

# 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***

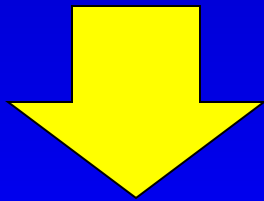
# Комбинации лекарственных средств

**РАЦИОНАЛЬНЫЕ  
КОМБИНАЦИИ**

**НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ  
КОМБИНАЦИИ**

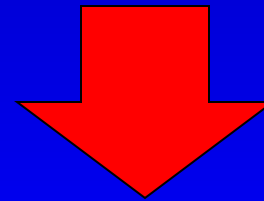
**ПОТЕНЦИАЛЬНО  
ОПАСНЫЕ  
КОМБИНАЦИИ**

# Рациональные комбинации лекарственных средств



**ПОВЫШЕНИЕ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ**

*Комбинация  
 $\beta_2$ -адреномиметика  
сальбутамола с  
эуофиллином  
приводит к усилению  
бронхолитического  
эффекта*



**ПОВЫШЕНИЕ  
БЕЗОПАСНОСТИ**

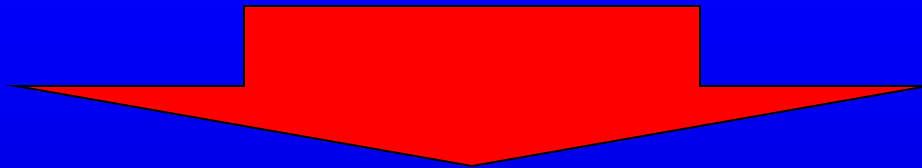
*Комбинация  
ацетилсалициловой  
кислоты с  
омепразолом  
снижает  
риск возникновения  
язвы желудка*

# Нерациональные комбинации лекарственных средств

**Ингибиторы  
АПФ**

**+**

**Аспирин**

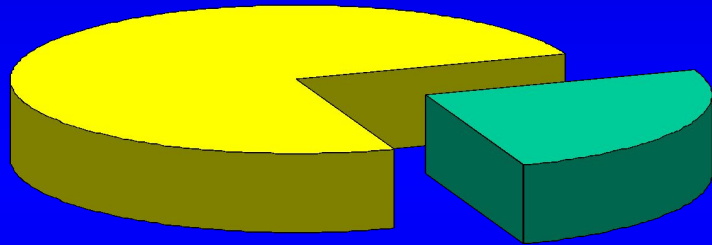


**Снижение гипотензивного эффекта у больных АГ**

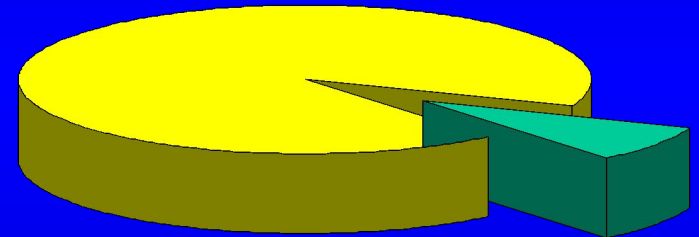
**Повышение частоты госпитализаций по поводу  
декомпенсации у больных ХСН**

# 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

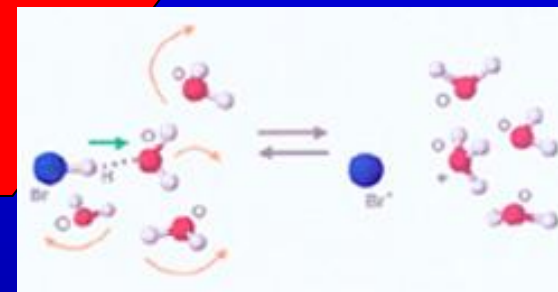
# Фармацевтическое взаимодействие (1)

Витамин В<sub>12</sub>

+

Аскорбиновая  
кислота

Разрушение  
ионами  
кобальта  
аскорбиновой  
КИСЛОТЫ



# Фармацевтическое взаимодействие (2)

Гепарин

+

Гентамицин

Образование  
осадка

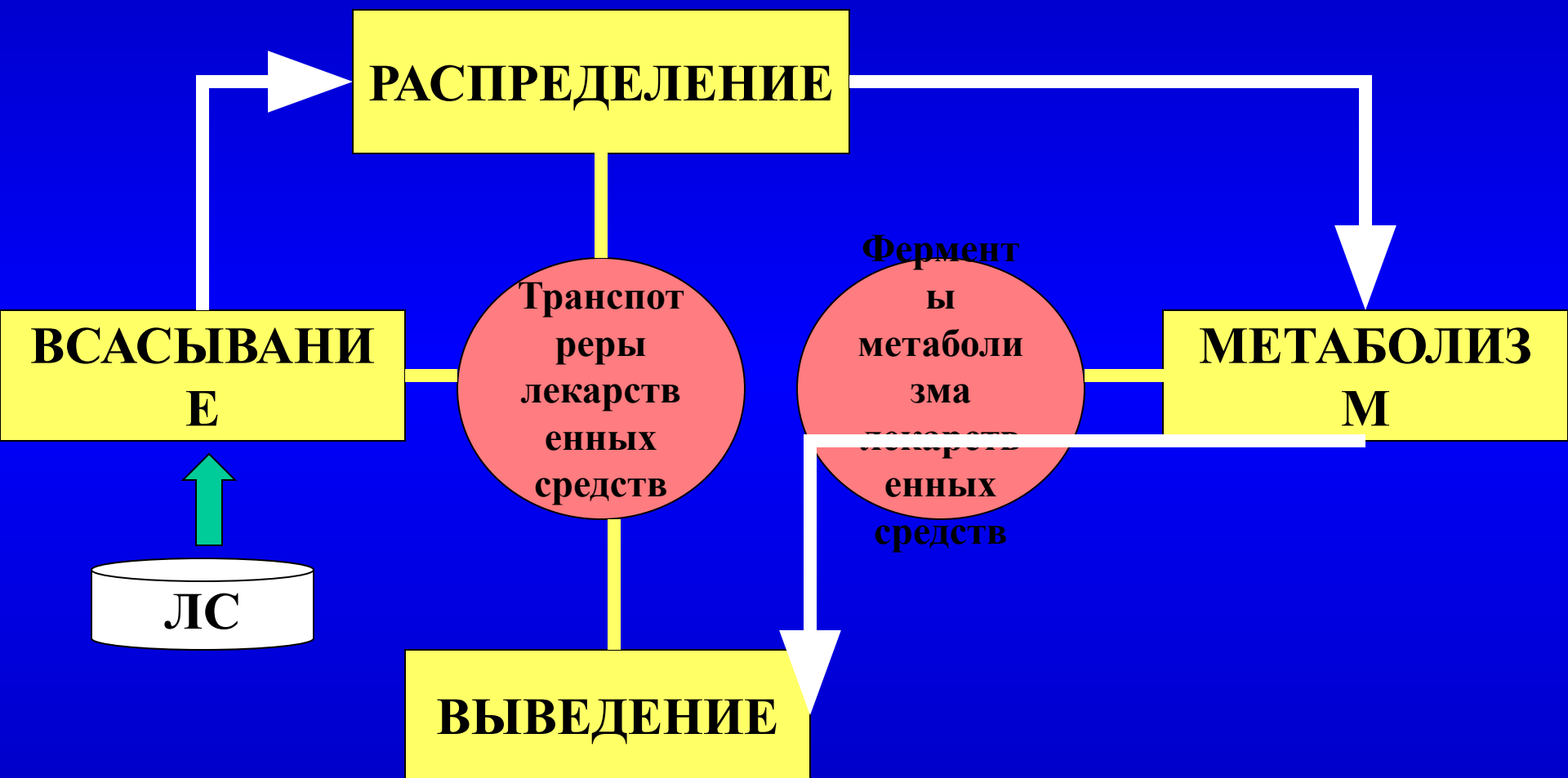


# Фармакокинетическое взаимодействие

# 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  
H<sub>2</sub>-гистаминовых  
рецепторов*



**Снижение  
снотворного и  
противосудорожного действия**

# Изменение моторики ЖКТ

**Слабительные ЛС  
Эритромицин**

**Холинолитики  
Наркотические  
анальгетики  
Нейролептики**

**Прокинетики  
(метоклопрамид,  
домперидон)**

**Усиление моторики  
кишечника**

**Угнетение  
моторики  
кишечника**

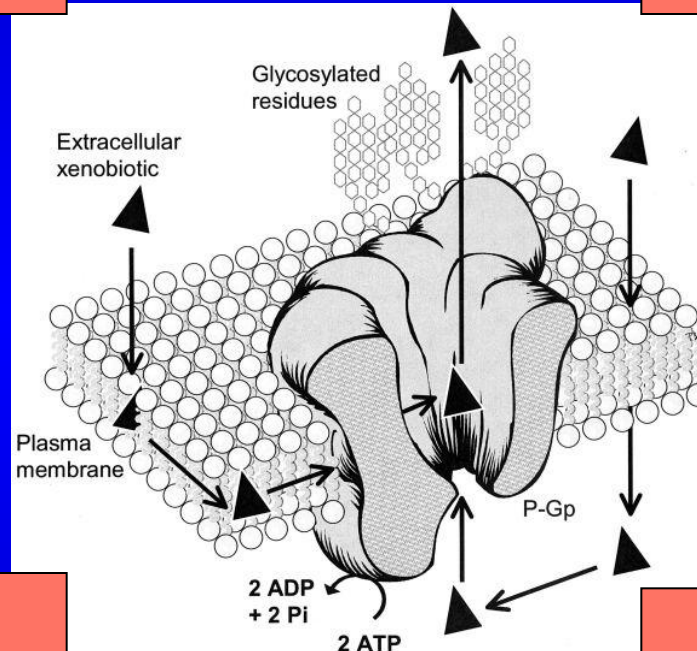
**Ускорение  
опорожнения  
желудка**

**ЛС «не успевают»  
всасываться**

**Усиление всасывания ЛС**

**ЭНТЕРОЦИТЫ**

**ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ  
ГИСТО-  
ГЕМАТИЧЕСКИХ  
БАРЬЕРОВ**



**ЭПИТЕЛИОЦИТЫ  
ПРОКСИМАЛЬНЫХ  
ПОЧЕЧНЫХ  
КАНАЛЬЦЕВ**

**ГЕПАТОЦИТЫ**

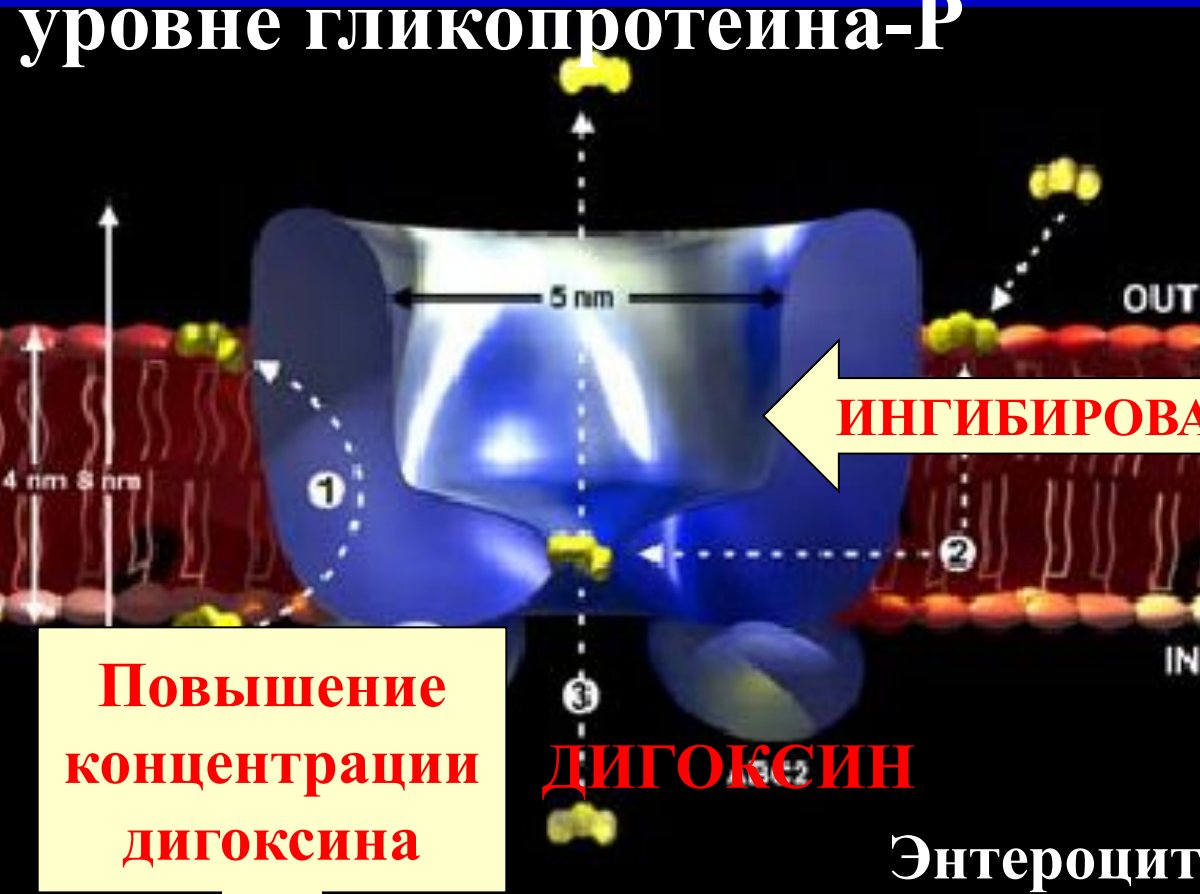
# Субстраты гликопротеина-Р

- 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



ХИНИДИН  
ВЕРАПАМИЛ  
СПИРОНОЛАКТО  
Н

Повышение  
концентрации  
дигоксина

Дигиталисная  
интоксикация

# Индукторы гликопротеина-Р

- 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

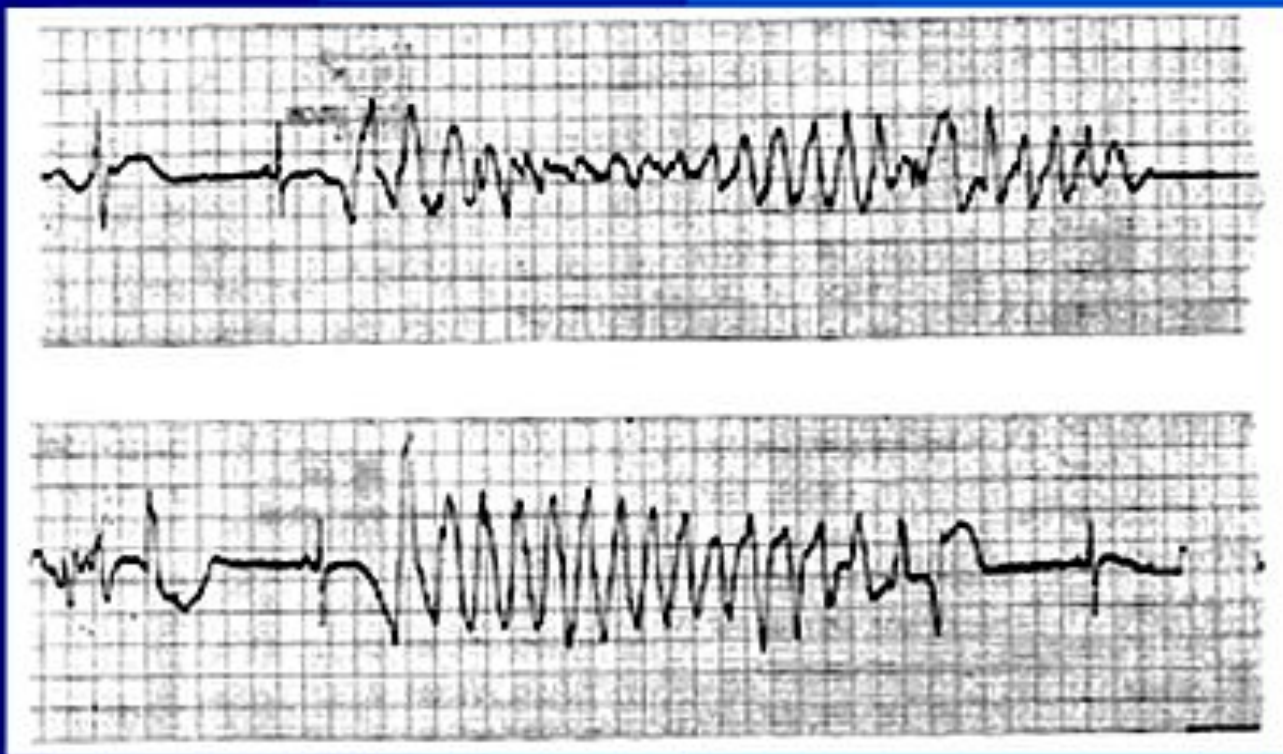
# Клиническое наблюдение

- 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

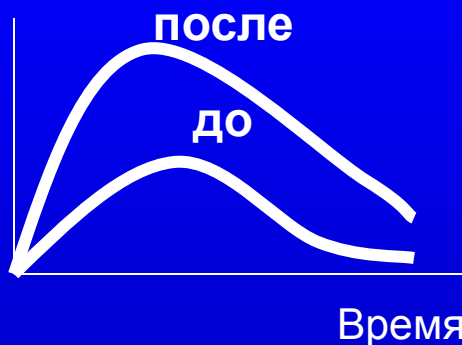
УГНЕТЕНИЕ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ  
ТЕРФЕНАДИНА

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

**ФЛУКОНАЗОЛ- ИНГИБИТОР  
CYP3A4**

**УГНЕТЕНИЕ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ  
ВЕРАПАМИЛА**

**ПОВЫШЕНИЕ  
КОНЦЕНТРАЦИИ  
ВЕРАПАМИЛА В ПЛАЗМЕ**

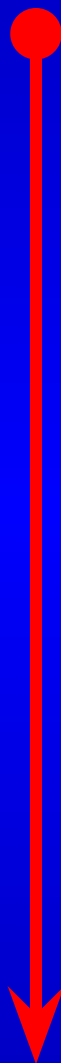
**ГИПОТОНΙΑ  
БРАДИКАРДИЯ**

**КАРБАМАЗЕПИН-ИНДУКТОР  
CYP3A4**

**УСИЛЕНИЕ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ  
ВЕРАПАМИЛА**

**СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ  
ВЕРАПАМИЛА В ПЛАЗМЕ**

**ОТСУТСТВИЕ  
КЛИНИЧЕСКОГО  
ЭФФЕКТА**



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

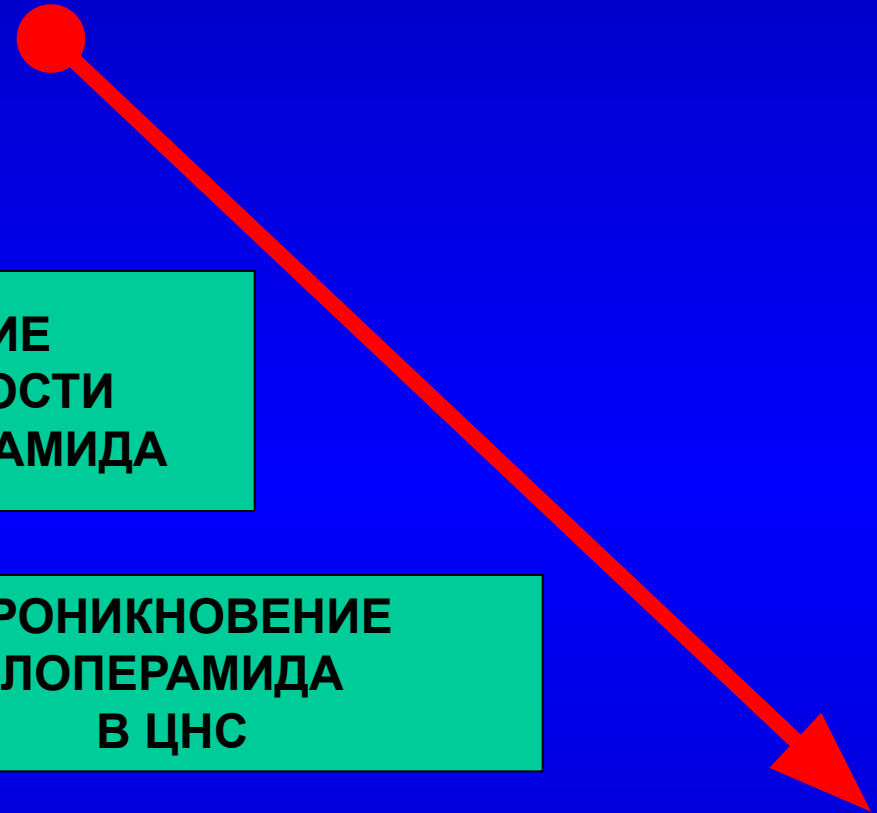
# Клиническое наблюдение

**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  $\beta$ -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
<p>Амитриптилин, пропранолол, гидралазин, гризеофульвин, гидрохлортиазид, дифенин, карбамазепин, этил бискумацетат, диазепам, спиронолактон, фурадонин, фуразолидон, хлорохин</p>	<p>Дигоксин, диклофенак, препараты калия, ацетаминофен (парацетамол), сульфаниламиды, фенобарбитал, фуросемид, хинидин, циметидин</p>	<p>Ампициллин, антипирин, дигоксин, доксциклин, ибупрофен, изониазид, ацетилсалициловая кислота, канамицин, леводопа, хлорамфеникол, линкомицин, метацikliна</p>



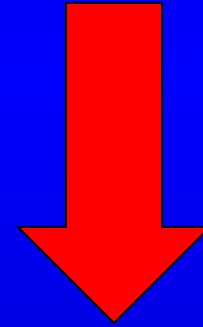


# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне всасывания (2)

Продукты, повышающие секрецию соляной кислоты в желудке +



Полусинтетические пенициллины



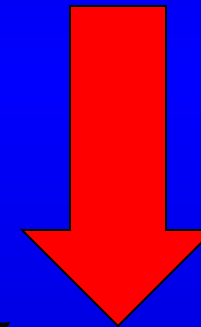
Разрушение полусинтетических пенициллинов в кислой среде

# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне всасывания (3)

Продукты, богатые кальцием

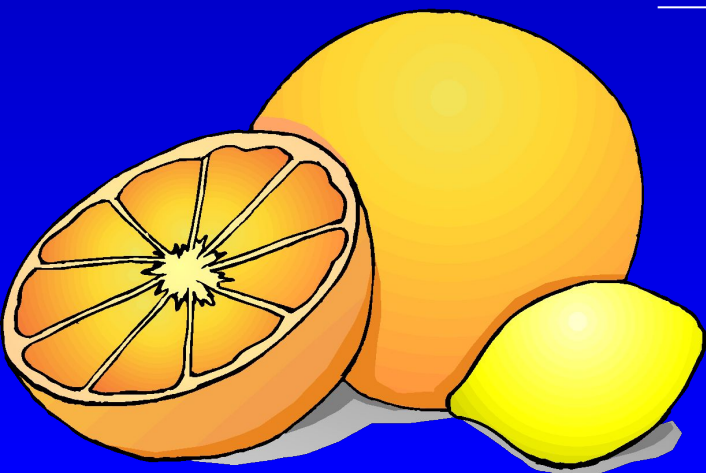


Тетрациклины  
фторхинолоны



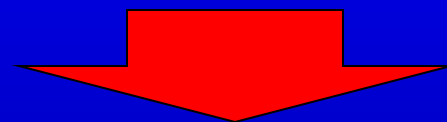
Образование  
не  
всасывающихся  
я  
комплексных  
соединений

# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне метаболизма (2)



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

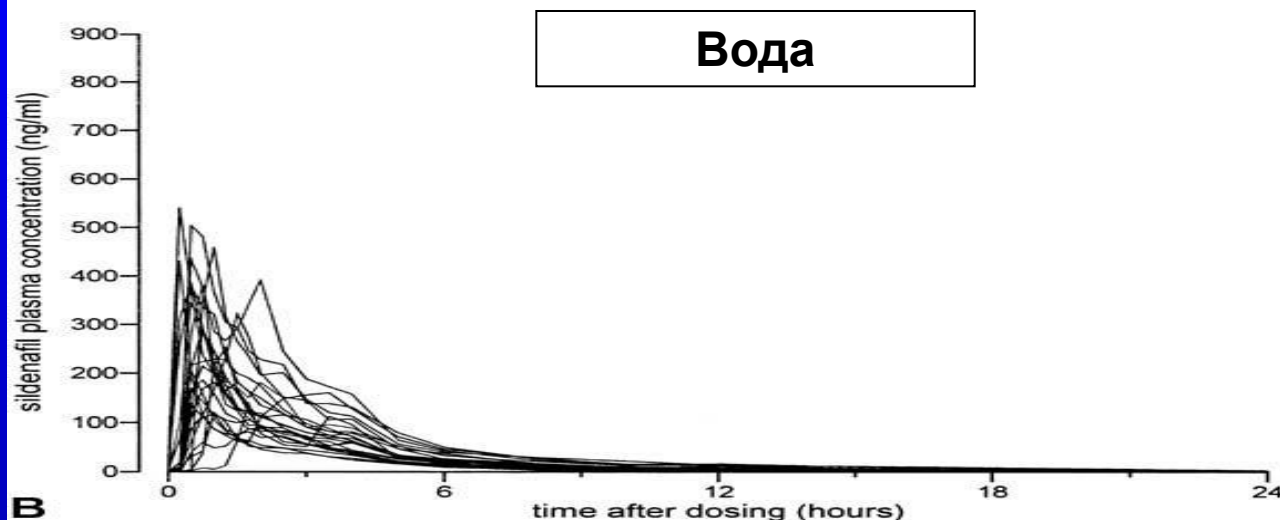
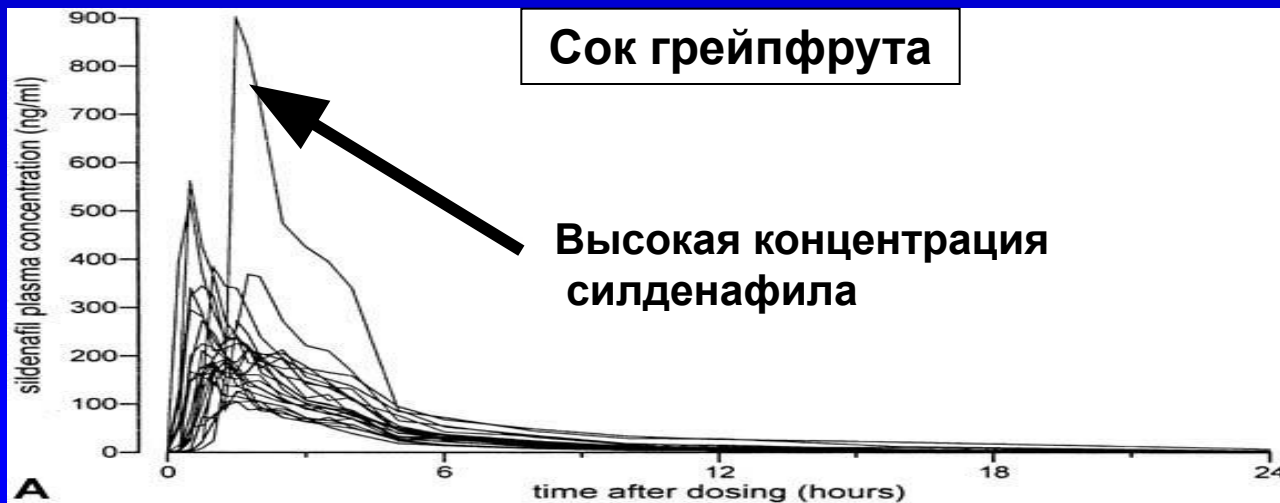
- Нифедипина на 100%
- Циклоспорина на 62%
- Мидозалама на 52%
- Цизаприда на 52%
- Триазалама на 42% и др.



**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**



# Сок грейпфрута повышает концентрацию силденафила (Виагры) в крови



# Механизм взаимодействия силденафила (Виагры) с грейпфрутовым соком

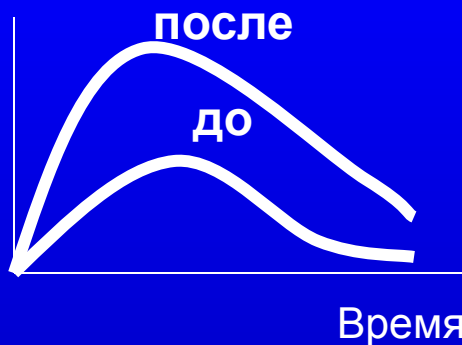
**СОК ГРЕЙПФРУТА-  
ИНГИБИТОР СУРЗА4**

**УГНЕТЕНИЕ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ  
СИЛДЕНАФИЛА**

**ПОВЫШЕНИЕ  
КОНЦЕНТРАЦИИ  
СИЛДЕНАФИЛА В ПЛАЗМЕ**

**ГИПОТОНΙΑ**

Концентрация



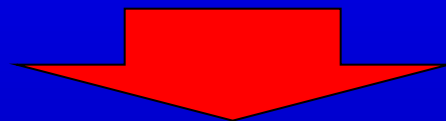
# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне метаболизма (1)

---



Зверобой является мощным индуктором CYP3A4, что приводит к снижению концентрации:

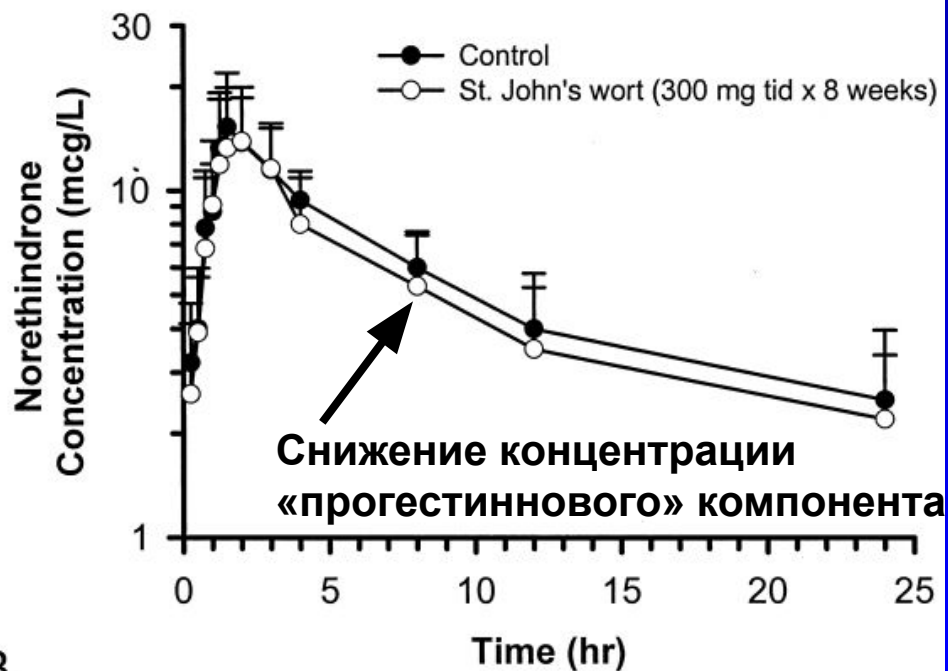
- Оральных контрацептивов
- Циклоспорина
- Симвастатина
- Мидазолама и др.



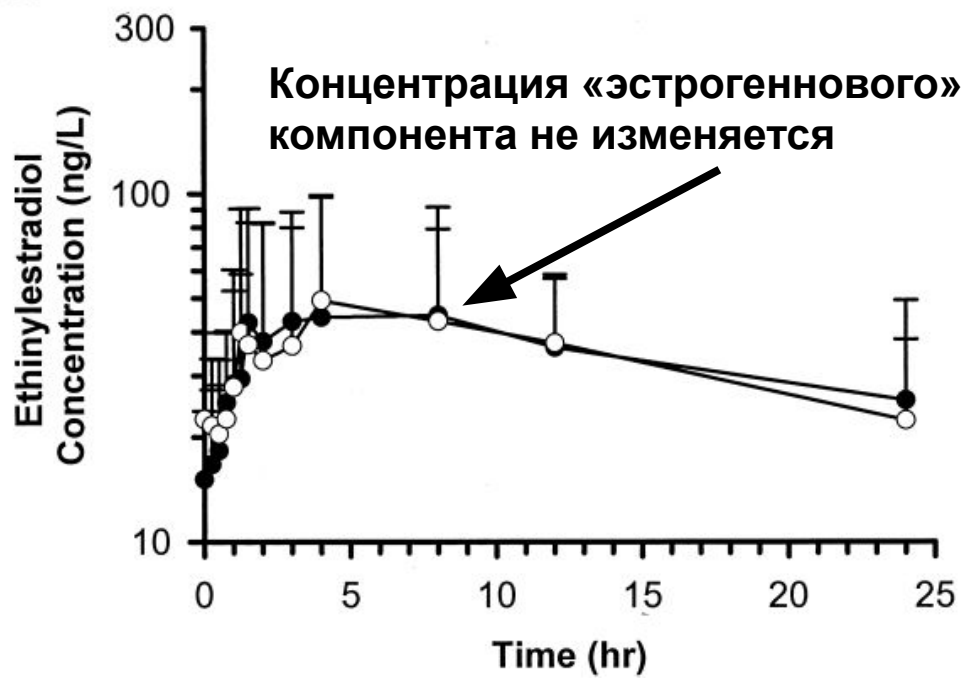
**СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ**



A.



B.



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



# Механизм взаимодействия оральных контрацептивов со зверобоем

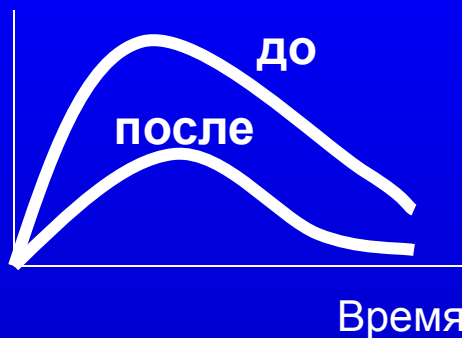
**ЗВЕРБОЙ  
ИНДУКТОР CYP3A4**

**УСИЛЕНИЕ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ  
«ПРОГЕСТИНОВОГО»  
КОМПОНЕНТА**

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

**ОТСУТСТВИЕ  
КОНТРАЦЕПТИВНОГО  
ЭФФЕКТА**

Концентрация





# Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищей

«Сырный синдром»: повышение АД, ЧСС, аритмии

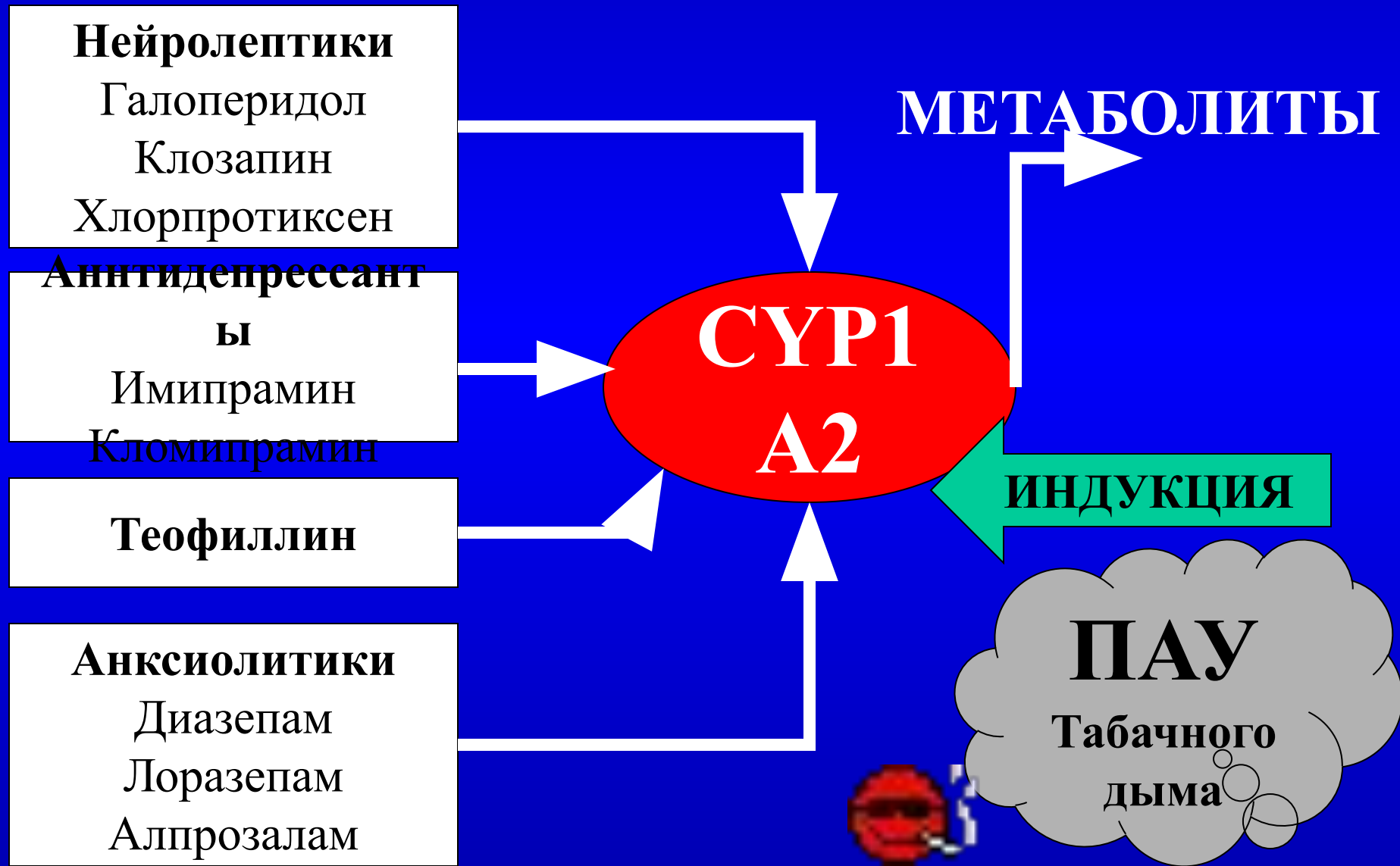


Антидепрессанты  
ингибиторы MAO  
(Моклобемид)

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**

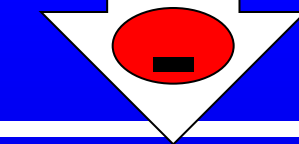
# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с алкоголем (1) «АНТАБУСОПОДОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ» ЛС



Метронидазол  
Хлорамфеникол  
Фуразолидон  
Цефалоспорины  
Клотримазол

ЭТАНОЛ

АЦЕТ-  
АЛЬДЕГИД



УКСУСНА  
Я  
КИСЛОТА

Ацетальдегид-  
дегидрогеназа

«Синдром  
ацетальдегида»

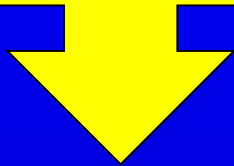
# Фармакокинетическое взаимодействие

## ЛС с алкоголем (2)

### ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛС

#### АЛКОГОЛЬ

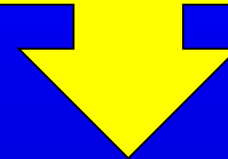
Однократное  
применение  
в больших дозах



**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**

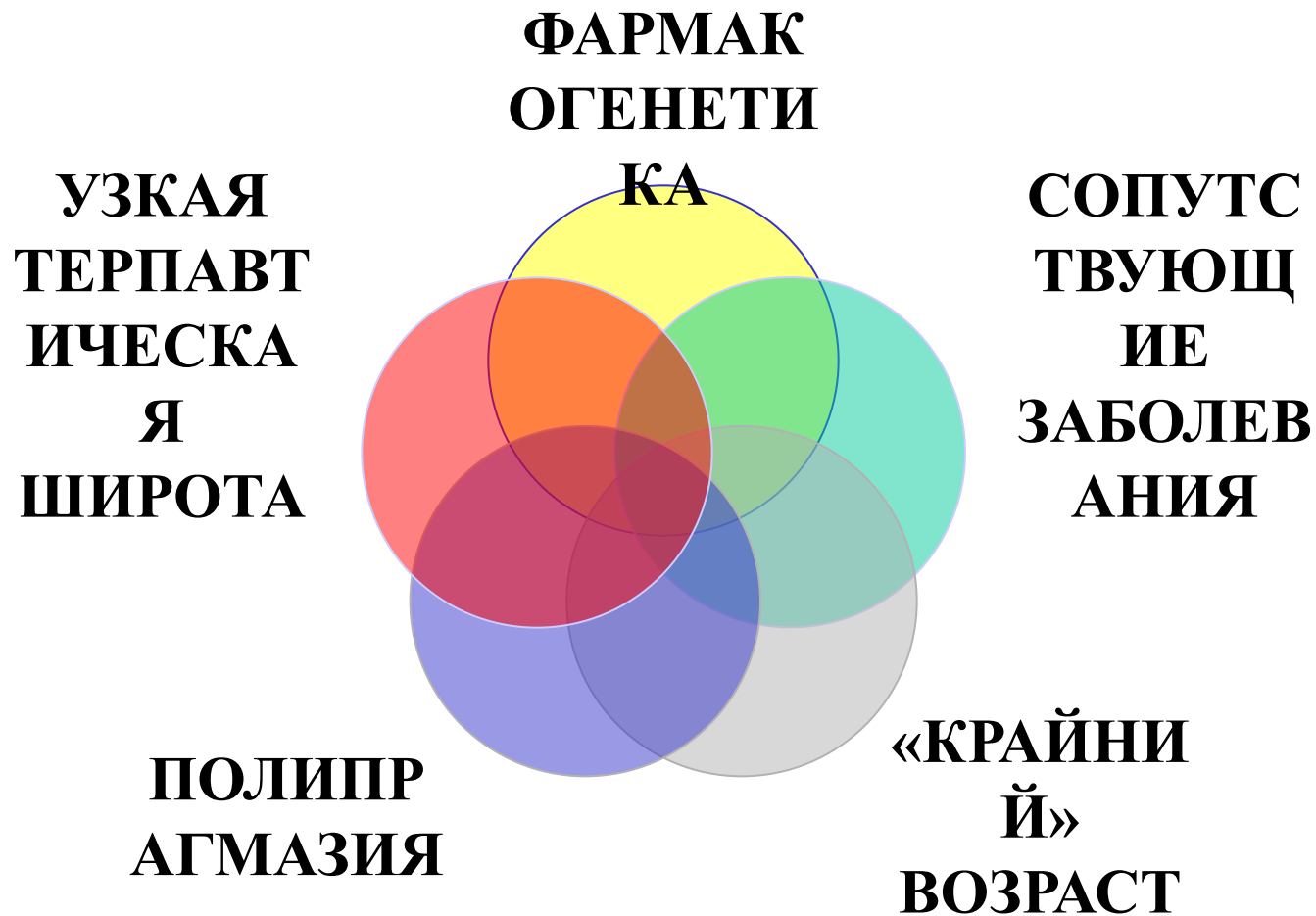
**+**

**КЛОФЕЛИН**

**Коллапс  
Амнезия  
Летальный исход**



# Факторы риска взаимодействия ЛС





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

