***План.***

***1. Мотивация.***

**2. Основная часть.**

***2.1. Введение.***

***2.2. Взаимодействие лекарственных средств.***

***2.3. Физическое взаимодействие лекарств.***

***2.4. Химическое взаимодействие лекарств.***

***2.5. Фармакокинетическое взаимодействие лекарств.***

***2.6. Фармакодинамическое взаимодействие лекарств.***

***3. Заключение.***

*I. Мотивация:*

Медицина располагает многими видами воздействия на организм больного человека. Однако наиболее значительной и распространенной является фармакотерапия – воздействие лекарственными веществами.

В таком распространении лекарственных препаратов есть как положительные, так и отрицательные стороны.

В наше время в связи с открытием множества частных фармацевтических заводов, предприятий, аптек необдуманная покупка лекарств, нерациональный их прием, самолечение стали очень распространенным фактом.

Это влечет за собой крайне отрицательные последствия и даже летальные исходы.

Учитывая все выше перечисленное, я выбрала для своей работы такую тему, в которой я бы смогла раскрыть как положительные стороны приема и сочетания лекарств, так и отрицательные, связанные, в первую очередь, с незнанием таких аспектов, как взаимодействие и несовместимость лекарственных средств.

*2. Основная часть.*

*2.1. Введение.*

Фармакотерапия основана на использовании сочетаний лекарств. Это диктуется симптоматическим действием большинства известных лекарственных средств. Представление о симптоматическом действии лекарств настолько прочно вошло в медицинскую практику, что даже современная фармакология целые группы препаратов именует по их противосимптомному эффекту: «противокашлевые», «анальгетические», «противовоспалительные», «гипотензивные» и т.д. Между тем ни воспаление, ни кашель, ни боль, ни повышение артериального давления сами по себе не являются болезнью; они лишь манифестируют ее отдельные проявления, симптомы. Поскольку же каждая болезнь многосимптомна, а врач не располагает средствами для этиотропной (причинной) фармакотерапии, он вынужден создавать композицию из нескольких лекарств, чтобы охватить максимальное количество симптомов болезни. Исключение в этом отношении, казалось бы, должны были составлять противомикробные препараты (сульфаниламидные, антибиотики), которые являются действительно этиотропными средствами. Но так как чистые моноинфекции встречаются все реже, то и здесь приходится прибегать к комбинации лекарств. Да и осложняющие явления (например, со стороны сердца при пневмониях) требуют дополнительного назначения лекарств.

Таким образом, назначение лекарственных комбинаций предстает не как проявление воли того или иного врача, а как настоятельное веление современной лечебной практики. Вместе с тем установлено, что входящие в композицию лекарственные вещества взаимодействуют не только с организмом, но и между собой. Оказалось при этом, что взаимодействие лекарств (drug interaction) может быть не только желательным, используемым, но и нежелательным, даже вредным. По данным английских авторов, большинство госпитализированных больных получали в среднем по 6 лекарств одновременно. Неожиданные побочные явления у них встречались в 7 раз чаще, чем у тех больных, которые получали по 4 и менее препаратов одновременно. Значительную часть этих побочных реакций авторы относят на счет взаимодействия лекарств.

Приведенными, практически часто встречающимися комбинациями, естественно, не ограничиваются возможности сочетаний салицилатов (в частности, такого препарата, как ацетилсалициловая кислота) с другими средствами. Если же, например, взять 2000 широко используемых препаратов, то возможное количество их комбинаций выражается числом, выходящим за пределы обычных восприятий: 64 х 10 (т.е. 64 с 18 нулями). Отсюда понятно, что изучение взаимодействия лекарственных средств – это огромный и фактически непочатый край научных исследований.

*2.2. Взаимодействие лекарственных средств.*

Взаимодействие лекарств может реализоваться как интракорпорально, т.е. во внутренних средах организма, так и экстракорпорально – в лекарственных формах. Кроме того, по своему характеру взаимодействие лекарств может быть физическим, химическим, фармакокинетическим и фармакодинамическим.

Непосредственное физическое и химическое взаимодействие лекарств происходит чаще всего экстракорпорально – в лекарственных формах, причем не в официальных, фабрично изготовленных и многократно проверенных на совместимость ингридиентов, а в магистральных, изготовляемых в аптеке вручную, по врачебной прописи. Об этом следует помнить. Результат физического или химического взаимодействия сочетаемых лекарств может существенно исказить ожидаемый лечебный эффект.

Физическое и химическое взаимодействие лекарств возможно и во внутренних средах организма. Однако для интракорпорального взаимодействия намного более значимы фармакокинетические и фармакодинамические реакции.

Любой вид взаимодействия лекарств изменяет конечный фармакологический эффект их комбинации. Как свидетельствуют данные таблицы 1, в результате взаимодействия возможно усиление действия одного или обоих компонентов комбинации, вплоть до появления токсического эффекта; возможно ослабление эффекта комбинации, вплоть до полного терапевтического обесценивания ее, но также возможно и возрастание лечебного эффекта. Этот последний вариант и является истинной целью комбинированного применения лекарств. Если терапевтическая ценность комбинации сомнительна, ее расценивают как нерациональное сочетание. В тех же немалочисленных случаях, когда сочетание лекарств приносит вред, говорят о несовместимости лекарственных веществ.

Ознакомление с результатами взаимодействия лекарств имеет большее значение. С одной стороны, оно позволяет избежать отрицательных последствий комбинированной фармакотерапии. С другой стороны, множество лекарственных комбинаций дает возможность существенно улучшить результативность фармакотерапии.

*2.3. Физическое взаимодействие лекарств.*

При изготовлении лекарственной композиции в виде одной из лекарственных форм (сложного порошка, раствора, микстуры, мази) возможно взаимодействие ингредиентов между собой еще до введения в организм. Это внеорганизменное (экстракорпоральное) взаимодействие лекарств может носить характер взаимодействия физического.

Классическим примером физического взаимодействия ингредиентов лекарственной композиции служит взаимодействие так называемых эвтектических смесей. Условием их образования является сочетание веществ, обладающих высокими криоскопическими константами, с веществами, имеющими низкие температуры плавления. В результате этого происходит взаиморасплавление - смесь порошков, твердых веществ превращается в негодную для употребления мокрую массу. Об этом нужно помнить при выписывании в порошках ряда часто назначаемых лекарств – аскорбиновой кислоты, ментола, бромкамфоры, антипирина. Эвтектическим является сочетание амидопирина с ацетилсалициловой кислотой и кофеин-бензоатом натрия. Вот почему в таблетках аскофена амидопирин заменен фенацетином, анальгетический эффект которого менее выражен.

Снижение терапевтической активности комбинации лекарств может быть обусловлено и феноменом адсорбции, в результате которого образуются стойкие физико-химические комплексы, лишенные фармакологической активности. Этот феномен особенно заметен в комбинациях, включающих грубые части растений (листья, корни, корневища), или в изготовленных из них порошках, которые обладают высоким сорбционным потенциалом. Особенно хорошо сорбируются алкалоиды. Отсюда понятна малая эффективность излюбленных врачами различных успокаивающих микстур на основе настоя из корня валерианы, создающие возможность беспрепятственного влияния активных веществ корня. Растительные порошки и белая глина издавна служили формообразующим веществом для пилюль. Высокая сорбционная активность этих субстанций явилась одной из важных причин отмирания пилюль как лекарственной формы.

Физическое взаимодействие лекарств может реализовываться во внутренних средах организма.

Тот же самый феномен адсорбции может играть положительную роль, если нейтральный сам по себе сорбент используется в целях связывания ядовитых соединений, попавших в организм. Так, уголь активированный обладает огромной сорбционной способностью по отношению к газам, микробным токсинам, алкалоидам, металлам, ядовитым продуктам распада белков и пр. Именно поэтому активированный уголь с таким успехом применяется при диспепсии и метеоризме, при отравлениях лекарствами (особенно солями алкалоидов), тяжелыми металлами. Учитывая, что адсорбция представляет собой обратимый процесс, прореагировавший уголь лучше удалить из организма. Поэтому при отравлениях наиболее целесообразно использовать активированный уголь в виде водной суспензии для промывания желудка. Нередко к промывным водам добавляют 0,5% раствор танина, который осаждает алкалоиды, прекращая таким образом их всасывание, а значит и токсическое воздействие.

Существует возможность обезвредить путем адсорбции токсические вещества, уже всосавшиеся и циркулирующие в крови.

Для этой цели используют средне- и низкомолекулярные коллоидные растворы (например, гемодез), которые интенсивно связывают токсины, циркулирующие в крови, и быстро выводят их через почки, в меньшей мере – через кишечник. Так адсорбция – по существу явление физического взаимодействия веществ – становится полезной для лечебной практики.

*2.4. Химическое взаимодействие лекарств.*

Так же, как и физическое, химическое взаимодействие лекарств может происходить вне организма – в предлагаемой сложной лекарственной форме – и во внутренних средах организма – после приема комбинации лекарств. Результатом химического взаимодействия может оказаться либо терапевтическое обесценивание лекарственной композиции, либо извращение ее эффекта, либо даже приобретение токсичности за счет вновь образованных веществ. В процессе химического взаимодействия лекарств наиболее часто возникают реакции окисления, распада или гидролиза, взаимной нейтрализации, двойного обмена.

Следует учитывать, что лактонное кольцо сердечных гликозидов также легко распадается в присутствии окислителей. Вместе с тем одновременное назначение гликозидов строфантиновой группы и раствора глюкозы распространено в практической медицине.

Установлено, что в жидких лекарственных формах (кроме настоек) сердечные гликозиды часто гидролизируются, что опять-таки снижает их терапевтическую ценность. Именно поэтому желательно выписывать жидкие формы, содержащие сердечные гликозиды (например, настой листьев наперстянки), в малом количестве, не более чем на 3 - 4 дня. Это целесообразно делать еще и потому, что гидролиз гликозидов не изменяет внешнего вида лекарства и больной не знает о непригодности лекарства. То же относится и к жидким лекарственным формам, содержащим соль алкалоидов. В водной среде быстро распадаются антибиотики.

Результатом экстракорпорального химического взаимодействия лекарств может быть выпадение осадка в жидких лекарственных формах. При выписывании микстур, содержащих алкалоиды, следует избегать сочетания их с натрием гидрокарбонатом или другими веществами, создающими щелочную среду: образуется осадок.

Во всех рассмотренных случаях между рецептурной прописью и больным стоит фармацевт, который в вопросах химической несовместимости разбирается лучше врача и может предупредить изготовление химически несовместимой композиции.

Иначе обстоит дело при экстакорпоральном смешивании нескольких лекарственных веществ в одном шприце. В этом случае посторонний контроль отсутствует, и больному может быть введено токсическое, несовместимое сочетание лекарств. Ряд веществ, растворы которых недопустимо смешивать в одном шприце (капельнице), приведен в таблице 2 (см. приложение).

Таким образом, экстракорпоральное химическое взаимодействие лекарств практически всегда приводит к нежелательным последствиям. Иначе обстоит дело в отношении химического взаимодействия лекарств на внешних плоскостях и во внутренних средах человеческого организма. В ряде случаев эффекты такого взаимодействия с успехом используются лечебной практикой. То есть химическое взаимодействие лекарств имеет две стороны: отрицательную, связанную с составлением нерациональных или небезопасных для больного экстемпоральных композиций, и положительную, выражающуюся в создании мощных и крайне нужных противоядий.

*2.5. Фармакокинетическое взаимодействие лекарств.*

Фармакокинетика – это раздел фармакологии, изучающий поступление, всасывание, превращение лекарственного вещества в организме и выделение его из организма.

Исследования показали, что почти на всех этих этапах комбинируемые лекарственные вещества могут взаимодействовать между собой, что существенно сказывается на ожидаемом терапевтическом эффекте.

Результаты взаимодействия лекарств могут проявляться уже на пути всасывания их из системы пищеварения. Главную роль при этом играет замедление и снижение интенсивности всасывания, вследствие чего изменяется терапевтический эффект одного или обоих лекарств. В отдельных случаях ограничение всасывания влечет за собой усиление желаемого эффекта. Значительно чаще ограничение всасывания сопровождается снижением терапевтического эффекта. Частой причиной уменьшения всасывания является непосредственное взаимодействие лекарств в просвете кишок. Образующиеся при этом своеобразные комплексы (хелаты) не обладают фармакологической активностью. К хелатообразователям относят перорально вводимые препараты, освобождающие ионы кальция (глутаминат, пангамат, лактат и глюконат кальция, карбонат осажденный), магния (панангин, аспаркам, магния окись, магния сульфат) и алюминия (альмагель). Эти достаточно широко применяемые препараты легко образуют хелатовые комплексы с сердечными гликозидами, непрямыми антикоагулянтами, сульфаниламидами, бутадионом и салицилатами, заметно ограничивая их лечебную ценность. Этот факт тем более важен, что ставит под сомнение целесообразность назначения некоторых широко применяе­мых комбинаций (например, сердечных гликозидов в сочетании с каль­ция пангаматом и панангином).

В этом же плане снижения эффекта определенное значение имеет и диета. Так, обилие жиров вообще замедляет и уменьшает всасывание из пищеварительного канала вследствие активации ими эндогенного полипептида — энтерогастрона, который подавляет секреторную и мо­торную функции.

Растительная диета снижает эффективность непрямых антикоагулянтов, являющихся антиметаболитами этого витамина. Молоко и молочные продукты значительно обесценивают пенициллины и тетрациклины, так как эти антибиотики легко образуют хелатовые комплексы с кальцием, которым богато молоко. Здесь уместно подчеркнуть, что каль­ций молока связывает около 40% кофеина чая или кофе. Поэтому чай или кофе с молоком практически лишены возбуждающих эффектов кофеина.

Возможно, однако, и усиливающее влияние на лекарства диеты. Различные сыры и изделия из печени богаты предшественниками норадреналина - тирамином и дофамином. Вследствие этого данные продукты резко повышают действие антидепрессантов - ингибиторов моноаминооксидазы. Возникающий при этом так называемый сырный синдром характеризуется резким повышением артериального давления, вплоть до гипертониче­ского криза.

Всосавшееся лекарственное вещество попадает в кровеносную си­стему, но циркулирует там лишь частично в свободном состоянии. Зна­чительная часть лекарственного вещества вступает в связь с белками крови, главным образом - альбуминами. Этот белковосвязанный пул представляет собой своеобразное депо; непосредственно с тканями реа­гирует только свободное лекарственное вещество. Отсюда вытекает знание величины и интенсивности связывания вещества с белками крови. Так, дигитоксин связывается с белками крови значительно (90 - 92% введенной дозы) и достаточно прочно. Действие этого гликозида развивается медленно (в течение 10 - 14 ч) и столь же медленно он выводится из организма*.* Этим объясняетсянакопление его (кумуляция). Строфантин связывается с белками крови всего в количестве 3 -5% введенной дозы. Именно наличием большого количества свобод­ного вещества и объясняется, с одной стороны, быстрота и сила действия строфантина, а с другой - ускоренное выведение и обуслов­ленное этим отсутствие явлений кумуляции при его применении.

В последнее время установлено, что при комбинированном применении лекарств они нередко конкурируют между собой за связывание с белками крови. Следствием этого может оказаться неожиданное изменение эффекта: усиление (при меньшем связывании с белками) или ослабление (при большем связывании) одного из компонентов лекарственной комбинации. Так, доказано, что клофибрат, бутадион, салицилаты, противомикробные сульфаниламиды обладают большим сродством с белками крови, чем антикоагулянты. Поэтому при комбинированном приеме с этими веществами антикоагулянты связываются с белками меньше, чем обычно, в результате чего их противосвертывающий эффект выражен значительно сильнее, что грозит кровотечениями. Сами же антикоагулянты сильнее связываются с белками крови, чем противодиабетические сульфаниламидные препараты, и таким образом, значительно усиливают действие последних. Учитывая частоту диабетических ангиопатий и нарушения свертывающей системы крови при сахарном диабете, этот эффект заслуживает особого внимания.

Несвязанный с белками свободный пул лекарственного вещества достигает органов - мишеней и реагирует с рецепторами, расположенными на мембранах клеток и клеточных органелл либо находящимися в плазматическом ретикулуме клеток. Рецептор - это молекула, кото­рая, благодаря биохимическим свойствам и особенностям простран­ственного расположений функциональных групп, обладает повышенным сродством с данным лекарственным агентом. Именно индивидуальная специфичность рецептора и объясняет избирательность (целенаправлен­ность) действия лекарственных средств, например атропина, норадреналина, гистамина, серотонина и др.

Следующим фармакокинетическим этапом является превращение лекарственных средств, их метаболизм, ведущий в подавляющем боль­шинстве случаев к потере биологической активности. Инактивация лекарственных средств - процесс ферментативный, могущий протекать в любых тканях организма, но реализующийся преимущественно печенью. Ферментов, специально предназначенных для инактивации (метаболизации) того или иного лекарственного вещества, не существует. Метаболизация лекарств реализуется в процессе естественного обмена веществ: окислением, гидролитическим расщеплением, метилированием и деметилированием, восстановлением и т.д.

Процессы метаболизации (инактивации) различных лекарственные веществ протекают с различной интенсивностью и даже могут иметь различный характер. Чаще всего лекарственное вещество пассивно подвергается воздействию метаболизирующих энзимов. Но существуют лекарственные вещества, способные замедлять процесс метаболизации путем ковалентного связывания или даже разрушения инактивирующих ферментов. В результате замедляется инактивация не только самой ферментоингибитора, но и тех лекарственных веществ, которые назначаются в комбинации с ним. Классическим ферментоингибитором является левомицетин.

Более распространены ферментоиндукторы, т. е. лекарственные ве­щества, введение которых в организм вызывает повышение интенсив­ности метаболизма. В результате ускоряется инактивация не только самого ферментоиндуктора, но и тех лекарственных веществ, которые назначаются в комбинации с ним. Классическими ферментоиндукторами являются снотворные средства барбитурового ряда.

Таким образом, вырисовывается практически важная возможность взаимодействия лекарств на этапе их метаболизма.

Лекарства - ферментоингибиторы существенно задерживают инакти­вацию (метаболизм) других лекарств, принятых одновременно. Кон­центрация последних в сыворотке крови уменьшается медленнее, дей­ствие становится более продолжительным и относительно усиливается.

Лекарства - ферментоиндукторы заметно ускоряют инактивацию других, одновременно принятых, препаратов, вследствие этого концент­рация веществ, входящих в лекарственную композицию, снижается быстрее, чем обычно, а эффект сокращается и ослабевает или даже не проявляется. Число известных ферментоиндукторов значительно. К ним относят снотворные (барбитураты), психотропные (аминазин), противосудорожные (дифенин), противогистаминные (димедрол), анальгетические (бутадион) средства, а также некоторые эфирные масла (ментол). Отдельно (необходимо упомянуть кофеин и никотин, которые настолько широко вошли в быт, что зачастую выпадают из поля зрения врача, хотя и являются активными ферментоиндукторами. Особенно важно учитывать потребление никотина; ряд авторов указы­вают на недостаточную эффективность обычных терапевтических доз лекарственных веществ у закоренелых курильщиков.

В результате взаимодействия с индукторами лекарства в значитель­ной мере утрачивают свою активность. Но после отмены индуктора эффективность их увеличивается. Так, при сочетанном применении синкумара (или другого непрямого антикоагулянта) с фенобарбиталом дозу синкумара увеличивают, но после отмены фенобарбитала ее снижают из опасения появления кровоточивости.

Конечным этапом фармакокинетики лекарств является их выде­ление в основном в виде продуктов метаболизма. Лишь немногие лекарственные вещества, выделяющиеся с желчью (тетрациклины, макролиды), выходят из организма с калом. Для подавляющего же количества (свыше 90%) лекарств главным путем экскреции является выведение их с мочой. Установлено, что сульфаниламиды, амидопирин и бутадион задерживают выделение пенициллина; непрямые антикоагулянты, НПВС, противомикробные сульфаниламидные препараты задержи­вают выделение противодиабетических средств. Задержка выделения ведет к сохранению концентра­ции вещества в крови и при диабете может спровоцировать гипогликемический эффект. Считается, что основным механизмом описываемого феномена является задержка одним из ингредиентов лекарственной комбинации тубулярной экскреции другого. Возможен и другой, более распространенный вариант, когда один из компонентов способствует выделению другого за счет изменения рН мочи. В качестве ощелачивающих средств применяются натрия гидрокар­бонат, диакарб, а также антацидные препараты при их длительном применении.

*2.6. Фармакодинамическое взаимодействие лекарств.*

Анализируя результаты применения лекарственных комбинаций, врач нередко с разочарованием отмечает их малую эффективность или даже сталкивается с осложнениями медикаментозной терапии. Одной из причин этого может быть поверхностная оценка возможного взаимодействия лекарств и как следствие — фармакодинамическая несовмести­мость примененного комплекса лекарственных препаратов.

Физическое и химическое взаимодействие предполагает прямое реагирование лекарственных веществ друг с другом. При фармакодина-мическом взаимодействии отмечается изменение не самих лекарств, а их эффектов. Здесь возможно как взаимоусиление однонаправленных влияний, так и ослабление эффекта при противоположных влияниях лекарственных средств на определенные структурные и функциональные системы организмa. Реакции, протекающие в организме на мембранном и субклеточном уровнях, происходят не между самими лекарственными веществами, а между лекарственными веществами и функциональными системами клеток. Это и является сутью фармакодинамического взаимодействия. Оно должно расцениваться как взаи­модействие лекарств на уровне клеточных мишеней. При этом принято различать синергическое (однонаправленное) и антагонистическое (раз­нонаправленное) взаимодействие лекарств. И в том и в другом случае могут быть получены как полезные, так и нежелательные результаты, вплоть до фармакодинамической несовместимости.

В синергическом взаимодействии лекарств выделяют аддицию и потенцирование однонаправленных влияний.

Феномен аддиции выражается в усилении эффекта при совместном применении препаратов одной и той же фармакологической группы. Благодаря общности фармакологического эффекта и химической бли­зости, такие вещества реагируют с рецепторами одной и той же кате­гории и в сочетании - попросту вовлекают в реакцию большее количе­ство одноименных рецепторов, чем иобъясняется усиление эффекта.

Феномен потенцирования выражается в резком усилении общего эффекта при комбинированном применении препаратов, относящихся к раз­личным фармакологическим группам, но действующих однонаправленно. Классическим примером потенцирования может служить широко известная комбинация папаверина гидрохлорида с платифиллина гидротартратом. Оба вещества — спазмолитики, но спазмолитики с различны­ми механизмами действия. Папаверин - алкалоид прямого миотропного действия, он расслабляет гладкую мускулатуру путем непосредст­венного влияния на тонус гладкомышечного волокна. Платифиллин - алкалоид из группы М-холиноблокаторов. Вступая в связь с М-холинорецепторами, он блокирует их, тем самым изолирует гладкую мускулатуру от влияний блуждающего нерва, передающихся посред­ством ацетилхолина. Таким образом, каждое вещество вышеприведенной комбинации связывается с различными рецепторами, включает собствен­ный механизм действия. Но поскольку оба механизма реализуют од­нонаправленное действие - расслабление гладкой мускулатуры, эф­фект этот резко усиливается. Феномен потенцирования широко исполь­зуется в медицинской практике. Так, папазол сочетает миотропный механизм действия папаверина гидрохлорида с центральным меха­низмом действия дибазола. Возможность получения потенцированного действия путем одно­временного воздействия на различные рецепторы может реализоваться не только в человеческом организме, но и в микробном теле. Это и послужило основанием для комбинирования антибиотиков, сульфа­ниламидов и других химиотерапеатических средств.

В антагонистическом взаимодействии лекарств выделяют антаго­низм прямой, конкурентный, косвенный, одно- и двусторонний, а также частичный.

Прямой, или истинный, антагонизм лекарственных веществ можно назвать односистемным, так как при этом различные действия лекар­ственных веществ реализуются в пределах одной и той же системы. Примером этого может быть применение атропина сульфата при отрав­лении мухоморами. Грибной яд мускарин возбуждает М-холинорецепторы, а атропин действует противоположно, блокируя их. Так как угне­тающие (блокирующие) эффекты лекарственных средств всегда вы­ражены значительно сильнее, чем возбуждающие, атропин надежно снимает вызванное мускарином перевозбуждение М-холинорецепторов. По этому же механизму реализуется и антиадренергическое действие нейролептиков с ингибиторами МАО. Указанные нейролептики либо свя­зываются с адренергическими рецепторами (блокируют их), либо резко снижают их чувствительность к адреналину. В этих условиях адрена­лин, сохраненный ингибиторами МАО, практически лишается субстрата воздействия.

Частный, но практически важный случай прямого антагонизма - феномен конкурентного антагонизма. Этот феномен проявляется, если в организме одновременно циркулируют два соединения, близкие по своей химической природе и пространственной структуре. Благодаря бли­зости строения, оба вещества могут связываться с одним и тем же рецептором клетки. В результате этого между обоими веществами развивается своеобразная борьба за «обладание» данным рецептором. Конкуренцию выдерживает вещество, которое либо имеет большее хи­мическое сродство с рецептором, либо находится в организме в боль­шей концентрации. Примером конкурентного антагонизма могут служить взаимоотношения между морфином и налорфином - веществом, при­меняемым для лечения острого отравления морфином. Морфин и налорфин являются структурными аналогами. Налорфин связывается с опиатными рецепторами, тем самым токсическое действие морфина (на дыхательный центр) прекращается (ослабляется).

Конкурентный антагонизм возможен не только между двумя лекар­ствами, но и между лекарством и естественным метаболитом человече­ского организма или микробного тела.

На принципе конкурентного антагонизма основывается, например, миорелаксантное действие курареподобных препаратов. Эти вещества конкурируют с ацетилхолином за «обладание» Н-холинорецепторами мионевральных пластинок поперечнополосатых мышц. При соответствующей концентрации в орга­низме такие «миорелаксанты» вызывают конкуренцию и, вступая в довольно прочную связь с Н-холинорецепторами, блокируют их. Тем самым становится невозможным возбуждение ацетилхолином Н-холинорецепторов мионевральных пластинок и скелетная мускулатура расслабляется. Другим подобным примером могут служить противоопухолевые препараты так называемого антиметаболитного дей­ствия. Эти вещества (метотрексат и др.), являясь структурными аналогами естественных метаболитов - пуриновых и пиримидиновых оснований, фолиевой кислоты, конкурируют с ними, вызывая нарушение синтеза нуклеиновых кислот и изменяя бел­ковый обмен, столь ценный для злокачественной быстро делящейся клетки.

Таким образом, конкурентный антагонизм приносит немалую поль­зу практической медицине.

При косвенном антагонизме лекарственных веществ предполагается, что они действуют на различные фармакорецепторы и действуют при этом целенаправленно. Например, нецелесообразно вводить одновременно атропина сульфат с промедолом из-за уменьшения анальгезирующего действия промедола под влиянием атропина.

Несовместимо введение атропина сульфата и с барбамилом, так как под воздействием атропина уменьшается снотворный эффект бар-бамила. Нельзя вводить аминазин с адреналина гидрохлоридом, по­скольку первый снижает сосудосуживающее влияние второго. Вслед­ствие фармакологического антагонизма несовместимы и папаверина гидрохлорид с прозерином.

При двустороннем антагонизме лекарств эффекты взаимно ослабляются независимо от очередности их приема. Этот вид антагонизма особенно демонстративен в группе веществ, возбуждающих и угнетаю­щих центральную нервную систему. Например, при отравлении снотворными происходит насильственное развитие торможения в коре и под­корке, угнетаются центры продолговатого мозга. Для лечения исполь­зуются коразол, препараты кофеина. Эти вещества ослаб­ляют процесс торможения, возбуждают корковые структуры, стимули­руют центры продолговатого мозга. В условиях предварительного прие­ма возбуждающих средств эффект снотворных резко ослабляется, что подтверждает двусторонность антагонизма указанных средств.

Иначе обстоит дело при антагонизме одностороннем. В этом случае применение одного лекарственного вещества исключает возможность последующего действия другого. Так, например, а-адреноблокаторы, блокирующие а-адренорецепторы, полностью устраняют эффекты норадреналина и прессорные влияния адреналина. Даже умышленное дополнительное введение веществ, возбуждающих адренорецепторы, на фоне предварительного введения а-адреноблокаторов не будет сопровождаться повышением артериального давления. Тем самым подтверждается односторонняя фармакологическая несовмести­мость указанных веществ.

И, наконец, о частичном антагонизме. Под этим термином понимают такое явление, когда одно из веществ нивелирует не все, я только отдельные эффекты другого вещества. Например, при лечении шока широко применяется морфина гидрохлорид, который, снимая явления перевозбуждения центральной нервной системы, угнетает и дыхатель­ный центр, что нежелательно. Одновременное впадение атропина суль­фата предупреждает угнетение дыхательного центра, не снижая про­тивошокового влияния морфина на головной мозг.

Однако значительно чаще фармакологическая несовместимость не помогает, а мешает в практической деятельности врача.

Рассмотрим некоторые примеры фармакологической несовмести­мости.

Известно, что аминазин усиливает действие наркотических, снотвор­ных и анальгетических средств. Однако если не уменьшить дозы этих компонентов, то такие сочетания нужно признать нерациональными, так как усиление боле­утоляющего эффекта сопровождается значительным угнетением дыха­тельного центра и заметной гипоксией, что отрицательно сказывается на состоянии больного. Кроме того, при сочетании снотворных и амина­зина отмечается нежелательное снижение диуреза. Возникновение нарушений функции почек происходит вследствие сни­жения почечного кровотока.

Аминазин не следует назначать и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающим гликозидсодержащие препараты. Амина-зин снижает силу действия сердечных гликозидов. Кроме того, под его влиянием понижается систолическое и диастолическое артериальное давление, появляется тахикардия, возможна ишемия миокарда. Ами­назин не рекомендуется тем больным, которые одновременно с сердеч­ными гликозидами получают диуретики и глюкозу. Повышая уровень фибриногена, аминазин создает предпосылки к тромбозам, а сердечные гликозиды, глюкоза и диуретики, также усили­вающие свертываемость крови, потенцируют этот отрицательный эф­фект.

Фармакологически несовместимы антидепрессанты - ингибиторы МАО со многими средствами, применяемыми в анестезиологии. В силу механизма своего действия они уменьшают эффективность анестетиков, усугубляют их отрицательный эффект (коллапс, остановка сердца), удлиняют апноэ, вызываемое миорелаксантами, а также ослабляют или изменяют действие анальгетиков и симпатолитических нейролептиков, транквилизаторов и ганглиоблокаторов. Учитывая, что ингибиторы МАО обладают кумулятивным действием, их следует отменять за 10 - 14 дней до операции.

Фармакологически несовместимым является рекомендуемое для лечения шока сочетание морфина с кофеином или морфина с адрена­лином. Кофеин препятствует угнетению центральной нервной системы морфином и тем самым снижает противошоковый и болеутоляющий эффект морфина, промедола. По-видимому, в силу возбу­ждающего влияния на центральную нервную систему адреналин сни­жает болеутоляющий эффект морфина.

Известно, что пациентам, страдающим бессонницей (особенно по­жилым), рекомендуют воздерживаться от кофеинсодержащих напитков (чай, кофе, какао) после или перед приемом снотворных. Менее известен тот факт, что снотворный эффект заметно укорачивается также под влиянием тиамина, который, подобно кофеину, усиливает корковый раздражительный процесс, хотя и не так интенсивно.

Больным, страдающим одновременно диабетом и сердечной не­достаточностью, нельзя назначать параллельно инсулин и сердечные гликозиды из-за антагонистического действия па миокард. При этом ухудшаются показатели ЭКГ и повышается уровень сахара в крови.

Нерациональным следует считать и назначение (при подготовке к операции) профилактического курса сульфаниламидных препаратов одновременно с аскорбиновой кислотой, витамином Р и викасолом (витамином К). Сульфаниламиды понижают свертываемость крови и тем самым сводят на нет эффект витаминов.

Сочетание пероральных противодиабетических препаратов (бутамид и др.) с антикоагулянтами непрямого действия, с бутадионом, салицилатами, сульфаниламидами, тетрациклином приводит к увеличению гипогликемического эффекта, поэтому возможна гипогликемическая кома, осложненная инсультом.

Очень серьезным осложнением лекарственной терапии является изменение свертывающей и противосвертывающей систем крови. Обилие тримбоэмболических заболеваний (инсульты, инфаркты миокарда и легких, тромбофлебиты) вызывает необходимость широкого применения антикоагулянтов. Вместе с тем антикоагулянты фармакологически совместимы далеко не со всеми лекарственными веществами. Так, сердечные гликозиды и противоаритмические средства по­вышают чувствительность к антикоагулянтам, а глюкоза и диуретики являются их антагонистами.

На эффективность антибиотикотерапии могут оказывать влияние некоторые медикаментозные факторы. Так, установлено, что препара­ты щитовидной железы, способствуя более быстрому выведению антибиотиков из организма, сокращают длительность их действия и снижают тем самым их лечебную ценность. Наоборот, сочетание антибиотиков, угнетающих микрофлору кишечника, с сульфаниламидными препаратами резко повышает бактериостатический эффект, но одновременно значительно ускоряет развитие дисбактериоза (кандидамикоз).

Последние годы ознаменовались бурным развитием витаминотера­пии. Высокая биологическая активность этих веществ, их практическая нетоксичность, привели к необычайно широкому и фактически безконтрольному их назначению.

Вместе с тем именно в силу своей высокой биологической актив­ности витамины не безразличны для организма человека. Как и другие лекарственные вещества, они могут оказаться фармакологически несовместимыми между собой и с другими лекарственными веществами.

Между витаминами может наблюдаться односторонний и двусторонний функциональный антагонизм. Двусторонний функциональный антагонизм установлен между тиамином и никотиновой кислотой, а также между ретинолом и эргокальциферолом.

Об этом свидетельствуют следующие факты. Больным вводили тиамин по поводу анорексии, депрессии, анемии, заболеваний желудка. После трехнедельного курса инъекций было отмечено появление типичных признаков пеллагры. Многие больные, которых лечили большими до­зами тиамина по поводу бери-бери, излечились от этого страдания, но заболели пеллагрой. И наоборот, в экспериментах и клинических наблюдениях установлено, что введение избытка никотиновой кислоты вызывает недостаточность тиамина или усиливает имеющиеся признаки B1-гиповитаминоза.

Однако значительно чаще между витаминами наблюдается явление одностороннего антагонизма. Принципиально оно заключается в том, что при назначении лечебных доз одного из витаминов нарушается обмен других витаминов.

Так, например, при введении избытка рибофлавина, пиридоксина и аскорбиновой кислоты нарушается обмен никотиновой кислоты. Этот факт особенно важен потому, что никотиновая кислота играет немаловажную роль в сохранении нормальной деятель­ности центральной нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем.

Избыток одних витаминов вызывает нарушение обмена одновре­менно нескольких других. Например, введение больших доз никотиновой кислоты нарушает обмен тиамина и пантотеновой кислоты. При введе­нии избыточного количества ретинола страдает обмен аскорбиновой кислоты, эргокальциферола, токоферола и викасола. В этом случае особенно опасно нарушение обмена аскорбиновой кислоты и викасола, так как даже незначительное снижение содер­жания их в организме немедленно сказывается на свертываемости крови.

Поскольку в клинической практике часто применяют тиамин и цианокобаламин, важно знать те нарушения, которые вызывает чрезмерное содержание их.

Большие дозы тиамина вызывают в организме нарушение обмена никотиновой кислоты, пиридоксина, рибофлавина и аскорбиновой кис­лоты. То же самое нужно сказать и в отношении кокарбоксилазы, которую назначают очень часто. Значительные изменения витаминного обмена наблюдаются и при передозировке цианокобаламина. При этом нарушается обмен тиамина, рибофлавина и фолиевой кислоты, которая, как изве­стно, является одним из важнейших регуляторов гемопоэза.

Явления фармакологической несовместимости наблюдаются не толь­ко между витаминами, но и между витаминами и другими фармако­логическими препаратами.

Несовместимо, например, сочетание ретинола с препаратами щито­видной железы. Этот витамин - своеобразный антагонист тироксина, он уменьшает действие тироксина на обмен веществ, тормозит выде­ление тиреотропного гормона передней долей гипофиза. Викасол фармакологически несовместим с ацетилсалициловой кислотой, которая по­давляет синтез протромбина и тромбопластина в печени, т. е. явля­ются антикоагулянтами. В процессе пенициллинотерапии противопока­зано назначение аскорбиновой кислоты, викасола и цианокобаламина. Как и сам пенициллин, все они увеличивают свертывае­мость крови, и такая комбинация может обусловить развитие массивных тромбоэмболических процессов в организме. Наконец, фармакологически несовместимо сочетание никотиновой кислоты с назначаемым в целях родоускорения питуитрином, так как никотиновая кислота снижает тонус матки.

*3. Заключение.*

Медицинским работникам необходимо быть очень внимательными при назначении лекарственной терапии, особенно при комбинированном назначении препаратов. Нельзя полностью исключать возможность и несовместимость лекарств, если даже таковая раньше не была описана. Следует помнить, что любое назначение лекарственных средств должно быть мотивировано, рационально и целесообразно. Нельзя также забывать о побочных действиях лекарственной терапии. Каждый врач, фельдшер, фармацевт должен быть достаточно информирован как о давно применяемых препаратах, так и о новинках в фармакологии. Это поможет избежать осложнений назначенного лечения.

*Список использованной литературы.*

1. А. Т. Бурбелло, А. В. Шабров, П. П. Денисенко. «Современные лекарственные средства. Новейший фармакологический справочник». Москва, 2006г.

2. М. Д. Гаевый, П. А. Галенко – Ярошевский, В. И. Петров, Л. М. Гаевая. «Фармакология с рецептурой». Ростов – на – Дону, 2002г.

3. Д. А. Харкевич «Фармакология». Москва, 1987г.

 4. Я. Б. Максимович, А. И. Гайденко. «Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств». Киев, 1988г.