

Взаимодействие лекарственных средств

Доцент Сычев Д.А.

ММА им. И.М. Сеченова

**Номо sapiens отличается от
других млекопитающих
страстью к лекарствам**

Ослер

Комбинированное назначение ЛС- предпосылки

***Наличие
нескольких
заболеваний***

Самолечение

***Недостаточная
эффективность
и безопасность
фармакотерапии
при монотерапии***

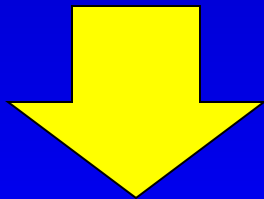
Комбинации лекарственных средств

**РАЦИОНАЛЬНЫЕ
КОМБИНАЦИИ**

**НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ
КОМБИНАЦИИ**

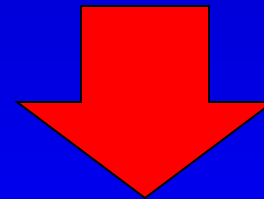
**ПОТЕНЦИАЛЬНО
ОПАСНЫЕ
КОМБИНАЦИИ**

Рациональные комбинации лекарственных средств



**ПОВЫШЕНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ**

*Комбинация
 β_2 -адреномиметика
сальбутамола с
эуофиллином
приводит к усилению
бронхолитического
эффекта*



**ПОВЫШЕНИЕ
БЕЗОПАСНОСТИ**

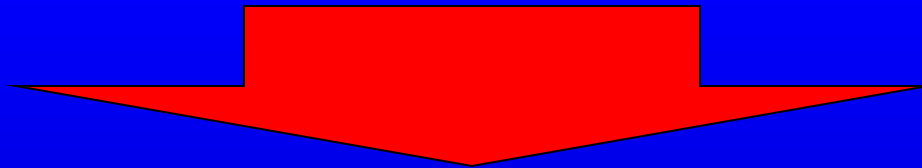
*Комбинация
ацетилсалициловой
кислоты с
омепразолом
снижает
риск возникновения
язвы желудка*

Нерациональные комбинации лекарственных средств

**Ингибиторы
АПФ**

+

Аспирин

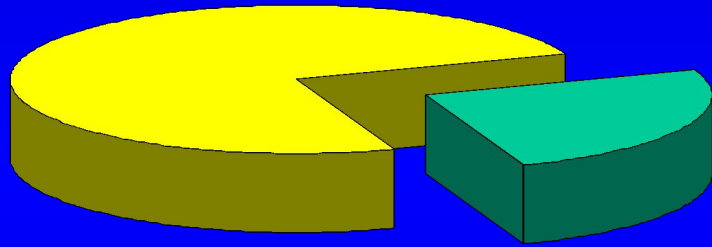


Снижение гипотензивного эффекта у больных АГ

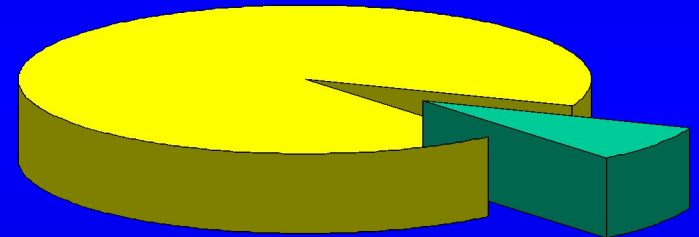
**Повышение частоты госпитализаций по поводу
декомпенсации у больных ХСН**

Потенциально опасные комбинации лекарственных средств

- 25% назначаемых комбинаций - потенциально опасные



- При назначении потенциально-опасных комбинаций в 8% развиваются НЛР



80 тыс.

Из них 80 тыс. больных погибают по причине взаимодействия ЛС

Durance et al. 1985

Brater et al. 2001

Виды взаимодействия ЛС по механизмы

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ

- Физико-химические реакции

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ

- Изменение концентрации ЛС

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ

- Изменение механизма действия ЛС на уровне молекул-мишеней

Фармацевтическое взаимодействие

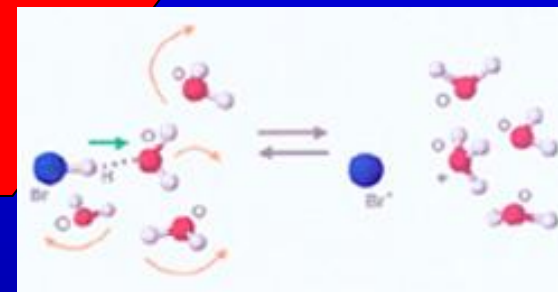
Фармацевтическое взаимодействие (1)

Витамин В₁₂

+

Аскорбиновая
кислота

Разрушение
ионами
кобальта
аскорбиновой
КИСЛОТЫ



Фармацевтическое взаимодействие (2)

Гепарин

+

Гентамицин

Образование
осадка

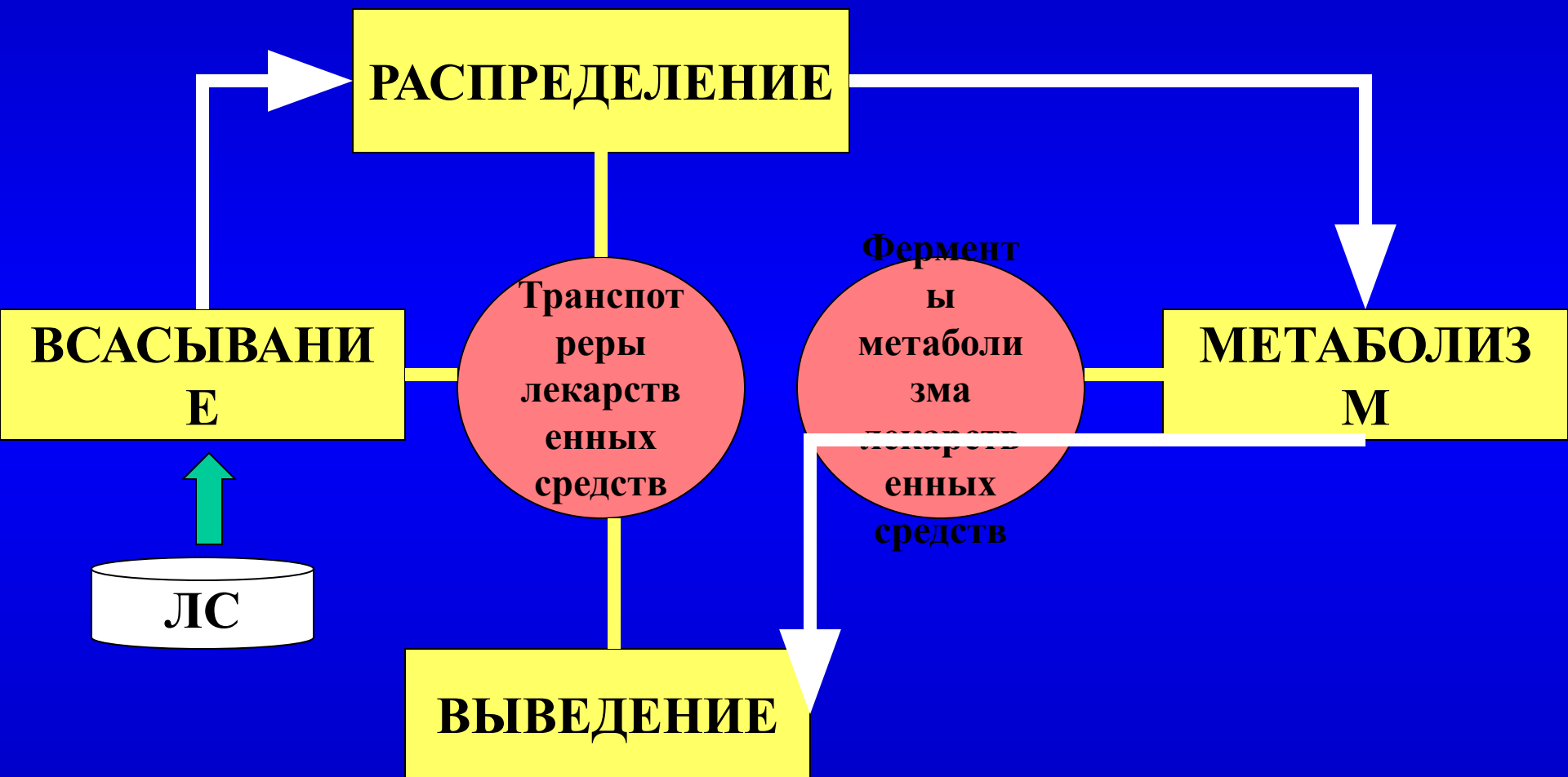


Фармакокинетическое взаимодействие

Фармакокинетическое взаимодействие



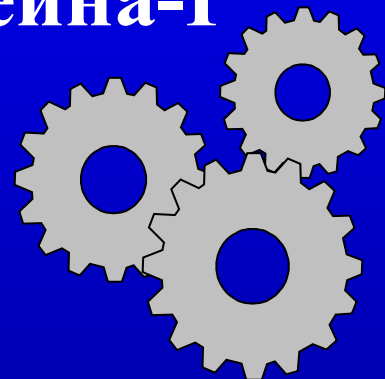
Точки приложения фармакокинетического взаимодействия



Фармакокинетическое
взаимодействие на уровне
всасывания

Механизмы фармакокинетического взаимодействия на уровне всасывания

- **Образование хелатных соединений**
- **Изменение рН желудочного содержимого**
- **Влияние на нормальную микрофлору кишечника**
- **Повреждение слизистой кишечника**
- **Изменение моторики ЖКТ**
- **Влияние на активность гликопротеина-Р**



Образование хелатных соединений

Препараты
железа

+

ТЕТРАЦИКЛИН
Ы

Образование
не всасывающихся
хелатных
соединений

Нарушение
всасывания
железа

Нарушение
всасывания
антибиотика



Изменение рН желудочного содержимого

БАРБИТУРАТЫ



ЗАЩЕЛАЧИВАНИЕ

**ИОНИЗИРОВАННЫЕ
БАРБИТУРАТЫ**

*Ингибиторы
протонового
насоса*

**Нарушение
всасывания**

*Блокаторы
H₂-гистаминовых
рецепторов*



**Снижение
снотворного и
противосудорожного действия**

Изменение моторики ЖКТ

**Слабительные ЛС
Эритромицин**

**Холинолитики
Наркотические
анальгетики
Нейролептики**

**Прокинетики
(метоклопрамид,
домпиридон)**

**Усиление моторики
кишечника**

**Угнетение
моторики
кишечника**

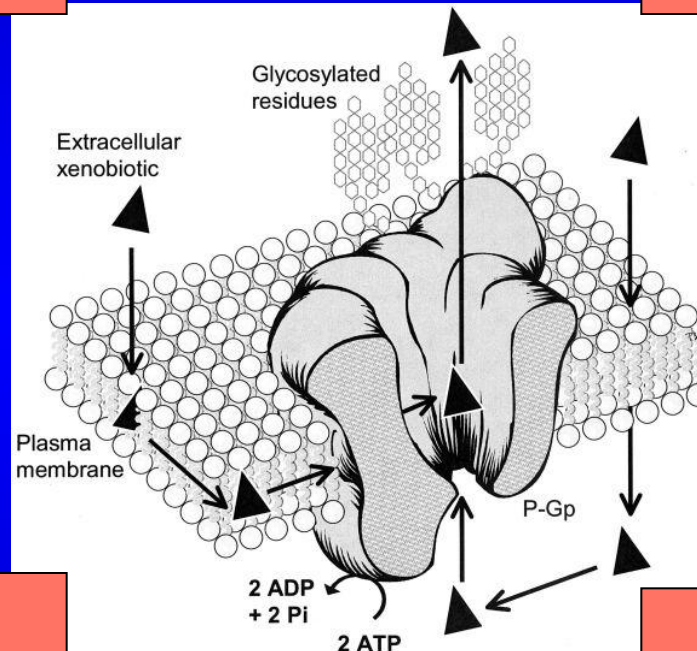
**Ускорение
опорожнения
желудка**

**ЛС «не успевают»
всасываться**

Усиление всасывания ЛС

ЭНТЕРОЦИТЫ

**ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ
ГИСТО-
ГЕМАТИЧЕСКИХ
БАРЬЕРОВ**



**ЭПИТЕЛИОЦИТЫ
ПРОКСИМАЛЬНЫХ
ПОЧЕЧНЫХ
КАНАЛЬЦЕВ**

ГЕПАТОЦИТЫ

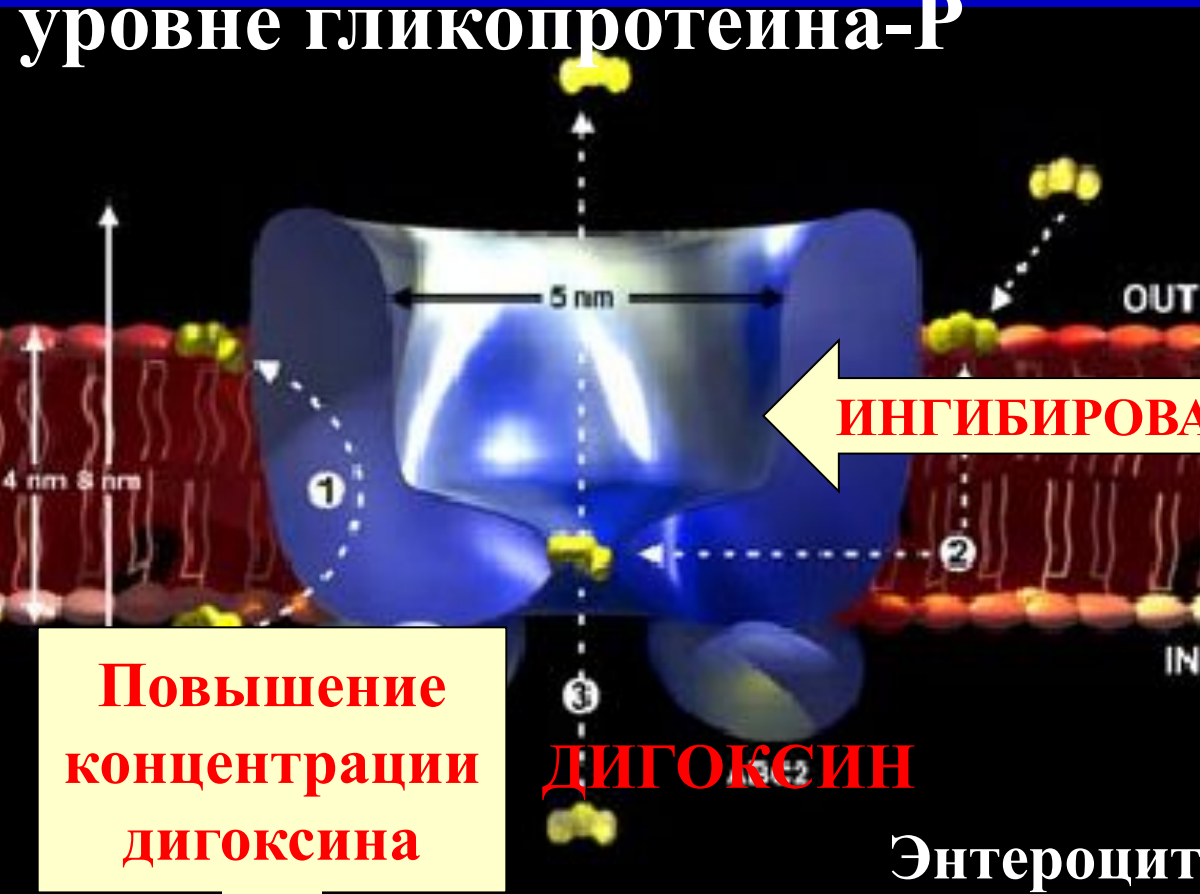
Субстраты гликопротеина-Р

- Дигоксин
- Пропафенон
- Дилтиазем
- Спиринолактон
- Цитостатики
- Аторвастатин
- Фексофенадин
- Ловастатин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Левофлоксацин
- Интраконазол
- Кетоконазол

Ингибиторы гликопротеина-Р

- Карведилол
- Амиодарон
- Хинидин
- Верапамил
- Спиринолактон
- Никардипин
- Пропафенон
- Аторвастатин
- Кларитромицин
- Эритромицин
- Кетоконазол
- Интраконазол
- Циклоспорин
- Флуоксетин
- Пароксетин
- Пентазоцин

Взаимодействие дигоксина с хинидином на уровне гликопротеина-P



ИНГИБИРОВАНИЕ

**ХИНИДИН
ВЕРАПАМИЛ
СПИРОНОЛАКТО
Н**

**Повышение
концентрации
дигоксина**

**Дигиталисная
интоксикация**

Индукторы гликопротеина-R

- Морфин
- Зверобой
продырявленный
- Рифампин
- Ретиноиды
- Дексаметазон

Фармакокинетическое
взаимодействие на уровне
метаболизма
(биотрансформации) ЛС

Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛС

ЛС-ИНДУКТОР

**Повышение
активности
СУР**

**Снижение
концентрации
ЛС**

**Недостаточная
эффективность
ЛС**

ЛС-ИНГИБИТОР

**Снижение
активности
СУР**

**Повышение
концентрации
ЛС-субстрата
СУР**

**НЛР
ЛС**

Характеристика СУРЗА4

- Локализуется в печени и кишечнике
- Участвует в метаболизме 34% известных ЛС в том числе:
 - Антагонисты кальция
 - Большинство бензодиазепинов
 - Статины
 - Циклоспорин
 - Антигистаминные ЛС

Ингибиторы CYP3A4

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

Индукторы CYP3A4

- Карбамазепин
- Рифампин
- Рифабутин
- Ритонавир
- Зверобой
продырявленный

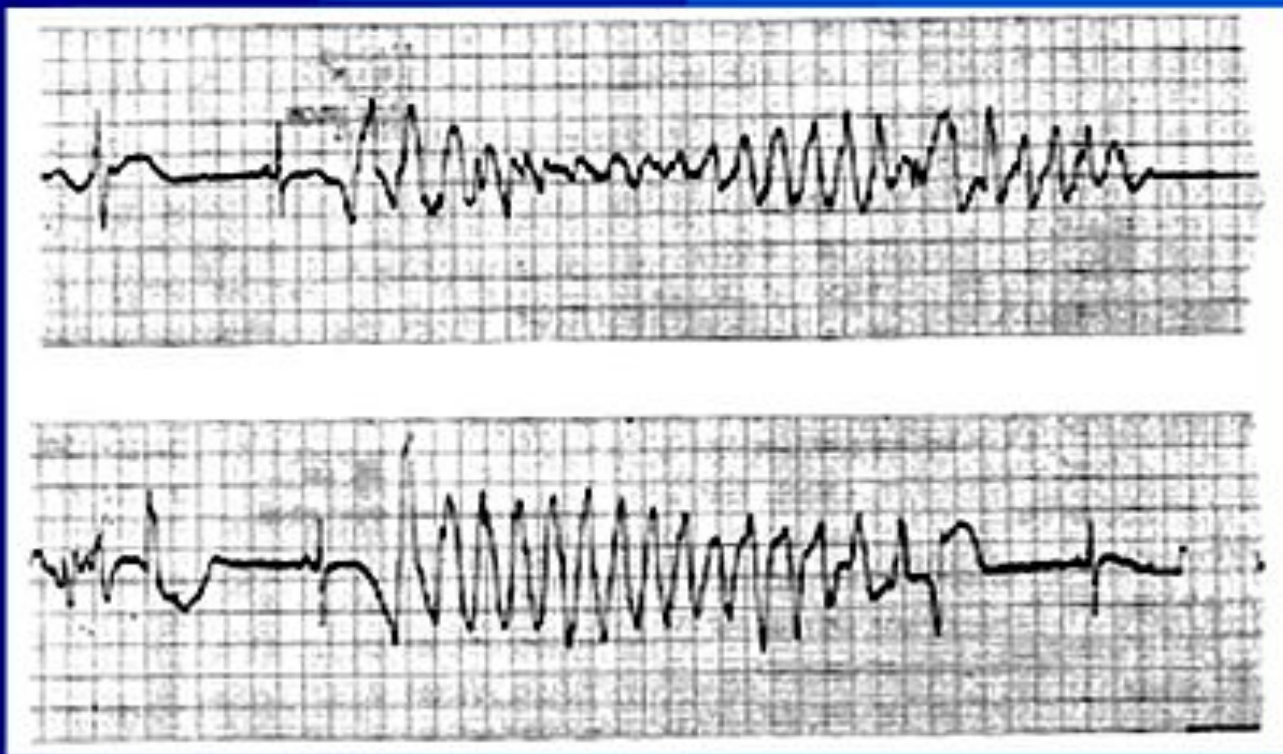
Клиническое наблюдение

- Женщина 39 лет, страдающая аллергическим ринитом и вагинальным кандидозом
- В течение 2-х недель принимала терфенадин 60 мг/сутки совместно с кетоконазолом 200 мг/сутки
- Обратилась с жалобами на периодически возникающие эпизоды потери сознания
- На ЭКГ зарегистрировано удлинение интервала QTc до 650 мс

Клиническое наблюдение

Research on Therapeutics™

Torsades de Pointes «пируэт»



Monahan EP et al. JAMA. 1990;264:2788-2790

Клиническое наблюдение

КЕТОКОНАЗОЛ- ИНГИБИТОР
CYP3A4

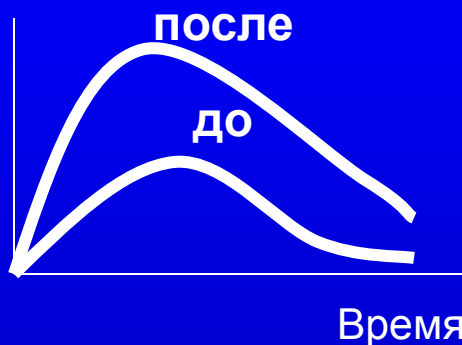
УГНЕТЕНИЕ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ
ТЕРФЕНАДИНА

ПОВЫШЕНИЕ
КОНЦЕНТРАЦИИ
ТЕРФЕНАДИНА В ПЛАЗМЕ

УДЛИНЕНИЕ
ИНТЕРВАЛА QT НА ЭКГ

АРИТМИЯ ПО ТИПУ
«ПИРУЭТ»

Концентрация



Нами были изучены
«временные»
характеристики
ингибирования и
индукции СУР

Динамика МEGX до, на фоне и
после приема флуконазола

Назначен
флуконазол

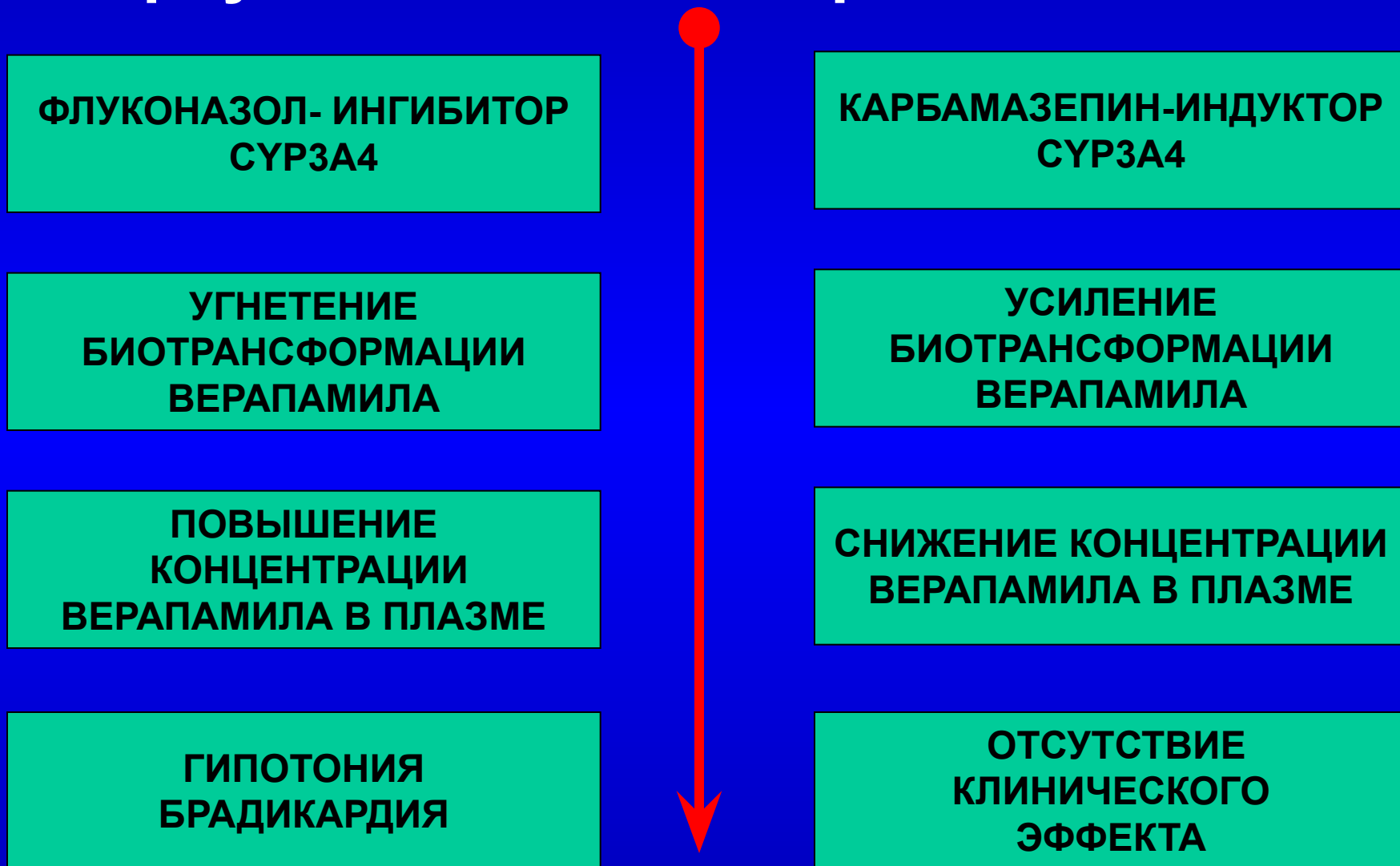


Назначен
Карбамазепина



Динамика МEGX до, на фоне и
после приема карбамазепина

Механизм взаимодействия верапамила с флуконазолом и с карбамазепином



Фармакокинетическое
взаимодействие на уровне
распределения

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС на уровне с связи с белками плазмы крови

Данный вид взаимодействия имеет клиническое значение в случаях, когда ЛС обладает следующими свойствами

Малый объем
распределения
менее 35 л

Связь с белками
плазмы
крови более чем
на 90%

9 л **ВАРФАРИН** 99%

35 л **ФЕНИТОИН** 90%

10 л **ТОЛБУТАМИД** 96%

Клиническое наблюдение

- Мужчина 65 лет, страдающий частой желудочковой экстрасистолией, принимающий в течение 2 месяцев хинидин (пролонгированная форма) 400 мг/сутки
- В связи с возникновением «функциональной» диареи больному назначен лоперамид (Имодиум) 8 мг/сутки
- Через сутки обратился с жалобами на сонливость, одышку, сухость во рту

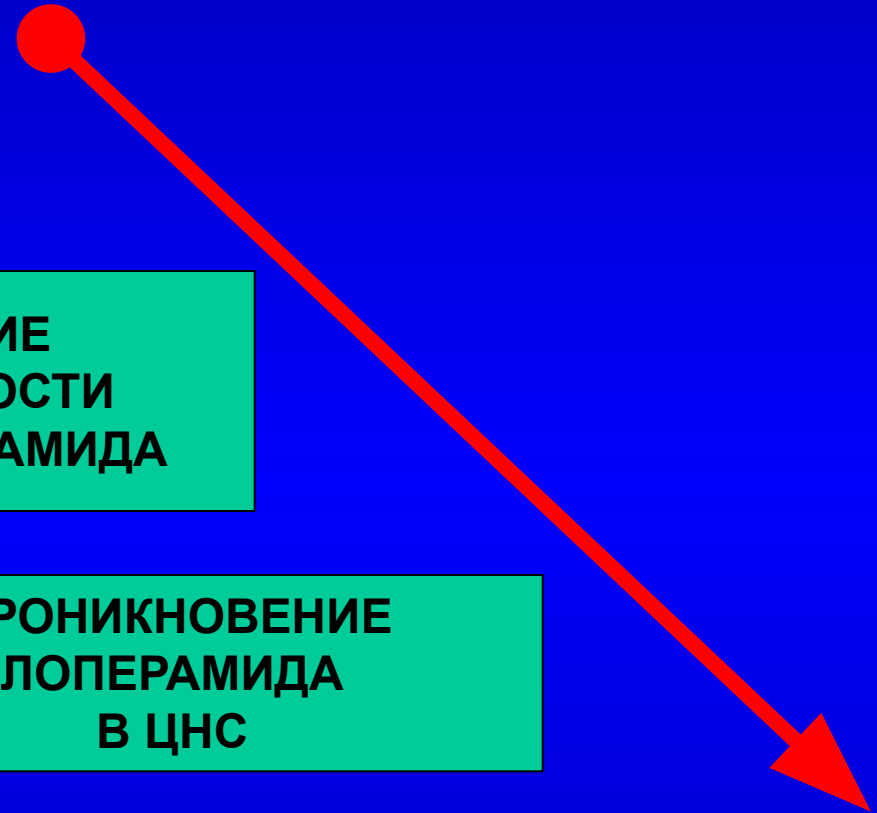
Клиническое наблюдение

**ХИНИДИН-
ИНГИБИТОР
ГЛИКОПРОТЕИНА-Р**

**ПОВЫШЕНИЕ
ПРОНИЦАЕМОСТИ
ГЭБ ДЛЯ ЛОПЕРАМИДА**

**ПРОНИКНОВЕНИЕ
ЛОПЕРАМИДА
В ЦНС**

**«МОРФИНОПОДОБНЫЕ»
ЭФФЕКТЫ**



Фармакокинетическое
взаимодействие на уровне
выведения

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС на уровне выведения

**КЛУБОЧКОВАЯ
ФИЛЬТРАЦИЯ
В ПОЧКАХ**

**КАНАЛЬЦЕВАЯ
РЕАБСОРБЦИЯ
В ПОЧКАХ**

**АКТИВНАЯ
СЕКРЕЦИЯ
В ПОЧКАХ
И ПЕЧЕНИ**

Лекарственные средства, канальцевая реабсорбция которых угнетается при изменениях рН мочи

Снижение рН

Амфетамин
Имипрамин
Кодеин
Морфин
Новокаин
Хинин
Хлорохин
Цефалоридин

Повышение рН

Амнокислоты
Барбитураты
Нилидиксовая кислота
Нитрофурантоин
Салицилаты
Сульфаниламиды
Фенилбутазон



Транспортеры лекарственных средств, участвующие в их секреции

ГЛИКОПРОТЕИН-P

•Почки

**ТРАНСПОРТЕРЫ
ОРГАНИЧЕСКИХ
АНИОНОВ
(OATP-C, OAT-1)**

•Печень
•Почки

**ТРАНСПОРТЕРЫ
ОРГАНИЧЕСКИХ
КАТИОНОВ
(OCT-1)**

•Почки

Фармакодинамическое взаимодействие

«Направления» фармакодинамического взаимодействия

СИНЕРГИЗМ

АНТАГОНИЗМ

- **Сенситизирующее действие**
- **Аддитивное действие**
- **Суммация**
- **Потенцирование**

Фармакодинамическое взаимодействие

ПРЯМОЕ

фармакодинамическое
взаимодействие

*Оба ЛС действуют
на один и тот же
биосубстрат
(рецепторы,
ионные каналы,
ферменты), системы
вторичных
посредников,
транспортные
медиаторные системы*

КОСВЕННОЕ

фармакодинамическое
взаимодействие

*Реализуется с
включением разных
биосубстратов.
Осуществляется на
уровне эффекторных
клеток, органов и
функциональных
систем*

Прямое фармакодинамическое взаимодействие

Взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней

Взаимодействие на уровне систем вторичных посредников

Взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем

Применение добутамина при передозировке β -блокаторов

Комбинация сальбутамола с эуфиллином приводит к усилению бронхолитического го эффекта

Комбинация ингибитора МАО с флуоксетином приводит к «серотониновому» синдрому

Косвенное фармакодинамическое взаимодействие

**Взаимодействие
на уровне
эффекторных
клеток**

**Взаимодействие
на уровне систем
эффекторных
органов**

**Взаимодействие
на уровне
эффекторных
функциональных
систем**

*Применение
верапамила для
устранения
тахикардии,
вызванной
сальбутамолом*

*Усиление
гематотоксично-
сти при
комбинации
левомицетина
и анальгина*

*Усиление
гипотензивного
действия при
комбинации
ингибитора АПФ
и диуретика*

Взаимодействие
лекарственных средств с
пищей, лекарственными
растениями, табаком и
алкоголем

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне всасывания (1)

Влияние пищи на всасывания ЛС

увеличение	замедление	снижение
Амитриптилин, пропранолол, гидралазин, гризеофульвин, гидрохлортиазид, дифенин, карбамазепин, этил бискумацетат, диазепам, спиронолактон, фурадонин, фуразолидон, хлорохин	Дигоксин, диклофенак, препараты калия, ацетаминофен (парацетамол), сульфаниламиды, фенобарбитал, фуросемид, хинидин, циметидин	Ампициллин, антипирин, дигоксин, доксциклин, ибупрофен, изониазид, ацетилсалициловая кислота, канамицин, леводопа, хлорамфеникол, линкомицин, метацikliна

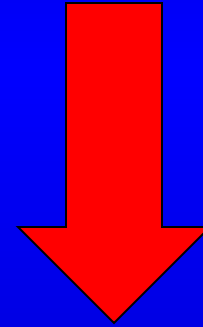


Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне всасывания (2)

Продукты, повышающие секрецию соляной кислоты в желудке +



Полусинтетические пенициллины



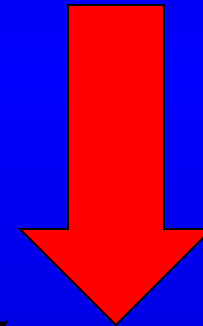
Разрушение полусинтетических пенициллинов в кислой среде

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне всасывания (3)

Продукты, богатые кальцием

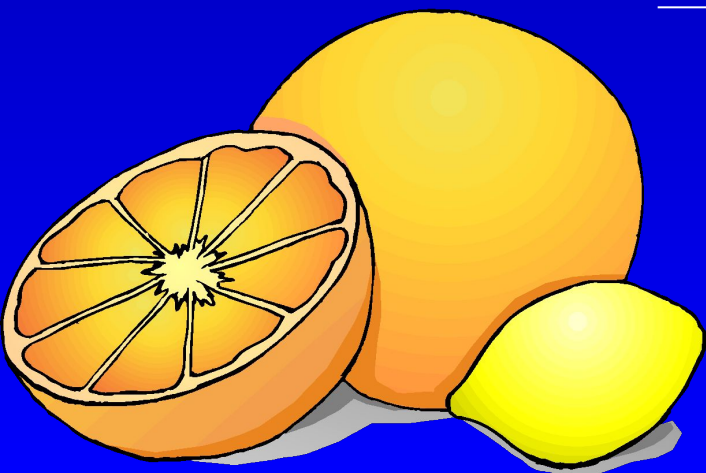


Тетрациклины
фторхинолоны



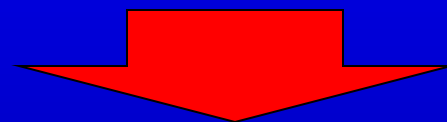
Образование
не
всасывающихся
и
комплексных
соединений

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне метаболизма (2)



Сок грейпфрута является мощным ингибитором CYP3A4, что приводит к увеличению биодоступности:

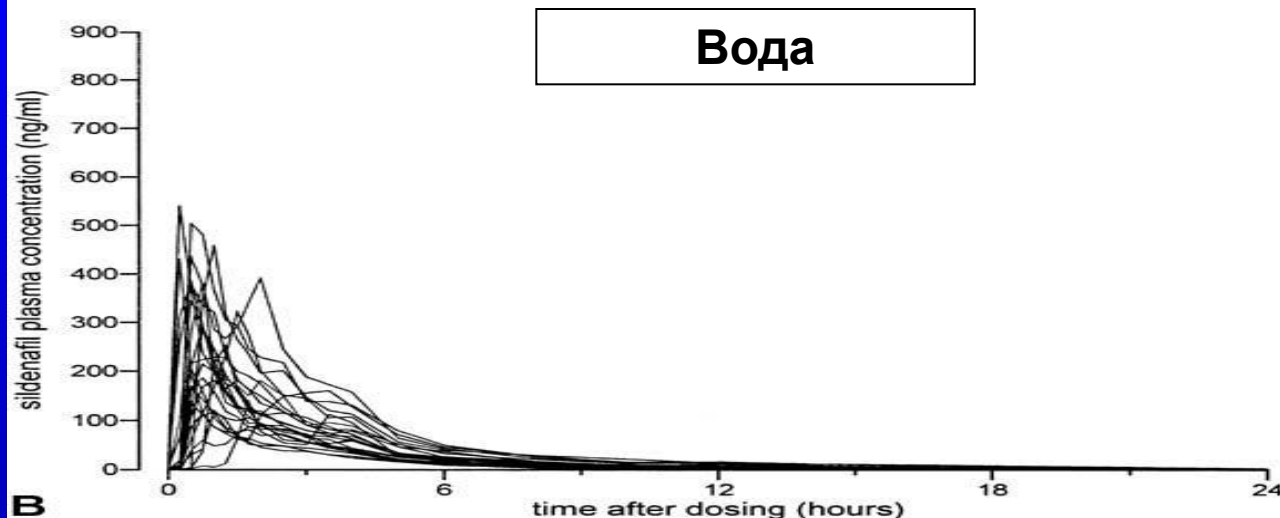
- Нифедипина на 100%
- Циклоспорина на 62%
- Мидозалама на 52%
- Цизаприда на 52%
- Триазалама на 42% и др.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ



Сок грейпфрута повышает концентрацию силденафила (Виагры) в крови



Механизм взаимодействия силденафила (Виагры) с грейпфрутовым соком

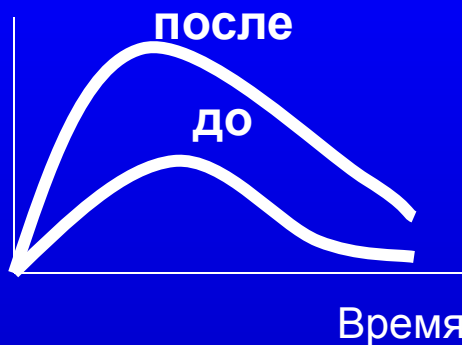
СОК ГРЕЙПФРУТА-
ИНГИБИТОР СУРЗА4

УГНЕТЕНИЕ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ
СИЛДЕНАФИЛА

ПОВЫШЕНИЕ
КОНЦЕНТРАЦИИ
СИЛДЕНАФИЛА В ПЛАЗМЕ

ГИПОТОНΙΑ

Концентрация

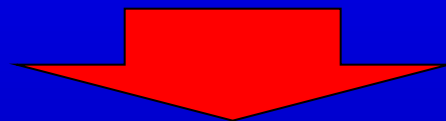


Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне метаболизма (1)



Зверобой является мощным индуктором СУР3А4, что приводит к снижению концентрации:

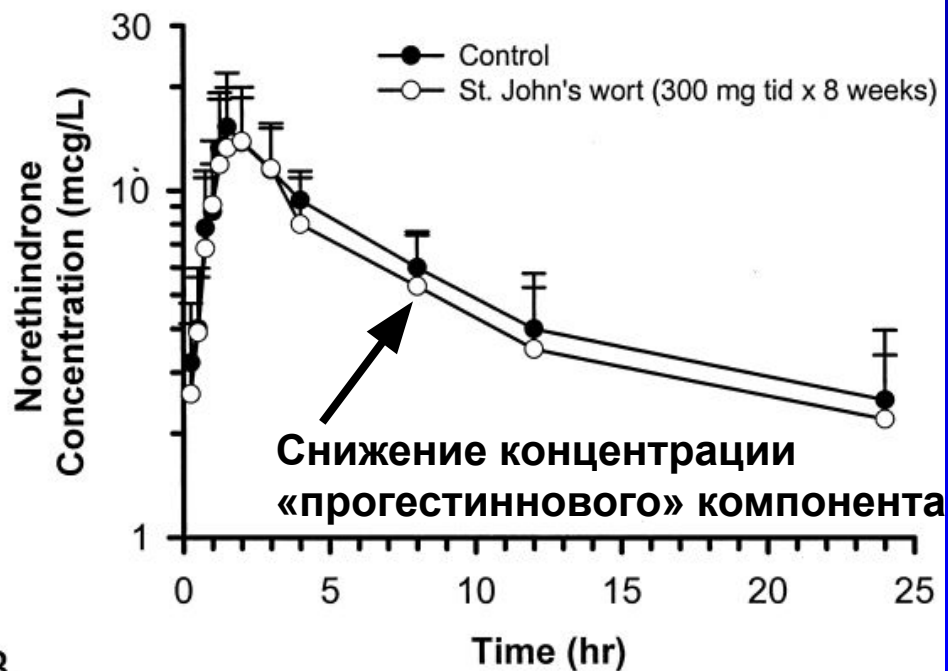
- **Оральных контрацептивов**
- **Циклоспорина**
- **Симвастатина**
- **Мидазолама и др.**



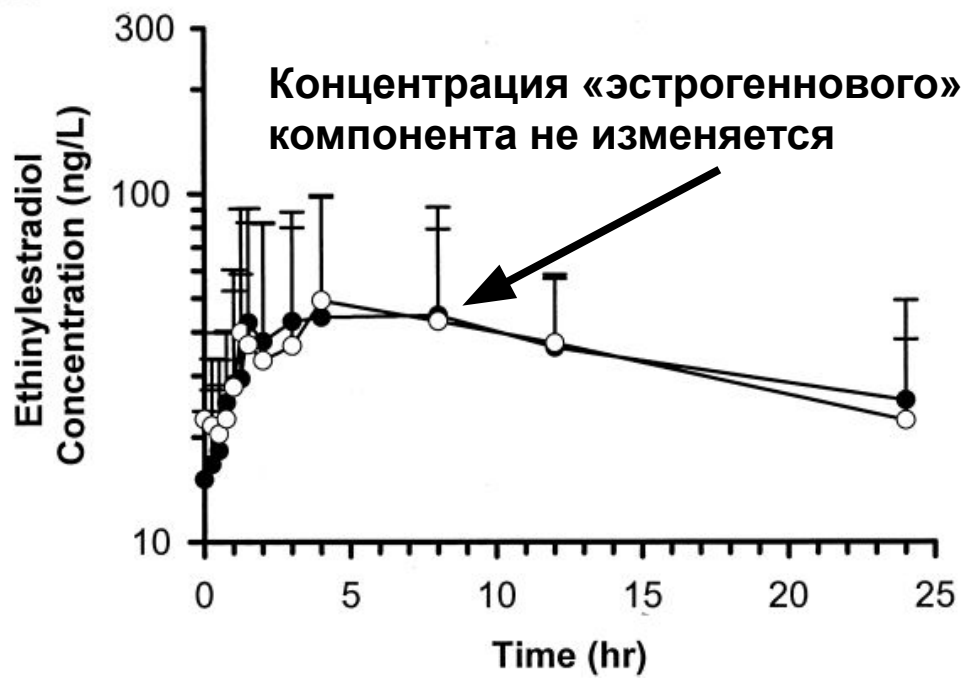
СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ



A.



B.



**Зверобой снижает
концентрацию
«прогестинного» компонента
оральных контрацептивов**



Механизм взаимодействия оральных контрацептивов со зверобоем

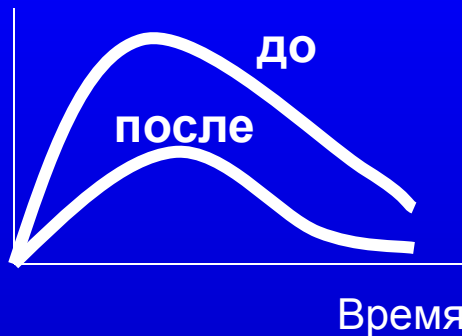
**ЗВЕРБОЙ
ИНДУКТОР CYP3A4**

**УСИЛЕНИЕ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ
«ПРОГЕСТИНОВОГО»
КОМПОНЕНТА**

**СНИЖЕНИЕ
КОНЦЕНТРАЦИИ
«ПРОГЕСТИНОВОГО»
КОМПОНЕНТА
В ПЛАЗМЕ**

**ОТСУТСТВИЕ
КОНТРАЦЕПТИВНОГО
ЭФФЕКТА**

Концентрация



Время

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищей

«Сырный синдром»: повышение АД, ЧСС, аритмии

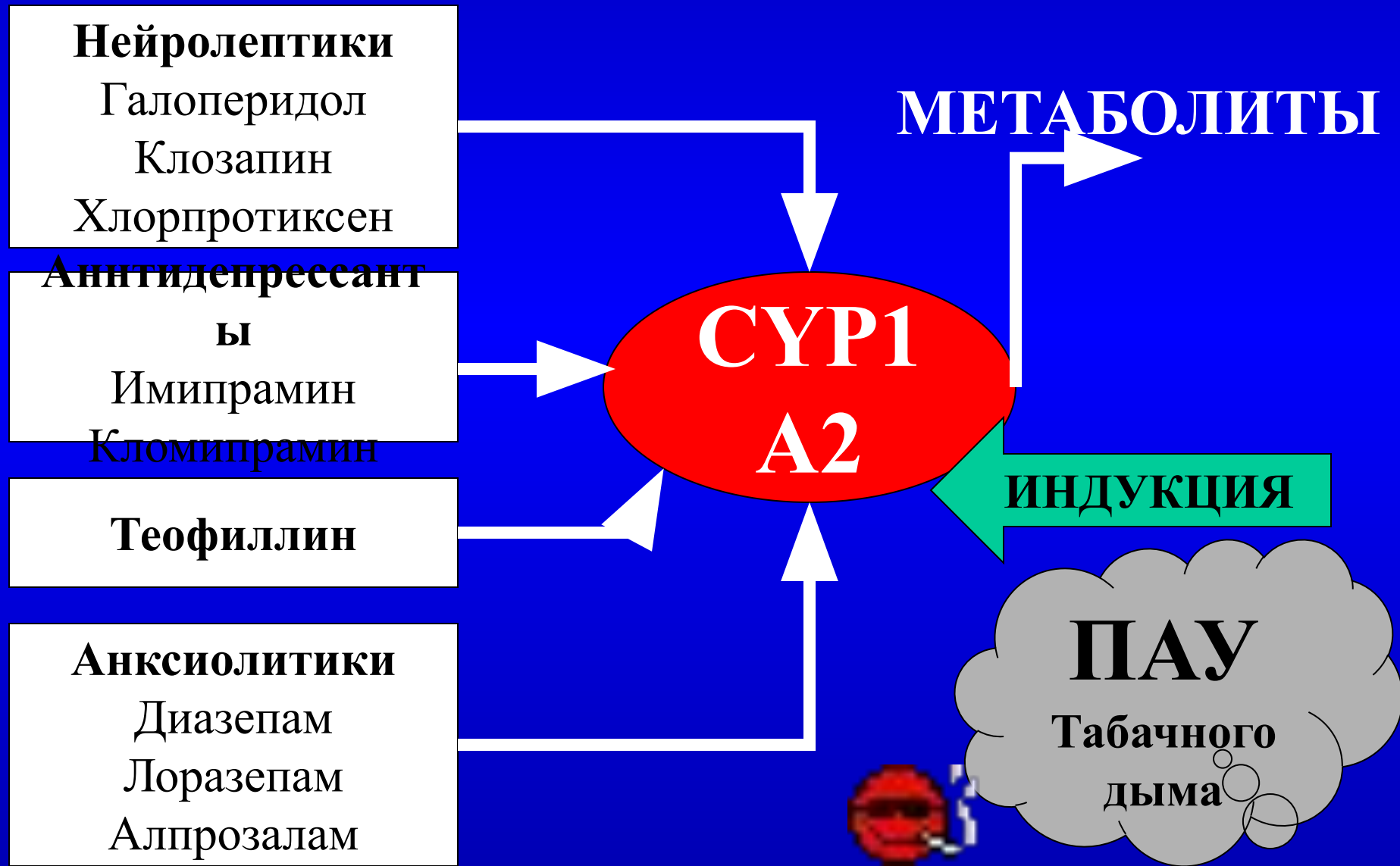


Антидепрессанты
ингибиторы MAO
(Моклобемид)

ТИРАМИН



Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с табаком



Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с табаком

НИКОТИН

**Высвобождение
адреналина в
мозговом слое
надпочечников**



**Высвобождение
норадреналина в
в симпатических
ганглиях**

**Устранение гипотензивного действия
β-адреноблокаторов**

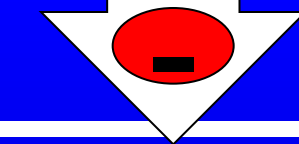
Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с алкоголем (1) «АНТАБУСОПОДОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ» ЛС



Метронидазол
Хлорамфеникол
Фуразолидон
Цефалоспорины
Клотримазол

ЭТАНОЛ

АЦЕТ-
АЛЬДЕГИД



УКСУСНА
Я
КИСЛОТА

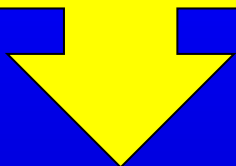
Ацетальдегид-
дегидрогеназа

«Синдром
ацетальдегида»

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с алкоголем (2) ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛС

АЛКОГОЛЬ

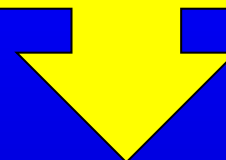
Однократное
применение
в больших дозах



**Ингибирование
всех изоферментов
цитохрома P-450**



Длительное
применение
в небольших дозах



Индукция CYP2E1

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с алкоголем (1)

АЛКОГОЛЬ

+

**Нейролептики
Антидепрессанты
Транквилизаторы
Наркотические
анальгетики**

**Угнетающие
действие на
ЦНС вплоть до
остановки
дыхания**



Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с алкоголем (2)

АЛКОГОЛЬ

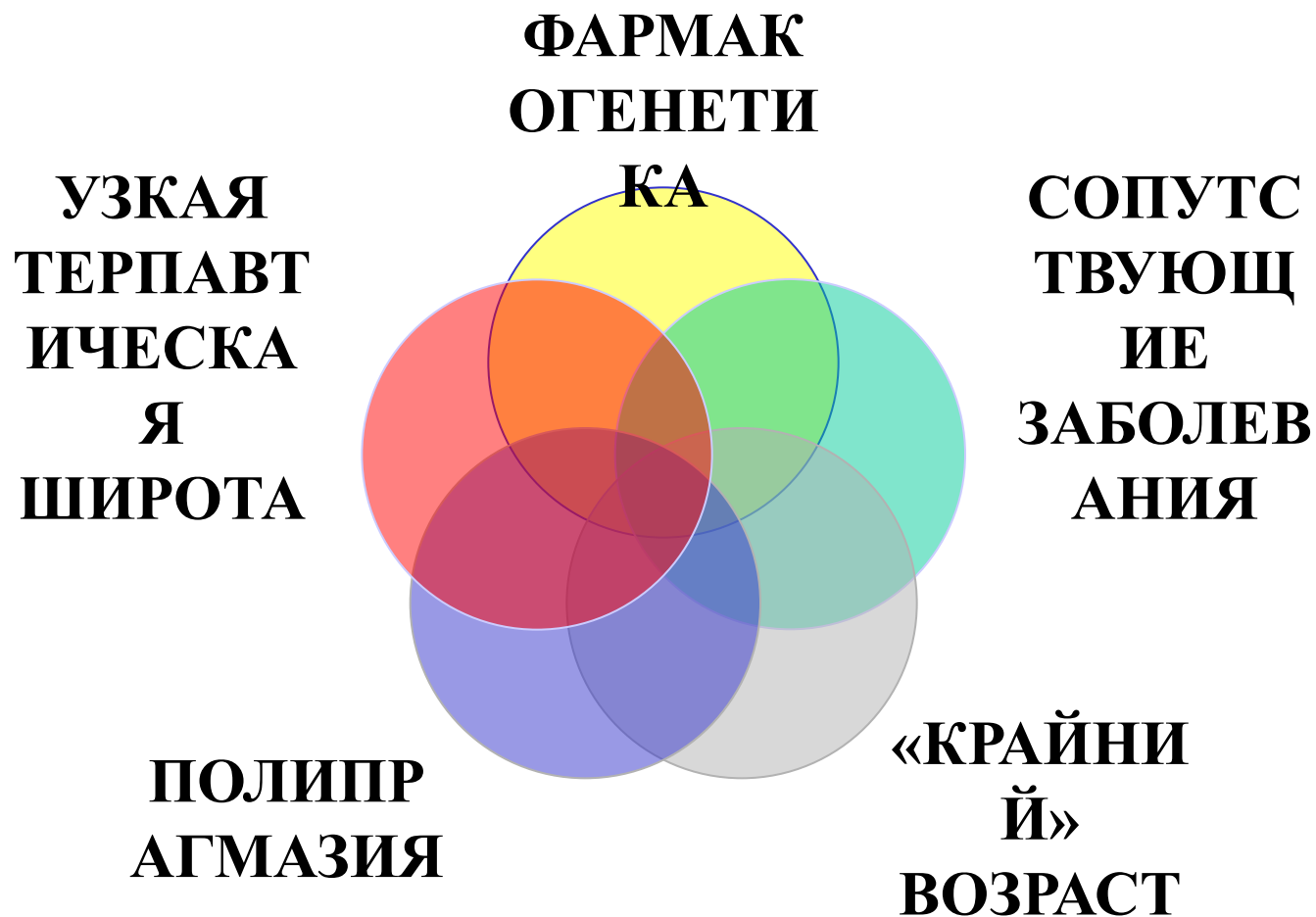
+

КЛОФЕЛИН

**Коллапс
Амнезия
Летальный исход**



Факторы риска взаимодействия ЛС



Таким образом, знание основных механизмов взаимодействия ЛС, учет факторов риска с учетом взаимодействий ЛС, а также четко отлаженная система информирования о клинически значимых взаимодействиях ЛС позволяют повысить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

