



Взаимодействие лекарственных средств. Трансплацентарное действие.

Медико-биологический факультет

Полипрагмазия – комбинированная лекарственная терапия

- ❑ в 17-23% случаев комбинированная терапия может быть потенциально опасна;
- ❑ количество нежелательных эффектов возрастает с увеличением числа вводимых препаратов;
- ❑ по данным США от нерациональной терапии ежегодно умирает 160 000 больных

Объект взаимодействия лекарственных средств

1. Лекарственное средство - лекарственное средство
2. Лекарственное средство – продукт питания
3. Лекарственное средство – биологически активные добавки к пище
4. Лекарственное средство – средства косметики
5. Лекарственное средство – физические факторы (баня, массаж, охлаждение, перегревание и т.д.)

Лекарственные средства, которые склонны вызывать взаимодействие:

1. лекарственные средства, которые активно связываются с белками плазмы крови (аспирин, сульфаниламиды, фенилбутазон);
2. лекарственные средства, стимулирующие (фенитоин, карбамазепин, рифампицин и т.д.) или ингибирующие (аллопуринол, левомицетин, метронидазол и т.д.) метаболизм других лекарственных веществ в печени;
3. лекарственные средства, изменяющие функцию почек (диуретики и т.д.).

Виды взаимодействий лекарственных препаратов

1. Суммация – аддитивный синергизм

$$\mathbf{\mathcal{E}_{AB} = \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_B}$$

2. Потенцирование – супрааддитивный синергизм

$$\mathbf{\mathcal{E}_{AB} > \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_B}$$

3. Антагонизм

$$\mathbf{\mathcal{E}_{AB} < \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_B}$$

Обозначение:

Э – эффект лекарства

Виды взаимодействия лекарственных средств

1. Фармацевтическое взаимодействие
2. Фармакологическое взаимодействие
 - фармакокинетическое
 - фармакодинамическое

Фармацевтическое взаимодействие

Взаимодействие лекарственных средств друг с другом или с компонентами лекарственной формы (растворители, мазевые основы и т.д.) на этапах изготовления. Наибольшее внимание требуют к себе смеси, создаваемые медицинским персоналом (в шприце или инфузионной системе).

Механизм фармацевтического взаимодействия

1. Физико-химическое взаимодействие (in vitro и in vivo – взаимодействие сорбентов или лекарственных основ с лекарственными средствами)
2. Химическое взаимодействие (тетрациклины взаимодействуют с двух- и трехвалентными металлами и т.д.)

Стабильность лекарственных средств в солевом растворе и растворе глюкозы

1. **Нестабильные (введение в течение 2-4 часов)**
 - Ампициллин (только на растворе глюкозы, в солевом растворе стабилен в течение 12 часов)
 - Эритромицин
2. **Стабильны в течение 6-8 часов**
 - Бензилпенициллин
 - Дакарбазин
 - Диазепам
 - Фуросемид (используется только в солевом растворе)
 - Тетракозактрин
3. **Стабильны в течение 12 часов**
 - Флуклоксациллин
 - Окситетрациклин
 - Тетрациклин
4. **Фоточувствительные препараты**
 - Амфотерицин
 - Дакарбазин
 - Натрия нитропруссид
5. **Препараты, которые не следует вводить через 6 часов после приготовления раствора**
 - Цефалоридин
 - Колистин

Фармакокинетическое взаимодействие

- Взаимодействие на этапе адсорбции:
 - изменение рН желудочного сока (снижение рН снижает всасывание аспирина, дигоксина, сульфаниламидов);
 - изменение моторики желудка и кишечника (снижение перистальтики усиливает раздражающее действие аспирина, уменьшает активность леводопы; усиление перистальтики повышает всасывание спирта, тетрациклина, сибазона и т.д.);
 - изменение мембранных транспортных систем ЖКТ (неомицин снижает всасывание дигоксина, дифенин уменьшает всасывание фолиевой кислоты).

Фармакокинетическое взаимодействие

- Взаимодействие в процессе распределения в организме:
 - взаимодействие через изменение регионарного кровотока (лекарственные средства, повышающие или понижающие кровоток через органы и ткани, изменяют органнй кровоток и распределение лекарств по камерам организма);
 - взаимодействие за счет вытеснения из связи с белками (варфарин, фенитоин и бутамид вытесняют сульфаниламиды, салицилаты, фенилбутазон).

Фармакокинетическое взаимодействие

Взаимодействие во время метаболизма:

1. индукция метаболизма лекарственного препарата (алкоголь, барбитураты, карбамазепин, фенилбутазон и т.д.);
2. ингибирование метаболизма препарата (левомицетин, циметидин, макролиды, аллопуринол, хинолоны и т.д.).

Взаимодействие лекарственных препаратов вследствие индукции метаболизма

Препарат-индуктор	Препарат-объект
Алкоголь	Кумариновые антикоагулянты, фенитоин
Барбитураты	Аминазин, кортикостероиды, кумариновые антикоагулянты, доксициклин, пероральные контрацептивы, фенитоин
Карбамазепин	Фенитоин
Дихлоралфеназон	Варфарин
Глютетимид	Кумариновые антикоагулянты
Гризеофульвин	Варфарин
Орфенадрин	Аминазин
Фенилбутазон	Кортикостероиды
Фенитоин	Кортикостероиды, кумариновые антикоагулянты, пероральные контрацептивы, бутамид
Рифампицин	Кумариновые антикоагулянты, пероральные контрацептивы, бутамид

Взаимодействие препаратов вследствие ингибирования метаболизма

1. Ингибирование оксидаз со смешанной функцией

«Провоцирующий» препарат	Препарат-объект
Азапропазон	Фенитоин
Левомецетин (хлорамфеникол)	Фенитоин, бутамид, варфарин
Циметидин	Диазепам, пропранолол, варфарин
Макролиды	Теofilлин
Изониазид («медленные ацетиляторы»)	Фенитоин
Метронидазол	Фенитоин, бутамид, хлорпропамид, S (-) варфарин
Хинолоны	Теofilлин, варфарин
Сульфипиразон	Варфарин

Взаимодействие препаратов вследствие ингибирования метаболизма (продолжение)

2. Ингибирование специфических метаболизирующих ферментов		
«Провоцирующий» препарат	Фермент	Препарат-объект
Аллопуринол	Ксантиноксидаза	Азатиоприн
Карбидопа и бенсеразид	Дофа-декарбоксилаза	L-дофа
Дисульфирам	Алкоголь-дегидрогеназа	Алкоголь
Ингибиторы MAO	Моноаминоксидаза	Аминосодержащие пищевые продукты (см.ниже), фенамин

Взаимодействие препаратов вследствие ингибирования метаболизма (продолжение)

3. Аминосодержащие продукты, которые могут взаимодействовать с ингибиторами MAO

Сыр (зрелый, особенно чеддер; сливки и плавленый сыр безопасны)

Мясо и дрожжевые экстракты

Некоторые красные вина

Несвежие белки (особенно мясо куропаток или домашней птицы; консервированные или замороженные продукты безопасны при употреблении сразу после вскрытия упаковки)

Взаимодействие препаратов вследствие изменения выделения одного из них

«Провоцирующий» препарат	Препарат-объект	Последствие
Адсорбенты – активированный уголь, полифепан и т.д.	Любые лекарственные средства	Снижение биодоступности
Диуретики	Литий	Задержка лития
Петлевые диуретики	Гентамицин	Нефротоксичность
Фенилбутазон	Ацетогексимид, хлорпропамид	Гипогликемия
Пробенецид	Пенициллин	Задержка пенициллина
Хинидин	Дигоксин	Токсичность дигитоксина

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

- А. Прямое фармакодинамическое взаимодействие**
- Антагонизм в одном и том же месте приложения
 - Синергизм в одном и том же месте приложения
 - Суммирование или синергизм сходных действий в разных местах приложения
- В. Непрямое фармакодинамическое взаимодействие (усиление или ослабление основного эффекта или токсичности напрямую не связаны друг с другом)**
- Гепатотоксические препараты (гризеофульвин, левомицетин, парацетамол, тетрациклины и т.д.)
 - Нефротоксические средства (аминогликозиды, бутадиион, сульфаниламиды, цефалоспорины и т.д.)
 - Ототоксическое действие (аминогликозиды, фуросемид, этакриновая кислота и т.д.)
 - Ульцерогенное действие (глюкокортикостероиды, индометацин, аспирин и т.д.)

Фармакодинамические взаимодействия препаратов: прямое взаимодействие

«Провоцирующий» препарат	Препарат - объект	Результат
Аминогликозиды, хинидин, хинин	Деполяризирующие мышечные релаксанты	↑ расслабления скелетной мускулатуры
Препараты центрального действия	Препараты центрального действия	↑ действия
Антагонисты β-адренорецепторов	Верапамил	Аритмия, асистолия, сердечная недостаточность
Физостигмин	Трициклические антидепрессанты	Устранение антихолинергического действия

Фармакодинамические взаимодействия препаратов: прямое взаимодействие

«Провоцирующий» препарат	Препарат - объект	Результат
Налоксон	Опиатные аналгетики	Устранение действия опиатов
Витамин К₁	Кумариновые антикоагулянты	↓ антикоагулянтного эффекта
Анаболические стероиды, клофибрат, кортикостероиды, эстрогены, тетрациклины	Варфарин	↑ антикоагулянтного эффекта

Фармакодинамические взаимодействия препаратов: непрямое взаимодействие

«Провоцирующий» препарат	Препарат-объект	Результат
Класс 1 антиаритмических препаратов и амиодарон	Класс 1 антиаритмических препаратов и амиодарон	↑ риска сердечной аритмии
Препараты, воздействующие на адгезивность тромбоцитов	Антикоагулянты	Нарушение гемостаза
Препараты, вызывающие желудочно-кишечные изменения	Антикоагулянты	↑ риска кровотечения
Препараты, вызывающие фибринолиз	Антикоагулянты	Нарушение гемостаза

Фармакодинамические взаимодействия препаратов: непрямое взаимодействие (продолжение)

«Провоцирующий» препарат	Препарат-объект	Результат
Препараты, вызывающие потерю калия	Сердечные гликозиды Антиаритмические препараты Производные сульфанилмочевины	↑ действия ↑ риска аритмий ↓ действия
Препараты, вызывающие гиперкалиемию	Сердечные гликозиды	↑ действия (например, соли кальция, витамин D)
Препараты, вызывающие задержку жидкости	Диуретики	↓ действия
Сосудорасширяющие средства	Антагонисты β -адренорецепторов	↑ контроля гипертензии или стенокардии

Клинически важные взаимодействия лекарственных препаратов: взаимодействия, при которых действие препарата-объекта усиливается

Препарат-объект	«Провоцирующий» препарат
Литий	Диуретики
Местные анестетики	Адреналин
Меркаптопурин	Аллопуринол
Петидин, пептидин, пищевые амины	Ингибиторы МАО
Пенициллин	Пробенецид
Сердечные гликозиды	Гипокалиемия (диуретики, слабительные средства, кортикостероиды, амфотерицин В), гипокалиемия (соли кальция, витамин D), хинидин, спиронолактон, верапамил, амиодарон

Клинически важные взаимодействия лекарственных препаратов: взаимодействия, при которых действие препарата-объекта усиливается (продолжение)

Препарат-объект	«Провоцирующий» препарат
Фенитоин	Азапропазон, левомецетин (хлорамфеникол), кумариновые антикоагулянты, тетурам, изониазид, фенилбутазон
Хлорпропамид	Антагонисты β-адренорецепторов, фенилбутазон
Цефалоридин	Этакриновая кислота, фуросемид
Цефокситин	Пробенецид
Теofilлин	Макролиды, хинолоны
L-дофа	Ингибиторы дофадекарбоксилазы, (бенсеразид, карбидопа)

Клинически важные взаимодействия лекарственных препаратов: взаимодействия, при которых действие препарата-объекта усиливается (продолжение)

Препарат-объект	«Провоцирующий» препарат
Азатиоприн	Аллопуринол
Алкоголь	Тетурам, метронидазол
Амфетамины	Ингибиторы МАО
Ацетогексимид	Антагонисты β-адренорецепторов, фенилбутазон
Бутаид	Левомецетин (хлорамфеникол), клофибрат, кумариновые антикоагулянты, фенилбутазон, салицилаты, сульфаниламиды

Клинически важные взаимодействия лекарственных препаратов: взаимодействия, при которых действие препарата-объекта уменьшается

Препарат-объект	«Провоцирующий» препарат
Аминазин	Барбитураты, орфенадин
Антихолинергические препараты	Ингибиторы холинэстеразы, агонисты холинорецепторов
Бетанидин	Трициклические антидепрессанты
Бутаמיד	Рифампицин
Гидрокортизон	Барбитураты, фенилбутазон, фенитоин
Гуанетидин, дебрисохин, клофелин, метилдофа	Трициклические антидепрессанты
Кумариновые антикоагулянты	Алкоголь, барбитураты, карбамазепин, холестирамин, дихлоралфеназон, глютеримид, гризеофульвин, гидрокортизон, нортриптилин, фенитоин, рифампицин, витамин К
Опиаты	Налоксон
Пероральные контрацептивы	Барбитураты, карбамазепин, фенитоин, рифампицин

Клинически важные взаимодействия лекарственных препаратов: взаимодействия, при которых действие препарата-объекта усиливается (продолжение)

Препарат-объект	«Провоцирующий» препарат
Гентамицин	Этакриновая кислота, фуросемид
Гипогликемические препараты	Антагонисты β -адренорецепторов
Кумариновые антикоагулянты	Амиодарон, анаболические стероиды, хлоралгидрат, левомицетин (хлорамфеникол), циметидин. Клофибрат, дипиридамо́л, тетурам, D-тироксин, индометацин, кетоконазол, мефенасифенбутазон, метронидазол, неомицин, оксифенбутазон, хинолоны, салицилаты, сульфипиразон, тетрациклины

Клинически важные взаимодействия лекарственных препаратов: взаимодействия, при которых действие препарата-объекта усиливается, снижается или непредсказуемо (?)

Препарат-объект	«Провоцирующий» препарат
Усиление действия ингибиторов АХЭ	Калийсодержащие диуретики
Усиление действия алкоголя	Препараты центрального действия
Усиление действия антагонистов β -адренорецепторов	Верапамил
Усиление действия барбитуратов	Фенитоин
Усиление активности препаратов центрального действия	Препараты центрального действия
Усиление активности антиаритмических средств 1 класса и амиодарона	Антиаритмических средства 1 класса и амиодарон
Ослабление действия салицилатов	Сульфинпиразон
? антагонисты β -адренорецепторов	Вазодилататоры

Рекомендации для избежания лекарственных взаимодействий.

1. Используйте готовые комбинированные лекарственные средства или официально рекомендованные смеси.
2. При создании новых смесей внимательно читайте инструкции производителей лекарственных средств.
3. Помните, что при смешивании лекарственных средств в шприце или инфузионной системе отсутствие видимых изменений (помутнение, осадок, изменение цвета или температуры) не гарантирует отсутствие фармацевтических взаимодействий.
4. В случае необходимости вводите препараты в разные вены.
5. Если возникают сомнения, посмотрите справочную литературу:
 - Регистр лекарственных средств России:
 - Взаимодействие лекарств - РЛС
 - Энциклопедия лекарств - РЛС

Трансплацентарное действие лекарственных средств.

-
- Около 60-80% беременных женщин принимают ЛС:
 - В Iм триместре беременности - противорвотные
 - Во IIм – антигистаминные и антибиотики
 - В IIIм – седативные, диуретики.
 - Во время родов – наркотические анальгетики, местные анестетики, средства для наркоза, противосудорожные, средства премедикации.

Критические периоды беременности, наиболее

опасные для воздействия неблагоприятных факторов:

- 1. Эмбриогенез - на первой неделе беременности – возможна гибель зародыша и прерывание беременности.
- 2. Органогенез - с 3-й недели начинается дифференцировка клеток, образуется плацента, начинается органогенез, который завершается к 3-4-му месяцу. 3-8 неделя – критический период, т.к. возможен тератогенез.
- 3. Фетальный - с 9-й недели до 38-й – плодный (фетальный) период. В это время возможно фетотоксическое действие. Наиболее опасны 18 -22 недели беременности.

Трансплацентарное действие

- 1. Ни одно ЛС, даже для местного применения, не следует считать абсолютно безопасным для плода. Плацента пропускает все вещества до 1000 Дальтон. В условиях патологии (стресс, гестозы) проницаемость увеличивается.
- 2. Потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный вред от назначения ЛС и его побочные эффекты.
- 3. Фармакодинамические эффекты ЛС у беременных и плода могут отличаться.
- 4. Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное действие на плод.
- 5. Изменение фармакокинетики ЛС у беременных определяет необходимость проведения корреляции разовой дозы, кратности и пути введения.
- 6. Длительность действия ЛС у плода больше, чем у беременной, т.к. снижается скорость инактивации и выведения ЛС.

Разделение ЛС по степени тератогенности (США)

- **Категория А** – препараты с невыявленными тератогенными свойствами в эксперименте и клинике. Риск полностью исключается
- **Категория В** – отсутствует тератогенное действие в эксперименте, клинических данных нет
- **Категория С** – оказывают неблагоприятное действие в эксперименте, но адекватных клинических данных нет.
- **Категория D** – оказывают тератогенное действие, но необходимость их применения превышает потенциальный риск повреждений плода. Назначают их по жизненно важным показаниям. Обязательно информируют беременную.
- **Категория X** – тератогенны. Противопоказаны беременным. Если их ввели – необходимо прерывание беременности.

К категории X относят:

- цитостатики: метотрексат, циклофосфамид, винкристин, фторурацил и тд.
- противогрибковые, противоопухолевые антибиотики: дактиномицин, рубомицин
- иммунодепрессанты: азатиоприн, имуран, также они оказывают гонадотоксическое действие (до зачатия) действие этих средств сохраняется у мужчин до 3-х, у женщин до 6-12 месяцев

Категория D – средства значительной степени риска

Применяемые в первые 3-10 недель беременности могут вызвать гибель эмбриона или самопроизвольный аборт:

- антибиотики: аминогликозиды, тетрациклины, рифампицин
- антипротозойные: гидроксихлорохин, препараты хинина
- противосудорожные: фенитоин, карбамазепин
- противопаркинсонические
- соли лития
- глюкокортикоиды
- НПВС
- пероральные гипогликемические средства
- нейролептики
- этиловый спирт
- антикоагулянты непрямого действия
- антитиреоидные средства: мерказолил

ЛС умеренной степени тератогенного риска

- сульфаниламиды
- метронидазол
- транквилизаторы
- эстрогены
- трициклические антидепрессанты