




проф. Лазарева Наталья Борисовна

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ




Народ жаждет лекарств

Гален



Комбинации лекарственных средств

- Рациональные
 - Нерациональные
 - Потенциально опасные
- 



Рациональные комбинации ЛС

Повышение эффективности

- Комбинация β -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

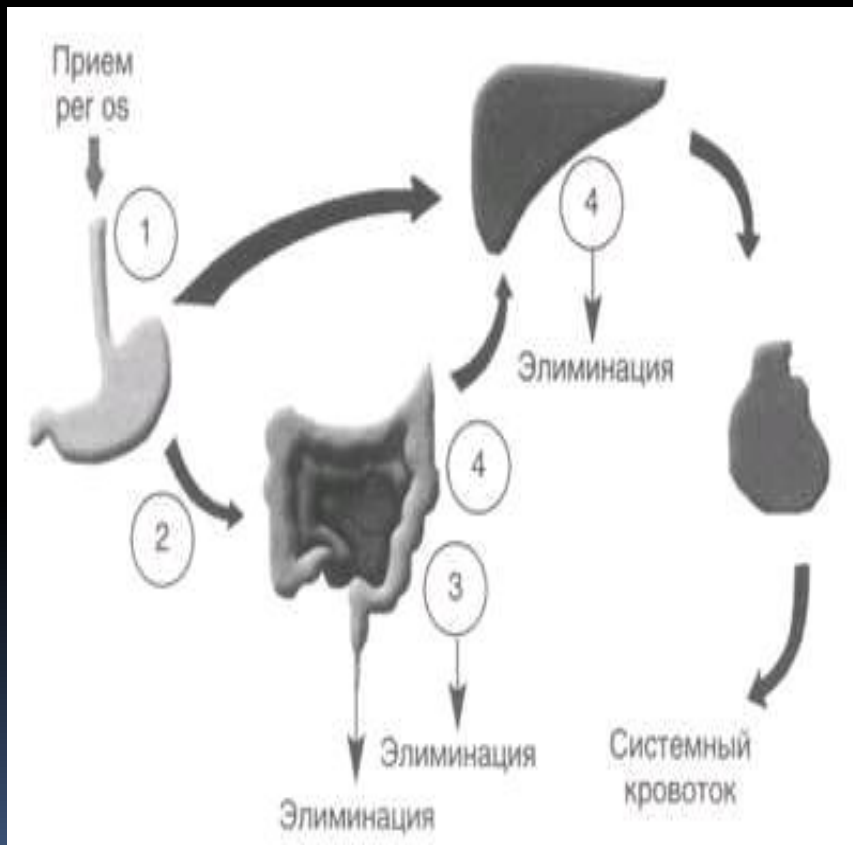
Виды взаимодействия ЛС

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

Фармацевтическое взаимодействие

- Витамин В₁₂ + 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_{max} ~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, (Fe^{+2}), антацидами (Al^{+3} , Ca^{+2} , Mg^{+2}), пищевыми продуктами (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

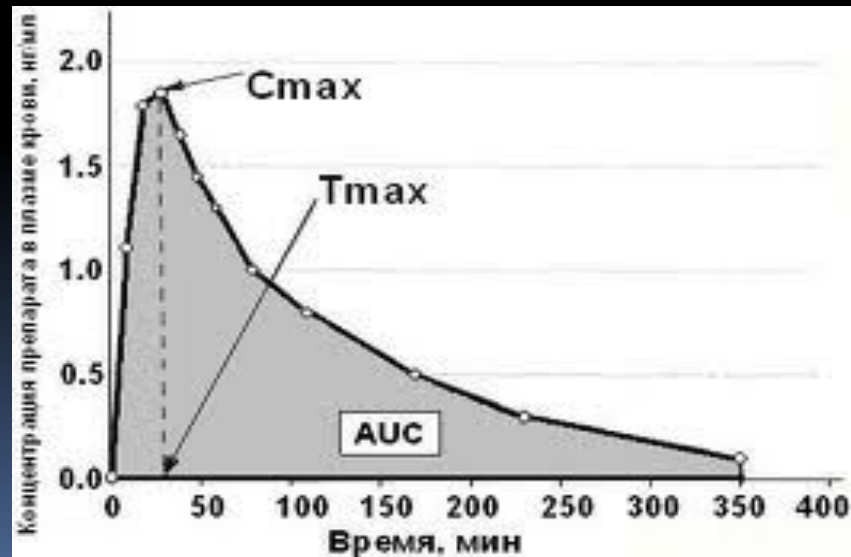
Слабительные лекарственные средства

- Усиление моторики: ЛС не успевают всосаться

Холинолитики

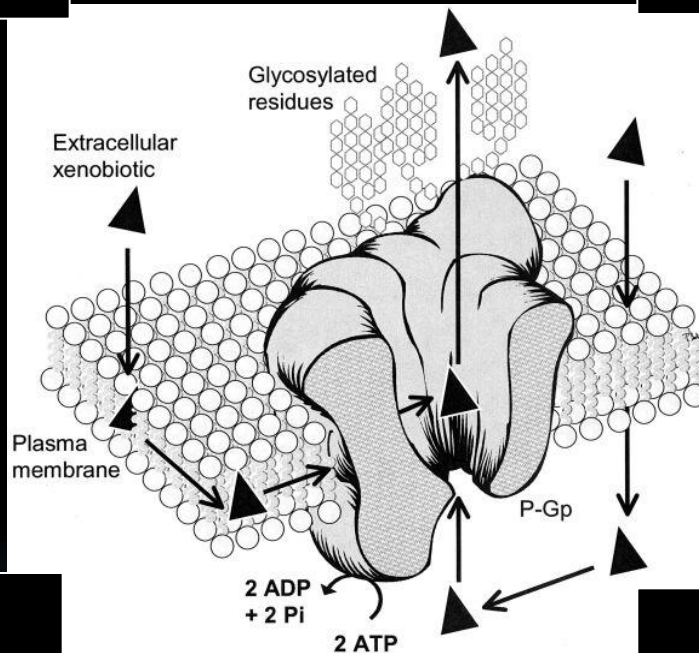
Наркотические анальгетики

- Угнетение моторики:
Усиление всасывания



ЭНТЕРОЦИТЫ

ЭНДОТЕЛИЦОИТЫ
ГИСТО-
ГЕМАТИЧЕСКИХ
БАРЬЕРОВ



ЭПИТЕЛИОЦИТЫ
ПРОКСИМАЛЬНЫХ
ПОЧЕЧНЫХ
КАНАЛЬЦЕВ

ГЕПАТОЦИТЫ

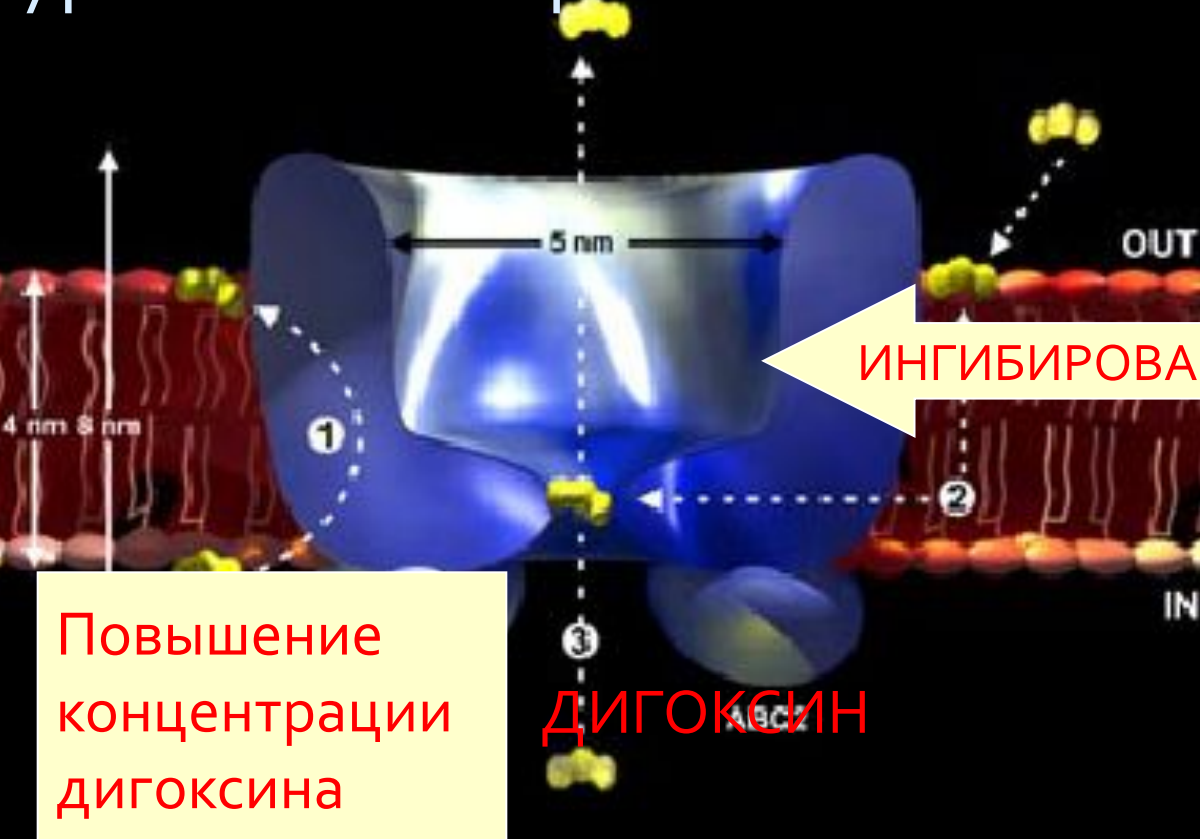
Субстраты гликопротеина -Р

- 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 34⁰% 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

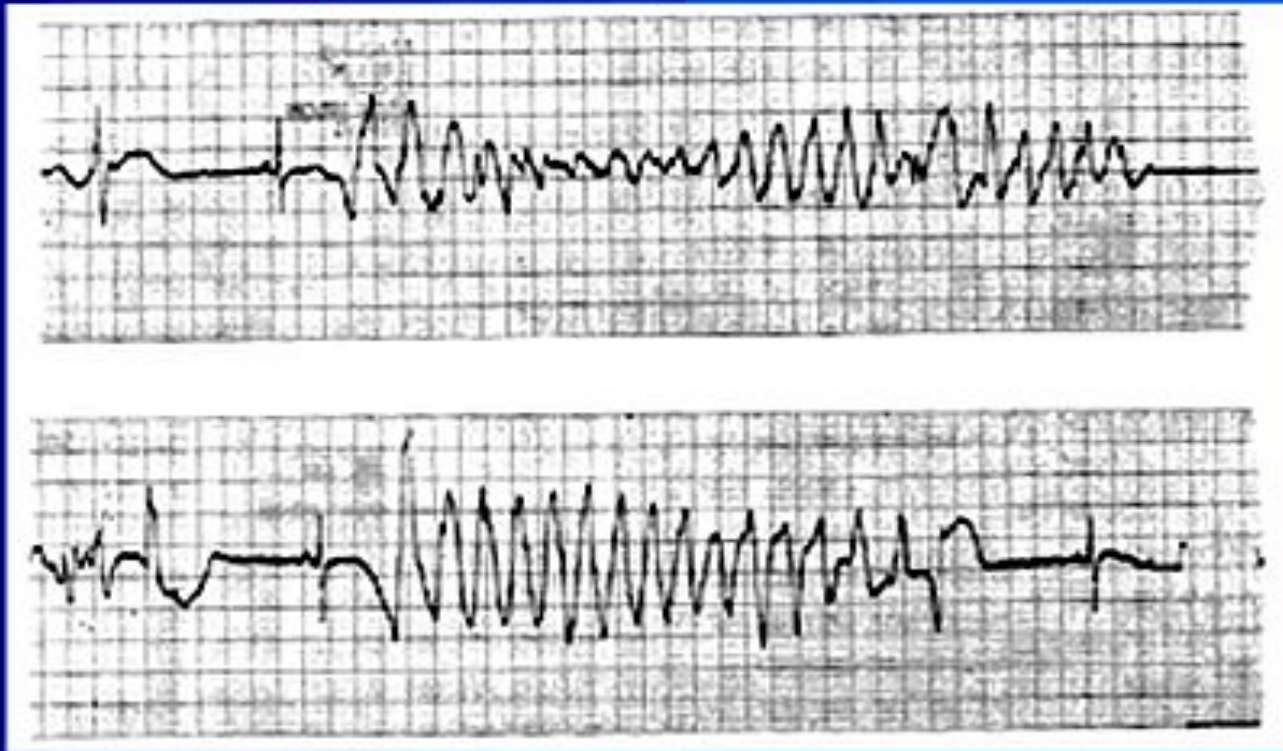
Клиническое наблюдение

- 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 увеличилось 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

- β -адреноблокаторы + мочегонные

- Дополнительное действие

- β -лактамы АБП + аминогликозиды

- Антагонизм

- β -адреноблокаторы + β -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 β-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 сальбутамолом

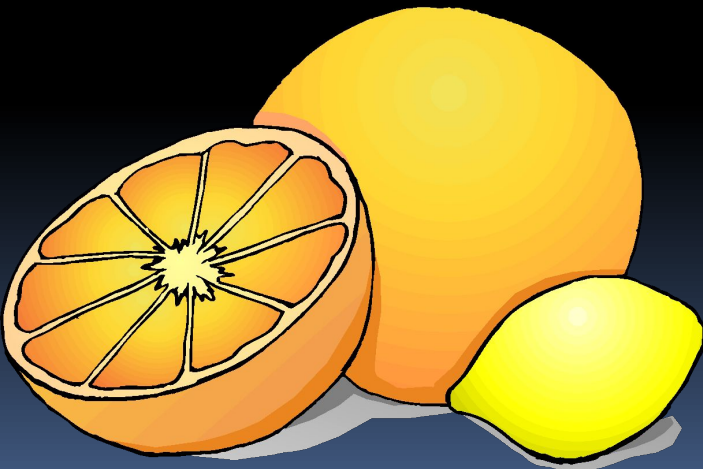
Усиление гематотоксичности при комбинации левомецетина и анальгина

Усиление гипотензивного действия при комбинации ингибитора АПФ и диуретика

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей на уровне метаболизма

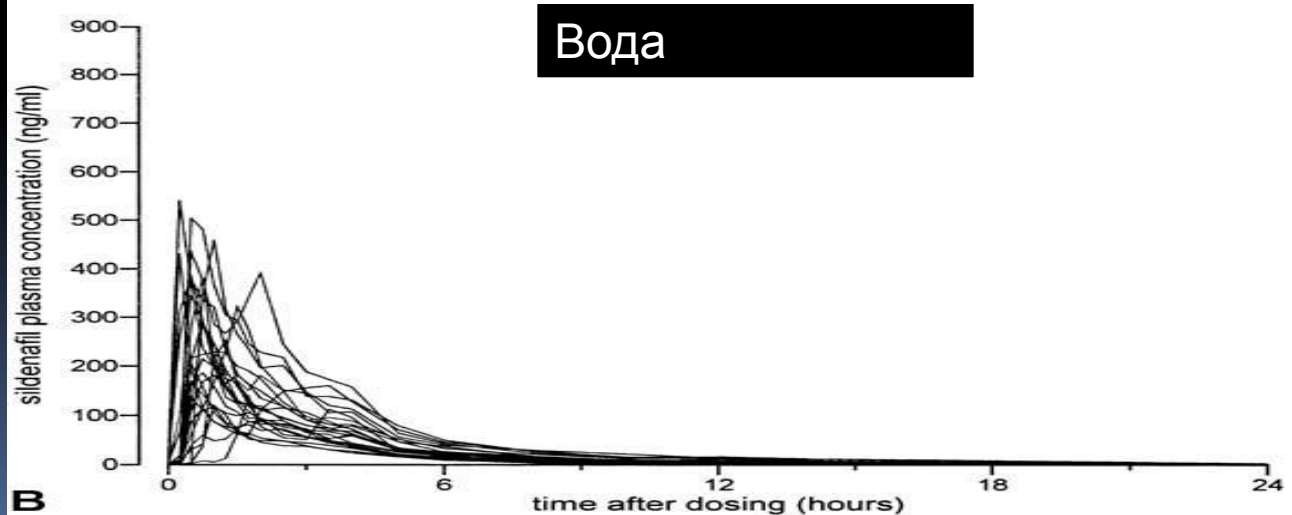
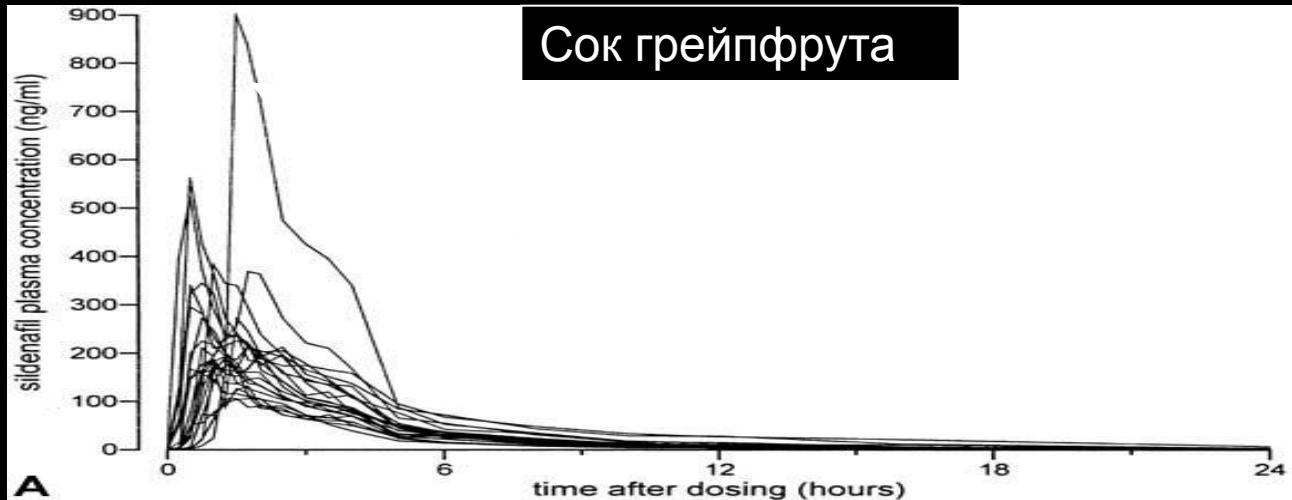
Сок грейпфрута является мощным ингибитором CYP3A4, что приводит к увеличению

- 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 ПАУ

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
 β -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)?