

Лекция № 11.

Основные виды взаимодействия лекарственных средств.

При одновременном назначении нескольких лекарственных веществ возможно их взаимодействие друг с другом, приводящее к изменению выраженности и характера основного эффекта, его продолжительности, а также к усилению или ослаблению побочных и токсических влияний. Взаимодействие лекарственных средств обычно подразделяют на фармакологическое и фармацевтическое.

Фармакологическое взаимодействие основано на изменении фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, химическом и физико-химическом взаимодействии лекарственных средств в средах организма.

Фармацевтическое взаимодействие связано с комбинациями различных лекарственных средств, нередко используемых для усиления или сочетания эффектов, полезных в медицинской практике. Вместе с тем при сочетании веществ может возникать и неблагоприятное взаимодействие, которое обозначается как несовместимость лекарственных средств. Проявляется несовместимость ослаблением, полной утратой или изменением характера фармакотерапевтического эффекта либо усилением побочного или токсического действия. Это происходит при одновременном назначении двух или более лекарственных средств (фармакологическая несовместимость). Несовместимость возможна также при изготовлении и хранении комбинированных препаратов (фармацевтическая несовместимость).

Фармакологическое взаимодействие

I. Фармакокинетический тип взаимодействия может проявляться уже на этапе всасывания вещества, которое может изменяться по разным причинам. Так, в пищеварительном тракте возможны связывание веществ адсорбентами

(активированным углем, белой глиной) или анионообменными смолами (холестирамин), образование неактивных хелатных соединений или комплексонов (по такому принципу взаимодействуют антибиотики группы тетрациклина с ионами железа, кальция и магния). Все эти варианты взаимодействия препятствуют всасыванию лекарственных средств и уменьшают их фармакотерапевтические эффекты. Для всасывания ряда веществ из пищеварительного тракта важное значение имеет величина pH среды. Так, изменяя реакцию пищеварительных соков, можно существенно влиять на скорость и полноту абсорбции слабокислых и слабощелочных соединений.

Изменение перистальтики пищеварительного тракта также сказывается на всасывании веществ. Например, повышение холиномиметиками перистальтики кишечника снижает всасывание дигоксина. Кроме того, известны примеры взаимодействия веществ на уровне их транспорта через слизистую оболочку кишечника (барбитураты уменьшают всасывание гризеофульвина).

Угнетение активности ферментов также может влиять на всасывание. Так, дифенин ингибирует фолатдеконъюгазу и нарушает всасывание фолиевой кислоты из пищевых продуктов. В результате развивается недостаточность фолиевой кислоты. Некоторые вещества (алмагель, вазелиновое масло) образуют слои на поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, что может несколько затруднять всасывание лекарственных средств.

Взаимодействие веществ возможно на этапе их транспорта с белками крови. В этом случае одно вещество может вытеснять другое из комплекса с белками плазмы крови. Так, индометацин и бутадион высвобождают из комплекса с белками плазмы антикоагулянты непрямого действия, что повышает концентрацию свободных антикоагулянтов и может привести к

кровотечению.

Некоторые лекарственные вещества способны взаимодействовать на уровне биотрансформации веществ. Есть препараты, которые повышают (индуцируют) активность микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, дифенин и др.). На фоне их действия биотрансформация многих веществ протекает более интенсивно.

Это снижает выраженность и продолжительность их эффекта. Возможно также взаимодействие лекарственных средств, связанное с ингибирующим влиянием на микросомальные и немикросомальные ферменты. Так, противоподагрический препарат аллопуринол повышает токсичность противоопухолевого препарата меркаптопурина.

Выведение лекарственных веществ также может существенно изменяться при комбинированном применении веществ. Реабсорбция в почечных канальцах слабокислых и слабощелочных соединений зависит от значения pH первичной мочи. Изменяя ее реакцию, можно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем меньше степень ионизации вещества, тем выше его липофильность и тем интенсивнее протекает реабсорбция в почечных канальцах. Более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и в большей степени выделяются с мочой. Для подщелачивания мочи используется натрия гидрокарбонат, а для подкисления - аммония хлорид.

Следует иметь в виду, что при взаимодействии веществ их фармакокинетика может меняться на нескольких этапах одновременно.

II. Фармакодинамический тип взаимодействия. Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов

и антагонистов различных типов рецепторов. В случае синергизма взаимодействие веществ сопровождается усилением конечного эффекта. Синергизм лекарственных веществ может проявляться простым суммированием или потенцированием конечного эффекта. Суммированный (аддитивный) эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Если при введении двух веществ общий эффект превышает сумму эффектов обоих веществ, то это свидетельствует о потенцировании.

Синергизм может быть прямой (если оба соединения действуют на один субстрат) или косвенный (при разной локализации их действия).

Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют антагонизмом. По аналогии с синергизмом он может быть прямым и косвенным.

Кроме того, выделяют синергоантагонизм, при котором одни эффекты комбинируемых веществ усиливаются, а другие ослабляются.

III. Химическое или физико-химическое взаимодействие веществ в средах организма чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. При передозировке антикоагулянта гепарина назначают его антидот - протамина сульфат, который инактивирует гепарин за счет электростатического взаимодействия с ним (физико-химическое взаимодействие). Примером химического взаимодействия является образование комплексов. Так, ионы меди, ртути, свинца, железа и кальция связывают пеницилламин.