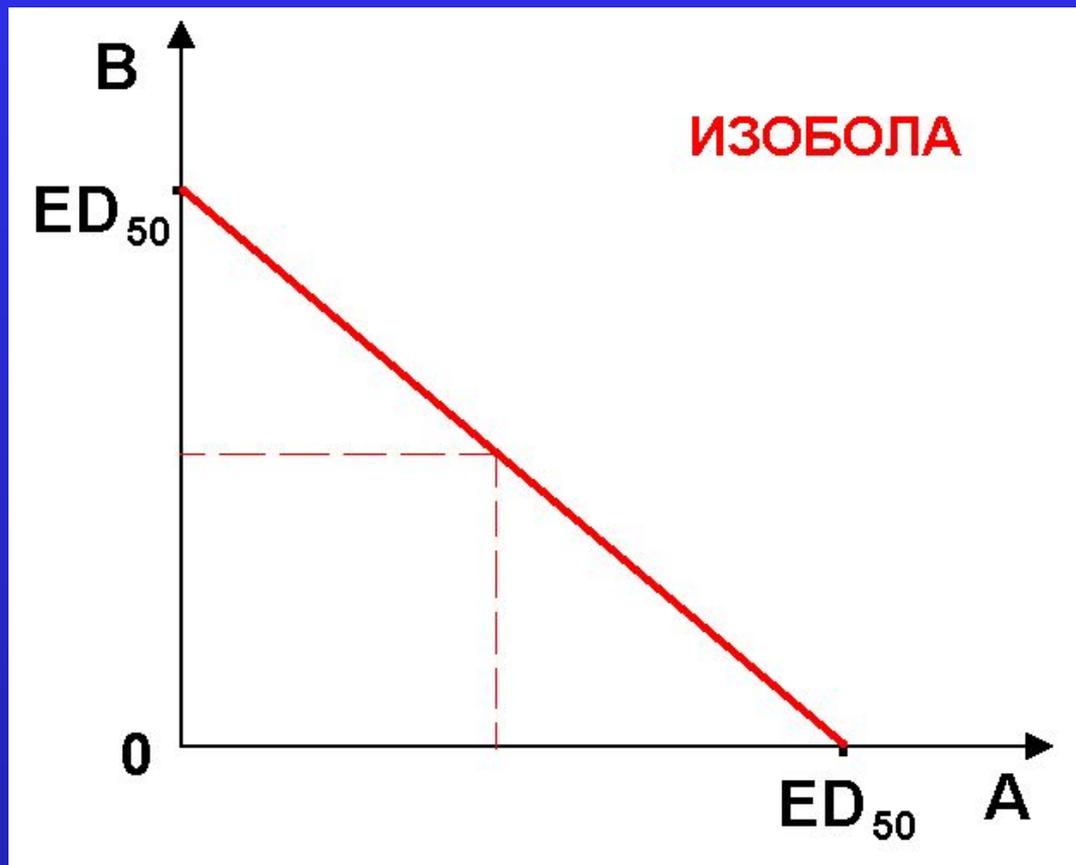
Два РАЗЛИЧНЫХ случая:

Исходные эффекты взаимодействующих препаратов могут быть
ОДНОНАПРАВЛЕННЫМИ или
РАЗНОНАПРАВЛЕННЫМИ

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Нет взаимодействия (аддитивное взаимодействие)
– СУММАЦИЯ:

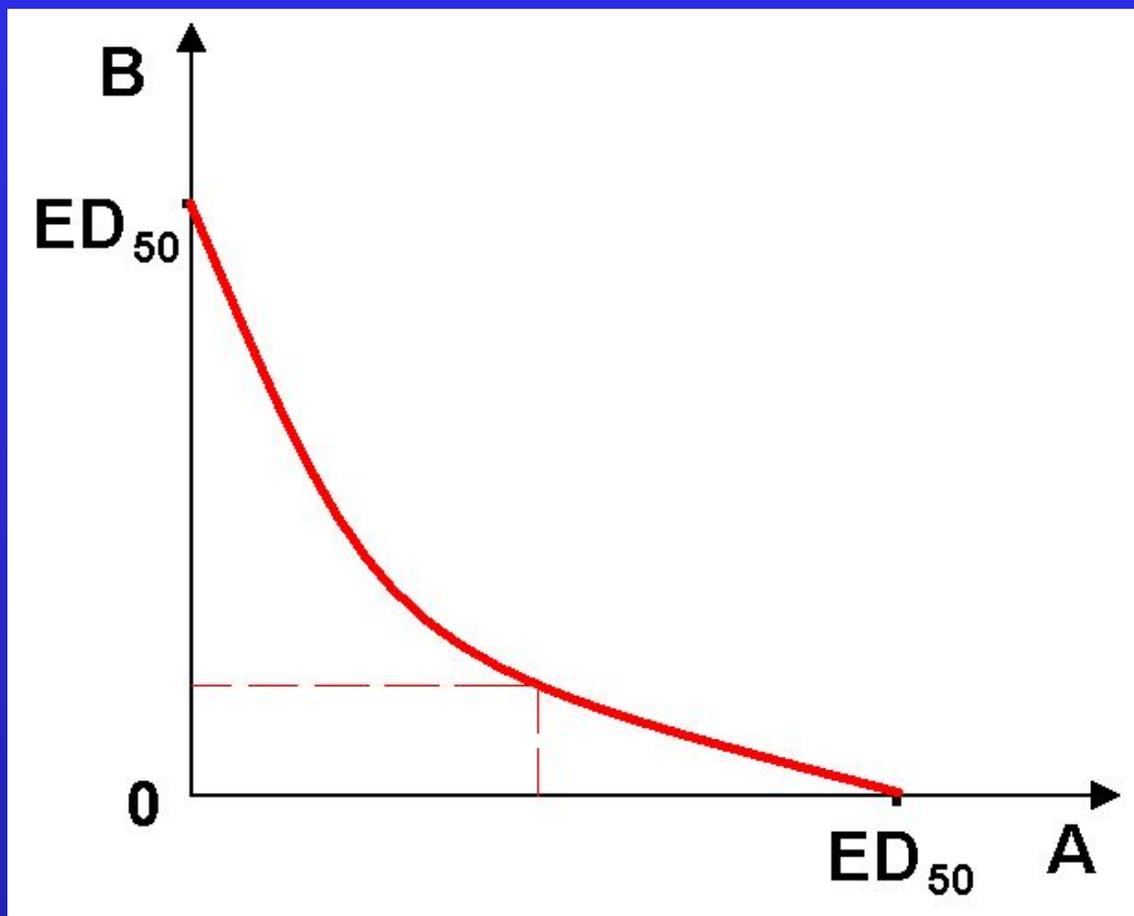
$$E_{AB} = E_A + E_B$$



ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

СИНЕРГИЗМ (супрааддитивное взаимодействие):

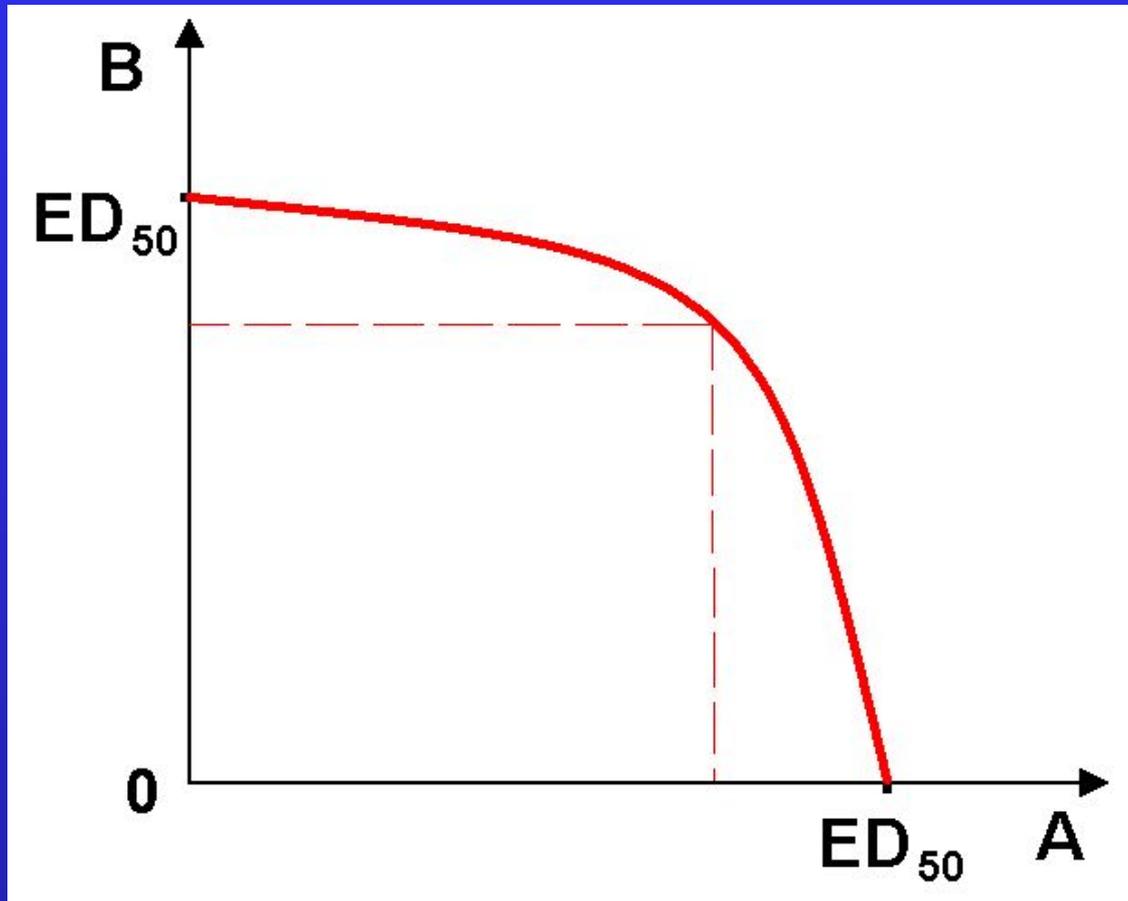
$$E_{AB} > E_A + E_B$$



ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

АНТАГОНИЗМ (инфрааддитивное взаимодействие):

$$E_{AB} > E_A + E_B$$



ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

АНТАГОНИЗМ:

E_A и E_B — направлены противоположно

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ:

E_A и E_B – разнонаправленные

ТЕРМИНЫ: ПОДВЕДЕНИЕ ИТОГОВ

Влияние на результат	Направленность эффектов	
	Однонаправленные	Разнонаправленные
Нет	Суммация	Нет взаимодействия
Усиление	Синергизм	Потенцирование
Ослабление		Антагонизм

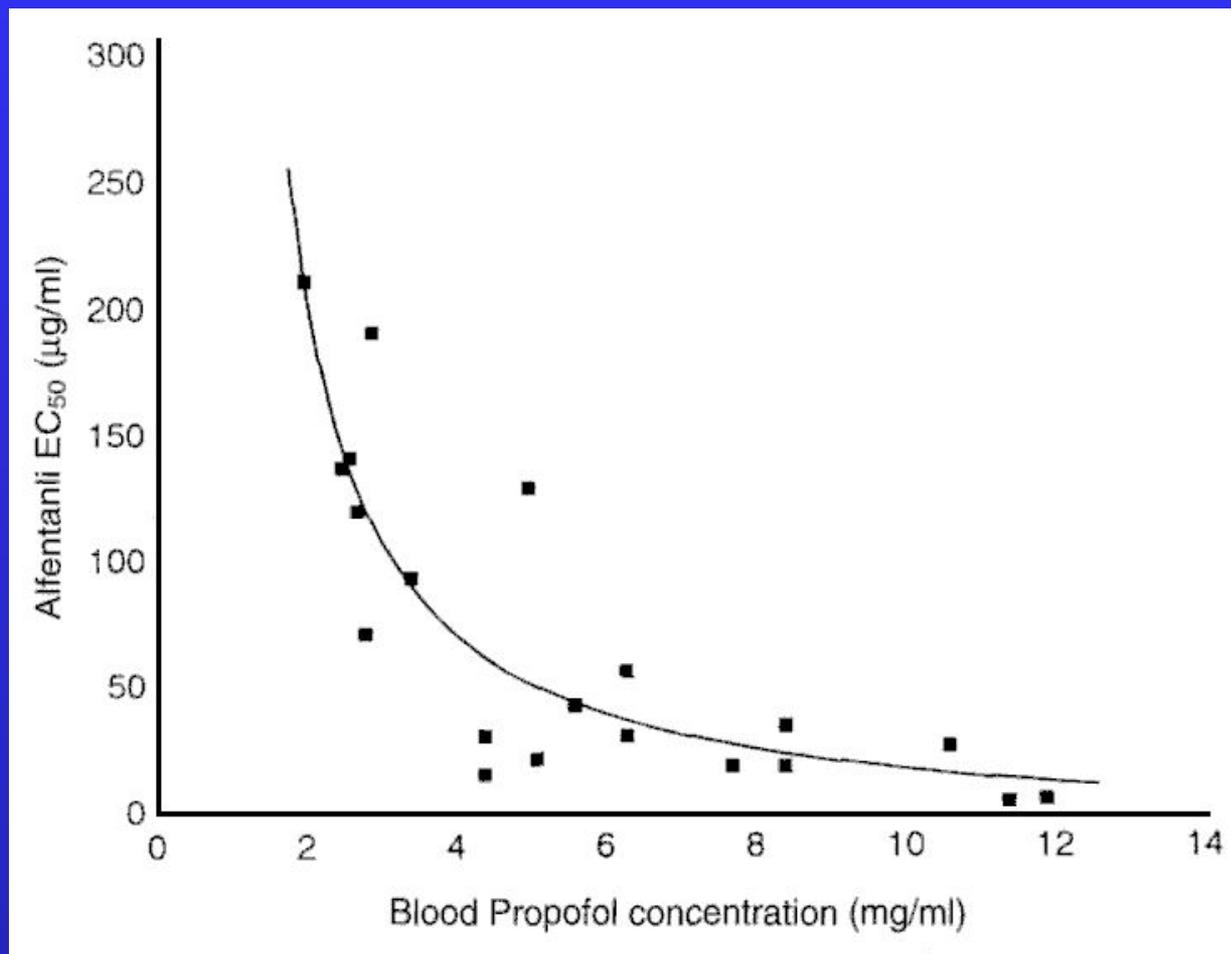
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ: ПРИМЕРЫ

- Сбалансированная анестезия (Shane & Ashman, 1952): целиком построена на СИНЕРГИЗМЕ и ПОТЕНЦИРОВАНИИ
- АНТАГОНИСТЫ: прозерин, налоксон, флумазенил, протамин-сульфат...
- Недеполяризующие миорелаксанты и аминогликозиды: АНТАГОНИЗМ
- Форсированный диурез: «универсальный» АНТАГОНИЗМ
- Взаимодействие с растворителем: порошок во флаконе

ТИПОВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

- Неингаляционные анестетики и опиоиды
- Ингаляционные анестетики (ИА) и опиоиды
- ИА между собой
- ИА и миорелаксанты
- Миорелаксанты между собой
- Миорелаксанты и ингибиторы АХЭ
- Миорелаксанты с препаратами других групп
- Местные анестетики и адьюванты
- Индукторы и ингибиторы ЦХ P_{450} с др. препаратами
- Медикаментозный фон

НЕИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ И ОПИОИДЫ



Vuyk J, Lin T, Engbers FH et al. *Anesthesiology* 1995; 83: 8—22

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ И ОПИОИДЫ

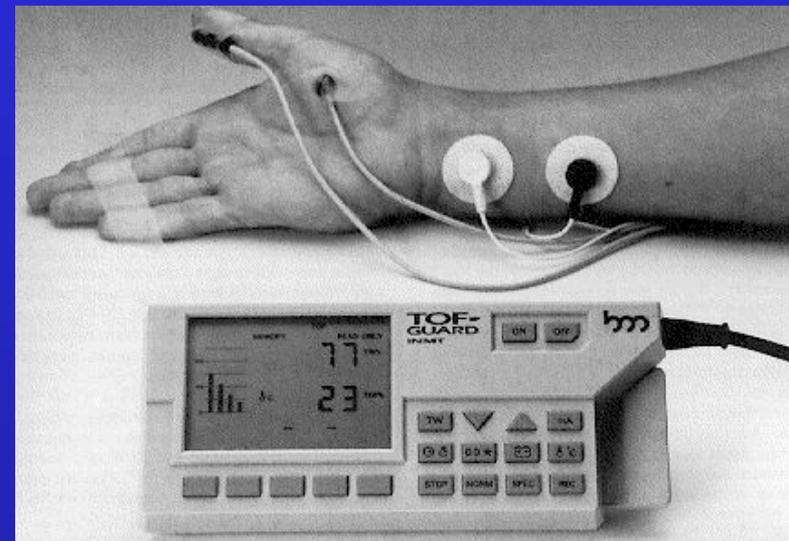
- Концепция МАК
- Опиоиды снижают МАК
- Возможность снизить расход/дозу опиоидов!

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ МЕЖДУ СОБОЙ

- Смесь Шейна-Ашмана (1952):
400 мл циклопропана, 100 мл закиси азота,
2000 мл кислорода
- Азеотропная смесь
- Эффект газа-носителя, свойственный N_2O

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ И МИОРЕЛАКСАНТЫ

- ИА – сами по себе миорелаксанты, возможно, «эктопические»
- Если опасаетесь МР, можно заменить их ИА!
- При работе «вслепую» – пролонгация эффекта МР
- Радикальное решение проблемы – НМ-монитор!



МИОРЕЛАКСАНТЫ МЕЖДУ СОБОЙ

- Недеполяризующий перед недеполяризующим – priming dose
- Недеполяризующий перед деполяризующим – прекураризация
- Деполяризующий после недеполяризующего – «пробивание» блока
- Деполяризующий после деполяризующего – «двойной блок»

МИОРЕЛАКСАНТЫ И ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

- Декураризация
- Доза прозерина: до 0,07 мг/кг
- Рекураризация!!!
- Вывод: лучше короткодействующий релаксант, чем декураризация в любом виде!
- Сугаммадекс (Organon): механизм действия, не связанный с АХЭ!

МИОРЕЛАКСАНТЫ И ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП

- Классика: аминогликозиды
- В действительности: также тетрациклины, полимиксины, линкозамиды, блокаторы кальциевых каналов, калий, магний, алкалоз и т. д.
- Механизм: в большинстве случаев – конкуренция за ионы Ca^{2+}
- Меры профилактики – самые примитивные...

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ И АДЬЮВАНТЫ

- Адреналин
- Опиоиды
- Клофелин
- Неостигмин
- Что из этого разрешено?...

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

- Ингибиторы МАО
- Циметидин, ранитидин – ЦХО
- Хинидин – ЦХО
- Парацетамол – ЦХО
- ФОСы – АХЭ
- Прозерин – ПХЭ
- Триметафан – ПХЭ
- Циклофосфамид – синтез ПХЭ

ИНДУКТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

- Фенобарбитал
- Фенитоин
- Карбамазепин
- Рафампицин
- Глюкокортикоиды
- Табачный дым
- Этанол

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ФОН: ИНГИБИТОРЫ МАО

- Ингибируют окисление адреналина, норадреналина, серотонина, дофамина, тирамина, фенилэтиламина
- Типична постуральная гипотензия
- Возможны катехоламиновые гипертензивные кризы
- Возможен серотониновый синдром!!!
- Избегать симпатомиметиков, проникающих через ГЭБ!
- Избегать павулона – он освобождает адреналин!
- Даже их теперь не отменяют заранее...

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

- Блокируют альфа-1, М-, Д-, Н-1-рецепторы
- Возможна гипонатриемия (АДГ?)
- ЭКГ: блокады различной локализации, низкий Т
- Снижен порог развития ЖТ!
- Выше потребность в гипнотиках!
- Избегать м-холинолитиков с центральными эффектами!
- Избегать симпатомиметиков!
- При гипертензии – альфа-1-блокаторы или нитраты

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

- Внедрены в 1987 году
- Побочные эффекты очень редки, но...
- Возможны брадиартимии
- Возможна констрикция коронаров
- Неадекватная секреция АДГ, особенно у пожилых – возможна гипонатриемия!
- Бывают тошнота, рвота, диарея
- Возможно подавление агрегации
- Подавляют цитохромоксидазу
- С бензодиазепинами – продленная седация!

ОПИОИДЫ

- Морфин, героин, опиум, бупренорфин...
- Требуют высоких доз опиоидов!
- Нередко приходится избегать опиоидов или потенцировать их: показаны, например, регионарная аналгезия и НПВС
- Исключить абстиненцию!
- Оптимален морфин
- Регулярная титровка доз, в т.ч. по объективным признакам!
- Не забывать об анксиолитиках!

КАННАБИНОИДЫ

- Конопля: марихуана, гашиш и т.п.
- Типична тахикардия
- Патологический аффект: эйфория, тревога, паника или другие варианты психоза

СТИМУЛЯТОРЫ

- Кокаин, «крэк», амфетамины, «экстази»...
- Центральная адренегическая стимуляция
- Тахикардия, аритмии, гипертермия, ригидность, гипертензия, расслаивающая аневризма, ОНМК, коронароспазм, ОИМ, внезапная смерть...
- Нередко требуют нитратов, антиаритмиков и адреноблокаторов при условии тщательного мониторинга гемодинамики!
- Вазопрессоры – очень осторожно!
- Не добавлять адреналин к МА!

ГАЛЛЮЦИНОГЕНЫ

- LSD, фенциклидин, кетамин...
- Симпатомиметики
- Возможен токсический психоз
- Соматический риск невысок

ОПАСНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Полипрагмазия как таковая
- Галотан и адреналин
- Опиоиды между собой



НУЖНЫ ЛИ НАМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ?

- Отсутствие взаимодействий – одно из кардинальных требований к «идеальному» препарату!
- Исключение – антагонисты (антидоты)

ВОПРОСЫ?