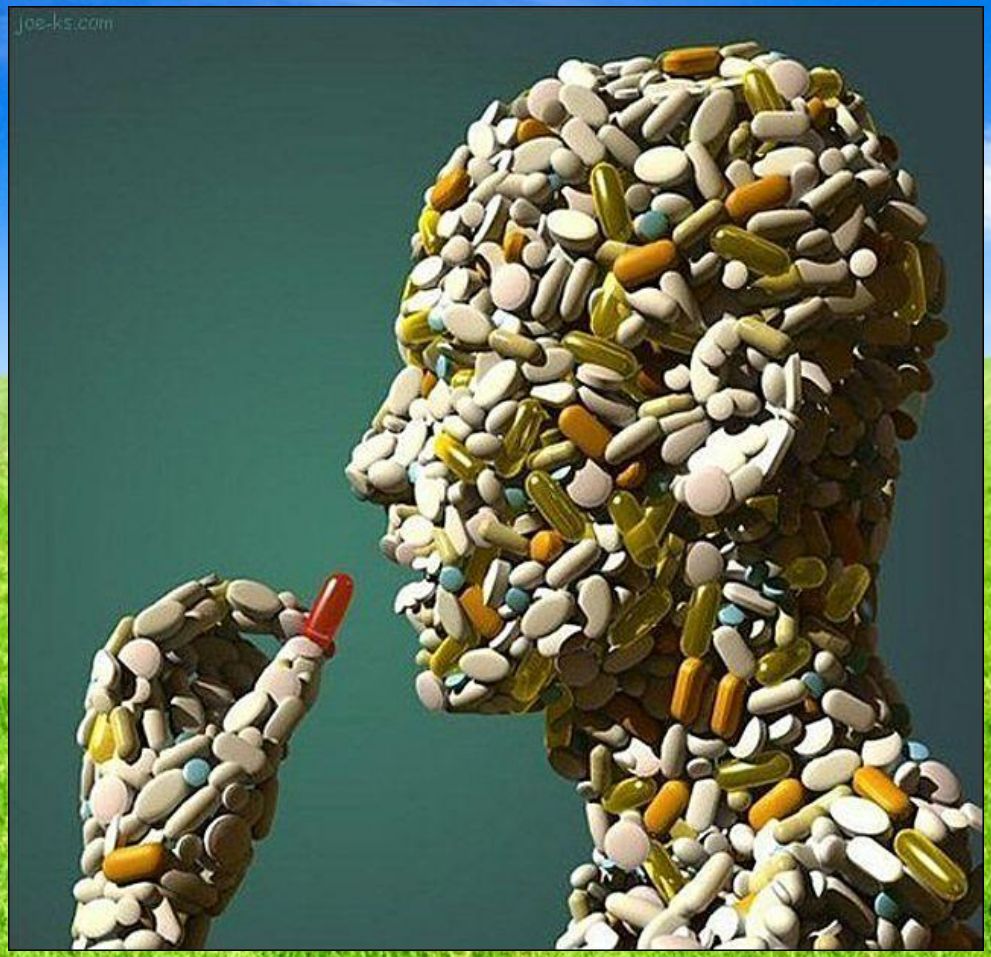
Взаимодействие лекарственных средств



Выполнила
Колесниченко К.А.
Группа 320

Определения

Фармакология— медико-биологическая наука о лекарственных веществах и их действии на организм; в более широком смысле — наука о физиологически активных веществах вообще и их действии на биологические системы.

Фармакокинетика— раздел медицины, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным средством в организме млекопитающего.

Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий биохимические эффекты и физиологические действия лекарств на тело человека, на микроорганизмы или паразитов, находящихся внутри тела человека или снаружи, а так же механизмы действия лекарств, связь между концентрацией лекарственных веществ и достигнутым ими действием.

Виды взаимодействия Лекарственных средств (ЛС)

1. **Фармакологическое взаимодействие**:

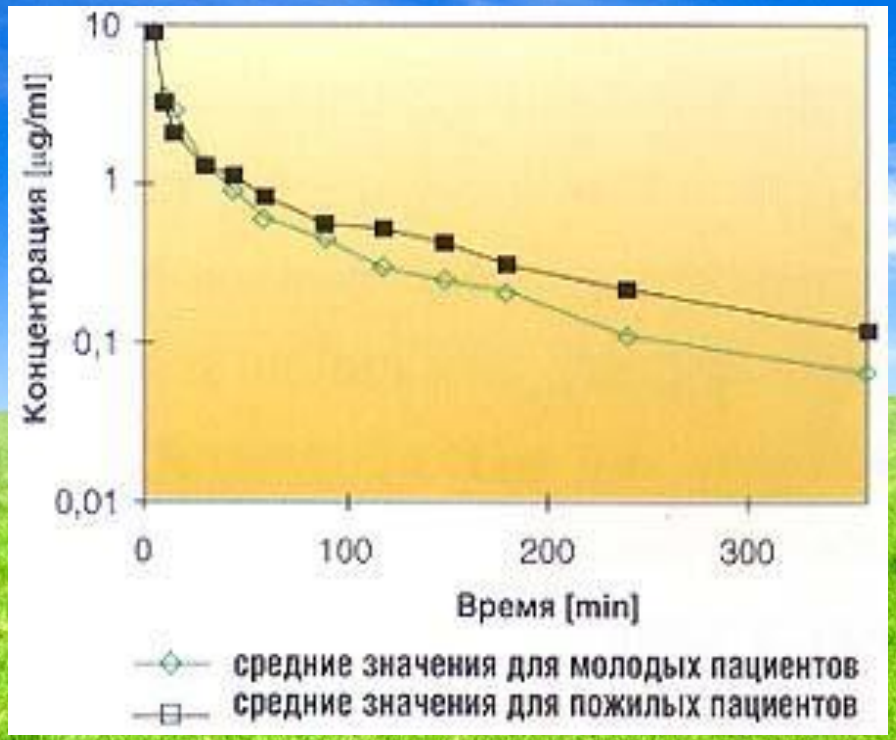
А) Основанное на изменении фармакокинетики ЛС (фармакокинетический тип);

Б) Основанное на изменении фармакодинамики ЛС (фармакодинамический тип);

В) Основанное на химическом и физикохимическом взаимодействии ЛС в средах организма.

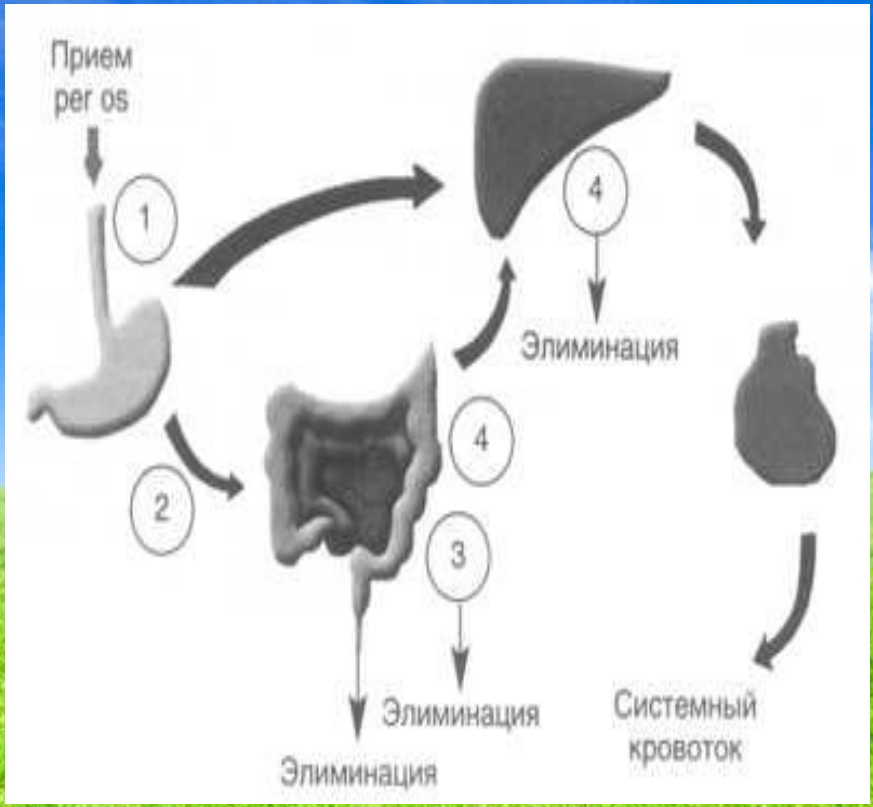
2. **Фармацевтическое взаимодействие**.

Фармакокинетический тип взаимодействия



Фармакокинетическое взаимодействие развивается, когда одно ЛС изменяет процесс ***всасывания, распределения, связывания с белками, метаболизм н выведение*** другого ЛС. Результатом фармакокинетического взаимодействия считают изменение концентрации ЛС в области специфических рецепторов и, следовательно, фармакологического эффекта.

Всасывание



На этапе всасывания лекарственное вещество из просвета кишечника проникает в кровь. Эффективность этого процесса может зависеть от pH среды. Так, абсорбция препарата ***кетоконазол*** уменьшается при совсестном назначении его с антацидными средствами или блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов из-за снижения степени его ионизации.

В ЖКТ так же возможно связывание лекарственного вещества с адсорбирующими средствами или анионобменными смолами либо образование нерастворимых комплексов. Эти явления так же снижают всасывание препаратов.

Степень абсорбции препарата зависит и от перистальтики кишечника. Так, при усилении моторики ЖКТ всасываемость ***дигоксина*** снижается, а при ослаблении — увеличивается.

Угнетение ферментов, способствующих всасыванию — еще один из видов взаимодействия. По такому механизму происходит уменьшение всасывания ***фолиевой кислоты*** при назначении дифенина.

Взаимодействие в процессе всасывания

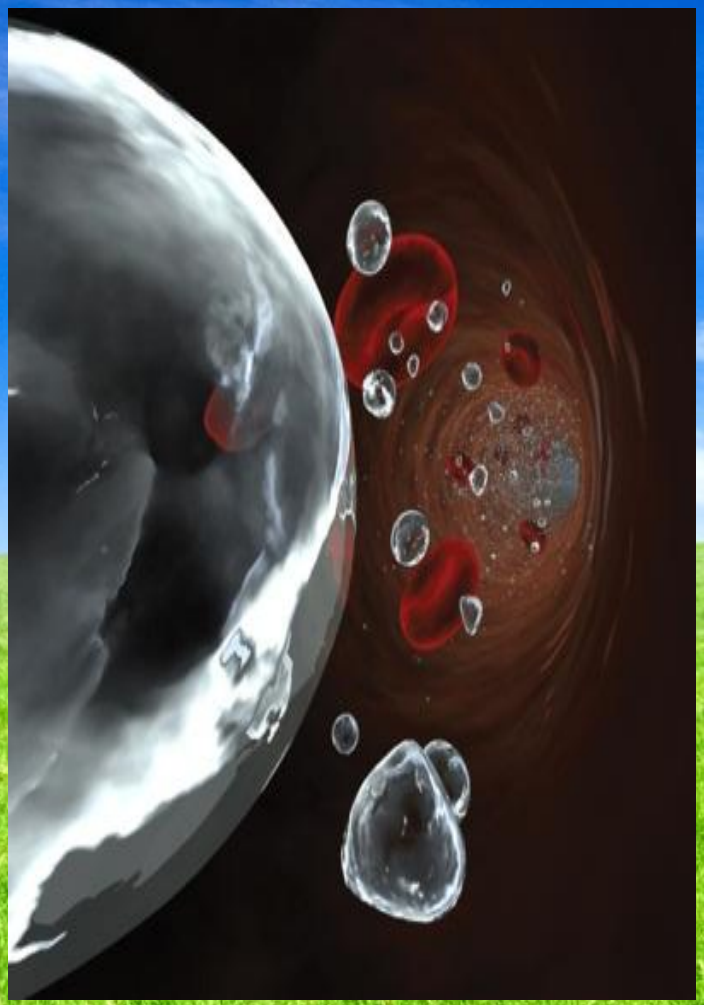
Некоторые ЛС (фенформин, мефенамовая кислота), токсически воздействуя на слизистую оболочку ЖКТ, могут нарушать всасывание других препаратов, а также некоторых ингредиентов пищи.

Уменьшение кровоснабжения ЖКТ (при острой или хронической сердечной недостаточности) может нарушить всасывание ЛС, поэтому назначение ЛС, улучшающих гемодинамику (сердечные гликозиды, диуретики), может повысить всасывание других препаратов.

Ингибирование МАО (ниаламид) в слизистой оболочке кишечника повышает всасываемость тирамина (из пищевых источников) и других симпатомиметиков, служащих субстратом МАО. Снижается также ее количество в печени, что сопровождается повышением биологической доступности симпатомиметиков.

Сосудосуживающие средства (адреналин) добавляют к местноанестезирующим препаратам с целью ***замедления всасываемости и пролонгирования анестезии***.

Распределение



ЛС, влияющие на кровоснабжение органов и тканей, могут нарушать распределение других препаратов (у больных с застойной ССН при назначении спазмолитических средств в сочетании с кардиотоническими возрастает эффект диуретиков).

ЛС, улучшающие реологические свойства крови (трентал, ксантинола никотинат, дипиридамол), уменьшая вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, способствуют изменению распределения ЛС в участках органов, ранее недоступных для действия ЛС вследствие нарушения микроциркуляции.

При интрабронхиальном введении ЛС больным с явлениями бронхоспазма наряду с применением специфических ЛС следует назначить β-адреностимуляторы, расширяющие бронхи и способствующие поступлению ЛС в нижние участки бронхиального дерева.

N.B.

Вместе с тем взаимодействие ЛС может нарушить распределение ЛС, способствовать увеличению концентрации в одном участке и снижению в другом, что чревато не только уменьшением выраженности эффекта, но и возможностью развития побочных эффектов (применение спазмолитиков приводит к перераспределению кровотока и уменьшению доставки препарата в область, кровоснабжаемую склерозированным сосудом – *синдром «обкрадывания»*).

Связывание с белками.

ЛС могут взаимодействовать непосредственно в плазме (протамин и гепарин, деферроксамин и железо, димеркапрол и мышьяк).

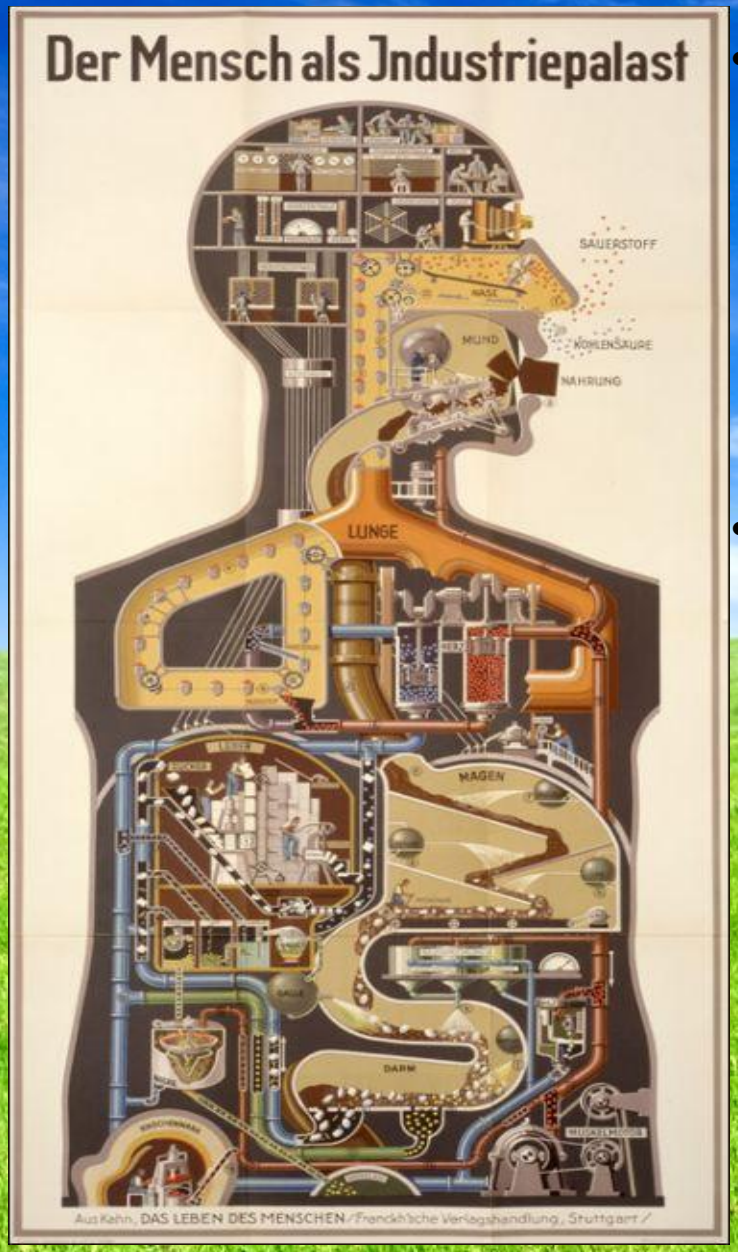
Взаимодействие за места связи с белками плазмы.

При использовании двух и более ЛС, одно из которых обладает меньшим сродством к белку, происходит его вытеснение. Если препарат активен, то он может вытеснить ранее введенное ЛС из мест связи с белками, и тогда концентрация свободной фракции первого препарата увеличивается с усилением фармакологической активности. ***Например:*** салицилаты, бутадион, клофибрат вытесняют из связи с белком антикоагулянты непрямого действия и увеличивают частоту внутренних кровотечений.

Нежелательные эффекты чаще развиваются, если вытесняющий препарат применяют прерывисто или в разных дозах, и будут особенно выражены, если требуется тщательно следить за концентрацией в плазме одного из препаратов. Клинически важные последствия могут быть, если из связи с белками вытесняются антикоагулянты или пероральные гипогликемические средства.

Конкурентное вытеснение может происходить и на уровне тканевых белков. Хинидин вытесняет дигоксин из мест связи с ними. Кроме того, он нарушает экскрецию дигоксина почками, поэтому появляется риск повышенной токсичности дигоксина, если дополнительно назначают хинидин без соответствующего снижения дозы дигоксина.

Метаболизм



Известно более 300 ЛС, способных влиять на метаболизм в печени, угнетая или стимулируя активность гепатоцитов.

- ***Индукторы ферментов***. Индукторами ферментов печени являются, снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат), транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид), нейролептики (аминазин, трифтазин), противосудорожные (дифенин), противовоспалительные (бутадион амидопирин), пищевые добавки, алкоголь, кофе. В небольших дозах некоторые ЛС (фенобарбитал, бутадион) могут стимулировать собственный метаболизм (аутоиндукция).
- ***Ингибиторы ферментов***. К ЛС, угнетающим активность ферментов печени, относят наркотические анальгетики, некоторые антибиотики, антидепрессанты. В результате применения комбинации ЛС, одно из которых ингибирует ферменты печени, замедляется скорость метаболизма другого ЛС, повышаются его концентрация в крови и риск побочных реакций. Так, антагонист гистаминовых Н-рецепторов циметидин дозозависимо угнетает активность ферментов печени и замедляет метаболизм антикоагулянтов непрямого действия, что повышает вероятность кровотечений, а также β-адреноблокаторов, что приводит к выраженной брадикардии и артериальной гипотензии.

При совместном назначении двух ЛС, одно из которых индуцирует печёночные ферменты, а второе метаболизируется в печени, дозу последнего необходимо увеличить, а при отмене индуктора — снизить. Классический пример такого взаимодействия — сочетание антикоагулянтов непрямого действия и фенобарбитала. Доказано, что в 14% случаев причина кровотечений при лечении антикоагулянтами — отмена ЛС, индуцирующих микросомальные ферменты печени.

Способность одних препаратов нарушать метаболизм других иногда специально используют в медицинской практике. Например, тетурам применяют при лечении алкоголизма. Этот препарат блокирует метаболизм этилового спирта на стадии ацетальдегида, накопление которого вызывает неприятные ощущения.

Выведение из организма

Главным механизмом взаимодействия ЛС в почках считают ***конкуренцию слабых кислот и слабых оснований за механизмы активного канальцевого транспорта***. В связи с тем, что на степень ионизации вещества большое влияние оказывает кислотность раствора, колебания pH, вызываемые другими препаратами (повышение pH бикарбонатом натрия и снижение его аскорбиновой кислотой), могут существенно изменить выведение ЛС.

Так, при щелочной реакции мочи увеличивается общий клиренс "кислых" препаратов (бутадиона, барбитуратов, САА). Поэтому при лечении САА(сывороточный амилоид А) для предупреждения развития их побочных эффектов (кристаллурия) рекомендовано щелочное питьё. Этот факт нередко используют на практике для лечения отравлений барбитуратами.

Фармакодинамический тип взаимодействия

В зависимости от конечного результата взаимодействия ЛС выделяют следующие варианты: ***синергизм*** (сенситизация, аддитивное действие, суммация, потенцирование); ***антагонизм***.

Изменение конечного терапевтического эффекта при различных вариантах взаимодействия двух препаратов (А и Б) можно представить:

1. сенситизация и аддитивное действие (**А или Б < А + Б < АБ**);
2. суммация (**А + Б = АБ**);
3. потенцирование (**А + Б > АБ**);
4. антагонизм (**А + Б < А или Б**).

Синергизм — однонаправленное действие двух и более ЛС, обеспечивающее более выраженный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности.Подразделяется на:

1. Сенситизирующее действие характеризуется тем, что один ЛП по различным причинам, не вмешиваясь в механизм действия, усиливает эффекты другого (инсулин и глюкоза стимулируют проникновение калия в клетку, витамин С при одновременном назначении с препаратами железа увеличивает концентрацию последнего в плазме крови и т.д.).

2. Суммация - эффект комбинации ЛС равен сумме эффектов каждого из компонентов (назначение фуросемид и урегит при ССС).

3. Аддитивное действие — фармакологический эффект комбинации ЛС выраженнее, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы (например, сочетанное назначение фуросемида и тиазидов, нитроглицерина с β-адреноблокаторами при ИБС, β-адреностимуляторов и теофиллина при БА).

4. Потенцирование - конечный эффект комбинации ЛС по выраженности больше суммы эффектов каждого компонента (преднизолон и норадреналин при шоке, преднизолон и эуфиллин при астматическом статусе, каптоприл, β-адреноблокатор и нифедипин при ренальной артериальной гипертензии).

Антагонизм — взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или исчезновению части фармакологических свойств одного или нескольких ЛС. (амилорид блокирует калийуретический эффект тиазидных диуретиков и т.д).

Фармацевтическое взаимодействие

Этот тип взаимодействия происходит вне организма. Происходит в результате физико-химических реакций ЛС при совместном их применении (щелочей и кислот). В результате фармацевтического взаимодействия может образовываться осадок, возникать изменение растворимости, цвета, запаха, а также основных фармакологических свойств ЛС. При этом, активность компонентов смеси снижается или исчезает, либо появляются новые свойства, иногда токсические. Наиболее частое взаимодействие появляется при использовании нерациональных прописей (в микстурах, сложных порошках).

Нередко ЛС вступают во взаимодействие в инфузионных растворах (*несовместимость*). Основным фактором, вызывающим несовместимость, служит изменение pH. На стабильность раствора влияет также концентрация находящихся в нем препаратов (чем больше концентрация ампициллина, тем более стабилен его раствор).

Несовместимость ЛС

Различают два вида несовместимости лекарственных средств:

1)фармацевтическую несовместимость и

2)фармакологическую несовместимость.

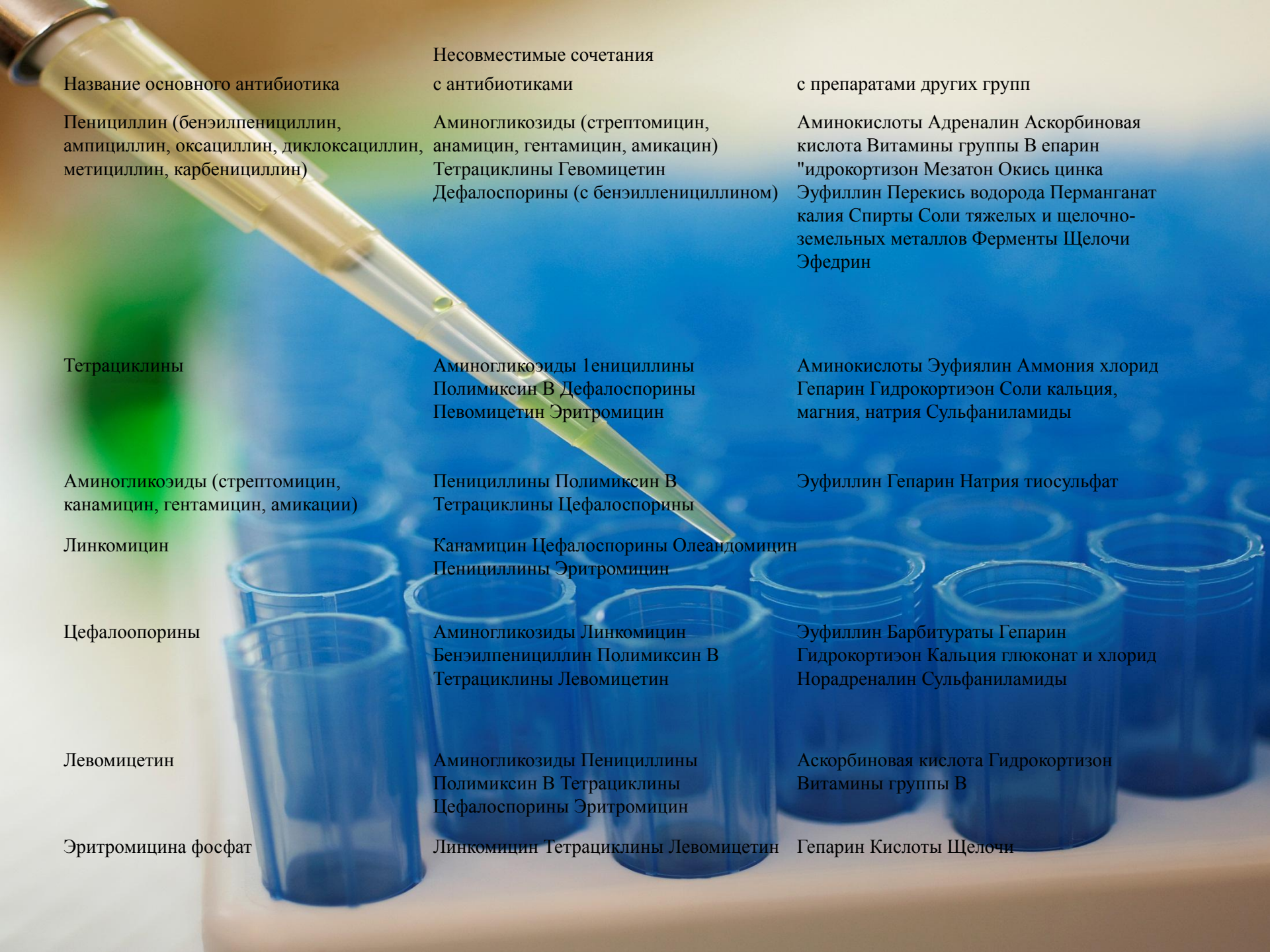
Фармацевтическая несовместимость лекарственных средств — полная или частичная потеря терапевтического действия лекарства, происходящая при его изготовлении или хранении в результате взаимодействия ингредиентов, входящих в состав лекарства.

Фармакологическая несовместимость лекарственных средств обусловливается сочетанием лекарственных веществ, действующих антагонистически либо взаимно усиливающих побочное или токсическое действие друг друга. Фармакологическая несовместимость лекарственных веществ во многих случаях исключает возможность их одновременного применения.

Несовместимые сочетания лекарственных веществ делают лекарство неполноценным в терапевтическом отношении, а в некоторых случаях даже опасным для жизни больного.

Фармацевтическая несовместимость некоторых лекарственных средств

Название препарата	Вещества, с которыми препарат несовместим
Анестезин Anaesthesinum	Йод, щелочи. Дает отсыревающие смеси с камфорой, ментолом, резорцином, спазмолитином, фенилсалицилатом, хлоралгидратом
Апоморфина гидрохлорид Apomorphini hydrcchloridum	В растворах со щелочами, тяжелыми металлами и окислителями. Образует осадки с раствором йода в йодиде калия, гидрокарбонатом натрия, танином, бензоатом натрия, салицилатом натрия, отваром корня солодки
Атропина сульфат Atropini sulfas	Быстро гидролизуется в щелочных растворах. Образует осадки с раствором йода в йодиде калия, танином
Барбитал-натрий (меминал) Barbitalum-natrium	Водные растворы препарата имеют сильно щелочную реакцию, в связи с чем несовместим в растворах с солями алкалоидов и других азотсодержащих оснований (осаждение нерастворимых оснований), солями тяжелых и щелочноземельных металлов (осаждение нерастворимых гидроокисей), резорцином (окисление в щелочной среде), кислотами (осаждение барбитала), хлоралгидратом (разложение с образованием хлороформа)
Гоматропина гидробромид Homatropini hydrobromidum	С веществами щелочного характера (гидролиз). Образует осадки с нитратом серебра, раствором йода в йодиде калия, ихтиолом, отваром алтейного корня, отваром корня солодки
Димедрол Dimedrolum	Щелочи и щелочнореагирующие вещества. Дает отсыревающие смеси с бензоатом натрия, гидрокарбонатом натрия, кофеин-бензоатом натрия
Кодеин Codeinum	Растворы кодеина имеют довольно сильную щелочную реакцию, в связи с чем он несовместим в растворах с солями аммония, тяжелых металлов, некоторых алкалоидов и органических оснований. Образует осадки с нитратом серебра, раствором йода в йодиде калия, танином
Кодеина фосфат Codeini phosphas	В растворах с солями алюминия, железа, кальция, магния, меди, ртути, серебра, цинка (нерастворимые фосфаты). Осаждается из растворов сильными щелочами
Кокаина гидрохлорид Cocaini hydrochloridum	В растворах со щелочами и щелочнореагирующими веществами. Восстанавливает каломель до металлической ртути. Осаждается из растворов нитратом серебра, сулемой, раствором йода в йодиде калия, танином, ихтиолом, кодеином, отваром корня солодки; с борной и салициловой кислотами образует нерастворимый боросалицилат кокаина
Новокаин Novocainum	В растворах с щелочами и щелочнореагирующими веществами (вытеснение и осаждение быстро кристаллизующегося основания новокаина), с солями тяжелых металлов, танином, раствором йода в йодиде калия, ихтиолом (образование нерастворимых соединений), окислителями



Название основного антибиотика	Несовместимые сочетания с антибиотиками	с препаратами других групп
Пенициллин (бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин, диклоксациллин, метициллин, карбенициллин)	Аминогликозиды (стрептомицин, анамицин, гентамицин, амикацин) Тетрациклины Гевомицетин Дефалоспорины (с бензилленициллином)	Аминокислоты Адреналин Аскорбиновая кислота Витамины группы В епарин "идрокортизон Мезатон Окись цинка Эуфиллин Перекись водорода Перманганат калия Спирты Соли тяжелых и щелочно-земельных металлов Ферменты Щелочи Эфедрин
Тетрациклины	Аминогликоэиды 1енициллины Полимиксин В Дефалоспорины Певомицетин Эритромицин	Аминокислоты Эуфиялин Аммония хлорид Гепарин Гидрокортиэон Соли кальция, магния, натрия Сульфаниламиды
Аминогликоэиды (стрептомицин, канамицин, гентамицин, амикации)	Пенициллины Полимиксин В Тетрациклины Цефалоспорины	Эуфиллин Гепарин Натрия тиосульфат
Линкомицин	Канамицин Цефалоспорины Олеандомицин Пенициллины Эритромицин	
Цефалоопорины	Аминогликозиды Линкомицин Бензилпенициллин Полимиксин В Тетрациклины Левомицетин	Эуфиллин Барбитураты Гепарин Гидрокортиэон Кальция глюконат и хлорид Норадреналин Сульфаниламиды
Левомицетин	Аминогликозиды Пенициллины Полимиксин В Тетрациклины Цефалоспорины Эритромицин	Аскорбиновая кислота Гидрокортизон Витамины группы В
Эритромицина фосфат	Линкомицин Тетрациклины Левомицетин	Гепарин Кислоты Щелочи

Пример межлекарственных взаимодействий

Таблица 8. Межлекарственные взаимодействия при использовании антибиотиков разных групп (за исключением макролидов и фторхинолонов)

Антибиотик (А)	Другой препарат (Б)	Эффект	Клиническая значимость
Аминогликозиды для приема внутрь (канамицин, неомицин)	Пероральные антикоагулянты (варфарин)	↑ протромбинового времени	+
Аминогликозиды для парентерального введения	Амфотерицин В	↑ нефротоксичности	++
	Петлевые диуретики (фуросемид)	↑ ототоксичности	++
	Ванкомицин	↑ нефротоксичности	+
	Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	↑ нефротоксичности	+
	Рентгенконтрастные вещества	↑ нефротоксичности	+
Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин)	Аллопуринол	↑ частоты кожных высыпаний	++
Доксициклин	Варфарин	↑ активности Б	++
	Дигоксин	↑ плазменной концентрации Б	+
	Карбамазепин	↓ периода полувыведения А	+
	Соли алюминия, висмута, железа, магния	↓ всасывания А	+
Ко-тримоксазол	Метотрексат	↑ супрессии костного мозга	++
	Азатиоприн	Лейкопения	+
	Варфарин	↑ действия Б	+
	Лоперамид	↑ концентрации Б	+
	Пероральные контрацептивы	↓ концентрации Б	+
	Рифампицин	↓ концентрации Б	+
Нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол)	Пероральные антикоагулянты	↓ антикоагулянтного действия	++
	Алкоголь	Дисульфирамподобные реакции	+
	Дисульфирам	Острый токсический психоз	+
Нитрофурантоин	Антациды	↓ всасывания А	+
Рифампицин	Глюкокортикоиды	необходимость ↓ дозы Б	++
	Дигоксин	↓ концентрации Б	++
	Кларитромицин	↑ концентрации А, ↓ концентрации Б	++
	Пероральные антикоагулянты	Субоптимальный эффект Б	++
	Ко-тримоксазол	↑ концентрации А	+
	Пероральные контрацептивы	↓ эффективности Б, наступление беременности	+
	Препараты сульфонилмочевины	↓ гипогликемического действия	+
	Эуфиллин	↓ концентрации Б	+
Сульфаниламиды	Метотрексат	↑ антифолатного действия	+
	Пероральные антикоагулянты	↑ протромбинового времени; кровотечения	+
	Препараты сульфонилмочевины	↓ гипогликемического действия	+
Хлорамфеникол	Соли железа, витамин B_{12}	↓ ответа на Б	++
Цефалоспорины с метилтетратиозолтиоловой боковой цепью	Пероральные антикоагулянты (варфарин), гепарин, тромболитические средства, ингибиторы активации тромбоцитов	↑ эффектов Б, кровотечения	+

Примечания: перечислены не все возможные взаимодействия. ↑ — увеличение, усиление; ↓ — уменьшение, снижение; ++ — несомненное клиническое значение; + — может иметь клиническое значение.

Благодарю
за внимание!