ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

Основная часть

. Комбинированное действие лекарственных веществ

. Принципы взаимодействия лекарственных веществ

. Синергизм и его виды

. Антагонизм и антидотизм

Заключение

Список литературы.

Приложение

ВВЕДЕНИЕ

В условиях практического здравоохранения медикам очень часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда одновременно одному и тому же больному приходится назначать одновременно несколько ЛС. Это во многом обусловлено двумя принципиальными причинами.

. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что эффективная терапия многих заболеваний может быть осуществлена только при комбинированном применении ЛС. (Например, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка, ревматоидный артрит и многие, многие другие.)

. Ввиду увеличения продолжительности жизни населения все время увеличивается количество пациентов, страдающих сочетанной патологией, включающей в себя два, три и более заболеваний, что, соответственно, требует назначения одновременно и/или последовательно нескольких ЛС.

Одновременное назначение нескольких ЛС одному пациенту называется полипрагмазией. Естественно, что полипрагмазия может быть рациональной, т.е. полезной для больного, и наоборот, наносить ему вред.

Как правило, в практических условиях назначение нескольких ЛС одновременно для лечения одного конкретного заболевания преследует 3 основные цели:

· повышение эффективности терапии;

· уменьшение токсичности ЛС за счет уменьшения доз комбинируемых препаратов;

· предупреждение и коррекция побочных эффектов ЛС,

При этом комбинируемые ЛС могут воздействовать как на одни и те же звенья патологического процесса, так и на разные звенья патогенеза.

Например, комбинация двух антиаритмиков этмозина и ди-зопирамида, относящихся к IА классу антиаритмических средств, т.е. препаратов, обладающих близкими механизмами действия и реализующих свои фармакологические эффекты на уровне одного и того же звена патогенеза нарушений сердечного ритма, обеспечивает высокий уровень антиаритмического эффекта (66-92 % больных). Причем этот высокий эффект достигается у большинства пациентов при использовании препаратов в уменьшенных на 50 % дозах. Необходимо отметить, что при монотерапии (терапии одним препаратом), например, наджелудочковой экстраcистолии, дизопирамил в обычной дозе был активен у 11 % больных, а этмозин - у 13 %, а при монотерапии половинной дозой положительного эффекта не удалось добиться ни у одного из пациентов.

Помимо воздействия на одно звено патологического процесса комбинацию ЛС очень часто используют для коррекции разных звеньев одного и того же патологического процесса. Например, при лечении гипертонической болезни возможно применение комбинации блокаторов кальциевых каналов и мочегонных средств. Блокаторы кальциевых каналов обладают мощными вазодилатирующими (сосудорасширяющими) свойствами, в основном в отношении периферических артериол, понижают их тонус и, тем самым, способствуют снижению АД. Большинство мочегонных средств понижают АД путем увеличения экскреции выведения) ионов Na+ с мочой, снижения ОЦК и внеклеточной жидкости и уменьшения сердечного выброса, т.е. две разные группы ЛС, воздействуя на различные звенья патогенеза гипертонической болезни, усиливают эффективность антигипертензивной терапии.

Примером комбинирования Л С для предупреждения побочных эффектов может служить назначение нистатина для предупреждения развития кандидоза (грибковых поражений слизистых) при длительном лечении антибиотиками группы пенициллина, тетрациклина, неомицина и т.д., или же назначение препаратов, содержащих ионы К+, для предупреждения развития гипокалиемии на фоне лечения сердечными гликозидами пациентов с сердечной недостаточностью.

Знание теоретических и практических аспектов взаимодействия ЛС между собой необходимо каждому практическому медицинскому работнику, так как они, с одной стороны, позволяют за счет рациональной комбинации ЛС усиливать эффект проводимой терапии, а с другой стороны, избежать осложнений, возникающих при использовании нерациональных комбинаций ЛС, в результате которых усиливается их побочное действие вплоть до летальных исходов.

Итак, под взаимодействием ЛС понимают изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их применении. Результатом такого взаимодействия может быть усиление фармакологических эффектов, т.е. комбинируемые препараты являются синергистами, или уменьшение фармакологического эффекта, т.е. взаимодействующие препараты являются антагонистами.

. КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Таблица 1. Виды комбинаций ЛС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Рациональное комбинирование | Нерациональное комбинирование | Потенциально опасные комбинации |
| Тиазидные диуретики и β-адреноблокаторы (ФД взаимодействие: регуляция АД. Аддитивное гипотензивное действие: снижение сократимости сердца, сердечного выброса, минутного объема дополняется экскрецией ионов Na+ , К+ , Cl- и воды. Тенденция к увеличению ЛПВП. Избыточное снижение АД, некоторое ограничение нарушений липидного обмена, вызываемых β-адреноблокаторами). | Ингибиторы АПФ и НПВП (ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Нарушение синтеза простагландинов в почках, задержка ионов Na+, K+ и воды. Уменьшение гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ).  | Фуросемид и аминогликазиды (ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - орган слуха. Аддитивное действие в отношении нежелательных лекарственных реакций на слуховой аппарат за счет снижения скорости клубочковой фильтраци аминогликозидов петлевыми диуретиками; ри длительном применении аминогликозидов - нарушение почечной экскреции аминогликозидов за счет уменьшения количества функционирующих клубочков и, соответственно, снижения скорости клубочковой фильтрации препаратов и увеличение их концентраций за счет развития нефротоксичности. Повышение ототоксичности). |
| Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс и аскорбиновая кислота (ФК взаимодействие на уровне всасывания. Аскорбиновая кислота повышает всасывание препаратов железа, что приводит к повышению их концентрации в плазме крови. Комбинация является рациональной). | Гдрохлортиазид и сахароснижающие препарты, инсулин, ТСП, (ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - углеводный обмен. Антагонистическое взаимодействие за счет повышения уровня глюкозы в плазме крови в результате приема диуретиков. Ослабление гипогликемического действия). | Варфарин и этанол (ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Прием алкоголя в больших дозах, равно как и применение полимиксинов на фоне применения варфарина приводит к угнетению метаболизма последнего за счет ингибирования изофермента цитохрома CYP2С9. Это приводит к повышению концентрации варфарина в плазме крови и усилению антикоагулянтного эффекта, что повышает риск геморрагических осложнений). |

Таблица 2. Примеры рациональных комбинаций лекарственных средств.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Комбинация | Результат взаимодействия | Примечание |
| Комбинации ЛС, повышающие эффективность фармакотерапии |
| Ампициллин + оксациллин | Расширение антибактериального спектра действия | Зарегистрирован комбинированный препарат Ампиокс, в состав которого входит ампициллин и оксациллин |
| Ингибитор АПФ + тиазидный диуретик | Повышение эффективности антигипертензивной терапии | Зарегестрирован комбинированный препарат КАпозид, в состав которого входит каптоприл и гидрохлортиазид |
| В-адреноблокатор + дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов | Повышение эффективности антигипертензивной терапии | - |
| Ненаркотический анальгетик + прокинетик | Усиление и ускорение наступление анальгетического эффекта | Комбинацию ацетилсалициловой кислоты и метоклопрамида рекомендуют при приступах мигрени |
| Железа сульфат + аскорбиновая кислота | Усиление всасывания железа и повышение эффективности терапии железодефицитной анемии | Зарегистрирован комбинированный препарат Фероплекс, в состав которого входит железа сульфат и аскорбиновая кислота |
| Комбинации ЛС, повышающие безопасность фармакотерапии |
| Тиазидный диуретик + калийсберегающий диуретик | Предотвращение развития гипокалиемии | Разработан комбинированный препарат Модуретик, в состав которого входит гидрохлортиазид и Амилорид |
| НПВС + синтетический аналог простагландина Е | Снижение риска возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка | Зарегистрирован комбинированный препарат Артротек, в состав которого входит диклофенак и мизопростон |
| Леводопа + ингибитор ДОФА-декарбоксилазы | Уменьшение частоты и выраженности побочных эффектов, связанных с образованием дофамина в периферических тканях (ортостатическая гипотензия, нарушения ритма работы сердца и др.) | Зарегистрирован комбинированный препарат Наком, в состав которого входит леводопа и карбидопа |
| В- адреномиметик в виде ингаляции + верапамил | Уменьшение выраженности тахикардии | - |
| Цитостатик + противорвотное средство | Уменьшение тошноты и рвоты | Трописетрон позволяет уменьшить переносимость химиотерапии |

В основе взаимодействия ЛС между собой лежат 4 основных механизма, обуславливающие основные типы их взаимодействия:

· фармацевтическое или физико-химическое взаимодействие

· физиологическое взаимодействие

· фармакокинетическое взаимодействие

· фармакодинамическое взаимодействие

. ПРИНЦИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Фармацевтическое или физико-химическое взаимодействие лекарственных средств

Под этим типом взаимодействия ЛС понимают физико-химические процессы, происходящие при совместном применении препаратов до введения их в организм больного (в шприце, капельнице и т.д.) и/или на месте инъекции, или в просвете ЖКТ и т.д. Такая ситуация развивается, когда в комбинации используются ЛС, вступающие между собой в простое химическое взаимодействие. Например:

микстура, содержащая натрия гидрокарбонат, настойку валерианы и гидрохлорид папаверина имеет суммарный рН 9,0. Однако известно, что основание папаверина выпадает в осадок при рН 6,4 и выше. Естественно, что такая пропись нерациональна, так как папаверин при такой комбинации ЛС выпадает в осадок;

известно, что сердечные гликозиды выпадают в осадок при наличии в растворе дубильных веществ. Добавление к каплям, содержащим настойку ландыша и пустырника, экстракта боярышника, содержащего дубильные вещества, приводит к осаждению сердечных гликозидов ландыша;

при смешивании в одном шприце раствора ингибитора фос-фодиэстеразы эуфиллина с антигистаминным препаратом димедролом или же эуфиллина и сердечного гликозида строфантина происходит образование белой взвеси - «молока». Это обусловлено тем, что рН раствора эуфиллина 9,0-9,7, рН раствора димедрола и строфантина 5,0-5,7, т.е. один раствор имеет щелочную, а другой - кислую реакцию. Вследствие простого химического взаимодействия препаратов происходит реакция нейтрализации, в результате которой смешиваемые ЛС теряют свою фармакологическую активность.

Такие же реакции могут происходить и в просвете ЖКТ при совместном назначении ЛС per os. При этом ЛС могут вступать в простое химическое взаимодействие не только между собой, но и с пищей и/или пищеварительными соками, хотя последнее можно отнести к особенностям фармакокинетических взаимодействий ЛС. Это случается, когда в просвете ЖКТ одно из комбинируемых ЛС вступает в физико-химическое взаимодействие с другим, в результате чего теряет свою фармакологическую активность. Например:

антисклеротическое (антилипидемическое) ЛС холестирамин, являясь по своему механизму действия ионообменной смолой, при совместном назначении с такими препаратами, как антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин и др.), сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин), нестероидные противовоспалительные средства (бутадион, ацетилсалициловая кислота и др.) за счет выделения ионов С1- переводит их в нерастворимые, неактивные соединения;

эффективность терапии непрямыми антикоагулянтами (неодикумарин, фенилин и др.) во многом зависит от состава пищи: если пищевой рацион будет включать в себя большое количество ингредиентов, содержащих витамин К (листовые овощи - капуста, шпинат и др.), то в силу антагонизма с витамином К антикоагулянты потеряют свою активность.

Физиологическое взаимодействие лекарственных средств

ЛС могут взаимодействовать между собой не только на уровне рецепторов и/или изменения фармакокинетических параметров друг друга, но и на уровне физиологических систем организма. При этом они действуют как бы «независимо» друг от друга на различные органы и ткани организма, но оказывают при этом комплексное терапевтическое воздействие на разные звенья патогенеза одного и того же патологического процесса. Например:

в комплексной терапии гипертонической болезни, как правило, используют мочегонные ЛС, антагонисты ионов Са++, ингибиторы ангнотензинпревращаюшего фермента (АПФ). Мочегонные ЛС, действуя в области нефрона почки, способствуют выведению воды и ионов Ка+ из организма. Антагонисты ионов Са++, являясь периферическими вазодилататорами, расширяют сосуды артериального русла. Ингибиторы АПФ инактивируют ангиотензинконвертирующий фермент, препятствуя образованию в организме биологически активного вазоспастического агента ангиотензина II. Все эти ЛС, действуя в рамках сердечнососудистой системы на разные звенья регуляции сосудистого тонуса, позволяют добиться у пациентов с тяжелой формой гипертонической болезни стойкого понижения артериального давления;

в комплексной терапии бронхообструктивного синдрома, например, бронхиальной астмы, применяют бронхолитики (В2 -адреностимуляторы, М-холиномиметики. ингибиторы фосфодиэстеразы и др.), препараты, устраняющие отек слизистой оболочки легких (стабилизаторы мембран тучных клеток, глюкокортикостероиды, гипосенсибилизирующие препараты и т.д.). Эти ЛС в рамках одной физиологической системы, действуя на разные звенья патогенеза бронхообструктивного синдрома, способствуют эффективному предупреждению и/или лечению бронхоспазма.

ЛС, действующие в рамках одной физиологической системы, можно применять не только в виде отдельных препаратов, но они могут быть объединены в одну лекарственную форму. Например, (противозачаточные ЛС, применяемые рег оs, как правило, представляют собой комбинацию из двух препаратов - эстрогенов и гестагенон. Эстрогены (например, этинилэстрадиол) подавляют овуляцию (выход зрелой яйцеклетки из фолликула), а гестогены (например, левоноргестрел) повышают барьерную функцию (для сперматозоидов) слизистой пробки шейки матки, что обеспечивает высокую противозачаточную активность комбинированного препарата.

ЛС, действующие в рамках одной физиологической системы, могут не только оказывать положительное терапевтическое воздействие на организм, но и усиливать токсические эффекты друг друга. Например, на фоне в/в введения препаратов кальция может усиливаться токсическое действие сердечных гликозидов.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств

Фармакокинетическое взаимодействие - это такой вид взаимодействия ЛС, когда одно ЛС изменяет концентрацию в плазме крови другого ЛС за счет изменения скорости его всасывания, распределения, связывания с белками плазмы крови, метаболизма и/или выведения. Результатом этого фармакокинетического взаимодействия является изменение концентрации ЛС и, как следствие этого, изменение конечного фармакологического эффекта.

Особенности взаимодействия лекарственных средств на месте всасывания. В своем большинстве взаимодействие ЛС во время всасывания происходит в ЖКТ, хотя может происходить не только при энтеральном, но и парентеральном способе введения ЛС.

Взаимодействие ЛС в ЖКТ. Как правило, происходит в желудке или в тонком кишечнике и может приводить как к ослаблению, так и усилению терапевтических эффектов комбинируемых препаратов. На всасывание совместно и/или последовательно применяемых через рот ЛС могут влиять разнообразные факторы, связанные непосредственно с особенностями действия конкретного препарата, особенностями физиологического состояния ЖКТ и состава пиши. Основными влияющими факторами являются следующие.

Изменение рН желудочного сока. На скорость всасывания ЛС в желудке во многом влияет рН желудочного сока. При изменении рН (например, при назначении антацидных ЛС: альмагель, маалокс, гелюзил и многие др.) понижается кислотность желудочного сока, т.е. повышается его рН, вследствие чего увеличивается ионизация молекул ЛС, обладающих по своей химической структуре свойствами кислот, и, как следствие этого, понижается их способность растворяться в жирах. Естественно, что снижение липофильности ЛС приводит к уменьшению их всасывания. Примером такого взаимодействия может быть назначение на фоне лечения антацидными препаратами таких ЛС, как непрямые антикоагулянты (неодикумарин, фенилин, синкумар и др.), нестероидные противовоспалительные ЛС (ацетилсалициловая кислота, бутадион и др.), ряд сульфаниламидных препаратов, снотворные ЛС из группы барбитуратов (барбитал, фенобарбитал и др.).

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ под влиянием катионов (положительно заряженных ионов). Всасывание ЛС в ЖКТ может в значительной степени нарушаться, когда один препарат под влиянием Другого становится нерастворимым, в результате чего теряет свою фармакологическую активность. Так, в случае присутствия в кишечнике таких катионов, как Са++, Fe++", Аl+++, Мg++, резко замедляется всасывание многих ЛС. Например, при совместном назначении сульфата железа и антибиотиков из группы тетрациклина (доксициклина, метациклина) образуется комплекс, практически полностью препятствующий всасыванию антибиотиков. Такой же эффект наблюдается и при запинании таблеток парацетамола молоком, в котором содержится большое количество катионов Са++.

Изменение всасывания ЛС в результате их прямого взаимодействия в ЖКТ. ЛС могут непосредственно взаимодействовать друг с другом в просвете ЖКТ, что влечет за собой изменение скорости их всасывания. Например, антисклеротический препарат холестирамин, вступая в прямое химическое взаимодействие, замедляет всасывание непрямых антикоагулянтов (неодикумарин, фенилин, синкумар и др.).

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ в результате нарушения моторики ЖКТ. Изменение двигательной активности ЖКТ под влиянием одних ЛС может существенно сказаться на скорости всасывания других. Например, наркотические анальгетики (морфин, омнопон и др.), М-холинолитики (атропин, метацин, препараты красавки и др.), трициклические антидепрессанты (азафен, ими-прамин и др.), замедляя эвакуацию желудочного содержимого и моторику кишечника, существенно изменяют скорость всасывания многих ЛС. Так, при длительном нахождении в желудке противопаркинсонического препарата левопа значительная его часть подвергается метаболизму и. естественно, что в тонкий кишечник, где всасывается левопа, попадает меньше препарата, в результате чего снижается его терапевтическая эффективность. В то же время, замедление перистальтики кишечника под влиянием вышеуказанных ЛС будет способствовать более полному всасыванию плохо растворимых препаратов, таких, как сердечный гликозид дигоксин или глюкокортикостероиды (кортизон, метилпреднизолон, триамцинолон). Таким образом, их концентрация в плазме крови существенно увеличится, что может повлечь за собой реализацию токсических эффектов этих ЛС. Следует подчеркнуть, что наркотические анальгетики и М-холинолитики замедляют моторику кишечника при любом способе их введения - per os, в/м, в/в и т.д.

Усиление моторики ЖКТ, например, слабительными ЛС, будет способствовать быстрой эвакуации параллельно принятых лекарственных препаратов, что, в свою очередь, приводит к снижению их терапевтической эффективности.

Зависимость всасывания ЛС от особенностей кровоснабжения ЖКТ. У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, естественно, уменьшается кровоснабжение кишечника, что, в свою очередь, ухудшает всасывание принятых этими пациентами ЛС и уменьшает их терапевтический эффект. Назначение сердечных гликозидов таким пациентам оптимизирует кровоснабжение кишечника и, тем самым, улучшает всасывание параллельно принимаемых ЛС. Необходимо помнить, что если до назначения сердечных гликозидов пациент с недостаточным кровоснабжением принимал высокие дозы какого-либо препарата per os, то при назначении сердечных гликозидов их дозу следует уменьшить из-за возможности усиления их всасывания в ЖКТ и проявления побочного действия.

Изменение всасывания ЛС в результате их взаимодействия с пищей. ЛС в ЖКТ могут взаимодействовать не только между собой, но и с пищей, и пищеварительными ферментами. При этом возможно как усиление, так и уменьшение скорости их всасывания. Например, одновременный прием с пищей таких ЛС, как ингибитор АПФ каптоприл и нестероидное противовоспалительное средство ацетил салициловая кислота, приведет к значительному нарушению их всасывания, в результате чего снизится их терапевтическая эффективность. Напротив, совместный прием пиши и В-адреноблокаторов пропранолола и лабеталола приведет к усилению их терапевтического эффекта. Если в инструкции по приему ЛС нет особых указаний, то его рационально принимать за 0,5 ч до или через 30 - 40 мин после приема пиши, чтобы избежать контакта препарата с пищей и выделенных на ее прием пищеварительных ферментов.

Следует также помнить, что некоторые пищевые продукты могут оказывать повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка и тонкой кишки (например, острые приправы) и, тем самым, нарушать всасывание ЛС. Также повреждающим действием на слизистую оболочку ЖКТ обладает и ряд ЛС - антибиотики - аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные (ацетилсалициловая кислота, мефенамовая кислота и др.).

Изменение скорости всасывания ЛС на месте инъекции. При их совместном применении может происходить не только в ЖКТ, но и на месте инъекции. Например, в хирургической практике с целью усиления и пролонгирования эффекта используют совместное в/м введение местного анестетика новокаина и адреномиметика адреналина. Вазоконстрикция, вызываемая адреналином, препятствует системному всасыванию новокаина и, тем самым, усиливает и продлевает его местное действие.

Особенности взаимодействия ЛС на уровне распределения. Попадая в организм, ЛС (в зависимости от путей введения) в подавляющем большинстве случаев всасываются в кровь и разносятся ее током по организму. Естественно, что от скорости кровотока и состояния микроциркуляторного русла будет зависеть как быстрота, так к количество ЛС, достигшего органа-мишени. В тех случаях, когда одно из совместно назначаемых ЛС изменяет скорость кровотока и/или реологию (текучесть) крови, доставка другого ЛС к органам-мишеням может существенно измениться. Например:

у пациента, страдающего застойной сердечной недостаточностью, эффект монотерапии (терапии одним препаратом) мочегонными ЛС будет незначительным, так как у такого рода больных в значительной степени уменьшен почечный кровоток, а как следствие этого, и почечная фильтрация. Однако при параллельном назначении этому пациенту сердечных гликозидов эффект мочегонных средств существенно возрастает в силу того, что сердечные гликозиды улучшают насосную функцию миокарда, увеличивают ударный и минутный объемы сердечного выброса, приводя к увеличению объемной скорости почечного кровотока и усилению клубочковой фильтрации;

у пациента с нормальным уровнем АД петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и др.) в значительной мере увеличивают выведение воды и ионов Nа+ из организма. Вместе с тем, если назначить эти мочегонные ЛС в комбинации с ЛС, резко понижающими уровень АД, например, в условиях управляемой гипотонии (управляемая гипотония - медикаментозное регулируемое снижение АД, например, ганглиоблокатором арфонадом или периферическим вазодилататором нитропруссидом натрия), их мочегонное действие резко уменьшится, так как при низких цифрах АД существенно уменьшается объемная скорость почечного кровотока и клубочковая фильтрация.

Как уже было сказано выше, на распределение ЛС по организму существенно влияют реологические свойства крови. В силу этого комбинированное применение какого-либо ЛС с препаратами, улучшающими реологические свойства крови (например, антиагрегантами - ацетилсалициловой кислотой или дипиридамолом), улучшает их доставку с током крови к органам-мишеням, в том числе и к тем их участкам, в которое оно раньше не могло проникнуть из-за нарушения микроциркуляции.

Особенности взаимодействия ЛС на уровне их связи с белками. Многие ЛС, попадал в циркуляторное русло, связываются с белками плазмы крови и переходят в неактивное состояние. Свободная (фармакологически активная) и связанная (фармакологически неактивная) части ЛС в плазме крови находятся в состоянии Динамического равновесия, т.е. если в крови падает концентрация активной формы ЛС, то из связи с белками освобождается часть ЛС и восстанавливается уровень концентрации активного Препарата. С клинической точки зрения это важно в том плане, что если пациенту, получающему ЛС с высоким сродством к белкам плазмы крови (связь с белками более 80 %), назначить другой препарат, также обладающий высоким сродством к тому же белку плазмы крови, то возможно вытеснение ранее назначенного ЛС из мест связывания с белком, в результате чего в плазме крови резко увеличивается концентрация его свободной, фармакологически активной формы. Если предположить, что первое ЛС было связано с белками плазмы крови на 98 %, то вытеснение вторым ЛС лишь 2 % первого препарата из связи с белками приведет к удвоению концентрации его свободной (активной) фракции ц резкому усилению его фармакологического действия.

Например, если пациенту, принимающему антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин, синкумар и др.), имеющие высокую связь с белками плазмы крови (90 % и более), назначить нестероидное противовоспалительное средство бутадион, также имеющее высокое сродство к белкам плазмы крови (99 %), то произойдет вытеснение непрямых антикоагулянтов из связи с белками, в результате чего резко возрастет концентрация свободной (активной) фракции антикоагулянтов в циркуляторном русле и, как следствие этого, повысится риск развития внутренних кровотечений.

Особенности взаимодействия ЛС на уровне метаболизма. Большинство ЛС биотрансформируется в печени, где в результате сложных метаболических реакций с участием микросомальных ферментов происходит образование водорастворимых конъюгатов, которые легко выводятся из организма пациента. Некоторые ЛС повышают (индуцируют) активность ферментов печени, участвующих в метаболизме ЛС, тем самым ускоряя метаболизм других препаратов. Такие ЛС в специальной медицинской литературе называют индукторами ферментов. Ускорение метаболизма ЛС препаратам - индукторами приводит к резкому уменьшению их терапевтического эффекта. К препаратам-индукторам ферментов относятся снотворный и противоэпилептический препарат фенобарбитал, противоэпилсптические препараты дифенин и карбамазепин, нестероидные противовоспалительные препараты бутадион и амидопирин, нейролептики аминазин и трифтазин, транквилизаторы седуксен, элениум, мепробамат, противогрибковый препарат гризеофульвин, противотуберкулезный антибиотик рифампицин, пероральный противодиабетический препарат бутамин и др. Способностью индуцировать ферментные системы печени в некоторой степени обладают также алкоголь и кофе.

При назначении индукторов печеночных ферментов на фоне лечения другими ЛС дозу последних необходимо увеличить. При отмене индукторов метаболизм ЛС в печени возвращается к исходному уровню и во избежание передозировки дозу ЛС необходимо вернуть к среднетерапевтическому уровню.

Принцип №1. При совместном назначении двух ЛС, одно из которых индуцирует печѐночные ферменты, а второе метаболизируется в печени, дозу последнего необходимо увеличить, а при отмене индуктора - снизить.

Например, назначение женщинам, принимающим пероральные гормональные противозачаточные средства, индуктора ферментов печени фенобарбитала в качестве снотворного или противоэпилептического средства приводит к усилению метаболизма противозачаточного препарата, понижению его эффективности и возможности развития нежелательной беременности.

Ряд ЛС могут сами ускорять свой метаболизм в печени. Этот феномен получил название аутоиндукции. Таким свойством обладают органические нитраты, фенобарбитал, бутадиен.

Некоторые ЛС, напротив, обладают способностью угнетать (ин-гибировать) активность ферментов печени, принимающих участие в метаболизме других ЛС, и тем самым вызывать потенцирование (усиление) фармакологических эффектов последних. Такие ЛС называются ингибиторами ферментов. К ним относятся блокатор Н2-гистаминовых рецепторов циметидин, антибиотики левомицетин и актиномицин, наркотические анальгетики, антидепрессанты - ингибиторы моноаминооксидазы, сульфаниламиды, непрямые антикоагулянты кумаринового ряда (неодикумарин, синкумар и др.), противотуберкулезный препарат изониазид и др.

В этих случаях замедление биотрансформации ЛС в печени под влиянием ингибиторов метаболизма приводит к более длительному нахождению их в циркуляторном русле, что может быть причиной изменения их эффектов и переносимости. В таких случаях необходимо уменьшить дозу ЛС, назначаемых совместно с ингибиторами их метаболизма. Например, метаболизм перорального антидиабетического препарата бутамида в печени ингибируется антибиотиком левомицетином и некоторыми сульфаниламидными препаратами. Если не уменьшить дозу бутамида, то возможно развитие гипогликемической комы.

Однако способность одних ЛС ингибировать метаболизм других ЛС иногда используется в клинике с терапевтическими целями. Например, при лечении хронического алкоголизма назначают препарат тетурам на фоне приема алкоголя. Тетурам, ингибируя ферментативную биотрансформацию алкоголя в печени, способствует накоплению в крови токсического метаболита алкоголя аце-талъдегида, в результате чего развиваются тяжелые изменения в организме пациента: чувство стеснения в груди, затруднение дыхания, головная боль, снижение АД, появление чувства страха и т.д.

Особенности взаимодействия ЛС на уровне выделения из организма. ЛС выводятся из организма в основном с мочой и желчью. В подавляющем большинстве случаев клинически важные взаимодействия ЛС происходят на уровне их выведения с мочой. Взаимодействие ЛС в почках может происходить на стадии их фильтрации, активной экскреции и реасорбции.

Взаимодействие ЛС на уровне пассивной диффузии. Как уже было отмечено выше, многие ЛС являются слабыми электролитами, Следствие чего их способность проникать через клеточную мембрану зависит от степени их ионизации и чем больше ионизирована молекула ЛС, тем хуже она проникает через клеточную мембрану. Степень ионизации молекулы ЛС зависит от рН раствора, в котором оно находится, в данном случае мочи. Вследствие этого, защелачивая (для слабых кислот) или закисляя (для слабых основании) мочу, можно повысить степень ионизации молекул тех или иных ЛС, в результате этого они теряют способность диффундировать через клеточную мембрану и выводятся с мочой. Так как многие препараты сами могут закислять или защелачивать мочу, то это их свойство используется в клинике для лечения отравления другими ЛС. Например: аскорбиновая кислота, закисляя мочу, резко усиливает почечный клиренс (выведение почками) препаратов, молекула которых является слабым основанием, - морфина, кодеина, новокаина. Напротив, защелачивающие мочу препараты, например, бикарбонат натрия, используются для лечения отравлений ЛС, молекула которых является кислотой: ацетилсалициловая кислота, снотворные ЛС из группы барбитуратов, сульфаниламидные препараты и т.д.

Кроме того, изменять рН мочи можно с целью предупреждения побочного действия ЛС. Например, во время приема сульфаниламидов рекомендуется щелочное питье, способствующее ускорению выведения с мочой этих препаратов, что препятствует их кумуляции в организме и, тем самым, уменьшению их побочного действия.

Взаимодействие ЛС на уровне активного транспорта через систему эпителия почечных канальцев. Ряд лекарственных средств экскретируется из крови в мочу через эпителий канальцев почек путем энергозависимого активного транспорта. В тех случаях, когда пациент принимает 2 или более ЛС, экскретирующихся таким путем, возникает их конкуренция за транспортную систему, вследствие чего почечный клиренс одного из них может резко уменьшиться. Например:

препарат этамид, применяемый в клинике для лечения подагры, в значительной степени уменьшает экскрецию почками антибиотиков группы пенициллина;

клиренс дигоксина могут уменьшить конкурирующие с ним за систему активного транспорта через эпителий почечных канальцев такие препараты, как антиаритмик III класса амиодарон, антагонисты ионов Са++ верапамил и нифедипин, калийсберегающее мочегонное средство спиронолактом;

петлевой мочегонный препарат фуросемид ингибирует активную канальцевую секрецию антибиотиков - аминогликозидов, что влечет за собой резкое увеличение их концентрации в ткани почки, следствием чего может быть развитие нефронекроза и т.д.

Принцип №2 Совместное применение ЛС, снижающих скорость клубочковой фильтрации, с ЛС, выделяющихся преимущественно путем пассивной фильтрации, приводит к повышению концентрации последних в крови и к развитию нежелательных лекарственных реакций.

Взаимодействие ЛС на уровне реабсорбции в почечных канальцах. ЛС при одновременном назначении могут изменить (например, усиливать) реабсорбцию одного из комбинируемых препаратов. Так, психотропный препарат лития карбонат усиливает реабсорбцию тиазидных мочегонных ЛС (гипотиазид, оксодолин), вследствие чего их концентрация в плазме крови возрастает, что может привести к реализации их токсических эффектов. ЛС могут взаимодействовать и на уровне экскреции их с желчью, однако этот вид взаимодействия препаратов большого клинического значения не имеет.

Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств

Как уже было сказано выше, большинство ЛС реализует свои фармакологические эффекты на уровне рецепторов. Здесь же происходит и их фармакологическое взаимодействие. В настоящее время выделяют 4 основных вида фармакологического взаимодействия ЛС на уровне рецепторов:

· конкуренция ЛС за связывание с рецептором;

· изменение кинетики связывания ЛС на уровне рецептора;

· взаимодействие ЛС на уровне медиаторов;

· изменение чувствительности рецептора под влиянием комбинации ЛС,

Конкуренция ЛС за связывание с рецептором. Конкурировать, т. е. бороться за связь с рецептором, могут ЛС как однонаправленного действия (агонист-агонист; антагонист-антагонист), так и противоположного действия (агонист-антагонист). Конкурентоспособность ЛС по отношению к рецептору в основном зависит от степени их аффинитета к нему. Конкуренция ЛС за связывание с рецептором может иметь как положительное терапевтическое значение, так и быть крайне опасной для организма больного. Например: для лечения передозировки М-холиномиметиков, являющихся агонистами холинореактивных рецепторов, как правило, применяется атропин - блокатор холинореактивных рецепторов, который в силу большего аффинитета к холинергическим рецепторам вытесняет холиномиметики и тем самым прекращает их действие, т.е. оказывает положительное терапевтическое действие.

Однако назначение того же атропина в качестве спазмолитика (например, при почечной колике) пациентам, получающим М-холиномиметик пилокарпин для лечения глаукомы, может сопровождаться резким подъемом внутриглазного давления и, как следствие этого, потерей зрения. В основе этого лежат 2 механизма: больший аффинитет к М-холинорецептору антагониста атропина, чем агониста пилокарпина, и способность пилокарпина повышать чувствительность М-холинорецепторов.

Изменение кинетики ЛС на уровне рецептора. Такой вид взаимодействия ЛС подразумевает изменение одним препаратом процессов местного транспорта другого или изменение его распределения на месте действия (в биофазе). Как правило, эти процессы происходят в области специфических для данных ЛС рецепторов и напрямую обусловлены особенностями механизма их действия. например, изменение фармакологической активности симпатолитика октадина на фоне назначения трициклических антидепрессантов (например, имипрамина). В основе механизма действия октадина лежит его способность истощать запасы норадреналина в адренергических синапсах и тем самым понижать повышенное АД. В адренергические синапсы октадин может проникать лишь при помощи специфической транспортной системы. Трициклическне антидепрессанты, блокируя активность ферментов, обеспечивающих проникновение октадина внутрь адренергических синапсов, препятствует реализации его гипотензивного эффекта.

Взаимодействие ЛС на уровне медиатора. Как хорошо известно, медиаторы - это биологически активные вещества, выделяемые нервными окончаниями и осуществляющие передачу нервного импульса (сигнала) в синапсе от пресинаптического к постсинаптическому окончанию. Выделяют три основных типа воздействия комбинации ЛС на медиаторы:

I тип - блокада одним ЛС последующих этапов действия другого препарата на уровне одного биологического процесса. Например, при совместном назначении стимулятора центральных а2-адренорецепторов метилдофа и ганглиоблокатора пентамина происходит последовательная блокада процесса регуляции артериального давления. Метилдофа, стимулируя центральные а2- адренореак-тивные рецепторы, активирует тормозные процессы в ЦНС, приводя к уменьшению симпатической стимуляции к сосудам, а пентамин, блокируя передачу импульса в симпатических ганглиях, также уменьшает симпатическую импульсацию к сосудам.

II тип - нарушение одним ЛС возможного взаимодействия медиатора с рецептором. Например, комбинированное применение ингибитора холинэстеразы прозерина и блокатора М-холинорецепторов атропина. Ингибитор холинэстеразы прозерин связывает и инактивирует фермент холинэстеразу, в результате чего в синаптической щели накапливается медиатор ацетилхолин, выделяющийся из пресинаптического окончания. Атропин, блокируя М-холинореактнвные структуры, препятствует их возбуждению ацетилхолином, т.е. нарушает процесс взаимодействия медиатора с рецептором.

III тип - нарушение одним лекарственным средством путей метаболизма, распределения, связывания или транспорта медиатора, участвующего в реализации эффекта другого ЛС. Например, комбинация симпатомиметика эфедрина и антидспрессанта-ингибитора моноаминооксидазы ниаламида. Механизм дейстпия эфедрина связан с его способностью вызывать высвобождение из пресиналтических окончаний медиаторов адреналина и норадреналина, которые в синаптической щели разрушаются ферментом моноаминооксидазой. Ингибиторы моноаминооксидазы инактивируют ее и, таким образом, усиливают и пролонгируют (удлиняют) эффект эфедрина.

Изменение чувствительности рецепторов под влиянием комбинации ЛС. Механизм изменения чувствительности рецепторов под влиянием комбинации ЛС в настоящее время до конца не ясен. вместе с тем клиническое значение этого феномена достаточно велико. Например. ЛС для ингаляционного наркоза фторотан так изменяет функциональное состояние рецепторного аппарата клеток миокарда, что применение адреномиметика адреналина на фоне фторотанового наркоза может вызвать нарушения сердечного ритма. Или назначение на фоне лечения сердечными гликозидами В-адреноблокаторов может привести к развитию резкой брадикардии в силу того, что сердечные гликозиды значительно увеличивают чувствительность В1 - адренорецепторов миокарда.

. СИНЕРГИЗМ И ЕГО ВИДЫ

Синергизм - это вид взаимодействия ЛС, при котором усиливается фармакологический эффект или побочное действие одного или нескольких ЛС.

Выделяют 4 вида синергизма ЛС:

· сенситизация или сенситизирующее действие ЛС;

· аддитивное действие ЛС;

· суммация эффекта;

· потенцирование эффекта

При сенситизации в результате применения нескольких ЛС, обладающих различными, зачастую неоднотипными механизмами действия, усиливается фармакологическое действие лишь одного из входящих в комбинацию препаратов. Например, на этом принципе основан терапевтический эффект поляризующей смеси, применяемой в клинике острого инфаркта миокарда (500 мл 5 %-го раствора глюкозы, 6 ЕД инсулина, 1,5 г калия хлорида и 2,5 г магния сульфата. В случае отсутствия калия хлорида и магния сульфата возможна их замена 20 мл раствора панангина). В основе механизма действия этой комбинации лежит способность глюкозы и инсулина усиливать трансмембранный ток ионов К+ внутрь сердечной клетки, что позволяет предупредить или купировать нарушения сердечного ритма.

Другим примером сенснтизирующего действия ЛС может быть увеличение концентрации ионов железа в плазме крови при совместном назначении аскорбиновой кислоты (витамин С) с препаратами, содержащими железо.

Такой вид взаимодействия ЛС выражается формулой 0+1 = 1,5.

Аддитивное действие ЛС - это такой вид взаимодействия, при котором фармакологический эффект комбинации ЛС больше, чем эффект каждого отдельного препарата, входящего в комбинацию, но меньше математической суммы их эффекта. Например, терапевтический эффект от совместного назначения В2-адреностимулятора сальбутамола и ингибитора фосфодиэстеразы теофиллина пациентам, страдающим бронхиальной астмой. Сальбутамол и теофиллин обладают бронхолитическим, т. е. бронхорасширяющим действием. Допустим, что назначение отдельно сальбутамола расширяет просвет бронхов на 23 %, а теофиллина - на 18.%. При совместном назначении препаратов просвет бронхов расширяется на 35 %, т.е. терапевтический эффект от комбинации больше, чем эффект каждого отдельного препарата, но меньше математической суммы их отдельных эффектов (23 % + 18 % =41 %).

Такой вид взаимодействия ЛС выражается формулой 1 + 1 = 1,75.

В результате суммации эффектов ЛС фармакологический эффект комбинации ЛС равен математической сумме фармакологических эффектов каждого из совместно назначенных препаратов. Например, совместное назначение двух мочегонных средств этакриновой кислоты и фуросемида (относящихся к группе «петлевых» диуретиков, т.е. обладающих близким механизмом действия) пациентам с сердечной недостаточностью приводит к суммации их мочегонного действия.

Такой вид взаимодействия выражается формулой 1 + 1=2.

Потенцирование эффекта ЛС - это такой вид взаимодействия, при котором фармакологический эффект комбинации ЛС больше математической суммы фармакологических эффектов каждого отдельного из совместно назначенных препаратов. Например, гипертензивный эффект при шоке от назначения комбинации глюкокортикостероида преднизолона и а-адреномиметика норадре-налина, или бронхолитический эффект от назначения комбинации того же преднпзолона и ингибитора фосфодиэстеразы эуфиллина при астматической статусе.

Такой вид взаимодействия ЛС выражается формулой 1 + 1=3.

. АНТАГОНИЗМ И АНТИДОТИЗМ

лекарственный вещество взаимодействие фармацевтический

При антагонизме ЛС в результате совместного применения нескольких ЛС ослабляется или блокируется фармакологическое действие одного или нескольких препаратов, входящих в эту комбинацию. Например, при совместном назначении для лечения ИБС органических нитратов и блокаторов В1 - адренорецептора последние, блокируя В1 -рецепторы сердца, препятствуют развитию рефлекторной тахикардии, вызываемой препаратами нитроглицерина.

Такой вид взаимодействия выражается формулой 1 + 1 = 0,5.

Естественно, что как синергизм, так и антагонизм ЛС могут привести не только к оптимизации терапевтического эффекта, и оказать на организм пациента нежелательное, вредное действие.

Например, при комбинации антибиотиков-аминогликозидов петлевых лиуретиков (фуросемид, этакриновая кислота) происходит взаимное усиление их ототоксического побочного действия; при комбинированном использовании антибиотиков группы тетрациклина и антибиотиков-аминогликозидов развивается фармакологический антагонизм, в результате которого нивелируется их противомикробная активность.

Ослабление эффектов ЛС при их совместном применении называют антагонизмом:

) Химический антагонизм или антидотизм - химическое взаимодействие веществ между собой с образованием неактивных продуктов {химический антагонист ионов железа дефероксамин, который связывает их в неактивные комплексы; протамина сульфат, молекула которого имеет избыточный положительный заряд - химический антагонист гепарина, молекула которого имеет избыточный отрицательный заряд}. Химический антагонизм лежит в основе действия антидотов (противоядий).

) Фармакологический (прямой) антагонизм - антагонизм, вызванный разнонаправленным действием 2 лекарственных веществ на одни и те же рецепторы в тканях. Фармакологический антагонизм может быть конкурентным (обратимым) и неконкурентным (необратимым):

А) конкурентный антагонизм: конкурентный антагонист обратимо связывается с активным центром рецептора, т. е. экранирует его от действия агониста. Т. к. степень связывания вещества с рецептором пропорциональна концентрации этого вещества, то действие конкурентного антагониста можно преодолеть если увеличить концентрацию агониста. Он будет вытеснять антагонист из активного центра рецептора и вызовет ответную реакцию ткани в полном объеме. Т. о. конкурентный антагонист не изменяет максимальный эффект агониста, но для взаимодействия агониста с рецептором требуется его более высокая концентрация. Конкурентный антагонист Сдвигает кривую «доза-эффект» для агониста вправо относительно исходных значений и увеличивает ЕС50 для агониста, не влияя на величину ЕMax.

В медицинской практике достаточно часто используют конкурентный антагонизм. Поскольку эффект конкурентного антагониста может быть преодолен, если его концентрация упадет ниже уровня агониста, при лечении конкурентными антагонистами необходимо постоянно поддерживать его уровень достаточно высоким. Иными словами, клинический эффект конкурентного антагониста будет зависеть от периода его полуэлиминации и концентрации полного агониста.

Б) неконкурентный антагонизм: неконкурентный антагонист связывается практически необратимо с активным центром рецептора или же взаимодействует вообще с его аллостерическим центром. Поэтому, как бы ни повышалась концентрация агониста - он не в состоянии вытеснить антагонист из связи с рецептором. Поскольку, часть рецепторов, которая связана с неконкурентным антагонистом уже не способна активироваться, значение ЕMax понижается, сродство же рецептора к агонисту не изменяется, поэтому значение ЕС50 остается прежним. На кривой зависимости «доза-эффект» действие неконкурентного антагониста проявляется в виде сжатия кривой относительно вертикальной оси без ее смещения вправо.



Схема 1. Виды антагонизма.

А - конкурентный антагонист смещает кривую «доза-эффект» вправо, т. е. снижает чувствительность ткани к агонисту, не изменяя его эффект. В - неконкурентный антагонист снижает величину ответа ткани (эффект), но не влияет на ее чувствительность к агонисту. С - вариант применения парциального агониста на фоне полного агониста.

По мере повышения концентрации парциальный агонист вытесняет полный из рецепторов и в итоге ответ ткани снижается от максимального ответа на полный агонист, до максимального ответа на агонист парциальный.

Неконкурентные антагонисты применяются в медицинской практике реже. С одной стороны они имеют несомненное преимущество, т. к. действие их не может быть преодолено после связывания с рецептором, а значит не зависит ни от периода полуэлиминации антагониста, ни от уровня агониста в организме. Эффект неконкурентного антагониста будет определяться лишь скоростью синтеза новых рецепторов. Но с другой стороны, если происходит передозировка данного лекарства, устранить его эффект будет чрезвычайно сложно.

|  |  |
| --- | --- |
| Конкурентный антагонист | Неконкурентный антагонист |
| Похож по строению на агонист | По строению отличается от агониста |
| Связывается с активным центром рецептора | Связывается с аллостерическим участком рецептора |
| Смещает кривую «доза-эффект» вправо | Смещает кривую «доза-эффект» по вертикали |
| Антагонист снижает чувствительность ткани к агонисту (ЕС50), но не влияет на максимальный эффект (Еmax), который может быть достигнут но при более высокой концентрации. | Антагонист не изменяет чувствительность ткани к агонисту (ЕС50), но уменьшает внутреннюю активность агониста и максимальную реакцию ткани на него (Еmax). |
| Действие антагониста может быть устранено высокой дозой агониста | Действие антагониста не может быть устранено высокой дозой агониста. |
| Эффект антагониста зависит от соотношения доз агониста и антагониста | Эффект антагониста зависит только от его дозы |

Конкурентным антагонистом в отношении АТ1-рецепторов ангиотензина является лозартан, он нарушает взаимодействие ангиотензина II с рецепторами и способствует снижению артериального давления. Действие лозартана можно преодолеть, если ввести высокую дозу ангиотензина II. Неконкурентным антагонистом в отношении этих же АТ1-рецепторов является валсартан. Его действие нельзя преодолеть даже при введении высоких доз ангиотензина II.

Интересным является взаимодействие, которое имеет место между полным и парциальным агонистами рецепторов. Если концентрация полного агониста превышает уровень парциального, то в ткани наблюдается максимальный ответ. Если уровень парциального агониста начинает повышаться, он вытесняет полный агонист из связи с рецептором и ответ ткани начинает уменьшаться от максимального для полного агониста, до максимального для парциального агониста (т. е. такого уровня, при котором он займет все рецепторы).

) Физиологический (непрямой) антагонизм - антагонизм, связанный с влиянием 2 лекарственных веществ на различные рецепторы (мишени) в тканях, что приводит к взаимному ослаблению их эффекта. Например, физиологический антагонизм наблюдается между инсулином и адреналином. Инсулин активирует инсулиновые рецепторы в результате чего увеличивается транспорт глюкозы в клетку и уровень гликемии понижается. Адреналин активирует b2-адренорецепторы печени, скелетных мышц и стимулирует распад гликогена, что в итоге приводит к повышению уровня глюкозы. Данный вид антагонизма часто используется при оказании неотложной помощи пациентам с передозировкой инсулина, которая привела к гипогликемической коме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема взаимодействия лекарственных средств является одной из наиболее актуальных в практической медицине. Предпосылкой взаимодействия является полифармакотерапия. Широкое распространение множественной лекарственной терапии обусловлено не только большим арсеналом лекарств, но и стремлением врача повысить эффективность лечения. Так, назначение нескольких препаратов, безусловно, необходимо при сочетанной патологии. Возможность воздействия на разные звенья патогенеза и симптоматику одного и того же заболевания приводит к полифармакотерапии. В ряде случаев, врач назначает ЛС для коррекции нежелательных эффектов основного препарата. Очевидно, что добиться положительного результата во всех перечисленных случаях возможно только при правильном выборе комбинаций ЛС, ведь лекарственные взаимодействия могут быть не только клинически выгодными. Нерациональное сочетание ЛС может приводить к тяжелым неблагоприятным последствиям и, как следствие, снижать не только эффективность, но и безопасность лечения. Лекарственные взаимодействия - фактор, который должен обязательно приниматься во внимание при выборе тактики лечения каждого больного. Известно, что прием двух препаратов приводит к лекарственному взаимодействию у 6% пациентов, 5 - 50%, 6 - 80% и 10 - 100% пациентов. Таким образом, вероятность возникновения лекарственных взаимодействий зависит, в первую очередь, от числа назначенных препаратов, их дозы, возраста пациента, состояния систем биотрансформации и элиминации организма. Следовательно, чем тяжелее болен пациент, тем вероятнее риск взаимодействия между препаратами.

Факт лекарственного взаимодействия имеет место в том случае, если действие одного ЛС изменяется (усиливается или ослабевает) вследствие одновременного или предшествующего назначения другого средства. Следует помнить, что следствием взаимодействия может быть необходимость снижения доз или отмены одного или нескольких средств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1.Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В. Г. Кукеса. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. :ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1056 с.

. Крыжанговский, С. А. Клиническая фармакология: Учеб. для студ. сред. мед. учеб. заведений. - М.: Мастерство: Высшая школа, 2001. - 400 с.

. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2012. - 1216 с.

. WWW. RLS.RU

. Кошикова И. Н., Раднаев Г. Г. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, Учебное пособие, ГОУ ВПО ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, Иркутск, 2010. - 66 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 3. Взаимодействие ЛС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лекарственное средство | Взаимодействующее лекарственное средство | Вид, уровень, механизм и результат взаимодействия |
| Клонидин  | Индометацин и его аналоги | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Снижение синтеза сосудорасширяющих простагландинов. Уменьшение гипотензивного эффекта. |
|  | Производные пиразолона (фенилбутазон) | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Задержка ионов Na+ и воды. Уменьшение гипотензивного эффекта |
|  | ГКС  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Задержка ионов Na+ и воды. Уменьшение гипотензивного эффекта. |
|  | Тиазидные и ―петлевые диуретики  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Экскреция ионов К+, Na+ и воды. Усиление гипотензивного эффекта. |
|  | Этиловый спирт  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - ЦНС. Суммация эффектов. Увеличение седативного эффекта, снижение внимания. |
|  | Ингибиторы МАО  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Стимуляция центральных α2-адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов ослабляется повышением уровня катехоламинов в синаптической щели за счет торможения их распада и повышения чувствительности рецепторов к ним. Возможность развития гипертонического криза. |
|  | β-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - ЦНС (вазомоторные центры). Суммация эффектов стимуляции постсинаптических α2-адренорецепторов тормозных структур головного мозга и уменьшения симпатической импульсации к сосудам и сердцу и фармакодинамических эффектов β-адреноблокаторов. Увеличение гипотензивного, отрицательного хроно-, ино- и дромотропного действия, что является опасным при брадикардии и нарушениях проводимости и ритма сердца. Тяжелые проявления синдрома отмены, требующие постепенной отмены в течение недели. |
|  Моксонидин  | Препараты, подавляющие ЦНС (антидепрессанты, кроме селективных ингибиторов МАО, Н1 - гистаминобло-каторы, барбитураты, бензодиазепины, снотворные, наркотические анальгетики, антипсихотические средства) | ФД взаимодействие. Усиление центрального действия антигипертензивных средств. Увеличение угнетающего действия на ЦНС, снижение внимания. |
| Клонидин, моксонидин  | Ингибиторы МАО  | ФД взаимодействие. Функциональная система регуляции АД. Стимуляция центральных α2 - адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов ослабляется повышением уровня катехоламинов в синаптической щели за счет торможения их распада и повышения чувствительности рецепторов к ним. Возможность развития гипертонического криза. |
|  | β-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие, ЦНС (вазомоторные центры). Суммация эффектов стимуляции постсинаптических α2 - адренорецепторов тормозных структур головного мозга и уменьшения симпатической импульсации к сосудам и сердцу и фармакодинамических эффектов β-адреноблокаторов. Увеличение гипотензивного, отрицательного хроно-, ино- и дромотропного действия, что является опасным при брадикардии и нарушениях проводимости и ритма сердца. Тяжелые проявления синдрома отмены, требующие постепенной отмены в течение недели. |
| Пропранолол | Верапамил, дилтиазем  | ФД взаимодействие: воздействие на синусовый и AV узлы, сосуды. Брадикардия, нарушение AV-проводимости, асистолия (при в/в введении верапамила), сердечная недостаточность, чрезмерное снижение АД. |
|  | Амиодарон, антиаритмические препараты I класса | ФД взаимодействие: синусовый и AV узлы Возможны брадикардия, нарушение AV проводимости, сердечная недостаточность. |
|  | Эпинефрин | ФД взаимодействие: воздействие на сосуды Антагонистическое действие на β-адренорецепторы со стимулирующим действием на α-адренорецепторы. Повышение АД, возможность развития инсульта. |
|   | Инсулин, пероральные гипогликемические препараты | ФД взаимодействие (углеводный обмен). Усиление фармакодинамического взаимодействия. |
|  | Тиазидные диуретики | ФД взаимодействие: регуляция АД, липидный обмен. Аддитивное гипотензивное действие: снижение сократимости сердца, сердечного выброса, минутного объема дополняется экскрецией ионов Na+ , К+ , Cl- и воды. Тенденция к увеличению ЛПВП. Избыточное снижение АД, некоторое ограничение нарушений липидного обмена, вызываемых β-адреноблокаторами. |
|   | Теофиллин  | ФД взаимодействие: бронхи (β-адренорецепторы и цАМФ), сердце. Антагонистическое действие, в том числе и за счет усиления выделения адреналина надпочечниками под влиянием теофиллина. ФК взаимодействие (метаболизм). Снижение клиренса теофиллина за счет уменьшения скорости печеночного кровотока, его поступления в печень и микросомального окисления. Взаимное снижение эффективности в отношении ЧСС, тонуса бронхов. Увеличение Т1/2 теофиллина, увеличение его концентрации в плазме крови и увеличение риска развития нежелательных лекарственных реакций. |
|  | Дигоксин  | ФД взаимодействие: синусовый и AV узел, электролитный баланс. Брадикардия, нарушение AV проводимости вплоть до развития блокады. Увеличение концентрации дигоксина в плазме крови и повышение риска развития гликозидной интоксикации |
|  | Снотворные, седативные средства, наркотические анальгетики  | ФД взаимодействие: влияние на ЦНС. Аддитивное анксиолитическое действие. Угнетение ЦНС. |
|  | Клонидин  | ФД взаимодействие: (кардиомиоциты). Отрицательное хроно- и инотропное действие β-адреноблокаторов дополняется уменьшением симпатической импульсации к сердцу за счет понижения тонуса вазомоторных центров. Брадикардия, снижение сократимости левого желудочка. |
|  | Хинолоны  | ФК взаимодействие на уровнем метаболизма. Увеличение биодоступности β-адреноблокаторов за счет ингибирования цитохромов Р450 и уменьшения их метаболизма. Усиление фармакологических эффектов β-адреноблокаторов. |
|  | Атропин  | ФД взаимодействие: регуляция ЧСС. Уменьшение отрицательного хронотропного эффекта пропранолола за счет м-холиноблокирующего действия атропина, в результате увеличение ЧСС. |
|  | Варфарин  | ФК взаимодействие (метаболизм, связь с белками крови). Увеличение свободной фракции варфарина за счет вытеснения из связи с белками плазмы крови, а также за счет замедления метаболизма варфарина вследствие снижения печеночного кровотока приводит к усилению фармакологического действия варфарина, повышению риска кровотечений. |
|  | Парацетамол  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Происходит снижение выведения парацетамола за счет уменьшения печеночного кровотока и его метаболизма в печени. Увеличение концентрации в плазме крови парацетамола и удлинение его жаропонижающего и анальгезирующего эффектов. |
|  | Фуросемид  | ФК взаимодействие на уровне выведения. Угнетение экскреции пропранолола за счет снижения почечной фильтрации фуросемидом. Повышение концентрации пропранолола в плазме крови. |
| Атенолол  | Верапамил, дилтиазем  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия синусовый и AV узлы, сосуды Аддитивное угнетающее действие на синусовый и AV узел; снижение тонуса периферических артерий и ОПСС. Брадикардия, нарушение AV-проводимости, асистолия (при в/в введении верапамила), сердечная недостаточность, чрезмерное снижение АД. |
|  | Амиодарон, антиаритмические препараты I класса  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия синусовый и AV узлы. Аддитивное угнетающее действие. Брадикардия, нарушение AV проводимости, сердечная недостаточность |
|  | Эпинефрин  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия сосуды. Антагонистическое действие на β-адренорецепторы со стимулирующим действием на α-адренорецепторы. Повышение АД, возможность развития инсульта. |
|  | Инсулин, пероральные гипогликемические препараты  | ФД взаимодействие. Уровень взаимодействия -углеводный обмен. Усиление гипогликемического эффекта. Гипогликемия. |
|  | Тиазидные диуретики  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия функциональная система регуляции АД, липидный обмен. Аддитивное гипотензивное действие: снижение сократимости сердца, сердечного выброса, минутного объема дополняется экскрецией ионов Na+ , К+ , Cl- и воды. Тенденция к увеличению ЛПВП. Избыточное снижение АД, некоторое ограничение нарушений липидного обмена, вызываемых β-адреноблокаторами. |
|  | Теофиллин  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия бронхи (β-адренорецепторы и цАМФ), сердце. ФК взаимодействие (метаболизм). Антагонистическое действие, в том числе и за счет усиления выделения адреналина надпочечниками под влиянием теофиллина. Снижение клиренса теофиллина за счет уменьшения скорости печеночного кровотока, а, соответственно его поступления в печень и микросомального окисления. Взаимное снижение эффективности в отношении ЧСС, тонуса бронхов. Увеличение Т1/2 теофиллина, увеличение его концентрации в плазме крови и увеличение риска развития нежелательных лекарственных реакций. |
|  | Дигоксин  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия синусовый и AV узел и влияние на электролитный баланс. Усиление угнетающего действия. Развитие гипернатриемии при применении β-адреноблокаторов на счет нарушения почечной гемодинамики. Брадикардия, нарушение AV проводимости вплоть до развития блокады. Увеличение концентрации дигоксина в плазме крови и повышение риска развития гликозидной интоксикации. |
|  | Клонидин  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия кардиомиоциты. Отрицательное хроно- и инотропное действие β-адреноблокаторов дополняется уменьшением симпатической импульсации к сердцу за счет понижения тонуса вазомоторных центров. Брадикардия, снижение сократимости левого желудочка. |
|  | Хинолоны  | ФК взаимодействие (метаболизм). Увеличение биодоступности β-адреноблокаторов за счет ингибирования цитохромов Р450 и уменьшения их метаболизма Усиление фармакологических эффектов β-адреноблокаторов. |
|  | Лидокаин  | ФК взаимодействие (метаболизм) Уменьшение метаболизма лидокаина в печени за счет уменьшения печеночного кровотока.. Увеличение концентрации лидокаина в плазме крови и повышение его аритмогенного действия |
|  | Антацидные средства  | ФК взаимодействие (всасывание) Снижение абсорбции из ЖКТ Уменьшение эффектов атенолола. |
|  | Гуанфацин, метилдопа  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия система регуляции ЧСС. Отрицательное хронотропное действие β-адреноблокаторов дополняется уменьшением симпатической импульсации к сердцу за счет стимуляции постсинаптических α2-адренорецепторов тормозных структур головного мозга. Возможно появление выраженной брадикардии. |
|  | НПВС  | ФК взаимодействие (всасывание). Увеличение абсорбции атенолола за счет замедления моторики ЖКТ антипсихотическими средствами. Усиленеиие гипотензивного действия атенолола. |
| Нифедипин  | Гипотензивные препараты  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Усиление действия ЛС. Чрезмерное снижение АД. |
|  | Тиазидные диуретики  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Взаимное усиление эффектов ЛС. Усиление гипотензивного действия. |
|  | Ингибиторы АПФ  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Суммация и потенцирование синергического действия ЛС. Усиление гипотензивного действия. |
|  | α-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Синергизм действия. Усиление гипотензивного действия, увеличение риска возникновения ортостатической гипотензии. |
|  | Противогрибковые азоловые препараты (кетоконазол, флуконазол, интраконазол и др.)  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - метаболизм. Увеличение концентраций БМКК в плазме крови за счет ингибирования CYP3А4. Усиление фармакодинамических эффектов БМКК, возможность развития нежелательных эффектов. |
|  | Дигоксин  | ФК взаимодействие (выведение). Увеличение концентрации дигоксина в крови за счет снижения его секреции в канальцах почек при одновременном назначении с дилтиаземом - на 20-60%. Чрезмерное урежение ЧСС, замедление AV-проводимости, возможность развития дигиталисной интоксикации. |
|  | Нитраты  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД, ЧСС, сосуды. Суммация эффектов. Усиление антиангинального эффекта, усиление рефлекторной тахикардии и артериальной гипотензии |
|  | β-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД, ЧСС, коронарные сосуды. Суммация и потенцирование эффектов. Антагонистическое взаимодействие. Усиление антиангинальных и гипотензивных эффектов. Устранение рефлекторной тахикардии, вызываемой производными дигидропиридина. |
|  | Теофиллин  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - метаболизм Метаболическая конкуренция: нифедипин обладает более высоким аффинитетом к цитохромам Р450 (CYP3А4), чем теофиллин, что соответсвенно приводит к уменьшению его метаболизма. Увеличение концентрации теофиллина в плазме крови. |
| Амлодипин  | Тиазидные диуретики  | ФД взаимодействие: регуляция АД. Усиление гипотензивного действия. |
|  | Ингибиторы АПФ | ФД взаимодействие: регуляция АД. Усиление гипотензивного действия. |
|  | α-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие: регуляция АД. Усиление гипотензивного действия, увеличение риска возникновения ортостатической гипотензии. |
|  | Противогрибковые азоловые препараты (кетоконазол, флуконазол, интраконазол и др.)  | ФК взаимодействие (метаболизм). Увеличение концентраций БМКК в плазме крови за счет ингибирования CYP3А4. Усиление фармакодинамических эффектов БМКК, возможность развития нежелательных эффектов. |
|  | Нитраты  | ФД взаимодействие: регуляция АД, ЧСС, сосуды. Усиление антиангинального эффекта, усиление рефлекторной тахикардии и артериальной гипотензии. |
|  | β-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие: регуляция АД, ЧСС, коронарные сосуды. Усиление антиангинальных и гипотензивных эффектов. Устранение рефлекторной тахикардии, вызываемой производными дигидропиридина. |
| Верапамил  | Тиазидные диуретики | ФД взаимодействие: регуляция АД. Усиление гипотензивного действия |
|  | Ингибиторы АПФ | ФД взаимодействие: регуляция АД. Усиление гипотензивного действия. |
|  | α-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие: регуляция АД. Усиление гипотензивного действия, увеличение риска возникновения ортостатической гипотензии. |
|  | Противогрибковые азоловые препараты (кетоконазол, флуконазол, интраконазол и др.)  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Увеличение концентраций БМКК в плазме крови за счет ингибирования CYP3А4 приводит к усилению фармакодинамических эффектов дилтиазема, возможности развития нежелательных эффектов |
|  | Дигоксин  | ФК взаимодействие на уровне выведения. Увеличение концентрации дигоксина в крови за счет снижения его секреции в канальцах почек при одновременном назначении с верапамилом - на 60-90%. Чрезмерное урежение ЧСС, замедление AV-проводимости, возможность развития дигиталисной интоксикации. |
|  | Нитраты  | ФД взаимодействие: регуляция АД, ЧСС, коронарные и периферические сосуды. Усиление антиангинального и гипотензивного эффектов. Уменьшение рефлекторной тахикардии, вызываемой нитратами. |
|  | β-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие: влияние на синусовый и AV узел. Усиление отрицательного хронотропного (вплоть до развития острой левожелудочковой недостаточности) и дромотропного (вплоть до полной AV блокады) эффектов, особенно при исходных нарушениях функции сердца и при в/в введении препаратов. Оправдано применение при нарушениях ритма, тяжелой стенокардии, протекающей на фоне выраженной тахикардии, не связанной с застойной сердечной недостаточностью. |
|  | Амиодарон  | ФД взаимодействие: синусовый и AV узел, кардиомиоциты. Синергизм за счет дополнительной блокады Na+ ,К+ и Са2+ - каналов. Опасность остановки сердца. |
|  | Теофиллин  | ФК взаимодействие (метаболизм). Увеличение концентрации теофиллина в крови за счет возможного ингибировния CYP1А2 и 3А4. Появление симптомов передозировки теофиллином. |
| Дилтиазем  | Противогрибковые азоловые препараты (кетоконазол, флуконазол, интраконазол и др.)  | ФК, метаболизм. Увеличение концентраций БМКК в плазме крови за счет ингибирования CYP 3А4. Усиление фармакодинамических эффектов БМКК, возможность развития нежелательных эффектов. |
|  | Дигоксин  | ФК, выведение. Увеличение концентрации дигоксина в крови за счет снижения его секреции в канальцах почек при одновременном назначении с нифедипином - на 20%, с нитрендипином - на 100%, с фелодипином - на 40%, с нисолдипином - на 15-20%, верапамилом - на 60-90%; с дилтиаземом - на 20-60% Чрезмерное урежение ЧСС, замедление A-V - проводимости, возможность развития дигиталисной интоксикации. |
|  | Нитраты  | ФД, функциональная система регуляции АД, ЧСС, коронарные и периферические сосуды. Суммация и потенцирование эффектов. Антагонистическое взаимодействие. Усиление антиангинального и гипотензивного эффектов. Уменьшение рефлекторной тахикардии, вызываемой нитратами. |
|  | β- адреноблокаторы  | ФД, синусовый и A-V узел. Синергическое взаимодействие. Чрезмерная выраженность отрицательного хронотропного (вплоть до развития острой левожелудочковой недостаточности) и дромотропного (вплоть до полной A-V блокады) эффектов, особенно при исходных нарушениях функции сердца и при в/в введении препаратов. Оправдано применение при нарушениях ритма, тяжелой стенокардии, протекающей на фоне выраженной тахикардии, не связанной с застойной сердечной недостаточностью. |
|  | Амиодарон  | ФД, синусовый и A-V узел, кардиомиоциты. Синергизм за счет дополнительной блокады Na+ ,К+ и Са2+ - каналов. Опасность остановки сердца |
| Нитроглицерин  | Вазодилататоры, ингибиторы АПФ, БМКК, β-адреноблокаторы, диуретики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, этанол | ФД взаимодействие: усиливается гипотензивное действие нитроглицерина. |
|  | β-адреноблокаторы, БМКК | ФД взаимодействие: усиление антиангинального действия. |
|  | Дигидроэрготамин | ФК взаимодействие: возможно повышение концентрации дигидроэрготамина в плазме. |
|  | Хинидин, новокаинамид | Может развиться ортостатический коллапс. |
|  | Гепарин | Возможно уменьшение антикоагулянтного эффекта гепарина (при в/в введении нитроглицерина). |
|  | Нитратоподобные: силданафил, тадалафил | ФД взаимодействие: возможно развития коллапса. |
| Изосорбид мононитрат | Вазодилататоры, антигипертензивные препараты, адреноблокаторы, БМКК, нейролептики, трициклические антидепрессанты и этанол | Фармакодинамическое взаимодействие: возможно усиление гипотензивного действия |
| Изосорбид динитрат  | Вазодилататоры, антигипертензивные препараты,адреноблокаторы, β- адреноблокаторы, БМКК, нейролептики, трициклические антидепрессанты и этанол | Фармакодинамическое взаимодействие: возможно усиление гипотензивного действия. |
|  | Симпатомиметически средства  | Фармакодинамическое взаимодействие: возможно снижение антиангинального эффекта изосорбида динитрата. |
|  | Нитратоподобные: силданафил, тадалафил | ФД взаимодействие: возможно развития коллапса. |
| Эналаприл  | Диуретики (кроме калийсберегающих и тиазидных в малых дозах)  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Потенцирование эффектов. Увеличение риска резкого снижения АД. Для предотвращения -диуретики отменяют за 2-3 дня до начала комбинированной терапии и/или снижают их дозу, и/или начинают терапию ингибиторами АПФ с минимальных доз. |
|  | Калийсберегающие диуретики  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - электролитный обмен. Уменьшение почечной экскреции ионов К+. Увеличение риска развития гиперкалиемии, особенно у больных ХПН. |
|  | Препараты калия  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - электролитный обмен. Синергизм в отношении уровня кальция в крови. Увеличение риска развития гиперкалиемии, особенно у больных ХПН. |
|   | β-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Взаимное усиление эффектов ЛС. Усиление гипотензивного действия. |
|  | α-адреноблокаторы  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Потенцирование антигипертензивных эффектов препаратов. Усиление гипотензивного эффекта. |
|  | Снотворные средства  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Синергизм антигипертензивного действия за счет центрального седативного действия на уровне вазомоторных центров. Усиление гипотензивного эффекта. |
|  | НПВП  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Нарушение синтеза простагландинов в почках, задержка ионов Na+, K+ и воды. Уменьшение гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ. |
| Дигоксин  | Антациды  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - всасывание. Снижение абсорбции дигоксина, являющегося слабой кислотой, из ЖКТ за счет увеличения рН. Снижение биодоступности и недостаточно выраженные фармакодинамические эффекты. |
|  | Макролиды  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - всасывание. Повышение абсорбции за счет подавления микрофлоры кишечника (Eubacterium lentum). Повышение биодоступности дигоксина вплоть до развития гликозидной интоксикации. |
|  | Слабительные средства  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - всасывание. Снижение абсорбции за счет увеличения моторики кишечника. Снижение биодоступности дигоксина, уменьшение его плазменной концентрации. |
|  | Метоклопрамид  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - всасывание. Снижение абсорбции за счет увеличения моторики желудка. Снижение биодоступности дигоксина, уменьшение его концентрации в плазме крови. |
|  | Амиодарон, хинидин  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - выведение. Ингибирование канальцевой секреции дигоксина. Повышение концентрации дигоксина в плазме крови. |
|  | БМКК (производные фенилалкиламина) - верапамил  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - всасывание. Повышение концентрации дигоксина в плазме крови. |
|  | Пропафенон  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - распределение и выведение. Уменьшение распределения дигоксина в тканях и его почечной секреции. Повышение концентрации дигоксина в плазме крови. |
| Допамин  | Антидепрессанты  | Фармакодинамическое взаимодействие. Усиливаются и пролонгируются кардиостимулирующий и прессорный эффекты. |
|  | Эсмолол  | Фармакодинамическое взаимодействие. При лечении суправентрикулярной тахикардии сочетанное применение не рекомендуется. |
| Гидрохлортиазид  | Сердечные гликозиды  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - электролитный уровень. Ингибирование канальцевой секреции дигоксина. Развитие гипокалиемии за счет экскреции ионов K+. Повышение риска развития нежелательных эффектов сердечных гликозидов. |
|  | Антиаритмические средства I и III классов  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - электролитный уровень. Развитие гипокалиемии за счет экскреции ионов K+. Повышение аритмогенного эффекта. |
|  | Глюкокортикостероиды  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - электролитный уровень и система регуляции углеводного обмена (повышение глюконеогенеза и накопление гликогена в печени, уменьшение утилизации глюкозы в крови). Развитие гипокалиемии и гипергликемии. Взаимное потенцирование эффектов на уровне выведения электролитов с мочой. |
|  | Гипотензивные препараты  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Потенцирование гипотензивных эффектов. Усиление гипотензивного эффекта. |
|  | НПВП  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - выделительная система. Нарушение синтеза простагландинов в почках, задержка ионов Na+. Снижение диуретического эффекта. |
|  | Инсулин, пероральные гипогликемические средства  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - углеводный обмен. Антагонистическое взаимодействие за счет повышения уровня глюкозы в плазме крови в результате приема диуретиков. Ослабление гипогликемического действия. |
|   | Противоподагрические средства  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - обмен мочевой кислоты. Снижение экскреции мочевой кислоты. Ослабление противоподагрического действия. |
|  | Препараты кальция  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - электролитный уровень. Аддитивное действие на уровень кальция в крови. Развитие гиперкальциемии. |
|  | Витамин Д3  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - ЖКТ, электролитный уровень. Повышение абсорбции кальция в кишечнике и уменьшение его экскреции. Развитие гиперкальциемии. |
| Индапамид  | Астемизол, эритромицин (в/в), пентамидин, терфенадин | Повышается вероятность возникновения аритмии типа "пируэт". |
|  | НПВП  | Возможно снижение гипотензивного действия индапамида. При необходимости назначения НПВП на фоне терапии арифоном, следует компенсировать потерю воды и контролировать функцию почек. |
|  | Амфотерицин B (в/в), глюко- и минералокортикоиды, слабительные средства, стимулирующие перистальтику кишечника  | Повышается риск развития гипокалиемии. При одновременном применении тиазидных диуретиков с ГКС для системного применения наблюдается уменьшение гипотензивного эффекта вследствие задержки воды и ионов натрия под влиянием ГКС. |
|  | Дигоксин | Возможно усиление токсического действия дигоксина. |
|  | Калийсберегающие диуретики (в т.ч. амилорид, спиронолактон, триамтерен)  | Нельзя полностью исключить возможность развития гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью). |
|  | Ингибиторы АПФ  | Гипонатриемия увеличивает риск развития внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности (особенно при стенозе почечной артерии). |
|  | Антиаритмические препараты (хинидин, дизопирамид, амиодарон, бретилиум, соталол) | Повышается риск развития аритмии типа "пируэт" |
|  | Метформин  | Возможно появление молочнокислого ацидоза, который связан, по-видимому, с развитием функциональной почечной недостаточности, обусловленной действием диуретиков. Не рекомендуется использовать метформин в комбинации с индапамидом при уровне креатинина более 135 мкмоль/л у мужчин и 110 мкмоль/л у женщин. |
|  | Трициклические антидепрессанты  | Наблюдается усиление гипотензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотензии. |
|  | Препараты кальция  | Возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция с мочой. |
|  | Циклоспорин  | Возможно увеличение содержания креатинина в плазме крови. |
| Фуросемид  | Сердечные гликозиды  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - выведение (электролитный уровень). Ингибирование канальцевой секреции дигоксина. Развитие гипокалиемии за счет экскреции ионов K+. Повышение риска развития нежелательных эффектов сердечных гликозидов. |
|  | Антиаритмические средства I и III классов  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - электролитный уровень. Развитие гипокалиемии за счет экскреции ионов K+. Повышение аритмогенного эффекта. |
|  | Инсулин, пероральные гипогликемические средства  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - электролитный уровень. Развитие гипокалиемии за счет экскреции ионов K+ .Ослабление гипогликемического действия. |
|  | Глюкокортикостероиды  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - электролитный уровень и система регуляции углеводного обмена (повышение глюконеогенеза и накопление гликогена в печени, уменьшение утилизации глюкозы в крови). Развитие гипокалиемии и гипергликемии. Взаимное потенцирование эффектов на уровне выведения электролитов с мочой. |
|  | Гипотензивные препараты  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - функциональная система регуляции АД. Потенцирование гипотензивных эффектов. Усиление гипотензивного эффекта. |
|   | НПВП  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - выделительная система. Нарушение синтеза простагландинов в почках, задержка ионов Na+. Снижение диуретического эффекта. |
|  | Инсулин, пероральные пипогликемические средства | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - углеводный обмен. Антагонистическое взаимодействие за счет повышения уровня глюкозы в плазме крови в результате приема диуретиков. Ослабление гипогликемического действия. |
|  | Противоподагрические средства  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - обмен мочевой кислоты. Снижение экскреции мочевой кислоты. Ослабление противоподагрического действия. |
|  | Аминогликозиды | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - орган слуха. Аддитивное действие в отношении нежелательных лекарственных реакций на слуховой аппарат за счет снижения скорости клубочковой фильтраци аминогликозидов петлевыми диуретиками; при длительном применении аминогликозидов - нарушение почечной экскреции аминогликозидов за счет уменьшения количества функционирующих клубочков и, соответсвенно, снижения скорости клубочковой фильтрации препаратов и увеличение их концентраций (за счет развития нефротокисчности). Повышение ототоксичности. |
|  | Аминогликозиды, цефалоспорины, ванкомицин  | ФД взаимодействие, уровень взаимодействия - почки. Аддитивное токсическое действие. Усиление нефротоксичности. |
|  | Сердечные гликозиды  | ФК взаимодействие, уровень взаимодействия - выведение, электролитный уровень. Ингибирование канальцевой секреции дигоксина. Развитие гипокалиемии за счет экскреции ионов K+. Повышение риска развития нежелательных эффектов сердечных гликозидов. |
| Сальбутамол  | Теофиллин  | Фармакодинамическое взаимодействие. Повышает риск гипокалиемии при назначении с высокими дозами сальбутамола. |
|  | Кортикостероиды  | Фармакодинамическое взаимодействие. Повышает риск гипокалиемии при назначении с высокими дозами сальбутамола. |
|  | Психостимуляторы  | Фармакодинамическое взаимодействие. Увеличивается активность стимуляторов ЦНС. |
|  | Противопаркинсонические средства  | Фармакодинамическое взаимодействие. Повышается риск тяжелых желудочковых аритмий. |
|  | Эфедрин  | Фармакодинамическое взаимодействие. Повышает вероятность проявлений токсических эффектов. |
|  | Теофиллин  | Фармакодинамическое взаимодействие. Повышает риск гипокалиемии при назначении с высокими дозами сальбутамола. |
| Ипратропия бромид | Противопаркинсонические средства, хинидин, антидепрессанты | Суммация эффектов. Усиление антихолинэргического эффекта. |
|  | Ксантины, сальбутамол, сальметерол, фенотерол | ФД взаимодействие. Суммация эффектов. Усиление бронхолитического эффекта. |
| Беклометазон  | Сальбутамол, сальметерол, фенотерол, формотерол, ксантины | ФД взаимодействие, вследствие увеличения количества β2-адренорецепторов. |
|  | Эфедрин  | ФК взаимодействие, ускорение метаболизма, укорачивают период полувыведения ингаляционных ГКС. |
|  | Метандростенолон, эстрогены, теофиллин, пероральные, ГКС | Потенцируют действие. |
| Теофиллин  | Циметидин  | ФК взаимодействие. Угнетение метаболизма за счет ингибирования CYP1А2 и 3А4. Увеличение концентрации теофиллина на 40%. Эффект проявляется через 24 часа после начала приема циметидина и исчезает через 3 дня после его отмены. |
|  | Эритромицин | ФК взаимодействие. Угнетение биотрасформации за счет ингибирования CYP1А2 и 3А4. Увеличение концентрации теофиллина на 25% через 5 дней приема эритромицина. |
|  | Кларитромицин  | ФК взаимодействие. Угнетение биотрасформации за счет ингибирования CYP3А4. Увеличение концентрации в среднем на 50 %. |
|  | Пероральные контрацептивы, содержащие преимущественно эстрогены  | ФК взаимодействие. Угнетение биотрасформации за счет ингибирования CYP450. Увеличение концентрации в среднем на 30 %. |
|  | Фенобарбитал  | Усиление метаболизма теофиллина за счет индукции функциональной активности CYP1А2 и 3А4. Уменьшение концентрации теофиллина на 25% через 3-4 недели лечения фенобарбиталом. |
|  | Карбамазепин  | ФК взаимодействие. Усиление метаболизма теофиллина за счет индукции CYP3А4. Уменьшение концентрации теофиллина на 50%. |
|  | Рифампицин  | ФК взаимодействие. Усиление метаболизма теофиллина за счет индукции CYP1А2 и 3А4. Уменьшение концентрации теофиллина на 50 -75%. |
|  | Ципрофлоксацин  | ФК взаимодействие на уровне биотрансформация. Ципрофлоксацин, являясь ингибитором CYP1A2, угнетает биотрансформацию теофиллина, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови и его развитию нежелательных лекарственных реакций (нарушения ритма, тошнота и т.д.). Комбинация является опасной. |
|  | Фенитоин  | ФК взаимодействие. Усиление метаболизма теофиллина за счет индукции CYP450. Замедление абсорбции фенитоина. Уменьшение концентрации теофиллина на 50-75% через 10 дней приема дифенина. Недостаточный фармакодинамический эффект дифенина. |
| Кромогликат натрия  | Н1-антигистаминные средства | Фармакодинамическое взаимодействие. Усиливается противоаллергический эффект. |
|  | Глюкокортикостероиды | Фармакодинамическое взаимодействие. Усиливаются эффекты. |
| Лоратадин  | Макролиды (кларитромицин, эритромицин) | ФК взаимодействие: нарушение метаболизма лоратадина в печени за счет ингибирования CYP3А4. Повышение концентрации лоратадина в плазме крови (без клинических проявлений). |
|  | Кетоконазол  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Нарушение метаболизма лоратадина в печени за счет ингибирования CYP3А4. Повышение концентрации лоратадина в плазме крови (без клинических проявлений). Повышение риска сердечных аритмий. |
| Алюминия фосфат | Ранитидин | Фармакокинетическое взаимодействие. Снижается всасывание. |
|  | Фуросемид | Фармакокинетическое взаимодействие. Снижается всасывание. |
|  | Индометацин | Фармакокинетическое взаимодействие. Снижается всасывание. |
|  | Дигоксин | Фармакокинетическое взаимодействие. Снижается всасывание. |
| Ранитидин  | Сукральфат | При одновременном применении ранитидина с сукральфатом в высоких дозах (2 г) возможно нарушение всасывания ранитидина, поэтому перерыв между приемом этих лекарственных средств должен быть не менее 2 часов. |
|  | Прокаинамид  | При одновременном применении с ранитидином повышается концентрация прокаинамида в плазме крови вследствие уменьшения его выведения почками. |
|  | Глипизид, глибурид, метопролол, нифедипин, теофиллин  | В связи с тем, что ранитидин является слабым ингибитором микросомальных ферментов печени, возможно взаимодействие ранитидина с глипизидом, глибуридом, метопрололом, нифедипином, теофиллином. |
|  | Фенитоин  | При одновременном применении с ранитидином возможно повышение концентрации фенитоина в крови и увеличение риска развития атаксии. |
|  | Непрямые антикоагулянты  | При одновременном применении ранитидин может усиливать действие непрямых антикоагулянтов. |
| Сукральфат | Теофиллин, фенитоин, варфарин, фторхинолоны | Фармакокинетическое взаимодействие: всасывание. Снижение абсорбции препаратов за счет образования хелатных соединений. Снижение концентрации препаратов и их эффективности. |
| Домперидон  | Антисекреторные средства  | Фармакокинетическое взаимодействие. Снижается биодоступность домперидона. |
|  | Антациды и адсорбенты  | Фармакокинетическое взаимодействие. Снижается биодоступность домперидона. |
| Гепарин  | Пентоксифиллин  | Фармакодинамическое взаимодействие. Повышается риск геморрагических осложнений. |
|  | Алтеплаза  | Фармакодинамическое взаимодействие. Повышается риск геморрагических осложнений. |
|  | Ацетилсалициловая кислота  | Фармакодинамическое взаимодействие. Усиливается взаимно антиагрегационный эффект. |
| Варфарин  | Этанол (однократный прием больших доз)  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Прием алкоголя в больших дозах, равно как и применение полимиксинов на фоне применения варфарина приводит к угнетению метаболизма последнего за счет ингибирования изофермента цитохрома CYP2С9. Это приводит к повышению концентрации варфарина в плазме крови и усилению антикоагулянтного эффекта, что повышает риск геморрагических осложнений. Комбинация является опасной. |
|  | Этанол (длительный прием  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Длительное применение алкоголя вызывает индукцию изоферментов цитохрома Р450. При этом индукции могут подвергаться все изоферменты цитохрома Р450, но наиболее сильно индуцируется изофермент цитохрома CYP2Е1. Так, за счет индукции изофермента цитохрома CYP2С9 на фоне длительного применения алкоголя, равновесная концентрация варфарина снижается, что приводит к недостаточному антикоагулянтному эффекту. Комбинация является опасной. |
|  | Сукральфат  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Снижение абсорбции препаратов за счет образования хелатных соединений. Снижение концентрации препаратов и их эффективности. Комбинация является нерациональной. |
|  | Н2-блокаторы гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин)  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Уменьшается абсорбция варфарина, являющегося слабой кислотой, за счет изменения рН желудочного сока. Уменьшается концентрация варфарина и его эффектов. Комбинация является нерациональной. |
|  | Биосинтетические и полусинтетические пенициллины, цефоперазон, налидиксовая кислота, нитроимидазолы  | ФД взаимодействие на уровне гемостаза. Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин K, торможение синтеза простациклинов. Повышение риска кровотечений (особенно при использовании высоких доз карбенициллина и уреидопенициллинов). Комбинация является опасной. |
|  | Ципрофлоксацин+циметидин  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Назначение ципрофлоксацина (ингибитор изофермента цитохрома CYP1А2), или циметидина (ингибитор изофермента цитохрома CYP2С9) в сочетании с непрямым антикоагулянтом варфарином (метаболизируется изоферментами цитохрома CYP1А2 и 2С9) вряд ли приведет к появлению клинически значимого взаимодействия. Если же назначены все три перечисленных препарата, то резко усилится действие варфарина, а это чревато серьезными геморрагическими осложнениями. Комбинация является опасной. |
|  | Пропранолол, Производные дибензодиазепина: клозапин, оланзапин  | ФК взаимодействие на уровнях метаболизма и связи с белками крови. Препараты увеличивают свободную фракцию варфарина за счет вытеснения из связи с белками плазмы крови, а также за счет замедления метаболизма варфарина вследствие снижения печеночного кровотока (пропранолол). При совместном применении наблюдается усиление фармакологического действия варфарина, повышается риска кровотечений. Комбинация является опасной. |
|  | Фенобарбитал  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма . Под влиянием фенобарбитала метаболизм варфарина ускоряется, снижается его фармакологический эффект. Комбинация является нерациональной. |
|  | НПВП  | ФК взаимодействие на уровне связи с белками крови. НПВП вытесняют варфарин из связи с белками плазмы крови. Повышается риска кровотечений. Комбинация является опасной. |
|  | Фенилбутазон, амиодарон, дисульфирам, флуконазол, сульфаниламиды  | ФК взаимодействие на уровне связи с белками крови. Ингибирование CYP2C9. Перечисленные препараты вытесняют варфарин из связи с белками плазмы крови в связи с более высоким сродством к ним (напр. фенилбутазона, сульфаниламиды) с увеличением концентрации варфарина в плазме крови и усилением его фармакодинамического эффекта. Увеличивается риск кровотечений. Комбинация является опасной. |
|  | Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст)  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Ингибирование CYP2С9 аколатом. Увеличение концентрации варфарина и удлинение протромбинового времени в среднем на 35%. Комбинация является рациональной (коррекция дозы варфарина). |
|  | Метотрексат  | ФД взаимодействие на уровне тромбоцитов. Потенцирование эффектов (тромбоцитопения + удлинение времени свертывания крови). Возрастание интенсивности нежелательных реакций, особенно со стороны гемостаза. Комбинация является опасной. |
|  | Карбомазепин, барбитураты  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Индукция CYP1А2, 2С9, 3А4. Ослабление антикоагулянтного эффекта. Комбинация является нерациональной. |
|  | Фторхинолоны  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Ингибирование CYP1A2. Усиление антикоагулянтного эффекта. Комбинация является рациональной (коррекция дозы варфарина). |
|  | Эритромицин, метронидазол  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Ингибирование CYP3A4. Усиление антикоагулянтного эффекта. Комбинация является рациональной (коррекция дозы варфарина). |
|  | Производные фенотиазина  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Ингибирование цитохромов Р450. Повышение концентрации варфарина (непрямых антикоагулянтов) в плазме крови и усиление их фармакологических эффектов. Комбинация является рациональной. Во избежание побочных эффектов требуется коррекция дозы варфарина |
|  | Производные бутирофенона  | ФД взаимодействие на уровне центральных α-адренорецепторов. Конкурентные взаимоотношения за связывание с рецепторами. Взаимное ослабление фармакологических эффектов препаратов (антипсихотической активности галоперидола и стимулирующих эффектов амфетаминов). Комбинация является нерациональной. |
|  | Циклические антидепрессанты  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Ингибирование функциональной активности изоферментов микросомальной окислительной системы печени Р450. Подавление метаболизма перечисленных препаратов и усиление их действия. |
| Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс  | Аскорбиновая кислота  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Аскорбиновая кислота повышает всасывание препаратов железа, что приводит к повышению их концентрации в плазме крови. Комбинация является рациональной. |
|  | Полимиксины, тетрациклин, неомицин  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Указанные препараты снижают абсорбцию железа вследствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ, что, естественно, приводит к уменьшению эффективности железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. Комбинация является нерациональной. |
|  | Полимиксины, тетрациклин, неомицин  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Указанные препараты снижают абсорбцию железа вследствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ, что, естественно, приводит к уменьшению эффективности железа сульфата + аскорбиновой кислоты. Комбинация является нерациональной. |
|  | Сульфаниламидные препараты  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Одновременное использование усиливает связывание сульфаниламидов в кишечнике и увеличивает их выведение через ЖКТ, снижает абсорбцию. Как результат - снижение фармакологического действия сульфаниламидных препаратов. Комбинация является нерациональной. |
| Железа сульфат +Аскорбиновая кислота | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Аскорбиновая кислота повышает всасывание препаратов железа, что приводит к повышению их концентрации в плазме крови. Комбинация является рациональной. |
| Клопидогрел  | Фенилбутазон  | ФД взаимодействие на уровне тромбоцитов. Усиление антиагрегантного действия клопидогрела. Повышение риска кровотечений. Комбинация является опасной. |
| Ловастатин  | Варфарин  | Фармакодинамическое взаимодействие. На фоне ловастатина усиливается антикоагулянтный эффект. |
|  | Левотироксин натрия  | Фармакокинетическое взаимодействие. На фоне ловастатина изменяется распределение и элиминация экзогенных тиреодных гормонов, а также синтез и секреция эндогенных. |
|  | Желчегонные и препараты желчи | Фармакодинамическое взаимодействие. Усиливают эффект. |
|  | Эритромицин  | Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие. Повышает уровень активных метаболитов ловастатина в плазме. При сочетанном применении возрастает риск развития миопатий. |
|  | Фибраты  | Фармакодинамическое взаимодействие. Повышает риск развития миопатий. |
|  | Колестирамин | Фармакодинамическое взаимодействие. Усиливает эффект. |
| Фолиевая кислота  | Этиловый спирт, фенитоин  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Между фолиевой кислотой и перечисленными препаратами происходит конкурентное взаимодействие на уровне печеночной метаболизма, что приводит к изменению фармакологической эффективности фолатов и увеличивает риск развития мегалобластной анемии. Комбинация является опасной. |
|  | Полимиксины, тетрациклин, неомицин  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Указанные препараты снижают абсорбцию фолиевой кислоты вследствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ, что, естественно, приводит к уменьшению эффективности фолиевой кислоты. Комбинация является нерациональной. |
|  | Метотрексат  | Возможно фармакодинамическое действие. Устраняется антиметаболическое действие: за счет дополнительного поступления фолиевой кислоты реактивируется образование активной формы фолиевой кислоты - тетрагидрофолата, необходимого для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, а, соответственно, и образования РНК и ДНК. Снижается эффект метотрексата. Комбинация является нерациональной. |
| Аскорбиновая кислота  | Салицилаты (АСК)  | ФК взаимодействие на уровне выведения с мочой. В больших дозах ацетилсалициловая кислота способна увеличить экскрецию аскорбиновой кислоты с почками и вызвать гиповитаминоз С (снижение иммунитета, кровоточивость, ахлоргидрия, анемия за счет развивающегося дефицита фолиевой кислоты). В то же время применение аскорбиновой кислоты в больших дозах (более 2 г/сутки) на фоне терапии ацетилсалициловой кислоты может повысить кислотность мочи с увеличением реабсорбции ацетилсалициловой кислоты в почечных канальцах. Это в свою очередь будет способствовать развитию салицилизма с характерной симптоматикой (шум в ушах, головокружение, снижение слуха, рвота, возбуждение и др.), и увеличению риска развития кристаллурии. Комбинация является опасной. |
|  | Анаболические средства  | ФК взаимодействие на уровне всасывания, связи с белками крови. Анаболические средства повышают транспорт аскорбиновой кислоты в кишечнике, увеличивают процента связывания ее с белками плазмы крови, что приводит к снижению уровня восстановленной аскорбиновой кислоты и повышению содержания ее окисленной формы. Комбинация является рациональной. |
|  | Пероральные контрацептивы  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Пероральные контрацептивы снижают абсорбцию аскорбиновой кислоты, что ведет к уменьшению плазменной концентрации аскорбиновой кислоты. Возможно развития гиповитаминоза. Комбинация является нерациональной. |
|  | Бензилпенициллины, препараты железа  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Аскорбиновая кислота повышает всасывание указанных препаратов, что приводит к повышению их концентрации в плазме крови. Комбинация является рациональной. |
|  | Этиловый спирт  | Фармакодинамическое, антагонистическое взаимодействие. Взаимное уменьшение фармакологической эффективности. Комбинация является нерациональной. |
| Ацетилсалициловая кислота  | Антикоагулянты (прямые) | ФД взаимодействие, приводящая к повышению риска кровотечений. Комбинация является опасной. |
|  | ГКС  | ФД взаимодействие: угнетение синтеза гастропротекторных простагландинов. Повышение риска кровотечений в ЖКТ и ульцерогенного действия. Комбинация является опасной. |
|  | Спиронолактон  | ФД взаимодействие: угнетение ацетилсалициловой кислотой синтеза вазодилатирующих простагландинов в почках Снижение диуретического эффекта. По показаниям применяется с коррекцией дозы. |
|  | Антациды  | ФК взаимодействие на уровне всасывания: снижение абсорбции ацетилсалициловой кислоты в щелочной среде ЖКТ. Снижение эффективности ацетилсалициловой кислоты. Комбинация является нерациональной. |
|  | Метоклопрамид  | ФК взаимодействие на уровне всасывания: усиление всасывания ацетилсалициловой кислоты за счет быстрого попадания в тонкую кишку Повышение эффективности терапии ацетилсалициловой кислоты Комбинация является рациональной. |
|  | Варфарин  | ФК взаимодействие: вытеснение варфарина из связи с белками плазмы крови. Повышение риска кровотечений. Комбинация является опасной. |
|  | Гипогликемические средства для перорального применения  | ФК взаимодействие: вытеснение сульфаниламидов из связи с белками плазмы крови. Повышение гипогликемического эффекта. Комбинация является опасной. |
|  | Тиопентал и другие барбитураты  | ФК взаимодействие: вытеснение барбитуратов и тиопентала из связи с белками плазмы крови. Повышение концентрации барбитуратов в плазме крови. Комбинация является опасной. |
| Парацетамол  | Метотрексат  | ФК взаимодействие: ингибирование канальцевой секреции метотрексата. Повышение токсичности метотрексата. Комбинация является опасной.  |
|  | Метоклопрамид  | ФК взаимодействие: усиление всасывания ацетаминофена за счет ускорения моторики ЖКТ Повышение эффективности ацетаминофена. Комбинация является рациональной. |
| Трамадол  | Карбамазепин  | ФК взаимодействие на уровне метаболизма. Ослабление анальгезирующего эффекта трамадола. Комбинация нерациональная. |
|  | Налоксон (для всех наркотических анальгетиков)  | ФД взаимодействие. Активизирует дыхание, устраняя анальгезию после применения опиодных анальгетиков. Комбинация рациональная. |
|  | Налорфин  | ФД взаимодействие. Активизирует дыхание, сохраняя анальгезию после применения опиодных анальгетиков. Комбинация рациональная. |
| Морфин  | Аминогликозиды  | ФД взаимодействие на уровне синапсов ЦНС (центр дыхания продолговатого мозга) и периферической нервной системы. Суммация и потенцирование неблагоприятных реакций Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения, остановка дыхания. Комбинация является опасной. |
| Глибенкламид  | β-адреноблокаторы, анаболические гормоны, аллопуринол, циметидин, клобифбрат, циклофосфамид, ингибиторы МАО | Усиление гипогликемического действия глибенкламида возможно при одновременном применении β-адреноблокаторов, анаболических средств, аллопуринола, циметидина, клофибрата, циклофосфамида, ингибиторов МАО. |
|  | Сульфонамиды, салицилаты, хлорамфеникол, тетрациклины | Усиление гипогликемического действия глибенкламида возможно при одновременном применении сульфонамидов длительного действия, салицилатов, хлорамфеникола, тетрациклинов, этанолсодержащих препаратов. |
| Гликлазид  | Производные пиразолона. салицилаты, фенилбутазон, сульфаниламиды, теофиллин. кофеин, ингибиторы МАО  | Гипогликемическое действие гликлазида потенцируется при одновременном применении с производными пиразолона, салицилатами, фенилбутазоном, антибактериальными сульфаниламидными препаратами, теофиллином, кофеином, ингибиторами МАО. |
|  | Неселективные β-адреноблокаторы  | Одновременное применение с неселективными β-адреноблокаторами повышает вероятность развития гипогликемии, а также может маскировать тахикардию и тремор рук, характерные для гипогликемии, потливость при этом может усиливаться. |
|  | Акарбоза  | При одновременном применении гликлазида и акарбозы наблюдается аддитивный гипогликемический эффект. |
|  | Циметидин  | Циметидин повышает концентрацию гликлазида в плазме, что может вызвать тяжелую гипогликемию (угнетение ЦНС, нарушение сознания). |
|  | Глюкокортикоиды. Диуретики. Эстрогены. Дифенин. Рифампицин  | При одновременном применении с ГКС (включая лекарственные формы для наружного применения), диуретиками, барбитуратами, эстрогенами, прогестинами, комбинированными эстрогено-гестагенными препаратами, дифенином, рифампицином гипогликемическое действие гликлазида уменьшается. |
| Левотироксин натрия | Непрямые антикоагулянты  | Левотироксин натрий потенцирует действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина), уменьшает эффективность пероральных гипогликемических средств. |
|  | Пероральные гипогликемические средства  | У пациентов с гипотиреозом и сопутствующим сахарным диабетом в начале заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов возможно повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических средствах. |
|  | Салицилаты, фуросемид  | Салицилаты, дикумарин, фуросемид (250 мг), клофибрат могут вытеснять левотироксин из связи с белками плазмы. |
|  | Сукральфат, алюминия гидроксид, карбонат кальция  | Сукральфат, алюминия гидроксид, кальция карбонат уменьшают абсорбцию левотироксина из ЖКТ. |
|  | Колестирамин  | Колестирамин уменьшает абсорбцию левотироксина натрия из ЖКТ. |
|  | Сертралин  | При применении сертралина пациентов с гипотиреозом возможно уменьшение эффектов левотироксина натрия. |
|  | Фенитоин  | При быстром в/в введении фенитоина на фоне приема левотироксина натрия возможно повышение уровня свободного левотироксина в плазме крови, при этом могут наблюдаться аритмии . |
|  | Хлорохин  | При одновременном применении хлорохина возможно повышение метаболизма левотироксина, по-видимому, вследствие индукции хлорохином микросомальных ферментов печени. |
| Метформин  | Производные сульфонилмочевины, акарбоза, инсулин, салицилаты, ингибиторы МАО  | При одновременном применении с производными сульфонилмочевины, акарбозой, инсулином, салицилатами, ингибиторами МАО возможно усиление гипогликемического действия метформина. |
|  | Окситетрациклин, ингибиторы АПФ, клофибрат, циклофосфамид  | При одновременном применении с окситетрациклином, ингибиторами АПФ, с клофибратом, циклофосфамидом возможно усиление гипогликемического действия метформина. |
|  | ГКС, гормональные контрацептивы для приема внутрь, адреналин, глюкагон, гормоны щитовидной железы, производные фенотиазин, тиазидные диуретики, производные никотиновой кислоты  | При одновременном применении с ГКС, гормональными контрацептивами для приема внутрь, адреналином, глюкагоном, гормонами щитовидной железы, производными фенотиазина, тиазидными диуретиками, производными никотиновой кислоты возможно уменьшение гипогликемического действия метформина. |
|  | Циметидин  | Одновременный прием циметидина может усилить риск развития лактоацидоза. |
|  | Ганглиоблокаторы  | ФД взаимодействие. Функциональная система регуляции АД (ЦНС, периферические сосуды). Синергизм. Усиление гипотензивного эффекта. Комбинация рациональная. |
|  | Амфетамины  | ФД взаимодействие на уровне центральных α-адренорецепторов. Конкурентные взаимоотношения за связывание с рецепторами. Взаимное ослабление фармакологических эффектов препаратов (антипсихотической активности галоперидола и стимулирующих эффектов амфетаминов). Комбинация не рациональная. |
|  | Антигистаминные препараты  | ФК взаимодействие на уровне всасывания. Угнетение моторики ЖКТ вследствие блокады м-холинорецепторов. Комбинация нерациональная. |
|  | Атропин  | ФД взаимодействие на уровне центральных и периферических м-холинорецепторов. Блокада м-холинорецепторов. Усиление антихолинергических эффектов - центральных и периферических. Комбинация опасная. |
| Амоксициллин  | Антикоагулянты прямые и непрямые, НПВП, тромболитические средства | ФД взаимодействие. Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, ульцерогенный эффект НПВП, торможение синтеза простациклинов. Повышение риска кровотечений (особенно при использовании высоких доз карбенициллина и уреидопенициллинов). |
|  | Гиполипидемическиесредств а  | ФК взаимодействие (всасывание). Уменьшение абсорбции пенициллинов. Уменьшение концентраций пенициллинов в плазме крови |
|  | Метотрексат  | ФД взаимодействие. Угнетение нормальной микрофлоры кишечника, приводящее к снижению образования фолиевой кислоты, что потенцирует эффективность метотрексата, являющегося антагонистом фолиевой кислоты. Усиление токсического действия метотрексата. |
|  | Сульфаниламиды, хлорамфеникол  | ФД взаимодействие. Антагонизм бактерицидных препаратов, нарушающих синтез микробной клетки (т.е. действующих только в фазу деления клетки), и бактериостатических препаратов, блокирующих фазу деления. Ослабление бактерицидного эффекта указанной группы пенициллинов. |
|  | Пероральные эстогенсодержащие контрацептивы  | ФК взаимодействие (всасывание). Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры. Снижение эффективности контрацепции. |
| Амоксициллин + Клавулановая кислота  | Антикоагулянты прямые и непрямые, НПВП, тромболитические средства  | ФД взаимодействие. Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, ульцерогенный эффект НПВП, торможение синтеза простациклинов. Повышение риска кровотечений (особенно при использовании высоких доз карбенициллина и уреидопенициллинов). |
|  | Гиполипидемическиесредств а  | ФК взаимодействие (всасывание). Уменьшение абсорбции пенициллинов. Уменьшение концентраций пенициллинов в плазме крови. |
|  | Метотрексат  | ФД взаимодействие. Угнетение нормальной микрофлоры кишечника, приводящее к снижению образования фолиевой кислоты, что потенцирует эффективность метотрексата, являющегося антагонистом фолиевой кислоты. Усиление токсического действия метотрексата. |
|  | Сульфаниламиды, хлорамфеникол  | ФД взаимодействие. Антагонизм бактерицидных препаратов, нарушающих синтез микробной клетки (т.е. действующих только в фазу деления клетки), и бактериостатических препаратов, блокирующих фазу деления. Ослабление бактерицидного эффекта указанной группы пенициллинов. |
|  | Пероральные контрацептивы эстогенсодержащие  | ФК взаимодействие (всасывание). Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры. Снижение эффективности контрацепции. |
| Доксициклин  | Антациды, магнийсодержащие слабительные, препараты кальция и железа, гиполипидемические средства (колестирамин, колестипол)  | ФК взаимодействие (всасывание). Образование не всасывающихся соединений, ослабление абсорбции тетрациклинов при приеме внутрь. Снижение фармакологической эффективности тетрациклинов. |
|  | Пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы  | ФК взаимодействие (всасывание). Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры. Снижение эффективности контрацепции. |
|  | Непрямые антикоагулянты  | ФД взаимодействие Угнетение нормальной микрофлоры кишечника и синтеза витамина К. Повышение риска кровотечений. |
|  | Витамин А | ФД взаимодействие. Повышение внутричерепного давления. |
|  | Сердечные гликозиды (дигокисн)  | ФК взаимодействие Усиленная абсорбция сердечных гликозидов из ЖКТ за счет губительного воздействия тетрациклинов на Eubacterium lentum, метаболизирующего сердечные гликозиды на 10-40%. Усиление действия дигокисна при приеме тетрациклина внутрь, вплоть до гликозидной интоксикации. |
|  | Барбитураты, противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин)  | ФК взаимодействие. Снижение абсорбции доксициклина за счет снижения моторики ЖКТ, а так же усиление его метаболизма в печени за счет индукции цитохромов Р450. Снижение концентрации доксициклина в плазме крови, уменьшение фармакодинамических эффектов. |
| Цефтриаксон  | Аминогликозиды, гликопептиды, петлевые диуретики и другие средства, оказывающие нефротоксические действие | ФД взаимодействие. Потенцирование неблагоприятного воздействия на почечную ткань. Повышение риска нефротоксичности. |
| Ко-тримоксазол  | Средства, вызывающие угнетение функции костного мозга  | ФД взаимодействие. Влияние на стволовые клетки крови. Суммация нежелательных лекарственных эффектов. Усиление лейкопенического и тромбоцитопенического эффектов. |
|  | Пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы  | ФК взаимодействие (всасывание). Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры. Снижение эффективности контрацепции. |
|  | Фенилбутазон  | ФК взаимодействие. Вытеснение сульфаниламидов из связи с белками плазмы крови. Увеличение концентрации сульфаниламидов в плазме крови. |
|  | Циклоспорин  | ФК взаимодействие. Индукция CYP3А4. ФД взаимодействие (почки). Суммация неблагоприятного лекарственного воздействия. Уменьшение концентрации циклоспорина в плазме крови. Повышение риска нефротоксичности. |
|  | Пенициллины  | ФД взаимодействие. Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов. Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов. |
|  | Прокаинамид, фенитоин  | ФК взаимодействие. Вытеснение фенитоина и прокаинамида из связи с белками плазмы крови и увеличение их свободных фракций в плазме крови. Усиление действия прокаинамида и фенитоина. |
|  | Рифампицин, рифабутин  | ФК взаимодействие. Индукция CYP2С9. Усиление выведения триметоприма, снижение его антибактериальной эффективности. |
| Моксифлоксацин | Циклоспорин  | ФК взаимодействие Ингибирование CYP3А4 и замедление метаболизма циклоспорина. Повышение концентрации циклоспорина в плазме крови и усиление его нефротоксического эффекта. |
|  | Гипогликемические средства для перорального применения, инсулин  | ФД взаимодействие, влияние на углеводный обмен. В отдельных случаях фторхинолоны вызывают транзиторную гипергликемию. Возможно развитие гипогликемии. |
|  | НПВП  | ФД взаимодействие. Суммация неблагоприятных лекарственных реакций. Повышение риска возбуждения ЦНС и развития судорог. |
|  | Фенитоин  | ФК взаимодействие Ингибирование CYP3А4 и замедление метаболизма фенитоина. Уменьшение концентрации фенитоина в плазме крови. |
|  | Ксантины (аминофиллин, теофиллин, кофеин) | ФК взаимодействие Ингибирование CYP1А2 и 3А4. Повышение риска токсичности ксантинов. |
|  | Противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), ксантины  | ФК взаимодействие Вытеснение указанных препаратов из связи с белками плазмы крови и повышение их плазменной концентрации. Повышение риска развития их токсичности. |
|  | Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов (астемизол, терфенадин), сердечные гликозиды, цизаприд  | ФК взаимодействие Ингибирование CYP3А4, уменьшение метаболизма указанных препаратов. Повышение концентраций препаратов в плазме крови и возрастание риска развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, аритмия). |
|  | Циклоспорин  | ФК взаимодействие Ингибирование CYP3А4, снижение метаболизма циклоспорина. Увеличение концентрации циклоспорина в плазме крови и повышение риска нефротоксичности. |
|  | Алкалоиды спорыньи (эрготамин, диэрготамин)  | ФК взаимодействие Ингибирование CYP3А4, снижение метаболизма алкалоидов спорыньи. Ишемия конечностей, эрготизм с периферическим некрозом. |
|  | Рифампицин, рифабутин  | ФК взаимодействие Индукция CYP3А4 и усиление метаболизма кларитромицина. Уменьшение концентрации кларитромицина в плазме крови, снижение его фармакологической эффективности. |
|  | Зидовудин  | ФК взаимодействие Индукция CYP3А4 и усиление метаболизма кларитромицина. Уменьшение концентрации зидовудина в плазме крови, снижение его эффективности. |