

# Несовместимость, взаимодействие и комбинированное применение лекарственных средств



# Несовместимости:

## 1. Фармацевтические



## 2. Фармакологические

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ

*(физико-химические)*

1. нерастворимость ЛС и условия, ухудшающие их растворимость
2. коагуляция коллоидов и растворов
3. разрушение дисперсных систем (суспензий, эмульсий)
4. отсыревание и расплавление сложных порошков
5. адсорбционные явления в лекарствах и комплексообразование
6. образование осадков
7. изменение окраски лекарства
8. изменение запаха и выделение газа



# Примеры фармацевтического (химического) антагонизма

1. **Аминогликозиды + Пенициллины** ( в одном шприце)
2. **Гепарин + Аминогликозиды** ( в одном шприце)
3. **Гепарин + Протамин сульфат**
4. препараты **железа + Дефероксамин**
5. препараты **кальция + ЭДТА**

## Фармакокинетическое взаимодействие

*В процессе всасывания*

*В процессе  
распределения*

*В процессе метаболизма*

*В процессе выведения*

**Определяются  
параметрами:**

1. концентрация в сыворотке
2. время полужизни
3. связывание с белками
4. количество в крови  
свободного препарата
5. скорость и количество  
экскретируемого препарата

## **Причины несовместимости при всасывании ЛС:**

- 1. Химический и физико-химические взаимодействия препаратов между собой и с компонентами пищи**
- 2. Изменение кислотности ЖКТ**
- 3. Состояние и изменения моторики и перистальтики ЖКТ**
- 4. Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта**
- 5. Состояние микрофлоры кишечника**
- 6. Влияние режима питания**

# Нежелательные сочетания ЛС (D. Romac, T. Albertson 1999)

Этап метаболизма ЛП	Специфические реакции	Механизм взаимодействия	Фактор/объект
<b>В С А С Ы В А Е И Е</b>	Предотвращение всасывания	Образование комплексов или хелатов	<b>Антациды /дигоксин</b> <b>Антациды /варфарин</b> <b>Антациды /фенотиазины</b> <b>Антациды /пропранолол</b> <b>Пища /фенитоин</b> <b>Сукральфат /фторхинолоны</b>
	Снижение всасывания	Изменение рН желудочного содержимого, ионизации и диссоциации лекарственных средств.	<b>Антациды /циметидин</b> <b>Антациды /ранитидин</b> <b>Гистаминоблокаторы/кетоконазол</b>
	Снижение максимального всасывания	Замедление моторики желудка	<b>Опиаты /парацетамол</b>
	Увеличение максимального всасывания	Ускорение моторики желудка	<b>Церукал /парацетамол</b>

Этап метаболизма ЛП	Специфические реакции	Механизм взаимодействия	Фактор /объект
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ	Изменение связывания с белками плазмы	Замещение одного препарата другим в связях с белками плазмы, увеличение свободной или несвязанной фракции препарата в крови	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Бутадион + Варфарин</li> <li>2. Вальпроевая к-та + Диазепам</li> <li>3. Салицилаты и Индометацин + Варфарин, Дифенин, Дигитоксин</li> </ol>
	Изменения распределения	Конкуренция за тканевые рецепторы и снижение объема распределения	4. Хинидин + Дигоксин



<b>Этап метаболизма ЛП</b>	<b>Специфические реакции</b>	<b>Механизм взаимодействия</b>	<b>Фактор /объект</b>
<b>Собственно метаболизм</b>	<b>Ускорение метаболизма</b>	<b>Индукция ферментов</b>	<b>1. Фенобарбитал + ВАРФАРИН</b> Барбитураты /дигитоксин Барбитураты /фенитоин Барбитураты /кортизон Барбитураты /теофиллин Карбамазепин /варфарин Дифенин /хинидин Рифампицин /варфарин Рифампицин / циклоспорин Рифампицин / ГКС Рифампицин / кетоконазол Рифампицин /фенитоин Рифампицин /верапамил

# **ЛС-индукторы**

*снижают фармакологическую активность  
других препаратов:*

- 1. Фенобарбитал**
- 2. Гризеофульвин**
- 3. Рифампицин**
- 4. Дифенин**

**Замедление  
метаболизма**

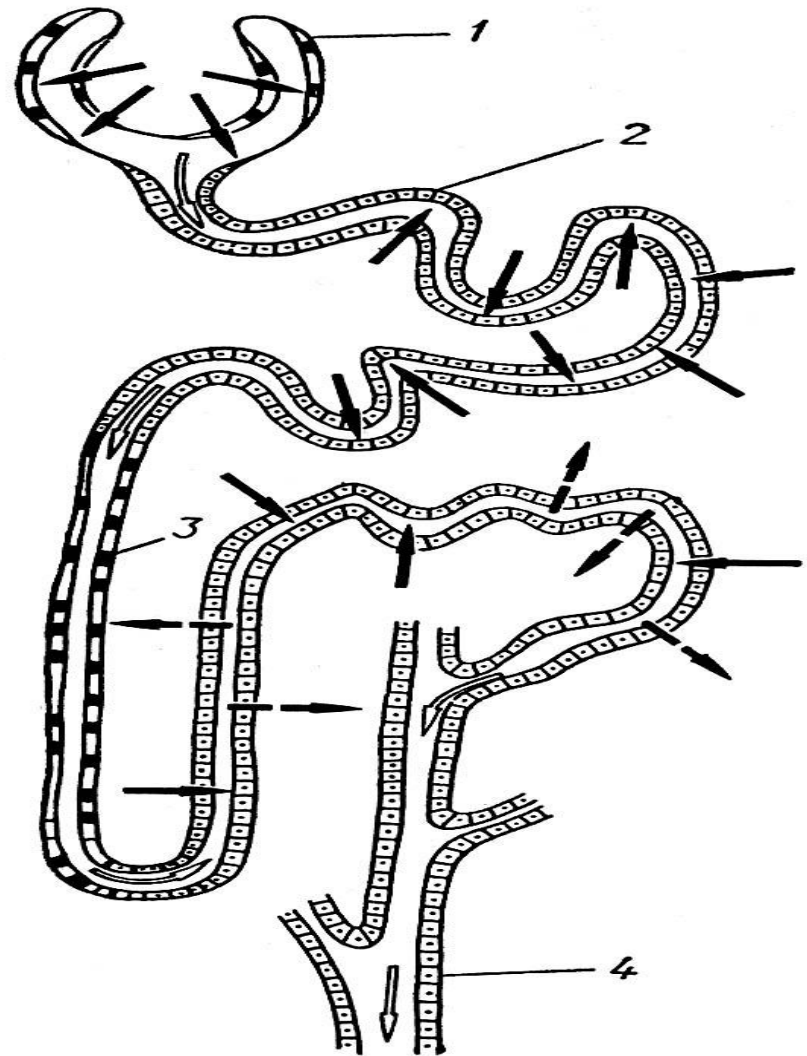
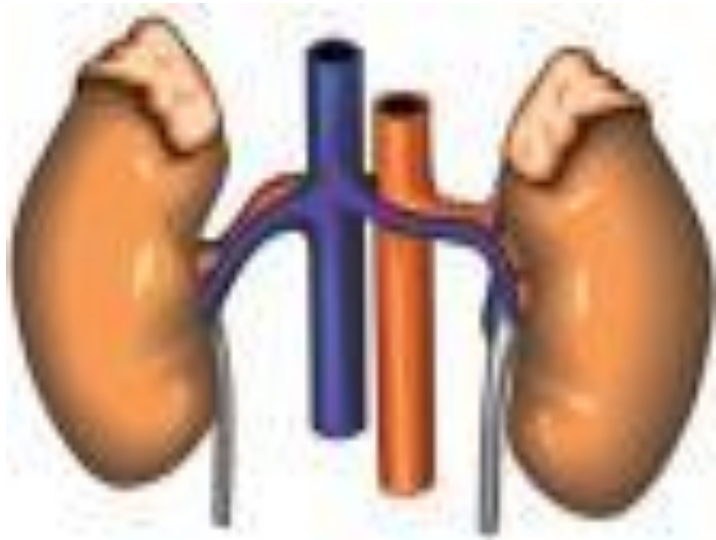
**Ингибирование  
ксантиноксидазы**

**Аллопуринол + Азатиоприн**  
**Левомецетин + Фенобарбитал**  
**Левомецетин + Толбутамид**

**Ингибирование  
ферментов или  
снижение  
печеночного  
кровотока**

**Циметидин + Теофиллин**  
**Циметидин + Варфарин**  
**Цитметидин + Диазепам**  
**Ципрофлоксацин + Теофиллин**  
**Эритромицин + Карбамазепин**  
**Эритромицин + Теофиллин**  
**Этанол + Фенобарбитал**  
**Метопролол + Лидокаин**  
**Кетоконазол + Мидазолам**  
**Метронидазол + Варфарин**  
**Пропранолол + Лидокаин**  
**Пропранолол + Теофиллин**  
**Ранитидин + Теофиллин**

# Взаимодействие на этапе выведения



<b>Специфические реакции</b>	<i>Механизм взаимодействия</i>	<b>Фактор / объект</b>
<b>Снижение экскреции</b>	<b>Снижение скорости клубочковой фильтрации</b>	<b>1. Фуросемид + Гентамицин</b>
	<b>Уменьшение количества функционирующих нефронов</b>	<b>2. Аминогликозиды + Дигоксин</b>
	<b>Подавление канальцевой секреции (1), в т.ч. блокада активных транспортных систем канальцев (2)</b>	<b>3. Фуросемид+Пенициллины, цефалоспорины</b> <b>4. Хинидин + Дигоксин</b>

<i>Специфические реакции</i>	<i>Механизм взаимодействия</i>	<b>Фактор /объект</b>
<b>Ускорение экскреции, замедление реабсорбции</b>	<b>Защелачивание (1-2) или окисление (3-4) мочи, выведение ионов или органических оснований</b>	<b>1. Бикарбонат натрия /Барбитураты</b> <b>2. Бикарбонат натрия /Салицилаты</b> <b>3. Хлорид аммония /амитриптилин</b> <b>4. Хлорид аммония / циметидин</b>
	<b>Снижение почечного клиренса</b>	<b>1. Фуросемид /гентамицин и левомецетин</b> <b>2. Тиазиды /литий</b> <b>3. Салицилаты /метотрексат</b> <b>4. Циметидин /новокаинамид</b> <b>5. Ранитидин /новокаинамид</b>

# Фармакодинамическое взаимодействие

## СИНЕРГИЗМ

Суммирование  
 $AB = A + B$

Потенцирование  
 $AB > A + B$

АДДИЦИЯ  
 $A < AB > B$

## АНТАГОНИЗМ

### Фармакологический

конкурентный  
*(на рецепторах мембран)*

неконкурентный  
*(противоположное изменение функции мембран, клетки)*

односторонний:  $A \rightarrow B$

двусторонний:  $A \leftrightarrow B$

# 1. Суммация

Когда комбинация двух ЛС дает эффект, равный простой сумме эффектов каждого из компонентов :

$$AB = A+B$$

*Например:*

- *закись азота + фторотан*
- *аспирин и анальгин*



## 2. Потенцирование

Более выраженный эффект комбинации ЛС, чем простая сумма эффектов каждого из них (превышает сумму эффектов обоих средств:

$$ABV > A+B+V$$

*Например:*

- *резерпин + гипотиазид + апрессин*

<b>Реакции</b>	<b>Механизм взаимодействия</b>	<b>Фактор / объект</b>
<b>Лекарственный синергизм</b>	<b>Неспецифическое е потенцирование на клеточном уровне</b>	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="1043 178 1864 235">1. <b>Этанол + барбитураты</b></li><li data-bbox="1043 249 1864 392">2. <b>Амфотерицин В + Диуретики</b></li><li data-bbox="1043 406 1864 549">3. <b>Аминогликозиды + Панкуроний</b></li><li data-bbox="1043 564 1864 706">4. <b>Аминогликозиды + Петлевые диуретики</b></li><li data-bbox="1043 721 1864 863">5. <b>Барбитураты + Бензодиазепины</b></li><li data-bbox="1043 878 1864 1021">6. <b>Верапамил + Пропранолол</b></li></ol>

Реакции	Механизм взаимодействия	Фактор / объект
<b>Лекарственный синергизм</b>	<b>Синергизм на уровне одного и того же рецептора</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Мидазолам/Диазепам</b></li> <li>2. <b>Диазепам /Барбитураты</b></li> <li>3. <b>Морфин /Промедол</b></li> </ol>
	<b>Синергизм ЛС, имеющих разные механизмы действия</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. <b>Верапамил/Эналаприл</b></li> <li>5. <b>β-адреноблокаторы/Диуретики</b></li> <li>6. <b>Пенициллин/Аминогликозиды</b></li> <li>7. <b>Сальбутамол + «Атровент»</b></li> <li>8. <b>Теofilлин + Фенотерол</b></li> </ol>

**Поверхностная  
адсорбция**

- **Активированный уголь**
- **«Энтеросгель»**
- **Холестирамин**

**Нейтрализация  
(1-2) или  
образование  
хелатных и не  
растворимых  
комплексов  
(3-6)**

1. **Кислоты/ Бикарбонат натрия**
2. **Стрептомицин/Пенициллин** *(в одном шприце)*
3. **Дефероксамин /железо**
4. **Протамин /гепарин**
5. **Тетрациклин/препараты Са, Mg, Fe**
6. **Пенициламин, ЭДТА/ ионы ртути,  
свинца**

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ антагонизм

1. ПРЯМОЙ

2. КОСВЕННЫЙ

В свою очередь прямой антагонизм бывает  
**КОНКУРЕНТНЫЙ и НЕКОНКУРЕНТНЫЙ**

- **При конкурентном антагонизме** лекарственное вещество вступает в конкурентные отношения с естественными регуляторами (медиаторами) за места связывания в специфических рецепторах

<b>Лекарственный антагонизм</b>	<b>На уровне рецептора и синапса</b>	<b>1. Пилокарпин + Атропин</b> <b>2. Пропранолол + Норадреналин</b> <b>3. Барбитураты + Бемегрид</b> <b>4. Налоксон + Морфин</b> <b>5. Флумазенил + Бензодиазепины</b>
	<b>На других этапах синаптической передачи (опосредованное действие)</b>	<b>6. Резерпин/ингибиторы МАО</b> <b>7. Тубокурарин/Прозерин</b>
	<b>Неспецифический антагонизм на клеточном уровне</b>	<b>8. Витамин К / Варфарин</b> <b>9. Адреналин/Инсулин</b>

# **ФАКТОРЫ РИСКА отрицательных взаимодействий**

- 1. Возраст**
- 2. Сопутствующие заболевания**
- 3. Время развития взаимодействия**
- 4. Доза лекарственных препаратов**
- 5. Метаболиты**
- 6. Путь введения**
- 7. Полипрагмазия**
- 8. Узкая широта терапевтического действия**