




проф. Лазарева Наталья Борисовна

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ




Народ жаждет лекарств

Гален



# Комбинации лекарственных средств

- Рациональные
  - Нерациональные
  - Потенциально опасные
- 



# Рациональные комбинации ЛС

## Повышение эффективности

- Комбинация  $\beta$ -лактамов с аминогликозидами при проведении эмпирической антибактериальной терапии

## Повышение безопасности

- Комбинация диклофенака с омепрозолом снижает потенциальный риск язвообразования



# Нерациональные комбинации ЛС

- Ингибиторы АПФ+аспирин
  - Фторхинолоны+аминогликозиды
- 

# Потенциально опасные комбинации ЛС

- 25% всех комбинаций ЛС, назначаемых врачами потенциально опасны;
- При назначении подобных комбинаций в 8% случаев развиваются НЛР;
- 80 тыс. пациентов погибают по причине взаимодействия ЛС

*Durance u Brater et al. 2001*

# Виды взаимодействия ЛС

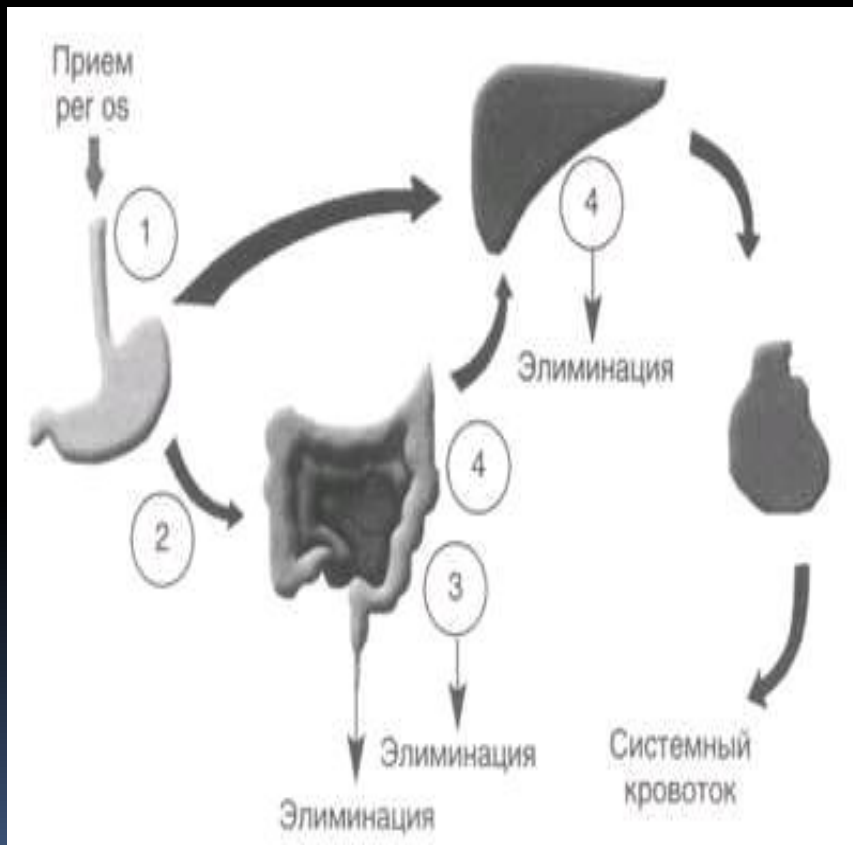
- Фармацевтическое (физико-химические свойства)
- Фармакокинетическое (концентрация)
- Фармакодинамическое (эффекты на уровне мишеней)

# Фармацевтическое взаимодействие

- Витамин В<sub>12</sub> + Витамин С  
ионы кобальта разрушают витамин С
- Гепарин + Гентамицин  
образование нерастворимых солей



# Фармакокинетическое взаимодействие



- Нарушение всасывания
- Изменение уровня связи с белками
- Нарушение элиминации
- Изменения в метаболизме ЛС

# Нарушение всасывания

- Пища в большинстве случаев изменяет скорость, но не объем абсорбции
- Индинавир быстро абсорбируется натощак. Прием богатой жирами пищи снижает AUC и C<sub>max</sub> ~80%.
- Саквинавир при назначении одновременно с жирной пищей AUC увеличивается ~ на 570%

# Нарушение всасывания

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

# Образование хелатных соединений

- Тетрациклины и хинолоны образуют соединения с сульфатом железа, ( $\text{Fe}^{+2}$ ), антацидами ( $\text{Al}^{+3}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ), пищевыми продуктами ( $\text{Ca}^{+2}$ )
- Для устранения этого эффекта следует обеспечить 2-часовой интервал между приемом ЛС и пищи

# Изменение pH желудка

- Интраканазол всасывается только при кислом pH
- Одновременное назначение омепразола блокирует всасывание интраканазола

# Изменение моторики ЖКТ

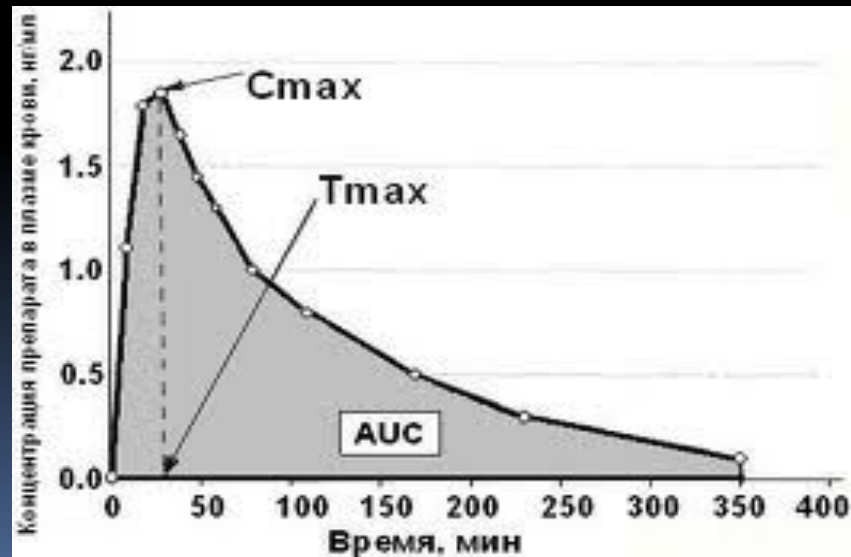
## Слабительные лекарственные средства

- Усиление моторики: ЛС не успевают всосаться

## Холинолитики

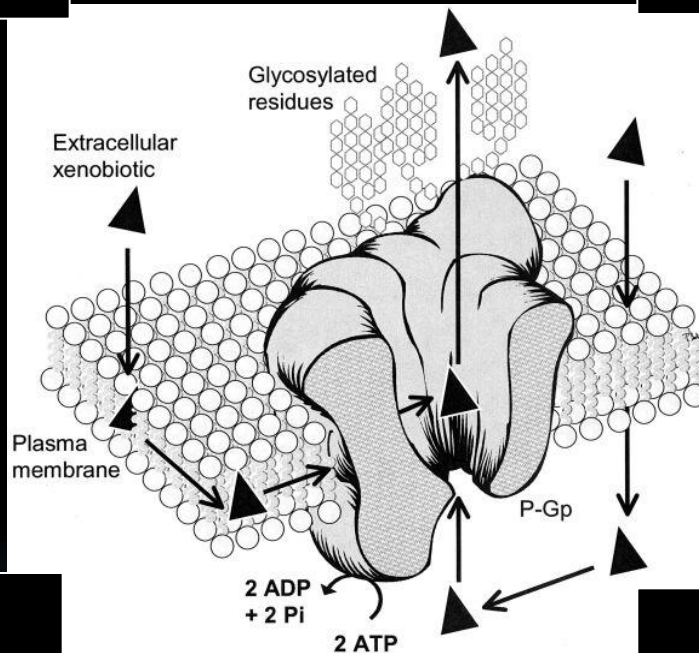
## Наркотические анальгетики

- Угнетение моторики: Усиление всасывания



ЭНТЕРОЦИТЫ

ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ  
ГИСТО-  
ГЕМАТИЧЕСКИХ  
БАРЬЕРОВ



ЭПИТЕЛИОЦИТЫ  
ПРОКСИМАЛЬНЫХ  
ПОЧЕЧНЫХ  
КАНАЛЬЦЕВ

ГЕПАТОЦИТЫ

# Субстраты гликопротеина -Р

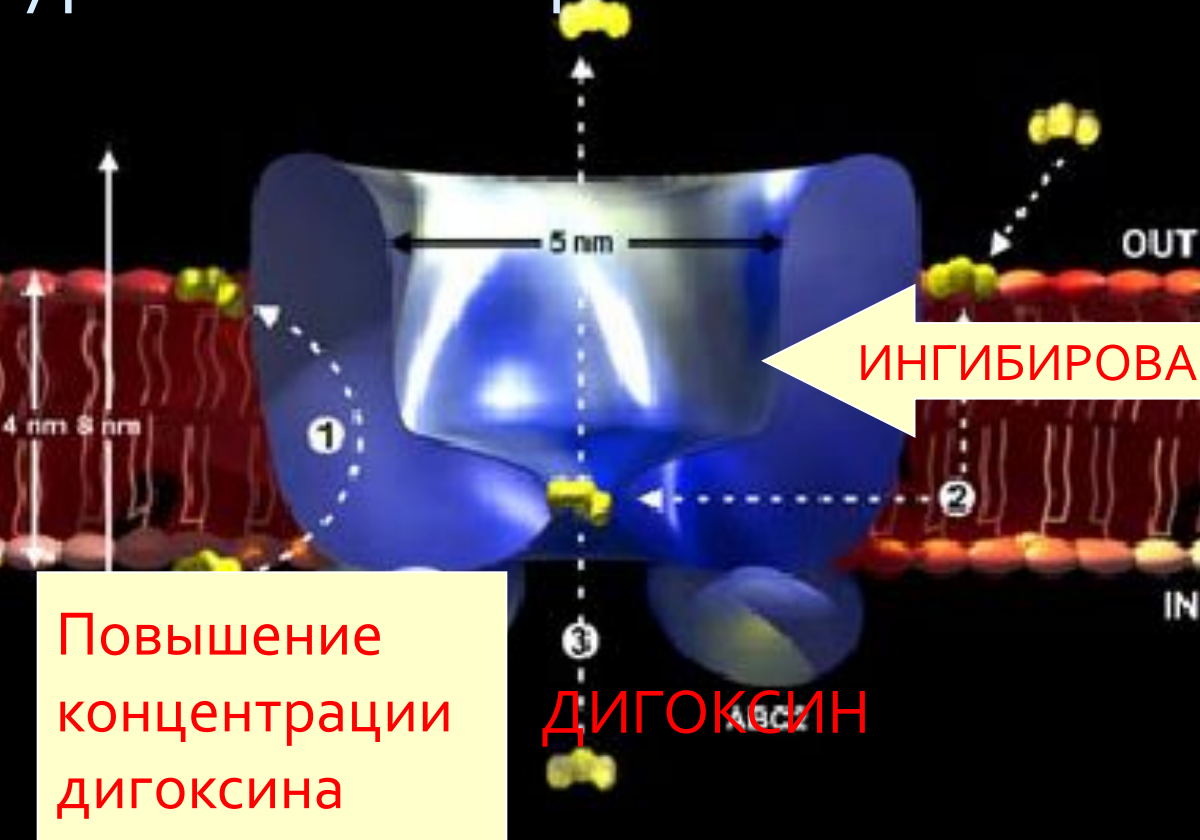
- Дигоксин
- Пропафенон
- Дилтиазем
- Спиринолактон
- Цитостатики
- Аторвастатин
- Фексофенадин
- Ловастатин
- Эритромицин
- Кларитромицин
- Левофлоксацин
- Интраконазол
- Кетоконазол



# 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  
СПИРОНОЛАКТОН

Повышение  
концентрации  
дигоксина

ДИГОКСИН

Дигиталисная  
интоксикация

# Индукторы гликопротеина-Р

- Морфин
- Зверобой продырявленный
- Рифампин
- Ретиноиды
- Дексаметазон

# Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛС



# Характеристика CYP3A4

- Участвует в метаболизме 34<sup>0</sup>% 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

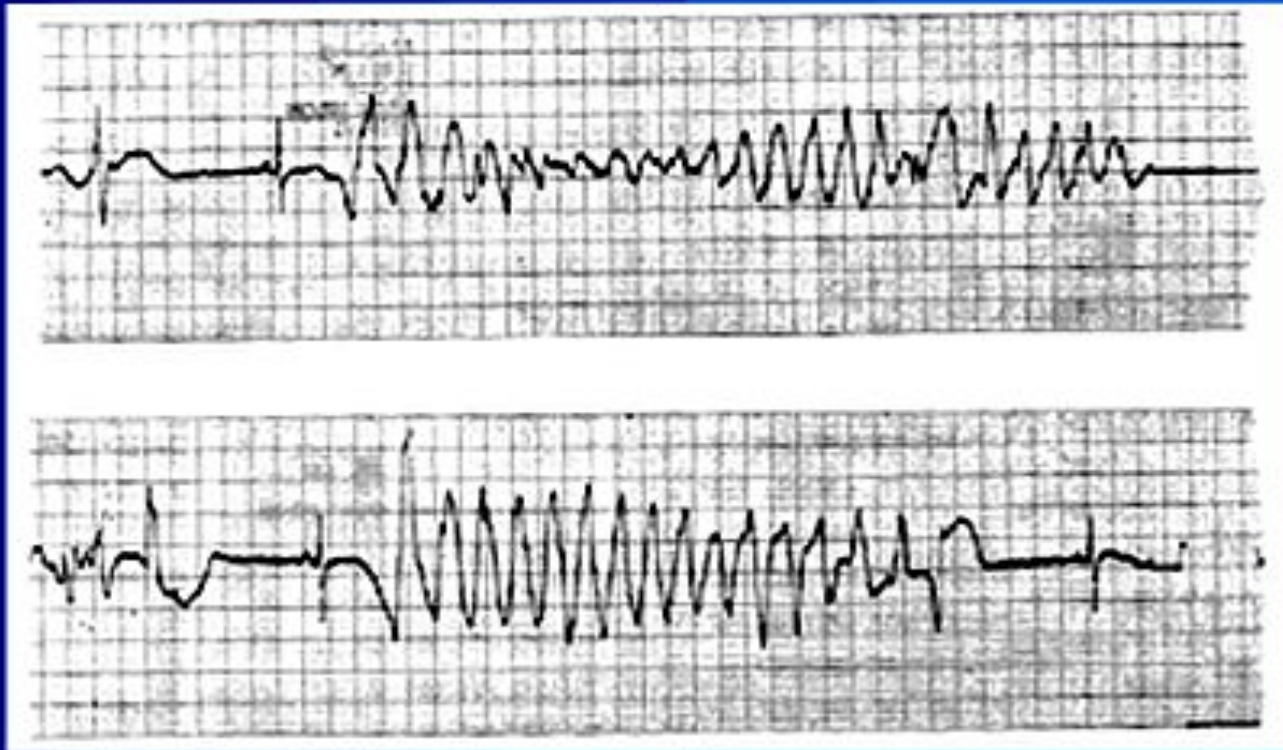
# Клиническое наблюдение

- 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  
СУР3А4

УГНЕТЕНИЕ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ  
ТЕРФЕНАДИНА

ПОВЫШЕНИЕ  
КОНЦЕНТРАЦИИ  
ТЕРФЕНАДИНА В ПЛАЗМЕ

УДЛИНЕНИЕ  
ИНТЕРВАЛА QT НА ЭКГ

АРИТМИЯ ПО ТИПУ  
«ПИРУЭТ»

# Конкуренция за связь с белками

- При одновременном назначении сульфаметоксазола концентрация варфарина в плазме увеличивается.
- Увеличивается риск геморрагических осложнений.
- «В целом, клиническое значение взаимодействия на уровне связи с белками плазмы обычно переоценивают»

*Sansom LN & Evans AM. Drug Safety*

*1995;12:227-233*

# Возможный механизм

- Варфарин в дозе 50 мг.
- Биодоступность ~ 100%.
- Связь с белками плазмы – 99%:
  - 49,5 мг варфарина находится в связанном состоянии
  - 0,5 мг варфарина находится в свободном состоянии
- Связь с белками плазмы уменьшилась всего на 1% (=98%):
  - 49 мг варфарина находится в связанном состоянии
  - 1 мг варфарина находится в свободном состоянии
- Количество свободного варфарина в организме увеличилась в 2 раза!

# 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 pH мочи

## Снижение pH

- Амфетамин
- Имипрамин
- Кодеин
- Морфин
- Новокаин
- Хинин
- Хлорохин
- Цефалоридин

## Увеличение pH

- Аминокислоты
- Барбитураты
- Нилидиксовая кислота
- Нитрофурантоин
- Салицилаты
- Сульфаниламиды
- Фенилбутазон

# Фармакодинамическое взаимодействие

- Синергизм

- $\beta$ -адреноблокаторы + мочегонные

- Дополнительное действие

- $\beta$ -лактамы АБП + аминогликозиды

- Антагонизм

- $\beta$ -адреноблокаторы +  $\beta$ -агонисты

- ингибиторы АПФ + аспирин

# 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 эффекта*

*Комбинация ингибитора MAO 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 салбутамолом*

*Усиление гематотоксичности при комбинации левомецетина и анальгина*

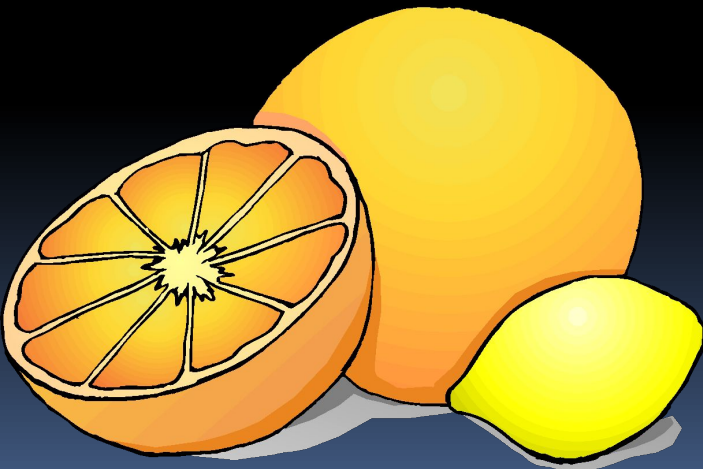
*Усиление гипотензивного действия при комбинации ингибитора АПФ и диуретика*



# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне метаболизма

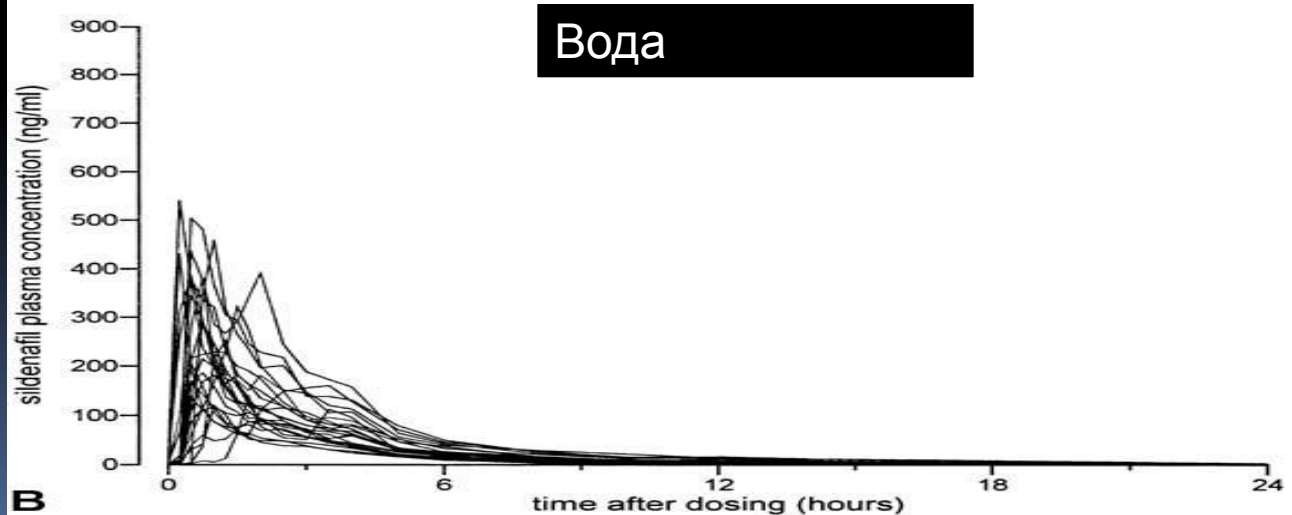
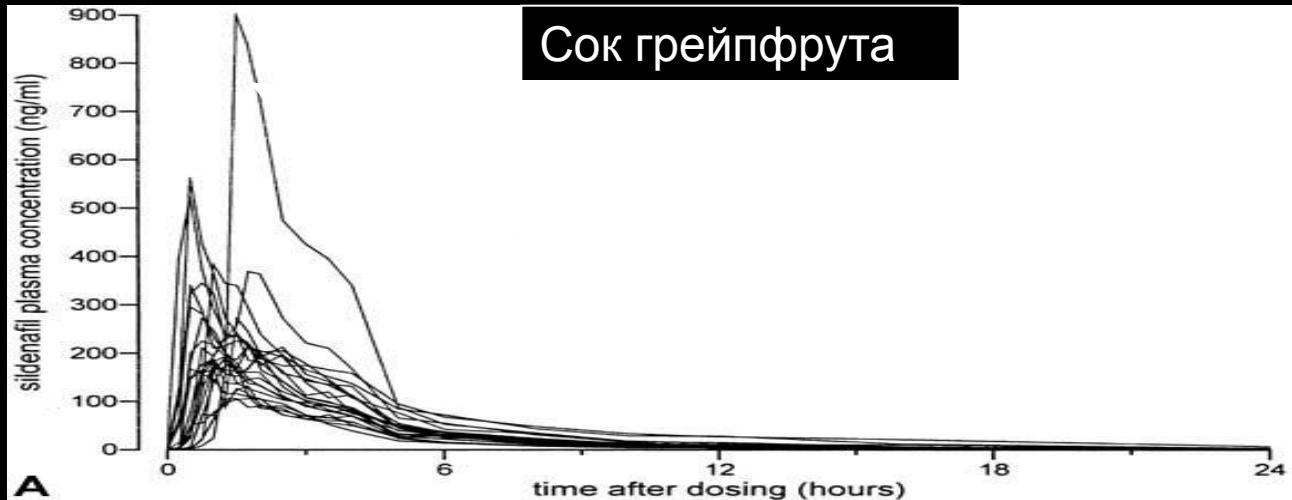
Сок грейпфрута является мощным ингибитором CYP3A4, что приводит к увеличению

- 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 CYP3A4

УГНЕТЕНИЕ  
БИОТРАНСФОРМАЦИИ  
СИЛДЕНАФИЛА

ПОВЫШЕНИЕ  
КОНЦЕНТРАЦИИ  
СИЛДЕНАФИЛА В ПЛАЗМЕ

ГИПОТОНΙΑ

# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне метаболизма



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

- Оральных контрацептивов
- Циклоспорина
- Симвастатина
- Мидазолама



**СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

# Фармакокинетическое взаимодействие

## с табаком

Нейролептики  
Галоперидол  
Клозапин  
Хлорпротиксен

Антидепрессанты  
Имипрамин  
Кломипрамин

Теofilлин

Анксиолитики  
Диазепам  
Лоразепам  
Алпрозалам



ИНДУКЦИЯ

ПАУ

Табачного  
дыма



# Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с табаком

## НИКОТИН

Высвобождение  
адреналина в  
мозговом слое  
надпочечников



Высвобождение  
норадреналина в  
в симпатических  
ганглиях

Устранение гипотензивного действия  
 $\beta$ -адреноблокаторов

# Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с алкоголем



Метронидазол  
Хлорамфеникол  
Фуразолидон  
Цефалоспорины  
Клотримазол



ЭТАНОЛ

АЦЕТ-  
АЛЬДЕГИД

УКСУСНАЯ  
КИСЛОТА

Ацетальдегид-  
дегидрогеназа

Жар, озноб, одышка, сердцебиение,  
страх

«Синдром  
ацетальдегида»

# Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с алкоголем

АЛКОГОЛЬ

Нейролептики  
Антидепрессанты  
Транквилизаторы  
Наркотические  
анальгетики

Угнетающие  
действие на  
ЦНС вплоть до  
остановки дыхания





# Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с алкоголем

АЛКОГОЛЬ

КЛОФЕЛИН

Коллапс  
Амнезия  
Летальный исход



# Как оценить риск взаимодействия ЛС

- Продолжительность?
- Клиническая значимость?
- Имеется ли возможность:
  - предотвратить?
  - уменьшить выраженность?
- Характерно ли данное взаимодействие для всех препаратов данной группы (циметидин vs ранитидин)?