



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Учебное пособие



Иркутск
2010

ГОУВПО

ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.Н.КОШИКОВА, Г.Г.РАДНАЕВ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Учебное пособие

Иркутск

2010

615.4
К 761

Кошикова И.Н., ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ИГМУ

Раднаев Г.Г., к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ИГМУ, доцент

Рецензенты:

Заведующая кафедрой госпитальной терапии ИГМУ д.м.н. **Орлова Г.М.**

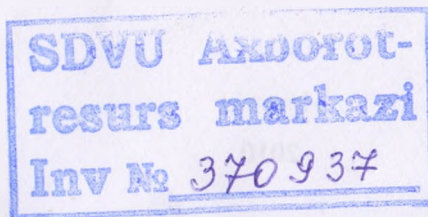
Заведующая кафедрой фармакологии ИГМУ д.м.н. **Суфианова Г.З.**

Учебное пособие «Взаимодействие лекарственных средств» предназначено для самостоятельной работы студентов старших курсов медицинских институтов, интернов, ординаторов обучающихся на кафедре эндокринологии и клинической фармакологии. В настоящем учебном пособии представлены основные принципы взаимодействия лекарственных средств. Целью учебного пособия является ознакомление с видами взаимодействия, с механизмами взаимодействия основных групп лекарственных препаратов.

Рекомендовано ЦКМС ИГМУ в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов (протокол № 5 от 10.12.2009г.)

© И.Н Кошикова, Г.Г. Раднаев, 2010

© Иркутский государственный
медицинский университет 2010



W

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Предисловие.....	6
Часть I. Общие закономерности взаимодействия лекарственных средств.....	7
Раздел 1. Понятие «взаимодействие лекарственных средств» (Ловцова Л. В., Борисов В. И.).....	7
Тестовые задания по разделу 1.....	20
Раздел 2. Взаимодействие лекарственных средств с компонентами пищи, спиртом этиловым и компонентами табачного дыма (Ловцова Л. В., Сорокина Ю. А.).....	22
Тестовые задания по разделу 2.....	33
Часть II. Частные случаи взаимодействия лекарственных средств в клинической практике.....	35
Раздел 3. Взаимодействие противогрибковых и противовирусных лекарственных средств (Ловцова Л. В., Конышкина Т. М.).....	35
Тестовые задания по разделу 3.....	51
Раздел 4. Взаимодействие антибактериальных лекарственных средств (Ловцова Л. В., Руина О. В.).....	53
Тестовые задания по разделу 4.....	73
Раздел 5. Взаимодействие лекарственных средств при фармакотерапии эндокринных патологий (Ловцова Л. В., Сорокина Ю. А., Занозина О. В.).....	75
Тестовые задания по разделу 5.....	100
Раздел 6. Взаимодействие обезболивающих лекарственных средств (Ловцова Л. В., Барсук А. Л.).....	103
Тестовые задания по разделу 6.....	114
Раздел 7. Взаимодействие лекарственных средств, применяемых в ревматологии (Ловцова Л. В., Халикова Д. М.).....	117
Тестовые задания по разделу 7.....	124
Раздел 8. Взаимодействие лекарственных средств, применяемых при коронавирусной инфекции (Ловцова Л. В., Сорокина Ю. А.).....	126
Тестовые задания по разделу 8.....	131
Список рекомендуемой литературы.....	133
Ответы к тестовым заданиям по разделам.....	137

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
аГПП-I	агонисты глюкагоноподобного пептида-I
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
БАР	блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГКС	глюкокортикостероидные средства
ГЭБ	гематознцефалический барьер
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
иДПП-4	ингибиторы дипептидилпептидазы-4
иМАО	ингибиторы моноаминоксидазы
ИПП	ингибиторы протонной помпы
ИР	инсулинорезистентность
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛС	лекарственное средство
МАО	моноаминоксидаза
МНН	международное непатентованное название
МНО	международное нормированное отношение
МПА	медроксипрогестерона ацетат
НАДФН	никотинамидадениндинуклеотидфосфат, восстановленная форма
НЛР	нежелательные лекарственные реакции
НПВС	нестероидное противовоспалительное средство
ПАУ	полициклические ароматические углеводороды
ПГ	простагландины
ПСМ	производное сульфонилмочевины
ПССС	пероральные сахароснижающие средства

РА	ревматоидный артрит
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	сахарный диабет
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТТГ	тиреотропный гормон
ТЦА	трициклические антидепрессанты
ФД	фармакодинамика / фармакодинамический
ФК	фармакокинетика / фармакокинетический
ХТЗ	хеморецепторная триггерная зона
ЦНС	центральная нервная система
ЦОГ	циклооксигеназа
ЭКГ	электрокардиограмма
PPAR-α	рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами
5-HT _{2C}	подтип серотониновых рецепторов подсемейства 5-HT

Существуют различные факторы риска нежелательных взаимодействий ЛС (таблица 2).

Таблица 2. Факторы риска для нежелательных взаимодействий ЛС

Фактор риска	Примеры (результат взаимодействия)
1. Полипрагмазия (при лечении у одного специалиста)	Больному с артериальной гипертонией и застойной сердечной недостаточностью назначают и антигипертензивные ЛС, и сердечные гликозиды. Эффект взаимодействия – нарушение сердечного ритма
2. Полипрагмазия (при лечении у врачей разных специальностей)	Врач одной специальности назначает седативные средства, а второй – антигистаминные. Результат взаимодействия – сильное снотворное действие, особо опасно при управлении транспортным средством
3. Множественный фармакологический эффект одного ЛС	Наблюдается у ряда ЛС с одновременными проявлениями разных фармакологических действий на несколько физиологических систем. Например, антигистаминные ЛС (с вторичным эффектом седации) усиливают эффекты транквилизаторов
4. Несоблюдение инструкции по применению ЛС	В случае приема ЛС не по той схеме, которую предписал врач, либо как результат неправильных инструкций от врача / фармацевта по применению ЛС
5. Пожилой возраст больного	Следствие – понижение функции органов элиминации (печени/почек). Появление отрицательных эффектов при применении ЛС в «стандартных» (для лиц более молодого возраста) дозах
6. Другие факторы, обусловленные ЛС	ЛС с узким терапевтическим диапазоном между терапевтическими и токсическими дозами; ЛС, у которых кривая «доза-эффект» имеет крутой подъем, и даже незначительное изменение концентрации приводит к выраженному изменению фармакодинамического действия. Примеры. ЛС цитотоксические, антигипертензивные, сахароснижающие, дигоксин, варфарин и др.

Виды взаимодействий ЛС

1. Фармацевтическое.
2. Фармакокинетическое.
3. Фармакодинамическое.

Фармацевтическое взаимодействие

Происходит до всасывания ЛС в организм. Возникает в процессе изготовления и хранения ЛС, а также при смешивании их в одной емкости (например, в шприце, во флаконе, в таблетке, в контейнере и в просвете кишечника).

Причинами фармацевтической несовместимости могут быть следующие реакции: химические, физические, физико-химические.

Следствия: ЛС часто меняет цвет, запах, вкус, в растворах появляется осадок и т. д., активность субстанций снижается или исчезает либо появляются новые свойства (иногда токсические); ЛС становится непригодным для практического использования.

Фармакокинетическое взаимодействие

Взаимодействия ЛС возникают на различных этапах фармакокинетики: всасывание, транспорт и распределение, метаболизм, экскреция.

В результате нарушаются характеристики этих этапов. Важнейшим следствием взаимодействия будет изменение концентрации соответствующего препарата в органе-мишени.

Фармакокинетическое взаимодействие *на этапе всасывания* может привести к сдвигам в абсорбции ЛС в желудке и кишечнике. В норме абсорбция ЛС обычно прямо пропорциональна степени их липофильности и обратно пропорциональна ионизации: более липофильные и менее ионизированные молекулы всасываются быстрее. Взаимодействие ЛС может влиять на скорость всасывания из-за изменения как свойств самих ЛС, так и функций кишечника. Это связано с комплексированием/хелацией, изменением скорости пассажа пищевого комка в ЖКТ, изменением pH в желудке и кишечнике, изменением состава кишечной микрофлоры.

Комплексирование/хелация — это такое физико-химическое взаимодействие, которое приводит к сорбции, снижению растворимости ЛС и, как следствие, к нарушению всасывания и замедлению поступления ЛС в системный кровоток. Так, тетрациклины образуют комплексы (хелаты) с некоторыми двух- и трехвалентными ионами (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+}), которые практически не всасываются. Препараты железа практически полностью подавляют всасывание ме-

таклики и доксициклины (до полного прекращения из действия). Так же могут действовать активированный уголь, каолин и крахмал.

Изменение транзита в ЖКТ. На количество всосавшихся ЛС влияет время их прохождения через отделы ЖКТ. Поэтому ЛС, изменяющие моторику ЖКТ, могут и повышать, и понижать концентрацию ЛС, применяемых с ними сочетанно, в крови.

Пример. Метоклопрамид (противорвотное, противоикотное, прокинотическое средство, антагонист дофаминовых D2-рецепторов, а также серотониновых 5-HT₃-рецепторов (в высоких дозах)) улучшает перистальтику ЖКТ и увеличивает скорость и полноту всасывания в кишечнике диазепамов, парацетамола, этанола, тетрациклинов, а также приводит к снижению терапевтической эффективности веществ, которые медленно всасываются (дигоксин, циметидин, некоторые антибиотики).

Изменение желудочного и кишечного pH в желудке и кишечнике. Величины pH содержимого желудка и кишечника определяют ионизацию молекул ЛС. В оптимальных условиях ЛС со свойствами слабых кислот хорошо всасываются в желудке, т. к. в кислой среде желудка они меньше диссоциируют и легче проходят клеточный барьер. И наоборот, вещества со свойствами слабых оснований лучше всасываются в кишечнике (щелочная среда).

Примеры.

1. Взаимодействие блокатора H₂-гистаминовых рецепторов фамотидина и кетоконазола. Фамотидин повышает pH, в результате понижается растворение кетоконазола, снижается его абсорбция и, соответственно, фармакологические проявления.

2. Антациды, снижающие кислотность желудочного сока, всасывание салицилатов, непрямых антикоагулянтов, некоторых сульфаниламидов и др.

3. Взаимодействие ацетилсалициловой кислоты и аскорбиновой кислоты. Аскорбиновая кислота понижает pH содержимого желудка, что понижает диссоциацию ацетилсалициловой кислоты и способствует ее более быстрому и полному всасыванию.

Изменение состава кишечной микрофлоры, например, при применении антибиотиков широкого спектра действия может приводить к разнонаправленным сдвигам всасывания. В результате описаны как усиление (пероральные антикоагулянты), так и ослабление (эстрогены) терапевтических эффектов ЛС.

Фармакокинетическое взаимодействие на этапе транспорта ЛС. Такое взаимодействие может быть сопряжено с изменениями связывания с белком крови и проницаемостью тканевых (клеточных) мембран.

А. Связывание с белками крови. Многие ЛС транспортируются на различных белках плазмы, прежде всего альбуминах. Связывание снижает концентра-

цию свободной фракции ЛС в крови, а значит, и в других тканях (в т. ч. и в органе-мишени), т. к. только свободная фракция ЛС проходит через клеточные мембраны. Эффекты взаимодействия особо характерны для ЛС с высокой связью с белками ($> 90\%$). Уменьшение связывания с белками ЛС с 98 до 96 % приводит к двукратному увеличению концентрации в крови его свободной фракции (с 2 до 4 %), что может привести к увеличению действия ЛС на 100 %. Способность вещества вытеснять другие ЛС из комплексов с белком увеличивается по мере возрастания его концентрации и сродства к альбуминам.

Примеры.

1. Кислота ацетилсалициловая может вытеснять кислоту вальпроевую из связи с белками крови. Следствием этого будет повышение свободной (не связанной с белками) фракции кислоты вальпроевой, увеличение перехода ее в ткани (в том числе и орган-мишень) и усиление желательного действия, появление побочных эффектов вследствие относительной передозировки, таких как нарушения функций печени, сонливость, тремор, парестезия, спутанность сознания и др.

2. Салицилаты, фенилбутазон, клофибрат, индометацин обладают более выраженным сродством к белкам крови, чем антикоагулянты, поэтому при сочетании применении вытесняют последние из белковых комплексов, повышая, с одной стороны, их эффективность, с другой – появление побочных эффектов (кровотечений).

Б. Проницаемость тканевых (клеточных) мембран. Некоторые ЛС могут изменять барьерную функцию мембран. Например, кофеин и эуфиллин повышают проникновение в ликвор пенициллинов при менингококковом менингите.

Фармакокинетическое взаимодействие на этапе метаболизма ЛС наблюдается в трех вариантах на разных стадиях этого процесса:

1) увеличение скорости метаболизма; 2) уменьшение скорости метаболизма; 3) изменение кровотока в печени (способствует увеличению/уменьшению метаболизма).

Метаболизм (биотрансформация) – комплекс биохимических превращений эндогенных и экзогенных веществ. Среди них могут быть разнообразные ксенобиотики, т. е. вещества, чужеродные для организма человека, к которым относятся и большинство ЛС. В результате таких превращений образуются новые продукты биотрансформации (метаболиты). По сравнению с исходными веществами они, как правило, более полярны, водорастворимы и легче выводятся из организма. Обычно они менее активны и токсичны. Метаболизируются вещества в основном в печени. Некоторые вещества метаболизируются в почках, плазме крови и других тканях (например, в стенке кишечника).

Различают два типа реакций биотрансформации ЛС: несинтетические и синтетические.

Несинтетические реакции включают микросомальные (происходят при участии ферментов микросом гепатоцитов) и немикросомальные (катализируются ферментами внепеченочной локализации).

В результате несинтетических реакций ЛС окисляются, восстанавливаются или гидролизуются. Микросомальному преобразованию подвергаются, прежде всего, липофильные ЛС за счет окисления в присутствии НАДФН при участии гемсодержащего белка цитохрома Р450. Из идентифицированных более 50 изоформ Р450 только несколько (СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4) ответственны за метаболизм большинства ЛС.

Взаимодействие ЛС на уровне несинтетических реакций обусловлено тем, что у более 300 ЛС – индукторов взаимодействия имеется способность изменять активность микросомальных ферментов. Это может приводить:

- 1) к индукции¹ ферментов (приводит к увеличению скорости метаболизма);
- 2) к ингибции² ферментов (вызывает уменьшение скорости метаболизма).

Индукция ферментов приводит к увеличению скорости метаболизма в том случае, когда ЛС А может увеличивать активность фермента, который ответственен за метаболизм ЛС В (и даже самого ЛС А). Результат – снижение концентрации ЛС В и, соответственно, уменьшение его действия.

Примеры.

Карбамазепин (противоэпилептическое средство) увеличивает свой собственный метаболизм за счет индукции ферментов, что приводит к снижению его действия и клинически к учащению приступов эпилепсии.

Фенитоин усиливает печеночный метаболизм теофиллина. Следствие – снижение концентрации последнего и клинически – учащение приступов бронхиальной астмы.

Фенобарбитал при совместном применении с варфарином увеличивает метаболизм этого антикоагулянта, что может сопровождаться увеличением тромбообразования.

NB! Клиническая значимость эффектов индукции метаболизма

Индукция ферментов связана с синтезом новых белков. Достижение максимума этого эффекта может занимать до трех недель. Именно на 2–3-й неделе можно ожидать проявлений соответствующей клинической симптоматики. Поэтому логичным является начало проведения регулярного мониторинга лабораторных показателей неблагоприятных эффектов со 2-й недели сочетанного применения препаратов.

¹ Индукция – вызывание какого-либо явления; возбуждение; в данном случае активизация работы ферментов печени.

² Ингибция (ингибирование) – сдерживание, подавление, угнетение; в данном случае снижение активности ферментов печени.

Ингибирование ферментов вызывает уменьшение скорости метаболизма ЛС, следствием которого будет увеличение его концентрации и усиление желательного эффекта, но также и возможной токсичности.

Ингибирование может быть результатом конкуренции за связь с рецептором в печеночных клетках, поэтому начало действия может быть очень быстрым, например, в течение первых суток применения комбинации ЛС.

Следует обратить внимание на тот факт, что когда индуктор (активатор) фермента (например, карбамазепин) применяется одновременно с ингибитором (пропранолол), эффект ингибитора может быть преобладающим.

Пример 1. Эритромицин ингибирует метаболизм астемизола и терфенадина. Это приводит к увеличению концентрации этих антигистаминных ЛС и повышению риска кардиотоксичности.

Пример 2. Омепразол ингибирует метаболизм диазепамов, что приводит к усилению его угнетающего действия на ЦНС.

Взаимодействие ЛС на уровне синтетических реакций. При таких реакциях происходит конъюгация ЛС/метаболита с эндогенными субстратами (остатки глюкуроновой, серной и уксусной кислот, глицин, глутатион) или рядом химических группировок (метильные, метоксильные, аминокгруппы и др.). В результате превращаемая молекула становится более полярной и легче выводится из организма. Так, в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой вступают салициловая кислота, морфин, парацетамол, сульфаниламиды; ацетилирование — основной путь метаболизма сульфаниламидов; метилированию подвергаются некоторые катехоламины, никотиновая кислота, тиаурацил.

Изменение кровотока в печени

Ряд ЛС могут влиять на величину печеночного кровотока, служащего «лимитирующим» фактором метаболизма ЛС с высоким печеночным клиренсом, для которых характерен эффект «первого прохождения»³ (аминазин, амитриптилин, кислота ацетилсалициловая, верапамил, лабеталол, лидокаин, морфин, метопролол, метилтестостерон, метоклопрамид, нифедипин, окспренолол, органические нитраты, пропранолол, салициламид и др.). Поэтому ЛС, снижающие величину печеночного кровотока, будут угнетать метаболизм ЛС с высоким печеночным клиренсом и таким образом увеличивать их биодоступность. Так, известно, что β -адреноблокаторы (пропранолол и др.), снижая печеночный кровоток, способствуют угнетению своего собственного метаболизма и метаболизма лидокаина, хлорпромазина, верапамила и др. При этом повышается концентра-

³ При приеме внутрь лекарства с высоким печеночным клиренсом всасываются в тонкой кишке и через систему воротной вены поступают в печень, где подвергаются активному метаболизму на 50–80 % еще до поступления в системный кровоток. Это явление известно как пресистемная элиминация, или эффект «первого прохождения» («first-pass effect»). В результате эти лекарства имеют низкую биодоступность при приеме внутрь, хотя абсорбция их может составлять почти 100 %.

ция этих ЛС в плазме и могут возникнуть как усиление желательного действия, так и побочные эффекты. Следует отметить, что для развития данного механизма взаимодействия необходимо несколько дней приема β -адреноблокаторов. Среди β -адреноблокаторов наибольшее влияние на печеночный кровоток оказывает пропранолол.

Фармакокинетическое взаимодействие на этапе элиминации (выделения) ЛС. Его проявления в почках приводят либо к увеличению, либо к уменьшению клиренса⁴, связанного с работой почек. Это может быть связано

1) с увеличением почечного кровотока; 2) с ингибцией активной канальцевой секреции; 3) с изменением канальцевой реабсорбции.

Увеличение почечного кровотока.

Пример. Взаимодействие гидралазина и дигоксина. Гидралазин увеличивает почечный кровоток и, как следствие, клиренс дигоксина. Это приводит к снижению концентрации сердечного гликозида в крови, тканях сердца и в результате к усилению/возникновению проявления сердечной недостаточности.

Ингибция активной канальцевой секреции.

Пример. При сочетанном применении пробенецида и пенициллина первый из них снижает (ингибирует) активную канальцевую секрецию второго ЛС и тем самым увеличивает его период полувыведения. В результате увеличивается время терапевтического действия антибиотика, что позволяет уменьшить частоту его введения у ряда больных.

Изменения канальцевой реабсорбции.

Пример. Совместное применение системных антацидов и кислоты ацетилсалициловой. Антациды снижают канальцевую реабсорбцию кислоты ацетилсалициловой за счет повышения pH мочи.

Фармакодинамическое взаимодействие

Такое взаимодействие осуществляется на уровне фармакодинамических реакций, то есть при сочетании фармакологического действия одного ЛС с действием другого.

В этом случае взаимодействие в органе-мишени осуществляется без изменения концентраций действующих веществ!

Существует три вида взаимодействий:

- 1) синергизм,
- 2) антагонизм,
- 3) синергоантагонизм.

Синергизм – это действие двух ЛС (А и В) в одном направлении.

⁴ Клиренс – очищение, коэффициент очищения крови.

Варианты синергизма (В. Г. Кулес, 2015):

- сенсибилизация,
- аддитивное действие,
- суммирование,
- потенцирование.

Сенсибилизация — это такой результат взаимодействия, когда эффект вещества А усиливается веществом В, которое само такой эффект не вызывает. Описывается формулой:

$$\text{эффект } (A + B) > \text{эффект } (A) + \text{эффект } (B = 0).$$

Графически этот результат взаимодействия иллюстрирует рисунок 1.

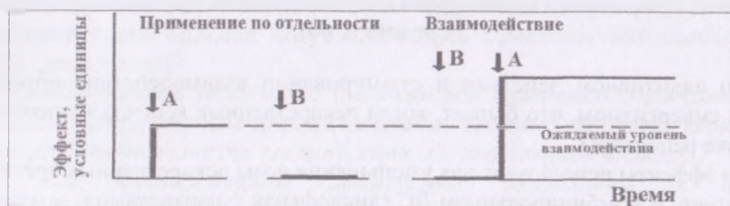


Рис. 1. Графическая схема эффекта сенсибилизации при взаимодействии ЛС А и В.

Примечание к рис. 1–6: Стрелками указаны моменты введения ЛС.

Примером сенсибилизации является действие антибактериального средства, состоящего из амоксициллина и клавулановой кислоты. Клавулановая кислота оказывает воздействие на микроорганизмы, но ингибирует выделяемый рядом бактерий фермент β -лактамазу, не позволяя этому ферменту разрушать антибиотик. Вследствие этого амоксициллин действует бактерицидно, что было невозможным без ингибитора β -лактамазы.

Аддитивное действие — такой эффект взаимодействия, когда конечный эффект больше эффекта каждого из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта суммы. Описывается формулой:

$$\text{эффект } (A + B) < \text{эффект } (A) + \text{эффект } (B).$$

Графически результат взаимодействия иллюстрирует рисунок 2.

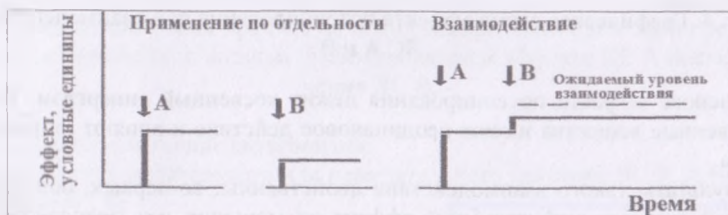


Рис. 2. Графическая схема эффекта аддитивного действия при взаимодействии ЛС А и В.

Суммирование наблюдается в том случае, когда конечный эффект равен сумме эффектов каждого ЛС в отдельности.

т. е. эффект $(A + B) = \text{эффект}(A) + \text{эффект}(B)$ (рис. 3).

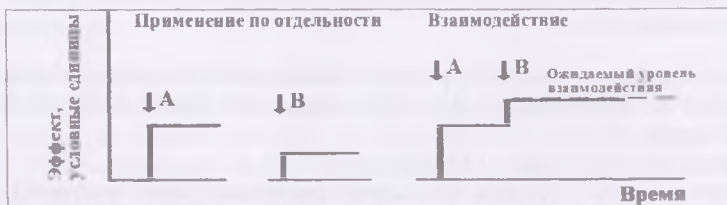


Рис. 3. Графическая схема эффекта суммирования при взаимодействии средств A и B.

При аддитивном действии и суммировании взаимодействие обусловлено прямым синергизмом, что бывает, когда лекарственные вещества влияют на одни и те же рецепторы.

Эти эффекты используют для уменьшения дозы лекарственных средств.

Пример. В комбинированном ЛС (диклофенак + парацетамол) доза каждого из действующих веществ ниже средней разовой. При этом получают эффект, равный ожидаемому, при одновременном уменьшении вероятности развития побочных эффектов каждого из ЛС вследствие снижения их доз.

Потенцирование – результат взаимодействия ЛС, при котором суммарный эффект больше суммы эффектов каждого ЛС в отдельности,

т. е. эффект $(A + B) > \text{эффект}(A) + \text{эффект}(B)$ (рис. 4).

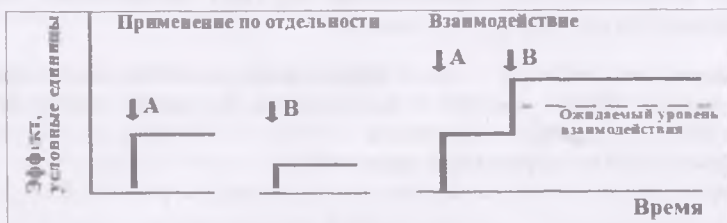


Рис. 4. Графическая схема эффекта потенцирования при взаимодействии ЛС A и B.

В основе эффекта потенцирования лежит косвенный синергизм. При нем лекарственные вещества имеют неодинаковое действие и влияют на разные рецепторы.

Результаты такого взаимодействия двойственны: во-первых, получают выраженный желательный лечебный эффект от меньших доз препаратов и, во-

которых, потенцирование может быть и в отношении нежелательных действий, особенно в отношении токсических проявлений.

Пример желательного эффекта: комбинация фентанила и дроперидола (или фентанила и диазепама) используется в анестезиологии как средство, обладающее мощным обезболивающим эффектом. Кроме этого, если она применяется в качестве вводного наркоза перед фторотановым ингаляционным наркозом, то исключает возможность применения меньших доз фторотана и, соответственно, значительное снижение его токсического действия.

Примеры отрицательных эффектов.

1. Серьезной врачебной ошибкой может быть одновременное назначение сердечных гликозидов и препаратов, содержащих ионы кальция (особенно при внутривенном введении). Вследствие потенцирования действия и повышения концентрации ионов кальция могут возникнуть симптомы интоксикации сердечными гликозидами.

2. Одновременное назначение β -блокаторов (например, пропранолола) и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (например, верапамила) опасно в отношении развития тяжелой атриовентрикулярной блокады.

3. При одновременном применении теофиллина и агониста β -адренорецепторов салбутамола наблюдается усиление бронхолитического действия, но одновременно появляется увеличение риска нарушения ритма сердца.

Антагонизм – взаимодействие двух ЛС, когда исчезает эффект одного из них (а) или обоих (б), то есть

Эффект $(A + B) < \text{эффект } (A) + \text{эффект } (B)$.

Одно из них эффекта может не вызывать!

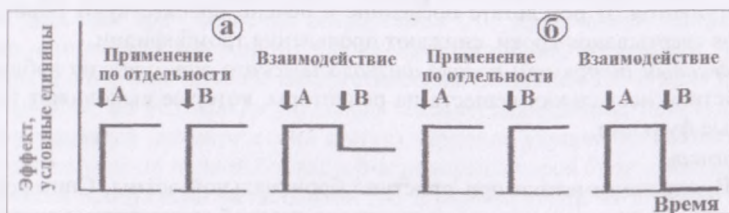
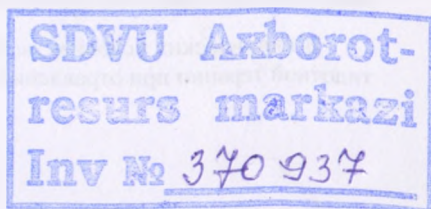


Рис. 5. Графическая схема эффекта антагонизма при взаимодействии препаратов А и В с частичным (а) и полным (б) исчезновением эффекта ЛС А после назначения ЛС В.

Клиническое значение антагонизма:

- устранение желательного или нежелательного действия ЛС А за счет применения ЛС В;
- лечение отравлений.



Классификационно выделяют три вида антагонизмов:

- 1) физический,
- 2) химический,
- 3) физиологический (функциональный).

Физический вид антагонизма наблюдается, например, при адсорбции ЛС или ядов активированным углем (или другими адсорбентами) в полости кишечника, при проведении плазмофереза и т. п.

Химический вид антагонизма – это результат химической реакции лекарств А и В (или яда и лекарства) с образованием неактивного продукта.

Химические антагонисты, называемые антидотами, применяются для лечения острых отравлений.

Примеры:

1. Отравление цианидами можно купировать вовремя принятым тиосульфатом натрия и др.
2. При отравлении солями тяжелых металлов проводят лечение унитиолом, комплексонами (ЭДТА, или Трилон Б) и т. д.

Физиологический вид антагонизма реализуется через функциональные системы организма (поэтому другое его название – функциональный антагонизм).

Различают два его подвида: а) прямой антагонизм и б) косвенный (непрямой).

Прямой подвид физиологического антагонизма бывает в том случае, когда ЛС А и В (или яд + лекарственное вещество) действуют на одни и те же рецепторы, но в прямо противоположном направлении.

Пример. Конкуренция веществ за рецепторы есть у витамина К и непрямых антикоагулянтов. В результате последние в печени препятствуют образованию факторов свертывания крови, снижают проявления тромбофилии.

Косвенный (непрямой) подвид физиологического антагонизма наблюдается при действии нескольких веществ на рецепторы, которые выполняют противоположные функции.

Примеры:

1. В₂-адреномиметики при приступе бронхиальной астмы. Снимают спазм бронхов после активации других рецепторов гладкой мускулатуры гистамином, серотонином и другими эндогенными биологически активными веществами или экзогенными веществами (например, при избыточном употреблении седативных и снотворных средств).

2. Омепразол и другие ингибиторы протонной помпы резко снижают продукцию соляной кислоты обкладочными клетками. Т. е. они нейтрализуют действие ацетилхолина, гистамина и секретина на соответствующие рецепторы.

В клинических условиях особое значение имеют знания антагонизмов в антидотной терапии при отравлениях.

Примеры.

1. Активированный уголь используется при отравлениях многими токсинами, принятыми перорально.
2. Теофиллин внутривенно при аденозироваанном отравлении.
3. В-блокаторы применяют при передозировке теофиллином.

Синергоантагонизм – появление сначала признаков синергизма, а затем антагонизма, в зависимости от дозы и продолжающегося действия взаимодействующих лекарственных веществ (рис. 6).

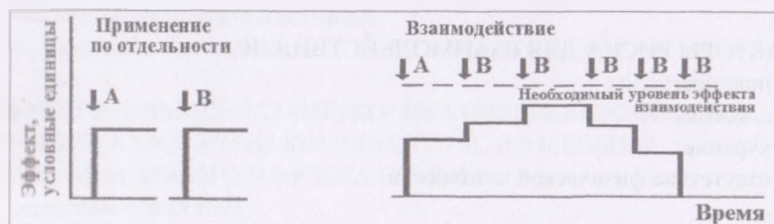


Рис. 6. Графическая схема эффекта синергоантагонизма при взаимодействии лекарственных средств А и В.

Вначале наблюдаются признаки синергизма (1-е и 2-е применение ЛС В), а при 3-5-м применении ЛС В – антагонистическое действие вплоть до полного прекращения действия обоих ЛС.

Такие эффекты описаны для затянувшихся приступов бронхиальной астмы. Например, на фоне первоначального, но недостаточного эффекта от ранее примененного бронходилататора (ЛС А, например, теофиллин), для усиления желаемого действия врач назначил сальбутамол (ЛС В). Сначала лекарственное средство приводило к некоторому улучшению состояния, но приступ не проходил. В связи с первоначальным синергетическим действием ЛС В врач повторял его назначение, но это только ухудшало течение заболевания: приступ затягивался и усиливался (астматический статус). Причина ухудшения состояния связана со снижением до полной блокады β -адренорецепторов бронхиального дерева неактивными продуктами метаболизма ЛС В. Кроме этого, из-за гиперчувствительности адренорецепторов может развиваться «синдром запиранья», при котором при увеличении дозы ЛС В развивается выраженное расширение сосудов бронхиального дерева, что сопровождается усилением отека слизистой бронхов.

Подобные эффекты описаны и для других неселективных симпатомиметиков. Так, при передозировке эфедрина или адреналина возникает блокада β_2 -рецепторов продуктами их метаболизма. В то же время сохраняется способность к стимуляции α -адренорецепторов, что вызывает выраженный спазм гладких мышц бронхов – синдром рикошета.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ 1

Выберите один правильный ответ

1. ФАКТОР РИСКА ДЛЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛС:
 - 1) полипрагмазия
 - 2) плохой сон
 - 3) курение
 - 4) сидячий образ жизни
2. ФАКТОРЫ РИСКА ДЛЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛС:
 - 1) полипрагмазия
 - 2) алкоголь
 - 3) курение
 - 4) отсутствие физической активности
3. ТИП ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛС ДО ВСАСЫВАНИЯ:
 - 1) фармацевтическое
 - 2) химическое
 - 3) фармакокинетическое
 - 4) фармакодинамическое
4. ТИП ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛС С ИЗМЕНЕНИЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛС:
 - 1) фармакокинетическое
 - 2) фармацевтическое
 - 3) фармакодинамическое
 - 4) химическое
5. ДЕЙСТВИЕ ДВУХ ЛС (А И В) В ОДНОМ НАПРАВЛЕНИИ С ПОЛУЧЕНИЕМ БОЛЕЕ СИЛЬНОГО СУММАРНОГО ЭФФЕКТА, ЧЕМ У КАЖДОГО ИЗ ЛС ПО ОТДЕЛЬНОСТИ:
 - 1) синергизм
 - 2) привыкание
 - 3) антагонизм
 - 4) синергоантагонизм
6. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ, КОТОРОЕ ПРИВОДИТ К СОРБЦИЯМ, СНИЖЕНИЮ РАСТВОРИМОСТИ ЛС И, КАК СЛЕДСТВИЕ, К НАРУШЕНИЯМ ВСАСЫВАНИЯ И ЗАМЕДЛЕНИЯ ПОСТУПЛЕНИЯ ЛС В СИСТЕМНЫЙ КРОВОТОК:

- 1) комплексирование/хелация
 - 2) изменение транзита в желудочно-кишечном тракте
 - 3) изменение состава кишечной микрофлоры
 - 4) изменением желудочного и кишечного pH
7. УВЕЛИЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО КРОВотоКА МОЖНО ВИДЕТЬ НА ПРИМЕРЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:
- 1) гидралазина и дигоксина
 - 2) пробенецида и пенициллина
 - 3) системных антацидов и аспирина
 - 4) омепразола и диазепама
8. ЭФФЕКТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, КОГДА КОНЕЧНЫЙ ЭФФЕКТ БОЛЬШЕ ЭФФЕКТА КАЖДОГО ИЗ КОМПОНЕНТОВ, НО МЕНЬШЕ ПРЕДПОЛАГАЕМОГО ЭФФЕКТА СУММЫ:
- 1) аддитивное действие
 - 2) сенситизация
 - 3) суммирование
 - 4) потенцирование
9. РЕЗУЛЬТАТ ХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ЛС А И В С ОБРАЗОВАНИЕМ НЕ АКТИВНОГО ПРОДУКТА:
- 1) химический вид антагонизма
 - 2) физиологический вид антагонизма
 - 3) биохимический вид антагонизма
 - 4) физический вид антагонизма
10. СИНЕРГОАНТАГОНИЗМ – ЭТО:
- 1) появление сначала признаков синергизма, а затем антагонизма в зависимости от продолжающегося применения взаимодействующих ЛС
 - 2) взаимодействие двух ЛС, когда исчезает/снижается эффект одного из них или обоих
 - 3) действие двух ЛС (А и В) в одном направлении с получением более сильного суммарного эффекта, чем у каждого из ЛС в отдельности
 - 4) взаимодействие, когда конечный эффект равен сумме эффектов каждого ЛС в отдельности

РАЗДЕЛ 2. Взаимодействие лекарственных средств с компонентами пищи, спиртом этиловым и компонентами табачного дыма

Взаимодействие ЛС с различными продуктами питания может оказать существенное влияние не только на развитие фармакологического эффекта, но и на возникновение нежелательных побочных эффектов. Рациональное сочетание ЛС с пищевыми продуктами может повысить их эффективность или же оказаться опасным или бесполезным. При этом подразумевается не только правильное назначение ЛС по отношению к приему пищи, но и качественный состав пищи – учет особенностей воздействия тех или иных продуктов на функциональное состояние органов пищеварения, от которых в значительной мере зависит выраженность действия ЛС.

Наиболее часто взаимодействие возникает на этапе всасывания. ЛС начинает всасываться уже в ротовой полости, но основным местом всасывания является тонкий кишечник. На абсорбцию в кишечнике большое влияние оказывает скорость опорожнения желудка.

Жиры, особенно содержащие высшие жирные кислоты, уменьшают выделение желудочного сока и замедляют перистальтику желудка, что ведет к перераспределению липофильных и гидрофильных ЛС между просветом кишечника и химусом, что изменяет скорость и степень их абсорбции.

Под влиянием пищи, богатой жирами, значительно снижается эффективность антигельминтных ЛС, сульфаниламидов, диданозина, индинавира, зидовудина, нитрофуранов, фенилсалицилата.

Однако обогащенную жирами пищу следует рекомендовать в тех случаях, когда требуется повысить всасывание жирорастворимых ЛС – антикоагулянтов, метронидазола, транквилизаторов (бензодиазепинов), гризеофульвина, итраконазола, витаминов А, Д, Е.

Углеводы также замедляют опорожнение желудка, что может привести к нарушению всасывания сульфаниламидов, цефалоспоринов и макролидов.

Употребление в пищу большого количества продуктов, обогащенных белками, может препятствовать достижению соответствующего терапевтического эффекта таких ЛС, как, например, сульфаниламиды, сердечные гликозиды или антикоагулянты, в связи с их химическим родством к белку.

Щелочная пища (молоко, овощи, фрукты, ягоды) усиливает выведение кислых ЛС (производных салициловой кислоты, барбитуратов) и повышает эффект основных (щелочных).

Кислые фруктовые и овощные соки могут нейтрализовать фармакологический эффект некоторых антибиотиков (эритромицина, ампициллина, циклосе-

пина), усилить фармакологический эффект салицилатов, барбитуратов, нитрофуранов, замедлить всасывание ибупрофена, фурсемида.

Некоторые ЛС всасываются путем активного транспорта с помощью транспортных систем клеточных мембран. Так всасываются средства, содержащие леводопу, метилдопу, средства наперстянки, рибофлавин, аскорбиновая кислота, средства железа. Если пища содержит компоненты, также всасывающиеся путем активного транспорта (мясной, растительный и молочный белок), то возникает конкуренция между элементами пищи и ЛС средством за один транспортный механизм. Следовательно, ЛС, всасывающиеся путем активного транспорта, следует принимать натощак или в часы, не связанные с приемом пищи.

Особенности питания при приеме антибактериальных ЛС

Классическим примером взаимодействия ЛС с пищевыми продуктами является взаимодействие антибиотиков группы тетрациклина с молочными продуктами. Под влиянием желудочного сока казеиноген, содержащийся в молоке, превращается в казеинат кальция, выпадает хлопьями и образует с тетрациклинами невсасывающийся комплекс. В результате молоко и молочные продукты на 20–80 % снижают всасывание тетрациклиновых антибиотиков. Также установлено, что молоком нельзя запивать пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, ингибиторы вирусных протеиназ (нелфинавир), средства лечения, так как при этом снижаются скорость и полнота их всасывания.

При наличии в продуктах фолиевой (содержится в таких продуктах, как шпинат, орехи, семечки, арбузы, помидоры) или бензойной кислоты (брусника, клюква, черника, мед) существенно снижается или полностью утрачивается терапевтическая эффективность сульфаниламидов.

Эритромицин и пенициллин не следует запивать кислыми соками, поскольку большинство овощных соков содержат органические кислоты, которые ингибируют действие данных ЛС.

Особенности питания при приеме препаратов железа

Продукты, содержащие фитин (орехи, пшеница) и дубильные вещества (чай, кофе), а также молочные продукты ограничивают всасывание препаратов железа, образуя с ними плохо растворимые соединения.

Однако кислота аскорбиновая, напротив, способствует лучшему всасыванию железа из кишечника, что следует учитывать при терапии. А для того, чтобы обеспечить максимальное всасывание данных ЛС, их следует назначать после еды.

Особенности питания при приеме пероральных антикоагулянтов

Пациенты, принимающие антикоагулянты непрямого действия, должны исключить из своего рациона питания такие продукты, как брокколи, брюссельская капуста, шпинат, грецкие орехи, зеленый чай, салат, кабачки, кресс-салат, соя и цветная капуста, так как листовые овощи содержат витамин К, являющийся антагонистом антикоагулянтов непрямого действия. Но следует помнить о том, что при приеме в сочетании с жирной рыбой, печенью, яичным желтком антикоагулянты непрямого действия могут вызывать кровотечения.

Особенности питания при приеме мочегонных ЛС

При приеме мочегонных ЛС (особенно тиазидных и петлевых) отмечается гипокалиемия. С целью профилактики осложнений рекомендуется прием пищи с высоким содержанием калия и низким натрия, например, морковного сока, кураги, бананов, инжира. Вместе с тем следует воздержаться от употребления таких пищевых продуктов, как сардины, ветчина, молоко, соус, кетчуп, томатный сок, которые наряду с высоким содержанием калия также содержат высокие концентрации натрия. А при применении калийсберегающих диуретиков необходимо ограничить потребление продуктов, богатых калием, чтобы избежать гиперкалиемии.

Особенности питания при приеме антидепрессантов

Пища, содержащая тирамин и серотонин, может серьезно повлиять на фармакодинамику антидепрессантов и психостимулирующих средств, уменьшить их терапевтическую эффективность и спровоцировать усиление побочных эффектов в виде подъема артериального давления (так называемый «сырный синдром»). К таким продуктам относятся все виды сыров, брынза, маринованная и копченая сельдь, изюм, йогурт, лосось, икра красная и черная, копченые колбасы, кофе, мясные и рыбные консервы, шоколад, пиво, красные вина, а также бананы, смородина белая и красная, крапива, арахис, авокадо, ананасы, финики, цитрусовые, виноград.

Особенности питания при приеме гипотензивных ЛС

Прием гипотензивных ЛС совместно с большим количеством черноплодной рябины, свеклы или земляники может привести к гипотонии, так как эти продукты содержат сосудорасширяющие вещества.

Кроме того, средства данной группы нельзя сочетать с ветчиной, колбасой, соленой рыбой, так как содержащийся в деликатесах консервант – хлорид натрия – снижает эффект ЛС.

Особенности питания при приеме противосудорожных ЛС

При лечении противосудорожными средствами нарушается способность организма усваивать витамин D и фолаты, поэтому при лечении важно ввести в диету большое количество продуктов, богатых этими витаминами, например, жирную рыбу, яйца, молочные продукты.

Действие противосудорожных ЛС ослабевает или становится «парадоксальным», если их сочетать с орехами, бобами, апельсинами, столовой зеленью.

Особенности питания при приеме антиатеросклеротических средств

Фармакотерапия сердечно-сосудистых патологий сопровождается применением антиатеросклеротических лекарственных средств для комплексного воздействия на патогенез заболевания. Следует учитывать тот факт, что гиполипидемические средства нарушают усвоение железа и фолата, поэтому больные, проходящие курс лечения, должны получать фолаты и железо в продуктах питания.

Влияние рациона питания на метаболизм и эффективность ЛС

Компоненты некоторых продуктов питания влияют на метаболизм ЛС, например, сок грейпфрута повышает концентрацию ЛС – субстратов цитохрома CYP3A4. стакан сока грейпфрута замедляет вдвое клиренс нифедипина (субстрата CYP3A4), что ведет к выраженной гипотензии и тахикардии. Сок грейпфрута увеличивает биодоступность нифедипина на 50 %, мидазолама – на 32 %, триазолама – на 48 %, цизаприда – на 52 %, циклоспорина – на 60 %. Доказано, что сок грейпфрута в большей степени ингибирует активность CYP3A4 в стенке кишечника, чем в печени. Причем ингибирующая способность сока грейпфрута зависит от сорта, например, сок белых грейпфрутов является более сильным ингибитором CYP3A4, чем красных. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что основными соединениями сока грейпфрута, ингибирующими CYP3A4, являются фуранокумарины – 6', 7'-дигидроксибергамоттин и др. При этом 6', 7'-дигидроксибергамоттин показал себя наиболее сильным ингибитором CYP3A4. Аналогичные свойства обнаружены у сока лайма.

Индукторами изофермента цитохрома P450 1A2 являются такие продукты питания, как брокколи, брюссельская капуста, мясо-гриль. Эффективность теофиллина (метаболизируется CYP1A2) у больных, регулярно употребляющих эти продукты, будет снижена за счет его интенсивного метаболизма.

Влияние диетотерапии на эффективность и безопасность фармакотерапии

Профессор Мануил Исаакович Певзнер (1872–1952 гг.) внедрил лечебное питание в повседневную практику оздоровительных и лечебных учреждений, диетических столовых учреждений и заводов. Благодаря правительственным постановлениям лечебное питание стало доступным для миллионов людей. В 1921 году было организовано отделение по болезням органов пищеварения и диететике при курортной поликлинике Наркомздрава под руководством профессора и разработаны первые схемы для питания больных по роду заболеваний (восемь диетических столов).

Диетические мероприятия направлены на устранение из питания определенных пищевых веществ или же на снятие нагрузки с больного органа, благодаря чему восполняются нарушенные функции. В отличие от сбалансированного рациона лечебная диета ограничивает тот или иной спектр продуктов, что сказывается на организме пациента как положительным, так и отрицательным образом – в виде неэффективности или усиленных побочных эффектов назначенных ЛС.

Механическое щажение достигается в основном путем измельчения пищи, а также соответствующим способом тепловой обработки – измельчение пищи в вареном виде (на пару или в воде). Химическое щажение достигается путем исключения или ограничения тех пищевых веществ, которые еще больше могут нарушить функции больного органа, а также за счет изменения способа кулинарной обработки. Термическое щажение – исключение из пищи очень холодной или очень горячей пищи. Температура первых и вторых горячих блюд не должна быть выше 60°, закусок и напитков – не ниже 15°.

Столы № 1а и 1б подразумевают механическое, термическое, химическое щажение. Применяются при начальной стадии острого гастрита, язвенной болезни, состоявшегося кровотечения и иных заболеваниях, нуждающихся в щажении желудка. Шестиразовое дробное питание включает в меню молоко, яйца, ягоды и фрукты.

Данные продукты создают щелочную среду, что способствует усилению выведения кислых ЛС и уменьшению их активности, в частности, производных салициловой кислоты, барбитуратов, тетрациклинов. Но в то же время данные пищевые продукты способны усиливать эффект основных (щелочных) веществ.

Большое количество молока может уменьшить гастропротекторные свойства соединений висмута. Средства, содержащие гидроксид алюминия, такие как антациды, нарушают усвоение фосфора и могут стать причиной остеомалации.

Поэтому при длительном приеме таких ЛС рекомендуется диета, богатая фосфатами (мясо, рыба, яйца).

Пассаж пищи через желудок зависит от температуры пищи. С повышением температуры пищевых масс скорость их эвакуации из желудка возрастает, следовательно, средства, всасывающиеся в кишечнике, будут действовать быстрее.

Стол № 3 стимулирует перистальтику ЖКТ и включает большое количество пищевых волокон.

Применяется при заболеваниях кишечника хронического характера, которые сопровождаются атоническими запорами. В разрешенное меню входят все продукты, богатые клетчаткой, а также большое количество минеральных вод.

При лечении препаратами наперстянки необходимо избегать пищи, богатой клетчаткой, поскольку эти ЛС связываются как с растворимой, так и нерастворимой клетчаткой, что снижает эффективность лечения. Овсяные хлопья из-за содержащейся в них клетчатки блокируют усвоение ЛС. Высокий уровень клетчатки также может снижать сывороточный уровень трициклических антидепрессантов. Кроме того, богатые клетчаткой пищевые продукты уменьшают фармакологическую активность диклофенака, препаратов калия, парацетамола, сульфаниламидов, фенobarбитала, фуросемида, циметидина, фамотидина, теофиллина.

Щелочные минеральные воды вызывают разрушение оболочки, уменьшение всасывания ЛС, снижение их эффективности, однако вызывают и усиление всасывания, уменьшение вероятности выпадения метаболитов сульфаниламидов в осадок и образования мочевых камней.

Стол № 4 предполагает механическое, термическое щажение, ослабление перистальтики.

Диета показана при заболеваниях кишечника, которые сопровождаются поносами: дизентерии, хроническом колите и гастроэнтерите в стадии обострения. Питание состоит из каш на воде и постных слизистых супов, парового мяса, белых хлеба, крепкого чая и кофе. Напитки, содержащие различные дубильные вещества (черный чай, отвары коры дуба), вяжущие вещества, которые вступают во взаимодействие с ЛС, могут как потенцировать их действие, так и образовывать нерастворимые, невсасывающиеся комплексы. Продукты, содержащие танин и кофеин (кофе, чай), уменьшают скорость и степень всасывания парацетамола, кислоты ацетилсалициловой, циметидина, морфина, кодеина, атропина, галоперидола, оральных контрацептивов, эритромицина и полусинтетических пенициллинов (оксациллин, ампициллин). Кофеин способен изменять всасывание ряда ЛС (например, эрготамина), повышать проницаемость ГЭБ и потенцировать

анальгетический эффект парацетамола и кислоты ацетилсалициловой, ускорять выведение из организма тех ЛС, которые выделяются путем фильтрации в почечных канальцах (например, ампициллина).

Стол № 5 предполагает химическое щажение, повышенное содержание белка. Назначается при заболеваниях желчных путей и печени, хронических гастритах и колитах с возможными запорами. Целевое назначение стола — щажение функций печени, разгрузка холестеринового и жирового обмена, активизация работы кишечника в его привычном режиме. Питание стола направлено на употребление овощных салатов, нежирных сортов мяса и рыбы, молочных продуктов.

Диета с повышенным содержанием белка ведет к увеличению общего уровня белка в плазме крови. При применении ЛС с высокой степенью связывания с белками плазмы (тетрациклин, хинидин, теofilлин, кофеин) снижается концентрация свободной фракции ЛС и наблюдается снижение их терапевтической эффективности.

При рационе, включающем мясную и растительную пищи, молоко, рН мочи сдвигается в щелочную сторону и способствует выведению ЛС — слабых кислот (салицилаты, барбитураты и др.).

Стол № 6. Молочно-растительная, малобелковая диета. Применяется при подагре и почечнокаменной болезни (с образованием камней из солей мочевой кислоты). Меню больного не должно содержать продукты, насыщенные пуринами. Рацион может включать в себя овощи, фрукты, сахар, варенье, крупы, яйца, молоко.

Дефицит белка, достигаемый при соблюдении данной диеты, сопровождается снижением активности тканевых оксидаз, замедлением метаболизма, скорости выведения и удлинением периода действия ЛС (тетрациклина, левомецитина, рифампицина, фенobarбитала, морфина гидрохлорида). Большое количество молочных продуктов приводит к снижению усвоения ЛС железа, пенициллина, бифосфонатов.

Стол № 7 предполагает ограничение потребления поваренной соли и объема жидкости. Назначается при хронических и острых нефритах и предусматривает умеренное щажение функций почек. Во время лечения меню должно состоять из кефира, молока, нежирной рыбы, овощных супов, винегретов, несоленого сливочного масла, томатных соусов, белого хлеба и отвара шиповника. Следует учитывать тот факт, что качество и количество потребляемой пациентом жидкости имеет значение для реализации фармакологического эффекта ЛС. Известно, что количество жидкости существенно влияет на всасывание ЛС. Из концентрированного раствора всасывание, как правило, происходит дольше, чем из развешенного.

При приеме внутрь ЛС, имеющих кислый или щелочной характер, биодоступность разведенного раствора существенно выше, чем концентрированной (ацетилсалициловая кислота, фенобарбитал), а также ЛС, трудно растворяющихся в воде (эритромицин).

Стол № 8. Низкокалорийная диета с ограничением углеводов и соли. Применяется при ожирении различных степеней. В рацион пациента должны входить нежирные сорта мяса или рыбы, овощные супы, фрукты и ягоды, капуста. При низкокалорийной диете, диете с низким содержанием белка опорожнение желудка ускоряется, ЛС быстрее поступают в кишечник.

Однако недостаток жиров ухудшает биодоступность липофильных ЛС (пероральных антикоагулянтов, жирорастворимых витаминов), с другой стороны, это способствует повышению терапевтической эффективности ряда ЛС (противопаразитарных ЛС, фурадонина, сульфаниламидов).

Избыточная масса тела может быть вызвана гипотиреозом, что требует назначения препаратов гормонов щитовидной железы. Такие овощи из семейства крестоцветных, как белокочанная капуста, редька, содержат вещество прогватрин, оказывающее антигипотиреозное действие. Совместное употребление этих овощей и препаратов гормонов щитовидной железы может ослаблять действие последних.

Стол № 9. Низкоуглеводная диета. Показан для больных сахарным диабетом с подбором точных доз инсулина. Его цель – ограничить потребление углеводов. Под запрет попадают виноград, изюм, бананы, варенье, сладкие соки и газированные напитки, содержащие сахар. Также нельзя злоупотреблять соленьями и маринованными овощами, мясными и кулинарными продуктами высокой калорийности. Ограничение углеводной пищи ведет к увеличению фармакологической активности инсулина, сахароснижающих ЛС, а также других ЛС, способных вызвать гипогликемию.

Стол № 10 ограничивает содержание жиров, белков, углеводов, жидкости. Применяется при заболеваниях сердечно-сосудистой системы с недостаточностью кровообращения. Меню включает в себя нежирную телятину, вареную рыбу, молоко, сливки, овощи, ягоды, отвар шиповника и фруктовые компоты. Запрещаются все продукты с высоким содержанием жира, соли, холестерина и сахара, возбуждающих нервную систему.

Пища с высоким содержанием жира необходима для усвоения жирорастворимых ЛС – антикоагулянтов, метронидазола, диазепамы, витаминов А, Д, Е, К, поэтому, например, недостаток липидов скажется на доступности ЛС.

Ограничение жидкости приводит к таким же взаимодействиям, как при столе № 7.

Калина, черноплодная рябина, земляника, свекла содержат биологически активные вещества, способствующие расширению периферических сосудов и снижению артериального давления, поэтому способны потенцировать гипотензивный эффект гипотензивных ЛС и приводить к коллапсу.

Стол № 11. Усиленное питание. Рекомендуются при различных формах туберкулеза, а также при истощенном состоянии после травм и операций. Меню стола нацелено на повышение сопротивляемости организма к острым и хроническим инфекциям, укрепление иммунной системы. Из рациона исключаются все виды животных жиров, что приводит к ухудшению усвоения липофильных ЛС.

Белковое питание, употребление маринованных, кислых и соленых продуктов ухудшают всасывание изониазида (противотуберкулезного ЛС), а безбелковое, наоборот, улучшает. Применение изониазида может вести к пеллагре – заболеванию, связанному с дефицитом никотиновой кислоты.

Стол № 12 ограничивает потребление стимулирующих продуктов питания. Применяется при заболеваниях центральной нервной системы функционального типа. Целевое назначение стола – седативное воздействие на нервную систему. Рацион больного состоит из нежирных молочных продуктов, бисквитной выпечки, мармелада, натуральных соков и морепродуктов. Запрещаются все продукты, обладающие тонизирующим действием: крепкие наваристые супы, сало, жирные жареные блюда, соленые сыры, крепкий чай и кофе. Компоненты перечисленных пищевых продуктов могут стимулировать симпатическую нервную систему ввиду высокого содержания возбуждающих аминокислот.

Стол № 13. Рекомендуются при острых инфекционных заболеваниях. Частое и дробное питание состоит из супов, каш, макарон, яиц, кисломолочных продуктов малого процента жирности, киселей, фруктов и ягод в отварном или запеченном виде. Исключаются: сдоба и любой свежий хлеб, злаковые культуры, плоды, богатые клетчаткой, и фабричные сладости.

Стол № 14. Полноценное питание с ограничением ошелачивающих и богатых кальцием продуктов. Назначается при почечнокаменной болезни (при образовании камней из оксалатов), способствует нормализации кислотно-щелочного баланса. Диета подразумевает употребление колбас, бульонов, макаронных изделий и различных круп, яиц, меда и отвара шиповника. Запрещаются свежевыжатые соки, молочные продукты, овощные супы и копчености.

Стол № 15. Применяется при различных заболеваниях, не нуждающихся в отказе от классических принципов правильного питания, или после лечебной диеты на конечной стадии выздоровления. Разрешены все качественные продукты. Режим стола сводится до трехразового приема пищи.

Влияние алкоголя на метаболизм лекарственных средств

Известно, что взаимодействие ЛС с алкоголем (спиртом этиловым) может привести к серьезным нежелательным реакциям, которые в некоторых случаях даже приводят к летальному исходу.

Спирт этиловый может вступать как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие с ЛС. Фармакокинетическое взаимодействие с алкоголем осуществляется в основном на уровне метаболизма. При этом ЛС могут вмешиваться в метаболизм спирта этилового, так и этиловый спирт влияет на метаболизм применяемых лекарственных средств.

Метаболизм спирта этилового осуществляется преимущественно в печени в трех направлениях. При этом основным путем метаболизма является окисление в цитозоле гепатоцитов с помощью алкогольдегидрогеназы до ацетальдегида, который затем под действием ацетальдегиддегидрогеназы превращается в ацетат, быстро «сгорающий» в цикле Кребса. Этим путем метаболизируется 70–80 % этилового спирта. Лишь 5–10 % окисляется в эндоплазматическом ретикулеуме гепатоцитов с участием CYP2E1.

Ряд ЛС, ингибируя ацетальдегиддегидрогеназу, вызывают «синдром ацетальдегида», проявляющийся бурными вегетативными реакциями (покраснение, чувство жара, озноб, ощущение стеснения в груди, затруднение дыхания, шум в ушах, сердцебиение) в сопровождении с чувством витального страха. К таким ЛС относятся: метронидазол, левомицетин, фуразолидон, цефалоспорины (инфамандол, цефоперазон, цефотетан; моксалактам), противогрибковые – производные имидазола (клотримазол, кетоконазол). При проведении фармакотерапии перечисленными средствами следует предупредить больного о недопустимости приема спиртных напитков, а также ЛС форм, содержащих этиловый спирт, в течение всего периода лечения и последующих трех дней после его окончания.

«Синдром ацетальдегида» развивается и при применении тетурама (антабуса) на фоне приема алкоголя, причем этот эффект данного средства лежит в основе одного из методов лечения алкоголизма (метод сенсibilизирующей терапии).

Следует отметить, что влияние этилового спирта на метаболизм ЛС неоднозначно. При однократном приеме больших доз этилового спирта отмечается неспецифическое ингибирование изоферментов цитохрома P450. Так, однократный прием больших доз этилового спирта на фоне применения непрямого антикоагулянта варфарина приводит к угнетению метаболизма последнего за счет ингибирования изофермента цитохрома P450 CYP2C9. Это приводит к повышению концентрации варфарина в плазме крови и усилению антикоагулянтного эффекта, что повышает риск геморрагических осложнений. С другой

стороны, длительное употребление спиртосодержащих напитков вызывает индукцию изоферментов цитохрома P450. При этом индукции могут подвергаться все изоферменты цитохрома P450, но наиболее сильно индуцируется CYP2E1. Так, за счет индукции изофермента цитохрома P450 CYP2C9 на фоне систематического употребления алкогольных напитков равновесная концентрация варфарина снижается, что приводит к недостаточному антикоагулянтному эффекту и требует коррекции дозы ЛС. Аналогичные изменения претерпевает и фармакокинетика других ЛС (андрогены, анаболические стероиды, дифенин).

Следует отметить, что однократные дозы этилового спирта, необходимые для ингибирования метаболизма ЛС, как и режим его длительного потребления, вызывающего индукцию метаболизма ЛС, сугубо индивидуальны и варьируют в широких пределах.

Влияние компонентов табачного дыма на активность ферментов метаболизма ЛС

Табачный дым содержит более сотни различных химических соединений, оказывающих разнообразное влияние на организм человека, а также на фармакокинетику и фармакодинамику некоторых ЛС, которое необходимо учитывать при проведении фармакотерапии у курильщиков. Наибольшее влияние на фармакокинетику ЛС оказывают полициклические ароматические углеводороды табачного дыма. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с ПАУ осуществляется на уровне метаболизма, так как ПАУ являются индукторами CYP1A1 (локализован в легких) и 1A2 (локализован в печени). Клиническое значение имеет индукция CYP1A2 в печени под действием ПАУ, при этом ускоряется метаболизм субстратов этого изофермента: теofilлина, мексилетина, кофеина, пентазоцина, пропранолола, флекаинида, эстрадиола и ряда психотропных ЛС, что ведет к снижению их концентрации в крови и уменьшению терапевтической эффективности.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ 2

Выберите один правильный ответ

1. КАКИЕ КОМПОНЕНТЫ ТАБАЧНОГО ДЫМА ПОТЕНЦИАЛЬНО ВСТУПАЮТ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛС:
 - 1) полиароматические углеводороды
 - 2) ароматизаторы
 - 3) нет правильного ответа
 - 4) таких компонентов нет
2. «СИНДРОМ АЦЕТАЛЬДЕГИДА» РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛС СОВМЕСТНО С:
 - 1) никотином
 - 2) алкоголем
 - 3) апельсиновым соком
 - 4) нет ответа
3. ДЛИТЕЛЬНОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ СПИРТСОДЕРЖАЩИХ НАПИТКОВ ВЫЗЫВАЕТ:
 - 1) ингибирование изоферментов цитохрома P450
 - 2) не влияет на метаболизм ЛС
 - 3) индукцию изоферментов цитохрома P450
 - 4) нет правильного ответа
4. ПИЩА С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ЖИРА НЕОБХОДИМА ДЛЯ УСВОЕНИЯ:
 - 1) любых ЛС
 - 2) парентеральных ЛС
 - 3) гидрофильных ЛС
 - 4) жирорастворимых ЛС
5. ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ:
 - 1) рекомендуется увеличение потребления железа и фолиевой кислоты
 - 2) рекомендуется увеличение потребления соли
 - 3) рекомендуется увеличение потребления жидкости
 - 4) все ответы верны

6. ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ:

- 1) необходимо увеличить потребление витамина К
- 2) пища, содержащая тирамин и серотонин, может вызвать так называемый «сырный синдром»
- 3) необходимо увеличить потребление жирорастворимых витаминов
- 4) не изменяется режим питания

7. ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ:

- 1) не изменяется
- 2) рекомендуется увеличить потребление зеленых овощей (содержащих витамин К)
- 3) рекомендуется ограничить потребление зеленых овощей (содержащих витамин К)
- 4) нет правильного ответа

8. ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА:

- 1) не изменяется
- 2) нет правильного ответа
- 3) аскорбиновая кислота, содержащаяся в продуктах, ухудшает усвоение препаратов железа
- 4) продукты, содержащие фитин (орехи, пшеница) и дубильные вещества (чай, кофе), а также молочные продукты ограничивают всасывание препаратов железа, образуя с ними плохо растворимые соединения

ЧАСТЬ II. Частные случаи взаимодействия лекарственных средств **в клинической практике**

РАЗДЕЛ 3. Взаимодействие противогрибковых и противовирусных лекарственных средств

Противогрибковые и противовирусные средства часто назначаются пациентам. Взаимодействия данных ЛС могут возникать как до попадания в организм (например, при введении в одном шприце) – фармацевтические взаимодействия, так и на этапах метаболизма ЛС – фармакокинетические взаимодействия. Фармакодинамические взаимодействия возникают на уровне эффектов ЛС. Большинство фармакокинетических взаимодействий происходит на уровне цитохрома Р450 (до 55 % всех взаимодействий), меньше – на уровне гликопротеина (15 % взаимодействий), фармакодинамические взаимодействия регистрируются в 15 % случаев. Наиболее часто взаимодействия возникают при назначении азона, амфотерицина В и ЛС для лечения ВИЧ-инфекции.

Взаимодействия противогрибковых ЛС

Амфотерицин В.

ЛС может вступать более чем в 100 взаимодействий. Наиболее клинически важные возникают при назначении следующих ЛС.

Амикацин. Совместное применение с амфотерицином В может усиливать потенциальную нефротоксичность обоих ЛС, эффект является аддитивным, поэтому таких взаимодействий следует избегать. Действия врача: при необходимости такого назначения и невозможности иных комбинаций следует контролировать уровень креатинина в сыворотке крови.

Амиодарон. Амиодарон совместно с амфотерицином В могут увеличить интервал QT и повысить риск нарушений сердечного ритма. Действия врача: по возможности избегать данной комбинации, предупредить пациентов о том, что, если они информировали врача о таких проявлениях, как головокружение, сердцебиение или обморок.

Хлорталидон, верошпирон, индапамид, фуросемид. Возможно повышение риска развития гипокалиемии вследствие аддитивных эффектов. Действия врача: пациенты, получающие диуретики с амфотерицином, должны тщательно контролироваться на предмет развития гипокалиемии. Пациенты должны сообщать врачу, если они испытывают слабость, вялость и боль в мышцах или судороги. В таком случае необходима коррекция уровня калия.

Циклоспорин. Рекомендуется избегать данного взаимодействия из-за аддитивного нефротоксического эффекта. При невозможности избежать данной комбинации необходимо контролировать функцию почек.

Внутривенные иммуноглобулины. Одновременное введение внутривенных иммуноглобулинов с амфотерицином В может потенцировать риск развития почечной недостаточности. Факторы, предрасполагающие к острой почечной недостаточности: предшествующая хроническая почечная недостаточность, возраст старше 65 лет, сахарный диабет, кахексия, сепсис, парапротеинемия и сопутствующее применение известных нефротоксических ЛС. Действия врача: применять с осторожностью. Инфузии иммуноглобулинов проводить в минимальной дозировке и с минимальной скоростью. Не проводить такую терапию на фоне кахексии. До начала инфузии и после нее рекомендуется проводить мониторинг функции почек, включая измерение креатинина в сыворотке. Если функция почек ухудшается, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема средства. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они испытывают симптомы, которые могут указывать на нефротоксичность, такие как снижение диуреза, внезапное увеличение веса, задержка жидкости, отек или одышка.

Дроперидол. Возможно удлинение интервала QT. Увеличивает риск данного взаимодействия совместный прием алкоголя, диуретиков, трициклических антидепрессантов. Действия врача: дозировка дроперидола должна быть индивидуализирована и титрована до желаемого эффекта. Рекомендуется рутинный мониторинг жизненно важных показателей и ЭКГ.

Эверолимус, сиролимус, такролимус. Одновременное применение может повысить риск и/или тяжесть почечной недостаточности вследствие аддитивного неблагоприятного воздействия на почки. Формальных исследований взаимодействия не проводилось. Действия врача: контроль функции почек. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они испытывают симптомы, которые могут указывать на нефротоксичность, такие как снижение диуреза, внезапное увеличение веса, задержка жидкости, отек или одышка.

Фоскарнет. Взаимодействия рекомендуется избегать, так как потенциальная нефротоксичность фоскарнета и амфотерицина В носит аддитивный характер. Одновременное применение этих ЛС может также привести к аддитивной гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии, что может увеличить связанные с фоскарнетом риски удлинения интервала QT, нарушения ритма и судорог.

Флуконазол. Может антагонизировать действие амфотерицина В. Клиническое применение неизвестно. При необходимости комбинированной терапии рекомендуется соблюдать осторожность.

Ганцикловир, валганцикловир. Применение совместно с амфотерицином В может увеличить риск и тяжесть гематотоксичности и/или нефротоксичности вследствие как аддитивных фармакодинамических эффектов, так и аддитивных эффектов на почки. Ганцикловир сам по себе может вызвать тяжелую лейкопению, нейтропению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, повышение уровня креатинина в сыворотке крови и острую почечную недостаточность, и риск может теоретически увеличиться при совместном приеме с амфотерицином В. При невозможности избежать данной комбинации рекомендуется контролировать общий анализ крови, функцию почек во время терапии.

Иодсодержащие контрасты (йогексол, йопамидол, йопромид). Одновременное применение внутрисосудистых контрастных ЛС с амфотерицином В может потенцировать риск развития контраст-индуцированной нефропатии и почечной недостаточности. Патогенез ее не выяснен окончательно, однако, по-видимому, включает гипоперфузию и ишемию почек, прямую цитотоксичность. Хотя это состояние обычно является преходящим и бессимптомным, оно может быть связано с повышенным риском развития почечной недостаточности, диализа, длительной госпитализации. Больше риск развития данного осложнения у пациентов с сахарным диабетом (особенно диабетической нефропатией), с почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, миеломой, а также у пожилых пациентов. Действия врача: необходимо избегать данной комбинации, при необходимости контрастирования отменить амфотерицин В либо использовать минимальную дозу неионного, низкоосмолярного или высокоосмолярного контрастного вещества. Некоторые исследования показывают более низкий риск для изоосмолярных контрастов по сравнению с низкоосмолярными контрастами, хотя данные ограничены. Уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять до введения контраста и продолжать в течение 48–72 часов после введения. Кроме того, пациенты должны быть адекватно гидратированы. Предпочтительно проконсультироваться с нефрологом для оптимизации профилактических мероприятий по контраст-индуцированной нефропатии у пациентов высокого риска и руководства лечением в случае возникновения заболевания. Любые повторные процедуры с контрастным веществом, если это необходимо, не должны происходить по крайней мере до истечения 48–72 часов

после предыдущего контрастного воздействия и полного восстановления функции почек.

Эхинокандины (микафунгин). Одновременное применение может усиливать системный антифунгальный эффект. При совместном применении отмечается рост концентрации амфотерицина в плазме крови (до 30 %), в то время как концентрация микафунгина не изменяется. Действия врача: усилить контроль состояния пациентов.

Ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол). Возможно развитие гипомagneмии, особенно при длительном предшествующем применении ИПП. Механизм, с помощью которого гипомagneмия может возникнуть при длительном использовании ИПП, неизвестен. При совместном применении риск повышается. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью, если у них развиваются потенциальные признаки и симптомы гипомagneмии, такие как сердцебиение, аритмия, мышечный спазм, тремор или судороги. У детей клиническими признаками неблагоприятного взаимодействия могут быть усталость, расстройство желудка, головокружение.

Оксалиплатин. Теоретически одновременное применение с нефротоксическими средствами может задерживать и/или снижать клиренс оксалиплатина, который в основном выводится почками в неизменном виде. Однако формальных исследований не проводилось. Действия врача: применять с осторожностью. Следует учитывать возможность повышенной токсичности оксалиплатина, такой как периферические сенсорные невропатии и нейтропения. Функция почек должна тщательно контролироваться во время терапии.

Трифлуоперазин. Некоторые нейролептики могут вызывать удлинение интервала QT, что может привести к риску желудочковых аритмий при совместном применении с амфотерицином В. Действия врача: следует соблюдать осторожность при назначении.

Зидовудин. Одновременное применение зидовудина и амфотерицина В в опытах на животных повышало миелотоксичность и нефротоксичность. Действия врача: контролировать функцию почек и показатели крови.

Зледроновая кислота, памидронат и другие бисфосфонаты. Совместное введение бисфосфонатов с амфотерицином В может увеличить проявления почечной недостаточности вследствие аддитивного воздействия на почки. Также возрастает риск гипокальциемии, так как медикаментозное повреждение почечных канальцев может привести к почечной потере кальция и других электролитов.

таким, как магний. Риск возникновения данного взаимодействия повышается при быстром внутривенном введении. Действия врача: применять с осторожностью. Следует контролировать функцию почек и содержание электролитов в сыворотке крови.

Долгие противогрибковые ЛС (флуконазол, кетоконазол, итраконазол, вортиконазол, миконазол, вориконазол). Эта группа ЛС вступает в большое количество взаимодействий (более 400). Это связано с тем, что ЛС – производные азолов – являются мощными ингибиторами цитохрома Р450 СYP3A4, участвующего в метаболизме большого количества ЛС.

Итраконазол, мидазолам. Такой комбинации рекомендуется избегать: одновременное применение с азолами может значительно увеличить концентрацию итраконазола, взаимодействие – фармакокинетическое, на уровне цитохрома. Наиболее мощные ингибиторы – кетоконазол и итраконазол. В целом фармакодинамические изменения, связанные с данным взаимодействием, включают более выраженную седацию, усиление эффектов ЭЭГ и усиление нарушений психомоторной деятельности. Степень взаимодействия зависит от фармакогенетических особенностей пациента. Взаимодействие подвержено высокой степени индивидуальной изменчивости. Действия врача: избегать данной комбинации. Тербинафин может быть подходящей альтернативой данным противогрибковым ЛС, поскольку он не является ингибитором Р450 СYP3A4 и, как было показано многочисленными исследованиями, не оказывает влияния на фармакокинетику мидазолама. Кроме того, при необходимости противогрибковой терапии вместо итраконазола и мидазолама можно назначать лоразепам, оксазепам, которые не метаболизируются Р450 СYP3A4.

Амиодарон. Одновременное применение с азольными противогрибковыми средствами может значительно повысить концентрацию амиодарона в плазме крови. Предлагаемый механизм заключается в азольном ингибировании Р450 СYP3A4, ответственного за метаболизм амиодарона. Возникает риск удлинения интервала QT, желудочковых аритмий, а также остановки сердца и внезапной смерти. В классе азолов кетоконазол и итраконазол считаются сильными ингибиторами, в то время как флуконазол является сравнительно слабым и обычно вызывает клинически значимые взаимодействия с субстратами Р450 СYP3A4 только в дозах 200 мг/сут. и более. Действия врача: не назначать совместно.

Амлодипин, дилтиазем, нимодипин, верапамил. Одновременное применение с азольными противогрибковыми средствами может привести к повышению концентрации в плазме блокаторов кальциевых каналов, особенно ди-

гидропиридинов (например, амлодипина, фелодипина, нифедипина). Механизм включает цитохром P450 CYP3A4, ответственный за метаболизм большинства кальциевых блокаторов. Теоретически взаимодействие может потенцировать риск желудочковой дисфункции, застойной сердечной недостаточности и периферического отека легких, особенно у пациентов с уже существующими факторами риска (например, наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности; заболевания сердца, такие как ишемическая и клапанная болезнь; хроническая обструктивная болезнь легких; отеки, почечная недостаточность). Имеются сообщения о случаях отека ног и голеностопного сустава у пациентов, получавших различные комбинации итраконазола и дигидропиридина. Действия врача: при применении блокаторов кальциевых каналов в сочетании с азольными противогрибковыми средствами рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациента. Возможно снижение дозы блокаторов кальциевых каналов. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они отмечают возникновение отека нижних конечностей, увеличение веса, затрудненное дыхание, боль в груди, одышку, головокружение, обморок.

Амитриптилин. Одновременное применение с азольными противогрибковыми средствами может повысить концентрацию в плазме амитриптилина и других трициклических антидепрессантов. Это может привести к токсическим эффектам на ЦНС, антихолинергическим эффектам и удлинению интервала QT, нарушению ритма сердца. Действия врача: применять с крайней осторожностью. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они испытывают сухость во рту, нарушение зрения, задержку мочи, головокружение, обморок, сердцебиение, запор или судороги.

Амфотерицин В. Азольные противогрибковые ЛС могут ослаблять действие амфотерицина. Клиническое значение неизвестно. При необходимости комбинированной терапии рекомендуется соблюдать осторожность.

Аторвастатин, симвастатин. Одновременное применение с мощными ингибиторами цитохрома P450 CYP3A4 может значительно повысить концентрацию в плазме ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов), являющихся субстратами изофермента. Высокий уровень ингибирующей активности ГМГ-КоА редуктазы в плазме связан с повышенным риском развития нарушений опорно-двигательного аппарата. Имеются сообщения о миопатии, связанной с резко повышенным уровнем креатинкиназы, превышающим в десять раз верхнюю границу нормы. Рабдомиолиз – крайне редкое осложнение. Особенно опасным считается взаимодействие с итраконазолом и кетоконазолом. Действия врача: тща-

точно оценить необходимость такого назначения. Рассмотреть вопрос о снижении дозы статина. Питавастатин, правастатин и розувастатин — более предпочтительны в данной комбинации, так как они не метаболизируются Р450 СУР2А4. Флувастатин может также использоваться с азольными противогрибковыми средствами, за исключением флуконазола и вориконазола, которые могут ингибировать метаболизм флувастатина через Р450 СУР2С9. Всем пациентам, получающим терапию статинами, следует незамедлительно сообщать о любых необъяснимых мышечных болях, болезненности или слабости, особенно если они сопровождаются лихорадкой, недомоганием и/или темным цветом мочи. Терапия должна быть прекращена, если креатинкиназа заметно повышена.

Азитромицин. Одновременное применение двух или более ЛС, которые могут вызывать удлинение интервала QT, может привести к аддитивным эффектам и повышенному риску желудочковых аритмий, включая внезапную смерть. Риск этого эффекта непредсказуем. Однако он достоверно повышается при таких состояниях, как врожденный синдром удлиненного интервала QT, сердечные заболевания и электролитные нарушения (например, гипокалиемия, гипонатриемия). Действия врача: избегать данной комбинации, если это возможно. Проводить клинический контроль пациента. Пациентам — обращаться за медицинской помощью в случае возникновения таких состояний, как головокружение, обморок, сердцебиение, нерегулярный сердечный ритм, одышка.

Флуоксетин — см. Азитромицин.

Ципрофлоксацин, офлоксацин — см. Азитромицин.

Касторовое масло. Одновременное использование может привести к потере электролитов и увеличить риск желудочковой аритмии у пациентов, получающих азольные противогрибковые ЛС, за счет удлинения интервала QT. Электролитные нарушения, включая гипокалиемию и гипонатриемию, являются факторами риска жизнеугрожающих аритмий. Действия врача: избегать подобной комбинации, предупредить пациента об опасности подобного самолечения. Пациентам — обращаться за медицинской помощью в случае возникновения таких состояний, как головокружение, обморок, сердцебиение, нерегулярный сердечный ритм, одышка.

Циталопрам, эсциталопрам. Одновременное применение с азольными противогрибковыми ЛС может увеличить концентрацию циталопрама в плазме крови, взаимодействие — на уровне цитохрома. Клинически высокие уровни циталопрама в плазме крови могут увеличить риск удлинения интервала QT и аритмий. В целом риск желудочковой аритмии в связи с удлинением интервала

QT в значительной степени непредсказуем, но возрастает при наличии факторов риска, таких как врожденный синдром удлиненного интервала QT, сердечные заболевания и электролитные нарушения (например, гипокалиемия, гипомagneмия). Действия врача: доза циталопрама не должна превышать 20 мг/сут. в комбинации с азольными противогрибковыми ЛС. Рекомендуется коррекция электролитных нарушений перед началом такой комбинированной терапии. Пациентам рекомендуется обращаться за медицинской помощью в случае возникновения таких состояний, как головокружение, обморок, сердцебиение, нерегулярный сердечный ритм, одышка.

Цизаприд. Одновременное применение с мощными ингибиторами P450 CYP3A4, которыми являются азольные противогрибковые ЛС, может значительно повысить концентрацию цизаприда в плазме крови. Применение цизаприда было связано с дозозависимым удлинением интервала QT, поэтому повышенные уровни средства в плазме могут потенцировать риск желудочковых аритмий, таких как желудочковая тахикардия, а также остановку сердца и внезапную смерть. Кетоконазол и итраконазол считаются наиболее сильными ингибиторами. Действия врача: применение не рекомендуется.

Кларитромицин – см. Азитромицин.

Клопидогрел. Одновременное применение с мощными ингибиторами P450 CYP2C19 может снизить эффективность клопидогрела, антитромбоцитарное действие которого частично зависит от биоактивации изоферментом фармакологически активного метаболита. Действия врача: рекомендуется избегать комбинации с флуконазолом.

Дронедазон. Одновременное применение с азольными противогрибковыми средствами может значительно повысить концентрацию амиодарона в плазме крови. Предлагаемый механизм заключается в азольном ингибировании P450 CYP3A4, ответственного за метаболизм амиодарона. Возникает риск удлинения интервала QT, желудочковых аритмий, а также остановки сердца и внезапной смерти. Действия врача: не назначать совместно.

Эритромицин – см. Азитромицин.

Эстрадиол, прогестерон. Азольные противогрибковые средства могут повышать концентрацию эстрогенов и прогестинов в плазме крови. Механизм заключается в снижении клиренса гормонов за счет ингибирования активности P450 CYP3A4 азольными противогрибковыми средствами. Действия врача: усилить контроль состояния пациенток.

Эверолимус. Одновременное применение с азольными противогрибковыми препаратами может значительно увеличить концентрацию эверолимуса в плазме крови после приема внутрь. Эверолимус является субстратом изофермента P450 CYP3A4. Риск побочных эффектов, таких как пневмонит, стоматит, инфекция, диарея, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гипергликемия и гиперлипидемия, возрастает. Действия врача: не назначать совместно.

Фентанил. Совместное применение с ингибиторами P450 CYP3A4 может увеличить концентрацию фентанила в плазме крови, который в первую очередь метаболизируется данным изоферментом. Повышенная концентрация фентанила может увеличить или продлить неблагоприятные эффекты средства и вызвать потенциально смертельную респираторную депрессию. Действия врача: по возможности избегать комбинации, при невозможности этого – усилить контроль пациентов. Пациенты, получающие трансдермальные средства фентанила, должны быть предупреждены о том, что взаимодействия ЛС могут иметь место в течение длительного периода после удаления пластыря.

Формотерол. Возможны дозозависимое удлинение интервала QT и потеря сознания. Теоретически совместное применение с другими агентами, которые увеличивают интервал QT, может привести к аддитивным эффектам и повышению риску желудочковых аритмий, включая внезапную смерть. Риск повышается при таких факторах риска, как врожденный синдром удлиненного интервала QT, сердечные заболевания и электролитные нарушения (например, гипокальциемия, гипомagneмизм). Кроме того, риск возрастает при применении формотерола в максимальных терапевтических дозах. Действия врача: усилить контроль состояния пациентов.

Гименирид. При совместном применении с ингибиторами P450 CYP2C9, такими как флуконазол, миконазол и вориконазол, возможно повышение концентрации сульфонилмочевины в плазме крови. Имеются сообщения о случаях тяжелой гипогликемии, включая кому и смерть, во время лечения сульфонилмочевины флуконазолом, пероральным миконазолом, а также вориконазолом. Одновременное применение сульфонилмочевины с флуконазолом также было связано с повышенным риском повышения уровня сывороточных трансаминаз. Действия врача: применять с осторожностью. Уровень глюкозы в крови должен тщательно контролироваться, а дозировка сульфонилмочевины корректироваться по мере необходимости. Пациенты также должны быть проинформированы о повышенном риске гипогликемии и быть настороже к потенциальным признакам и симптомам, таким как головная боль, головокружение, сонливость, нервозность, спус-

танность сознания, тремор, голод, слабость, потоотделение, сердцебиение и тахикардия. При возникновении гипогликемии пациенты должны немедленно начать соответствующую лечебную терапию, прекратить прием азольного противогрибкового средства и обратиться к врачу.

Галоперидол. При одновременном приеме с противогрибковыми ЛС галоперидол может вызвать дозозависимое удлинение интервала QT и повысить риск сердечных аритмий, вплоть до случаев внезапной смерти. Факторы риска данного состояния: врожденный синдром удлиненного интервала QT, сердечные заболевания и электролитные нарушения (например, гипокалиемия, гипомagneмия). Действия врача: использовать с максимальной осторожностью.

Иринотекан. Одновременное применение с ингибиторами P450 CYP3A4 может увеличить концентрацию иринотекана и его активного метаболита в плазме крови. Возможны серьезные побочные эффекты, такие как тяжелая диарея, нейтропения, сепсис и тромбозы. Действия врача: контролировать состояние пациента, по возможности избегать данной комбинации.

Лефлуномид. Одновременное применение может повышать риск гепатотоксичности. Действия врача: контролировать состояние пациента, по возможности избегать данной комбинации. Всем пациентам, получающим лефлуномид с азолами, следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если у них возникают лихорадка, сыпь, зуд, анорексия, тошнота, рвота, усталость, недомогание, боль в правом подреберье, темная моча, бледный стул и желтуха.

Левифлоксацин, моксифлоксацин. Одновременное применение флуконазола и левофлоксацина вызывает удлинение интервала QT и желудочковую аритмию. Действия врача: контролировать состояние пациента, по возможности избегать данной комбинации.

Мелоксикам. Одновременное применение с ингибиторами P450 CYP2C9 может увеличить концентрацию мелоксикама в плазме крови, который является субстратом изофермента. Действия врача: рекомендуется контролировать пациентов на наличие побочных эффектов и токсичности, связанных с НПВС. Возможна коррекция дозы мелоксикама.

Пантопразол. Одновременное применение с флуконазолом может значительно повысить концентрацию в плазме омепразола и других ингибиторов протонной помпы. Предлагаемый механизм заключается в ингибировании флуконазолом метаболизма ИПП через P450 CYP2C19 и CYP3A4. Действия врача: контролировать состояние пациента, по возможности избегать данной комбинации.

Прокаионамид, соталол. Совместное применение может вызывать дозозависимое удлинение интервала QT, риск нарушений сердечного ритма и внезапную смерть. Действия врача: избегать данной комбинации.

Ранолазин. Одновременное применение с ингибиторами P450 CYP3A4 может увеличить концентрацию ранолазина в плазме крови, который в основном метаболизируется этим изоферментом. Поскольку ранолазин увеличивает интервал QT в зависимости от дозы, высокие уровни ранолазина в плазме способствуют развитию желудочковых аритмий, в том числе могут спровоцировать внезапную смерть. Действия врача: дозировка ранолазина не должна превышать 100 мг два раза в день при одновременном применении с азольными противогрибковыми ЛС. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если у них возникли головокружение, сердцебиение или обморок.

Рифампин. При одновременном применении с рифампицином возможно снижение концентрации флуконазола в плазме крови. Вероятный механизм — индукция рифампином метаболизма флуконазола через изоферменты P450. Клиническое значение этих изменений остается неопределенным. Действия врача: рассмотреть вопрос о повышении дозы флуконазола.

Сиrolimus. Одновременное применение с флуконазолом может значительно повысить пероральную биодоступность сиrolимуса. Предлагаемый механизм заключается в ингибировании флуконазолом метаболизма сиrolимуса через кишечный P450 CYP3A4. Имеются сообщения о случаях повышения концентрации сиrolимуса в крови после добавления флуконазола. Действия врача: контролировать состояние пациента, если избежать данной комбинации невозможно.

Такролимус. Одновременное применение с азольными противогрибковыми средствами может значительно повысить пероральную биодоступность такролимуса. Предлагаемый механизм заключается в ингибировании метаболизма такролимуса через P450 CYP3A4. Сообщалось о редких случаях гемолитико-тромботического синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов, получавших такролимус и позавоназол для лечения отторжения трансплантата.

Такролимус может вызвать концентрационно-зависимое удлинение интервала QT. Это может привести к аддитивным эффектам и повышенному риску желудочковых аритмий, включая внезапную смерть. Факторы риска осложнений: врожденный синдром удлиненного интервала QT, сердечные заболевания и электролитные нарушения (например, гипокалиемия, гипомагниемия). Действия

врача: применять при необходимости с особой осторожностью, усилив контроль состояния пациента.

Тадалафил. При одновременном применении с ингибитором Р450 СYP3A4 возможно повышение плазменных концентраций тадалафила, который в основном метаболизируется данным изоферментом. Следует рассмотреть возможность пролонгированного и/или повышенного фармакологического эффекта тадалафила. Действия врача: соблюдать осторожность. Дозировка тадалафила не должна превышать 10 мг/раз в 72 часа у пациентов, получающих итраконазол, кетоконазол. Пациенты должны сообщить врачу, если у них возникают такие симптомы, как боль или сердцебиение, тошнота, затрудненное дыхание, нарушение зрения, одышка.

Тиоридазин. Тиоридазин при совместном приеме с азолами может вызывать дозозависимое удлинение интервала QT, что может привести к риску сердечных аритмий и внезапной смерти. Действия врача: применение противопоказано.

Варфарин. При одновременном приеме с флуконазолом возможно значительное повышение концентрации в плазме крови и гипопротромбинемического эффекта варфарина. Механизм действия флуконазола заключается в ингибировании Р450 СYP2C9, изофермента, ответственного за метаболический клиренс биологически активного энантиомера варфарина. Кроме того, флуконазол ингибирует Р450 СYP2C19 и СYP3A4, которые отвечают за метаболизм варфарина. Действия врача: по возможности избегать данной комбинации. При невозможности избежать такой терапии рекомендуется частый контроль МНО. Пациентам следует незамедлительно сообщать врачу о любых признаках кровотечения, включая боль, отек, головную боль, головокружение, слабость, продолжительное кровотечение из порезов, усиление менструального цикла, вагинальное кровотечение, носовое кровотечение, кровотечение из десен при чистке зубов, необычное кровотечение или кровоподтеки, красную или коричневую мочу, красный или черный стул.

Взаимодействия противовирусных ЛС

Осельтамивир. Это противовирусное ЛС вступает в небольшое число взаимодействий. Наиболее важные и часто встречающиеся рассмотрены ниже.

Вакцина против гриппа. Возникает в тех случаях, когда пациент прошел вакцинацию и заболел либо получал осельтамивир по каким-либо причинам, но, несмотря на это, у него сохраняется необходимость в вакцинации. Осельтамивир может влиять на иммуногенность живой вакцины против вируса гриппа путем

ингибирования репликации вакцинного вируса. Действия врача: живая вакцина против вируса гриппа не должна вводиться по крайней мере 48 часов после прекращения противовирусной терапии. Противовирусные средства не следует вводить в течение двух недель после иммунизации живой вакциной против вируса гриппа, если это не указано медицинским показанием. Если противовирусные средства и живая вакцина против вируса гриппа вводятся одновременно, то при необходимости следует рассмотреть вопрос о ревакцинации.

Метотрексат. Осельтамивир может ингибировать почечную элиминацию метотрексата. Фармакологический эффект и токсичность метотрексата могут усиливаться, особенно у пациентов, получающих высокие дозы. Механизм — конкуренция за почечную канальцевую секрецию. Особенно опасными являются такие токсические эффекты метотрексата, как гематотоксичность, гепатотоксичность и нефротоксичность. Действия врача: применять с осторожностью. Если применение комбинации жизненно важно, то необходимо, чтобы пациенты были проконсультированы в отношении признаков токсичности метотрексата: тролить на знаки и симптомы токсичности метотрексата: лихорадка, озноб, боль в горле, кровоподтеки, кровотечения, стоматит, недомогание, одышка, отек конечностей, желтуха или изменение цвета стула или мочи.

Пробенецид. Применение пробенецида может привести к значительному снижению плазменного клиренса и значительному повышению плазменного уровня осельтамивира. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию осельтамивира. Однако коррекция дозы осельтамивира обычно не требуется.

Варфарин. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что осельтамивир может потенцировать гипопротромбинемический эффект варфарина. Механизм взаимодействия неизвестен, так как не было доказано, что осельтамивир вмешивается в коагуляцию или ингибирует какие-либо ферменты цитохрома, в частности те, которые участвуют в метаболизме варфарина. Осельтамивир также не подвергается интенсивному связыванию с белками. Ретроспективное когортное исследование с использованием данных Medicare claims с 30 июня 2006 года по 31 октября 2010 года выявило лишь небольшое, но статистически значимое увеличение частоты кровотечений (кровотечения из носа) у пациентов, получавших варфарин и осельтамивир, по сравнению с контролем. Однако, как отметили исследователи, инфекция, стресс и выделения из носа также могли способствовать кровотечениям. Таким образом, риск взаимодействия на сегодняшний день четко не определен, но врачу необходимо учитывать теоретически возможные взаимодействия.

Ганцикловир, валганцикловир (зарегистрировано более 170 взаимодействий).

Такролимус. Одновременное или последовательное применение такролимуса и ганцикловира может повысить риск развития таких токсических явлений, как миелотоксичность, нефротоксичность и нейротоксичность. Пациенты с обезвоживанием, истощением, почечной недостаточностью находятся в группе риска. Действия врача: при необходимости одновременного применения рекомендуется тщательный клинико-лабораторный мониторинг почечной и неврологической функции и концентрации средства в сыворотке крови. По возможности сократить срок подобной терапии.

Взаимодействие с **амфотерицином В** рассмотрено выше.

Альбендазол. Совместное применение с ганцикловиром может увеличить риск и тяжесть гематологической токсичности и/или нефротоксичности вследствие как аддитивных фармакодинамических эффектов, так и аддитивных эффектов на почки. Действия врача: комбинация не рекомендована, если не предполагается, что преимущества перевешивают потенциальные риски. С особой осторожностью рекомендуется применять данное сочетание у пациентов, которые недавно получали или получают лечение миелотоксическими и/или нефротоксическими средствами, и наоборот. Если требуется одновременное назначение, могут потребоваться уменьшенные дозы одного или нескольких ЛС, и пациент должен находиться под наблюдением на предмет развития гематологических и/или почечных побочных эффектов, как во время, так и после прекращения терапии.

Азатиоприн, карбамазепин, капецитабин, хлорамфеникол, доксорубицин, доцетаксел, иринотекан, лефлуномид, иматиниб, метотрексат, митомицин, оксалиплатин, паклитаксел. Взаимодействие такое же, как и с альбендазолом. Совместное применение с ганцикловиром может увеличить риск и тяжесть гематологической токсичности и/или нефротоксичности вследствие как аддитивных фармакодинамических эффектов, так и аддитивных эффектов на почки. При совместном приеме с хлорамфениколом резко возрастает риск гематотоксичности обоих ЛС.

Циклоспорин. Одновременное применение циклоспорина и ганцикловира или его пролекарства, валганцикловира, может увеличить риск нефротоксичности. Повышенный сывороточный креатинин был зарегистрирован у пациентов с трансплантацией почки, получавших внутривенно ганцикловир и циклоспорин. Также имеются сообщения о случаях нарушения движения глаз и птоза. Сими

прекращались в течение 1–2 дней после отмены обоих ЛС и рецидивировали у одного пациента при повторном приеме. Механизм их возникновения неизвестен. Кроме того, применение циклоспорина и ганцикловира может увеличить риск и тяжесть гематологической токсичности вследствие аддитивных миелосупрессивных эффектов. Действия врача: рекомендуется тщательный лабораторный мониторинг функции почек и картины крови. Кроме того, следует рассмотреть возможность прекращения приема одного или обоих ЛС, если возникает нарушение зрения или зрения глаз.

Мемантин. Теоретически одновременное введение мемантина и других ЛС, которые подвергаются активной почечной канальцевой секреции, может привести к изменению плазменных уровней обоих ЛС. Действия врача: принять информированное решение.

Идодовудин. Рекомендуется избегать. Данные о совместном применении ограничены. Однако возможность повышения риска и тяжести гематотоксичности, особенно нейтропении и анемии, обусловленных аддитивными миелосупрессивными эффектами, следует учитывать при проведении сопутствующей терапии. Действия врача: если данная комбинация является жизненно необходимой, рекомендуется снизить дозу ЛС. Рекомендуется тщательный клинико-лабораторный мониторинг на предмет развития тяжелых гематологических побочных эффектов. В качестве альтернативы вместо ганцикловира можно рассматривать менее миелотоксичный агент, такой как фоскарнет, для лечения цитомегаловирусных инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом, получающих идодовудин.

Ритонавир, кларитромицин, триметоприм, рифабутин. Взаимодействие – фармакокинетическое, на уровне цитохрома P450. Ритонавир увеличивает средние значения AUC кларитромицина, триметоприма, рифабутина на 77 %, 10 % и 4 % (метаболита – на 35 %) соответственно. Действия врача: по возможности избегать данной комбинации, при невозможности – уменьшить дозы кларитромицина, триметоприма и рифабутина.

Теофиллин. Взаимодействие – фармакокинетическое, на уровне цитохрома P450. Применение ритонавира с теофиллином способствует снижению дозы теофиллина. Действия врача: рекомендуется проводить лекарственный мониторинг теофиллина при совместном назначении с ритонавиром.

Идодовудин. Взаимодействие – фармакокинетическое, на уровне цитохрома P450. Доза идодовудина при совместном применении с ритонавиром снижается на 40 %. Действия врача: необходимо усилить контроль состояния пациента.

Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифабутин снижают концентрацию и эффективность ритонавира. Действия врача: усилить контроль эффективности, рассмотреть вопрос об увеличении дозы ритонавира.

Хлорзепам, диазепам, мидазолам. Повышают риск побочных эффектов при совместном применении: астения, нарушение дыхания. Действия врача: комбинация не рекомендуется.

Не рекомендуется также совместный прием с анальгетиками, антиаритмическими, антигистаминными, седативными ЛС, так как возможно изменение концентрации.

Зидовудин. См. выше.

Флуконазол. При совместном применении повышается концентрация флуконазола. Действия врача: закономерность следует учитывать при назначении терапии.

Ганцикловир. См. выше.

Цитостатики. Совместное применение повышает риск гематологических нарушений. Действия врача: по возможности избегать комбинаций, при невозможности отмены – усилить контроль состояния пациента.

Пробенецид. Концентрация зидовудина повышается за счет блокады канальцевой экскреции. Действия врача: усилить контроль состояния пациента.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ 3

Выберите один правильный ответ

1. ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ АМФОТЕРИЦИНА В
САЛИКАЦИНОМ НЕОБХОДИМО КОНТРОЛИРОВАТЬ В ПЕРВУЮ
ОЧЕРЕДЬ:

- 1) функцию почек
- 2) функцию печени
- 3) функцию показателей крови
- 4) функцию легких

2. ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ГАНЦИКЛОВИРА
САЛЬБЕНДАЗОЛОМ ВОЗМОЖНО УСИЛЕНИЕ:

- 1) гемато- и нефротоксичности
- 2) нарушения функций печени
- 3) нарушения функций легких
- 4) противовирусного действия

3. ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ГАНЦИКЛОВИРА
С ХЛОРАМФЕНИКОЛОМ СЛЕДУЕТ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ОПАСАТЬСЯ:

- 1) усиления гематотоксичности хлорамфеникола
- 2) нарушения функций печени
- 3) нарушения функций легких
- 4) проишемического эффекта

4. СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ С АМФОТЕРИЦИНОМ ПОТЕНЦИРУЕТ РИСК:

- 1) нарушения функции почек
- 2) гематотоксичности
- 3) ототоксичности
- 4) миопатии

5. СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОСЕЛЬТАМИВИРА И ВАКЦИНЫ
ПРОТИВ ГРИППА:

- 1) не оправдано
- 2) оправдано при заболевании гриппом
- 3) оправдано по эпидпоказаниям
- 4) усиливает эффект осельтамивира

6. СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АМФОТЕРИЦИНА В И АМИОДАРОНА:

- 1) опасно развитием нарушения сердечного ритма
- 2) опасно развитием легочной гипертензии
- 3) опасно развитием нарушений функций легких
- 4) является благоприятным взаимодействием

7. СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АМФОТЕРИЦИНА В И АМИОДАРОНА:

- 1) является нежелательным вследствие усиления нефротоксичности
- 2) является благоприятным взаимодействием
- 3) является нежелательным вследствие возможного рабдомиолиза
- 4) требует повышения доз применяемых ЛС

8. ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ АЗОЛЬНЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛС И БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПОВЫШАЕТСЯ РИСК РАЗВИТИЯ:

- 1) отеков нижних конечностей
- 2) отека головного мозга
- 3) нарушения сознания по типу делирия
- 4) нарушений функций дыхания

9. НАИБОЛЕЕ ВЫРАЖЕННО ВЛИЯЕТ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ МИДАЗОЛАМА:

- 1) кетоконазол
- 2) флуконазол
- 3) вориконазол
- 4) миконазол

10. СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АЗОЛЬНЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛС И СТАТИНОВ ОПАСНО РАЗВИТИЕМ:

- 1) миопатии и рабдомиолиза
- 2) легочной дисфункции
- 3) гематологических нарушений
- 4) аллергических реакций

РАЦЕЛ 4. Взаимодействие антибактериальных лекарственных средств

Использование антибиотиков в медицине требует хорошей осведомленности практических врачей о взаимодействии этих ЛС.

Рациональное сочетание улучшает клинический эффект и уменьшает количество нежелательных побочных эффектов.

Виды синергизма:

• Суммация. Эффект комбинации равен сумме эффектов каждого средства в отдельности. *Пример:* комбинация ампициллин + сульбактам.

• Аддитивное действие. Эффект комбинации больше действия каждого компонента в отдельности, но меньше эффекта их суммы. *Пример:* комбинация эритромицина и тетрациклина.

• Сенсибилизация. Одно ЛС индифферентно в отношении определенного эффекта, но усиливает действие другого средства. *Пример:* комбинация клиндамицина и пинексурия бромида. Клиндамицин не обладает миорелаксирующим действием, но усиливает эффект миорелаксантов вплоть до остановки дыхания.

• Потенцирование. Эффект комбинации больше, чем сумма эффектов каждого ЛС в отдельности, т. е. ЛС взаимно усиливают эффект друг друга. *Пример:* комбинация бензилпенициллина натриевой соли и гентамицина по воздействию на энтерококк и стафилококк.

Бензилпенициллиновая натриевая соль и аминогликозиды при введении в один шприц инактивируют друг друга. Считается, что эти ЛС следует вводить в разные участки тела с интервалом не менее 1 ч. Пенициллины и аминогликозиды инактивируются в растворах гепарина, глюкозы, витаминов групп В и С, гидрокортизона; нитрофураны – в физиологическом растворе, растворах хлорида натрия, адреналина, витаминов групп В и С. Цефалоспорины, тетрациклины, эритромицин образуют осадок при смешивании с физиологическим раствором; тетрациклины – при смешивании с растворами гепарина, хлорида натрия, гидрокортизона, а эритромицин – в одном шприце или капельнице с физиологическим. Другие примеры фармацевтического взаимодействия приведены в таблице 3.

Таблица 3. Нерациональное фармацевтическое взаимодействие антибактериальных средств

Антибактериальные средства	Инфузионные растворы и средства
Азтреонам	натрия бикарбонат; аминогликозиды
Амфотерицин В	электролитные растворы; пенициллин, антигистаминные средства, глюкокортикостероиды
Ампициллин	кортизон
Гентамицин	пенициллины, цефалоспорины
Имипенем	лактат; аминогликозиды
Нитрофураны	раствор Рингера, кальция хлорид, натрия бикарбонат
Пенициллин С	витамины групп В и С, гепарин, амфотерицин В, аминогликозиды
Пиперациллин	натрия бикарбонат
Тетрациклин	раствор Рингера, натрия бикарбонат; гепарин, витамины группы В, эритромицин
Цефалотин	раствор Рингера, кальция глюконат, кальция хлорид
Цефалоспорины	натрия бикарбонат; аминогликозиды

Фармакодинамическое взаимодействие

Типичным примером фармакодинамического взаимодействия является комбинация пенициллинов с аминогликозидами. В этом случае усиливается антибактериальное действие в отношении ряда возбудителей, в частности стафилококков и энтерококков.

При совместном применении фторхинолонов и нестероидных противовоспалительных средств повышается риск возбуждения центральной нервной системы и развития судорог.

Противопоказано одновременное применение макролидов с астемизолом, терфенадином, сердечными гликозидами и цизапридом из-за увеличения вероятности токсического действия на сердце, приводящего к удлинению интервала QT, с возможным развитием мерцания-трепетания желудочков, желудочковой тахикардии и риском летального исхода.

Оральные контрацептивы и эритромицин могут вызывать внутрипеченочный холестаз, поэтому при комбинации этих ЛС увеличивается риск развития холестаза.

ЛС, вызывающие патологические изменения крови, или лучевая терапия повышают риск угнетения функции костного мозга при сочетании с сульфаниламидами или хлорамфениколом.

Не рекомендуется комбинировать резерпин с ингибиторами моноаминоксидазы, которым, в частности, является фуразолидон. Резерпин относится к смешанным симпатолитикам и используется при лечении артериальной гипертензии. Гипотензивный эффект резерпина обусловлен истощением запасов норадреналина в пресинаптической мембране за счет повышенного его выброса в синаптическую щель, где норадреналин быстро разрушается моноаминоксидазой. Если при этом больной принимает ингибиторы MAO, то инактивация норадреналина нарушается и приводит к парадоксальному увеличению артериального давления с возможным развитием гипертонического криза.

Следует вести тщательное наблюдение за больным при необходимости совместного применения миорелаксантов, средств для наркоза, наркотических анальгетиков с аминогликозидами и линкосамидами, поскольку при этом может возникнуть блокада нервно-мышечной передачи, что приводит к слабости скелетной мускулатуры, угнетению или остановке дыхания. Усиление нервно-мышечной блокады и гипотензии возможно также при совместном назначении средств для наркоза или недеполяризующих миорелаксантов с гликопептидами и титаниксинами.

Физиологическое взаимодействие

При физиологическом взаимодействии ЛС оказывают независимое действие на различные органы и ткани, образующие часть одной и той же физиологической системы.

Калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, средства калия при сочетании с калиевой солью бензилпенициллина могут привести к гиперкалиемии, особенно у больных с почечной недостаточностью.

При одновременном применении антикоагулянтов, тромболитических средств, НПВС с большими дозами карбенициллина или уреидопенициллина может возрастать риск кровотечения, так как данные пенициллины подавляют агрегацию тромбоцитов. Следует вести тщательное наблюдение за больными для своевременного выявления признаков кровотечения.

Повышается риск кровотечения при сочетании антикоагулянтов, тромболитических средств, НПВС, антиагрегантов с цефалоспорины, имеющими в своей структуре N-метилтиотетразоловую боковую цепь (цефамандол, цефметизол, цефоперазон, цефотетан). Эти цефалоспорины могут препятствовать синтезу витамина К вследствие подавления кишечной микрофлоры и приводить к гипопротромбинемии. При одновременном использовании этих четырех цефалоспоринов с тромболитическими средствами может развиваться тяжелое кровотечение, поэтому такая комбинация не рекомендуется.

Антибиотики широкого спектра действия при длительности приема более 10–14 дней подавляют нормальную микрофлору кишечника, в результате чего нарушается процесс энтерогепатической циркуляции сердечных гликозидов и эстрогенов, входящих в состав комбинированных гормональных контрацептивов, что снижает эффективность этих ЛС. Клиническое значение имеет взаимодействие сердечных гликозидов и стероидных гормонов с тетрациклином, сульфаниламидами, хлорамфениколом. В то же время считается, что ампициллин, амоксициллин, нитрофураны мало влияют на их эффекты.

Фармакокинетическое взаимодействие

Фармакокинетическое – это такое взаимодействие, когда под влиянием одного ЛС изменяется концентрация в крови другого средства или его активного метаболита.

Фармакокинетическое взаимодействие может происходить на всех этапах превращения ЛС в организме: всасывания, связи с белками, печеночного метаболизма, почечной экскреции. Характерным для фармакокинетического взаимодействия является первоначальное изменение концентрации одного из ЛС, что, как правило, приводит к последующему изменению его эффекта.

Взаимодействие на уровне всасывания

Фармакокинетическое взаимодействие на уровне всасывания может быть обусловлено взаимодействием в просвете кишечника. Так, антациды, средства железа образуют нерастворимые комплексы с тетрациклинами, пероральными цефалоспорины, фторхинолоны, макролиды, нитрофураны, уменьшая на 70–90 % их всасываемость, а следовательно, и эффект. Больным следует ро

начать принимать перечисленные антибиотики за 1–3 ч до или через 1–3 ч после приема антацидов.

Гипотоническое средство холестирамин относится к секвестрантам желчных кислот; он связывает и выводит из организма желчные кислоты, богатые холестерином. Но таким же образом холестирамин связывает и многие ЛС, в том числе и антибиотики (триметоприм, линкомицин, цефалексин, тетрациклин, некоторые пенициллины). Поэтому между приемом холестирамина и других ЛС необходимо соблюдать интервал в несколько часов.

При употреблении алкоголя на фоне внутривенного введения эритромицина до 10 % увеличивается максимальная концентрация алкоголя в крови. Считается, что всасывание алкоголя усиливается за счет уменьшения продолжительности действия алкогольдегидрогеназы в слизистой оболочке желудка и замедления пассажа через тонкую кишку.

Другим механизмом фармакокинетического взаимодействия на уровне всасывания является влияние на pH в желудочно-кишечном тракте. Общее правило гласит, что в кислой среде лучше всасываются средства, обладающие свойствами слабых кислот, а в щелочной среде лучше всасываются средства, обладающие свойствами слабых щелочей. Поэтому антациды и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, уменьшая кислотность и повышая pH в желудке, уменьшают всасывание сульфаниламидов, ампициллина, ко-тримоксазола.

Взаимодействие на уровне связи с белками

Если назначаются два средства, которые более чем на 90 % связываются с белками плазмы (главным образом альбуминами), то вследствие конкуренции ЛС с более прочной связью начинает вытеснять другое ЛС. Увеличивается концентрация в крови свободной, т. е. фармакологически активной, фракции вытесненного средства, что приводит к усилению его эффекта.

Высокопрочной связью с белками обладают сульфаниламиды. Они вытесняют из связи с белками и увеличивают эффект гипогликемических и противосудорожных ЛС, непрямых антикоагулянтов, сердечных гликозидов и метотрексата. Во время и после терапии сульфаниламидами может потребоваться корректировка доз вышеперечисленных ЛС.

ППВС, такие как фенилбутазон, салицилаты, индометацин, вытесняют из связи с белками сульфаниламиды, увеличивая концентрацию последних в сыворотке крови, а фенилбутазон вытесняет из связи с белками эритромицин и увеличивает риск развития желтухи.

Взаимодействие на уровне печеночного метаболизма

По действию на печеночный метаболизм выделяют его индукторы и ингибиторы. Индукторы ускоряют метаболизм ряда применяемых одновременно ЛС и, следовательно, уменьшают их эффект; ингибиторы, наоборот, замедляют метаболизм и увеличивают эффект одновременно используемых ЛС.

Большинство взаимодействий макролидов основывается на угнетении микросомального цитохрома Р450 в печени. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов (следует проводить тщательное мониторирование протромбинового времени), карбамазепина, вальпроевой кислоты (макролиды рекомендуется применять с осторожностью или отказаться от их использования), дизопирамида, производных спорыньи, циклоспорина. Повышается риск развития нежелательных явлений, свойственных данным средствам, что может потребовать коррекции режимов их дозирования.

Макролиды и некоторые фторхинолоны (ципрофлоксацин, эноксацин) ингибируют печеночный метаболизм теофиллина, что приводит к увеличению его периода полувыведения, повышению концентрации в сыворотке крови и в результате — к возрастанию риска токсического действия средства. Следует вести тщательное мониторирование концентрации теофиллина, может потребоваться коррекция его дозы (в случае с эноксацином — на 50 %). Норфлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин оказывают незначительное действие на клиренс теофиллина, и коррекции дозы обычно не требуется.

При одновременном применении варфарина с ципрофлоксацином, норфлоксацином, тетрациклинами или метронидазолом может увеличиваться антикоагулянтный эффект варфарина вследствие уменьшения его печеночного метаболизма, в результате чего возрастает риск кровотечения. У всех больных, сочетающих перечисленные антибиотики с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами, следует вести мониторирование протромбинового времени.

Если пациенту одновременно назначается больше четырех ЛС, то результаты их взаимодействия предсказать невозможно.

Нарушение толерантности к алкоголю развивается при применении метронидазола, хлорамфеникола, фуразолидона и цефалоспоринов, имеющих в своей структуре метилтиотетразольное кольцо (цефамандол, цефметазол, цефоперазон и цефотетан). Эти средства подавляют активность фермента ацеталь-

алкогольдегидрогеназы, в результате чего в крови накапливается токсичный ацетальдегид. Поэтому после употребления алкоголя на фоне приема этих ЛС возможны эффекты, сходные с действием дисульфирама (тетурама): спазмы в животе, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, тремор, гипотензия, тахикардия, сердцебиение, одышка, потливость.

Эти эффекты обычно возникают через 15–30 минут после употребления алкоголя и через несколько часов проходят самостоятельно. Больным следует рекомендовать не употреблять алкогольные напитки, не применять средства, содержащие алкоголь, избегать внутривенного введения спиртосодержащих растворов во время лечения указанными антибактериальными средствами и в течение нескольких дней после их отмены.

При комбинации циметидина с метронидазолом метаболизм последнего в печени может замедляться, что приводит к повышению концентрации метронидазола в сыворотке крови. Во время и после лечения циметидином может потребоваться коррекция дозы метронидазола.

Классическими индукторами печеночного метаболизма являются три группы ЛС: барбитураты, противосудорожные средства и рифампицин.

Барбитураты, карбамазепин, фенитоин усиливают печеночный метаболизм доксициклина и метронидазола и снижают их концентрацию в крови, что может потребовать изменения дозы последних.

Рифампицин является сильным индуктором микросомальных ферментов печени и ускоряет метаболизм многих ЛС. Рифампицин уменьшает эффект большого количества антибактериальных и противогрибковых средств, таких как макролиды, метронидазол, хлорамфеникол, доксициклин, кетоконазол, итраконазол. Не рекомендуется одновременный прием рифампицина с непрямыми антикоагулянтами из-за ослабления их действия. При сочетанном применении рифампицина с пероральными контрацептивами снижается их надежность, и в этом случае целесообразно перейти на другой метод контрацепции. Рифампицин также ослабляет эффекты глюкокортикостероидов, теофиллина, снижает концентрацию в сыворотке крови и укорачивает действие пероральных гипогликемических средств, сердечных гликозидов, хинидина, дизопирамида, жирорастворимых β -адреноблокаторов, поэтому часто требуется коррекция доз этих ЛС.

Взаимодействие на уровне выведения почками

Почечная экскреция ЛС осуществляется за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Взаимодействие чаще происходит на уровне канальцевой секреции, так как этот процесс активный, требует затрат энергии и работы ферментов, за что и конкурируют ЛС.

Петлевой диуретик фуросемид для внутривенного введения и индометацин уменьшают канальцевую секрецию аминогликозидов, в результате чего усиливается нефротоксичность и ототоксичность этих антибиотиков и возникает необходимость снижения их дозы.

Азлоциллин и циметидин в связи со снижением канальцевой секреции замедляют элиминацию фторхинолонов и повышают их концентрацию в крови.

Урикозурическое средство пробеницид при одновременном применении снижает канальцевую секрецию пенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов. В результате повышаются концентрации этих ЛС в сыворотке крови, удлиняется время сохранения высоких концентраций, увеличиваются период полувыведения и риск токсических действий. Пробеницид не влияет на выведение цефоперазона, цефтазидима и цефтриаксона.

Пенициллины или цефалоспорины часто применяются одновременно с пробеницидом при инфекциях, для лечения которых требуются высокие или длительно сохраняющиеся на высоком уровне концентрации антибиотиков в сыворотке крови и тканях. Среди фторхинолонов наиболее значимо взаимодействует с пробеницидом офлоксацин, который выводится в основном с мочой в неизмененном виде, в меньшей степени – фторхинолоны, имеющие другие пути элиминации (например, пefлоксацин).

Пенициллины конкурируют с метотрексатом за канальцевую секрецию; в результате клиренс метотрексата уменьшается, а токсичность повышается, что требует тщательного контроля состояния больных.

Выделяют также средства, побочные эффекты которых зависят от pH мочи. Вещества, ощелачивающие мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), понижают растворимость ципрофлоксацина, норфлоксацина, пefлоксацина, увеличивая риск нефротоксических эффектов и кристаллурии. Кислая реакция мочи (например, при использовании уротропина) повышает риск развития кристаллурии при назначении сульфаниламидов, поэтому одновременное применение сульфаниламидов и уротропина не рекомендуется.

Нарушение толерантности к алкоголю развивается при применении метронидазола, хлорамфеникола, фуразолидона и некоторых цефалоспоринов.

Взаимодействия антибиотиков могут происходить на разных уровнях (фармацевтическом, физиологическом, фармакодинамическом, фармакокинетическом). Эти взаимодействия могут оказывать непосредственное влияние на исход фармакотерапии как в отношении эффективности ЛС, применяемых одновременно, так и в отношении безопасности лечения. Более подробно взаимодействие ЛС представлено в таблице ниже.

Таблица 4. Взаимодействие антимикробных ЛС между собой и с другими ЛС

ЛС1	ЛС2	Тип взаимодействия	Механизм взаимодействия	Риск взаимодействия
Пенициллины	антикоагулянты (прямые и непрямые). НПВС, тромболитические средства	фармакодинамический. система гемостаза	подавление нормальной микрофлоры кишечника. синтезирующей витамин К, ulcerогенное действие НПВС. торможение синтеза простагличлинов	повышение риска кровотечений (особенно при применении высоких доз карбенициллина и урсидопенициллинов)
	гиполипидемические средства	фармакокинетический, всасывание	уменьшение всасывания пенициллинов	снижение концентрации пенициллинов в плазме крови
	метотрексат	фармакодинамический. клетки макроорганизма и кишечная микрофлора	угнетение нормальной микрофлоры кишечника, приводящее к уменьшению синтеза фолиевой кислоты, что потенцирует эффективность метотрексата (антагониста фолиевой кислоты)	усиление токсического действия метотрексата
	сульфаниламиды, хлорамфеникол	фармакодинамический. микробная клетка	антагонизм бактерицидных ЛС, действующих в фазу деления микробной клетки, и бактериостатических ЛС, тормозящих деление	ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
Пенициллин калийсая соль	ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики. средства калия	фармакодинамический. электролитный обмен	задержка ионов калия в организме	развитие гиперкалиемии

Петлевой диуретик фуросемид для внутривенного введения и индометацин уменьшают канальцевую секрецию аминогликозидов, в результате чего усиливается нефротоксичность и ототоксичность этих антибиотиков и возникает необходимость снижения их дозы.

Азлоциллин и циметидин в связи со снижением канальцевой секреции замедляют элиминацию фторхинолонов и повышают их концентрацию в крови.

Урикозурическое средство пробеницид при одновременном применении снижает канальцевую секрецию пенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов. В результате повышаются концентрации этих ЛС в сыворотке крови, удлиняется время сохранения высоких концентраций, увеличиваются период полувыведения и риск токсических действий. Пробеницид не влияет на выведение цефоперазона, цефтазидима и цефтриаксона.

Пенициллины или цефалоспорины часто применяются одновременно с пробеницидом при инфекциях, для лечения которых требуются высокие или длительно сохраняющиеся на высоком уровне концентрации антибиотиков в сыворотке крови и тканях. Среди фторхинолонов наиболее значимо взаимодействует с пробеницидом офлоксацин, который выводится в основном с мочой в неизмененном виде, в меньшей степени – фторхинолоны, имеющие другие пути элиминации (например, пefлоксацин).

Пенициллины конкурируют с метотрексатом за канальцевую секрецию, в результате клиренс метотрексата уменьшается, а токсичность повышается, что требует тщательного контроля состояния больных.

Выделяют также средства, побочные эффекты которых зависят от pH мочи. Вещества, ощелачивающие мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), понижают растворимость ципрофлоксацина, норфлоксацина, пefлоксацина, увеличивая риск нефротоксических эффектов и кристаллурии. Кислая реакция мочи (например, при использовании уротропина) повышает риск развития кристаллурии при назначении сульфаниламидов, поэтому одновременное применение сульфаниламидов и уротропина не рекомендуется.

Нарушение толерантности к алкоголю развивается при применении метронидазола, хлорамфеникола, фуразолидона и некоторых цефалоспоринов.

Взаимодействия антибиотиков могут происходить на разных уровнях (фармацевтическом, физиологическом, фармакодинамическом, фармакокинетическом). Эти взаимодействия могут оказывать непосредственное влияние на исход фармакотерапии как в отношении эффективности ЛС, применяемых одновременно, так и в отношении безопасности лечения. Более подробно взаимодействие ЛС представлено в таблице ниже.

Таблица 4. Взаимодействие антимикробных ЛС между собой и с другими ЛС

ЛС1	ЛС2	Тип взаимодействия	Механизм взаимодействия	Риск взаимодействия
Пенициллины	антикоагулянты (прямые и непрямые), НПВС, тромболитические средства	фармакодинамический, система гемостаза	подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, ulcerогенное действие НПВС, торможение синтеза простагланцинов	повышение риска кровотечений (особенно при применении высоких доз карбенициллина и уреидопенициллинов)
	гиполипидемические средства	фармакокинетический, всасывание	уменьшение всасывания пенициллинов	снижение концентрации пенициллинов в плазме крови
	метотрексат	фармакодинамический, клетки макроорганизма и кишечная микрофлора	угнетение нормальной микрофлоры кишечника, приводящее к уменьшению синтеза фолиевой кислоты, что потенцирует эффективность метотрексата (антагониста фолиевой кислоты)	усиление токсического действия метотрексата
	сульфаниламиды, хлорамфеникол	фармакодинамический, микробная клетка	антагонизм бактерицидных ЛС, действующих в фазу деления микробной клетки, и бактериостатических ЛС, тормозящих деление	ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, средства калия		фармакодинамический, электролитный обмен	задержка ионов калия в организме	развитие гиперкалиемии

Феноксиметилпенициллин	неомицин	фармакокинетический, всасывание	уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина	снижение фармакологической эффективности средства
Феноксиметилпенициллин, амоксициллин, ампициллин	пероральные контрацептивы (комбинированные)	то же	нарушение enteroгепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры	снижение эффективности контрацепции
Цефалоспорины	аминогликозиды, гликопептиды, петлевые диуретики, другие средства, оказывающие нефротоксическое действие	фармакодинамический, почки	потенцирование нефротоксического действия	повышение риска нефротоксичности
Цефеперазон	алкоголь	фармакокинетический, метаболизм	ингибирование ацетальдегид дегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола	развитие дисульфирамоподобной реакции
	антикоагулянты (прямые и непрямые), тромболитические средства, НПВС	фармакодинамический, система гемостаза	подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, ульцерогенный эффект НПВС, торможение синтеза простагландинов	повышение риска развития кровотечений
Аминогликозиды	аминогликозиды при однократном или последовательном применении двух и более ЛС	фармакодинамический, орган слуха, почки, синапс	суммация побочных эффектов: нервно-мышечная блокада развивается вследствие снижения чувствительности постсинаптической	повышение риска ототоксичности, нервно-мышечной блокады

		мембраны к ацетилхолину и высвобождения медиатора	
гликопептиды	фармакодинамический, орган слуха и почки	потенцирование побочных эффектов	повышение риска ото- и нефротоксичности
капреомицин	фармакодинамический, орган слуха, почки, синапс	то же	повышение риска ото- и нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
полтимиксин В	фармакодинамический, почки, синапс		повышение риска нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
петлевые диуретики, цисплатин	фармакокинетический, выведение	торможение фильтрации аминокликозидов вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации диуретиками и нефротоксического действия ЛС	повышение риска ототоксичности
средства для наркоза, наркотические анальгетики, антидеполяризующие миорелаксанты	фармакодинамический, дыхательный центр и периферическая нервная система	суммация и потенцирование побочных эффектов	усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения дыхания
антимиастенические средства	фармакодинамический, синапс	антагонистическое взаимодействие вследствие угнетения аминокликозидами нервно-мышечной передачи	ослабление действия антимиастенических средств

Хинолоны/ фторхинолоны	диданозин	фармакокинетический, всасывание	уменьшение абсорбции фторхинолонов	снижение эффективности фторхинолонов
	циклоспорин	фармакокинетический, метаболизм	ингибирование CYP3A4 и замедление биотрансформации циклоспорина	повышение концентрации циклоспорина в плазме крови и усиление его нефротоксического эффекта
	пероральные противодиабетические средства, инсулин	фармакодинамический, углеводный обмен	фторхинолоны могут вызывать транзиторную гипергликемию	гипо- или гипергликемия
	НПВС	фармакодинамический, ЦНС	суммация неблагоприятных реакций	повышение риска возбуждения ЦНС и развития судорог
	фенитоин	фармакокинетический, метаболизм	ингибирование CYP3A4 и замедление биотрансформации фенитоина	снижение концентрации фенитоина в плазме крови
Ципрофлоксацин	ксантины (аминофиллин, теофиллин, кофеин)	то же	ингибирование CYP1A2 и 3A4	повышение риска токсичности ксантинов
Налидиксовая кислота	непрямые антикоагулянты	фармакодинамический, система гемостаза	подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К	усиление антикоагулянтного эффекта и повышение риска развития геморрагических осложнений
Макролиды	бензодиазепины (мидазолам, триазолам), сердечные гликозиды, антиаритмические средства (дизопирамид)	фармакокинетический, метаболизм	ингибирование функциональной активности CYP3A4 и замедление биотрансформации перечисленных ЛС в печени	усиление действия перечисленных ЛС

противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), ксантины	фармакокинетический, связь с белками	вытеснение перечисленных ЛС из связи с белками и повышение их концентрации в крови	повышение риска развития токсичности перечисленных ЛС
блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов (астемизол, терфенадин), сердечные гликозиды, цизаприд	фармакокинетический, метаболизм	ингибирование функциональной активности СYP3A4, уменьшение биотрансформации перечисленных ЛС	повышение концентраций ЛС в плазме крови и возрастание риска развития кардиотоксичности (удлинения интервала QT, аритмии)
циклоsporин	то же	ингибирование функциональной активности СYP3A4, снижение биотрансформации циклоsporина	увеличение концентрации циклоsporина в плазме крови и повышение риска нефротоксичности
алкалоиды спорыньи	то же	ингибирование функциональной активности СYP3A4, снижение биотрансформации алкалоидов спорыньи	ишемия конечностей, эрготизм с периферическим некрозом
рифампицин, рифабутин	то же	индукция СYP3A4 и усиление биотрансформации кларитромицина	снижение концентрации кларитромицина в плазме крови и его эффективности
зидовудин	то же		снижение концентрации зидовудина в плазме крови и его эффективности

Тетрациклины	антациды, магнийсодержащие слабительные, средства кальция и железа, гиполлипидемические средства (колестипол)	фармакокинетический, всасывание	образование невсасываемых соединений, ослабление всасывания тетрациклинов при приеме внутрь	снижение эффективности тетрациклинов
	пероральные контрацептивы (комбинированные)	то же	нарушение entero-гепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры кишечника	снижение эффективности контрацепции
	непрямые антикоагулянты	фармакодинамический, система гемостаза	угнетение нормальной микрофлоры кишечника и синтеза витамина К	повышение риска кровотечений
	витамин А	фармакодинамический	нет данных	повышение внутричерепного давления
	метоксифлуран	фармакодинамический, почки	суммация побочного действия на почки	повышение риска нефротоксичности
	сердечные гликозиды (дигоксин)	фармакокинетический, всасывание	повышение всасывания сердечных гликозидов из ЖКТ вследствие подавления роста <i>Eubacterium lentum</i> , метаболизирующего 10–40 % дозы сердечных гликозидов	усиление действия дигоксина при приеме тетрациклина внутрь (вплоть до гликозидной интоксикации)

барбитураты, противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин)	фармакокинетический, всасывание, метаболизм	снижение абсорбции доксициклина за счет снижения моторики ЖКТ, усиление его биотрансформации в печени за счет индукции изоферментов цитохрома P450	снижение концентрации доксициклина в плазме крови, ослабление его эффектов
средства для наркоза, наркотические анальгетики, антидеполяризующие миорелаксанты	фармакодинамический, синапсы центральной и периферической нервной системы	суммация и потенцирование нервно-мышечной блокады	усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания
адсорбирующие противодиарейные средства	фармакокинетический, всасывание	значительное снижение абсорбции линкозамидов	снижение эффективности линкозамидов
антимиастенические средства	фармакодинамический, синапс	антагонистическое взаимодействие вследствие нервно-мышечной блокады, вызываемой линкозамидами	ослабление эффекта антимиастенических средств
макролиды, хлорамфеникол	фармакодинамический, микробная клетка	антагонизм бактерицидных и бактериостатических ЛС	ослабление эффекта линкозамидов

Гликопептиды	аминогликозиды, капреомицин, полимиксины, амфотерицин В, противоопухолевые средства (кармустин, цисплатин, стрептозоцин), петлевые диуретики, салицилаты, циклоспорин	фармакодинамический, орган слуха, почки	суммация побочных эффектов	повышение риска ототоксичности
	средства для наркоза, антидеполяризующие миорелаксанты	фармакодинамический, синапсы центральной и периферической нервной системы	усиление неблагоприятных реакций	усиление артериальной гипотензии и нервно-мышечной блокады, возрастание риска развития остановки дыхания
Ванкомицин	блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов, фенотиазины, тиоксантены	фармакологический, орган слуха	возможно антагонистическое взаимодействие за счет седативного эффекта и блокады дофаминовых рецепторов перечисленными средствами	маскируется ототоксическое действие ванкомицина (шум в ушах, головокружение)
	дексаметазон	фармакодинамический	уменьшение проникновения ванкомицина в спинномозговую жидкость при менингите	уменьшение антибактериальной активности ванкомицина
Полимиксины	гликопептиды	фармакодинамический, орган слуха, почки	суммация эффектов	повышение риска ототоксичности

информация и комментарии	капреомицин	фармакодинамический, орган слуха, почки, синапс	потенцирование побочных эффектов	повышение риска ототоксичности и нервно-мышечной блокады
	аминогликозиды	то же		
	петлевые диуретики, цисплатин	фармакодинамический, орган слуха	снижение скорости клубочковой фильтрации и количества функционирующих нефронов приводит к замедлению экскреции полимиксинов; суммация побочных действий на орган слуха	повышение риска ототоксичности
	антидеполяризующие миорелаксанты	фармакодинамический, синапс	действие миорелаксантов дополняет блокада нервно-мышечной передачи полимиксинами	усиление эффекта миорелаксантов
	непрямые антикоагулянты, пероральные антидиабетические средства, метотрексат	фармакокинетический, метаболизм	ингибирование CYP2C9	повышение концентраций перечисленных ЛС, усиление их основных и побочных эффектов
	средства, угнетающие костномозговое кроветворение	фармакодинамический, стволовая клетка крови	суммация неблагоприятного действия	усиление лейко- и тромбоцитопенического эффекта
	пероральные контрацептивы	фармакокинетический, всасывание	нарушение enteroгепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры кишечника	снижение эффективности контрацепции

	фенилбутазон	фармакокинетический, связь с белками крови	вытеснение сульфаниламидов из связи с белками плазмы крови	увеличение концентрации сульфаниламидов в плазме крови
	циклоsporин	фармакокинетический, метаболизм Фармакодинамическое, почки	индукция функциональной активности CYP3A4 Суммация побочного действия	уменьшение концентрации циклоsporина в плазме крови Повышение риска нефротоксичности
	пенициллины	фармакодинамический, микробная клетка	антагонизм бактерицидных и бактериостатических ЛС	ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
	прокаиnamид, фенитоин	фармакокинетический, связь с белками	вытеснение фенитоина и прокаиnamида из связи с белками и увеличение их свободных фракций в плазме крови	усиление действия прокаиnamида и фенитоина
	рифампицин, рифабутин	фармакокинетический, метаболизм	индукция CYP2C9	ускорение выведения триметоприма, снижение его антибактериальной эффективности
Хлорамфеникол	средства угнетающие костномозговое кроветворение	фармакодинамический, стволовая клетка крови	суммация и потенцирование побочного действия	угнетение функций костного мозга
	пероральные противодиабетические средства (особенно толбутамид, хлорпропамид)	фармакокинетический, связь с белками	вытеснение толбутиамида из связи с белками и повышение его концентрации в крови	усиление гипогликемического эффекта
	эритромицин, линкозамиды	фармакокинетический, всасывание (?)	снижение абсорбции эритромицина и линкозамидов вследствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ (?)	ослабление эффектов эритромицина и линкозамидов

	пенициллины (кроме ампициллина)	фармакодина- мический, микробная клетка	антагонизм бактерицидных и бактериостатиче- ских ЛС	ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
	пероральные контрацепти- вы (комбини- рованные)	фармакокине- тический, всасывание	нарушение энтеро- гепатической ре- циркуляции этини- лэстрадиола за счет подавления нор- мальной микро- флоры кишечника	снижение эффективности контрацепции
	противосудо- рожные средства (фенитоин)	фармакокине- тический, связь с белками крови	вытеснение фени- тоина из связи с белками и повы- шение его концен- трации в крови	повышение риска развития токсичности фенитоина
	барбитураты (фенобарби- тал), рифампицин, рифабутин	фармакокине- тический, метаболизм	ускорение биотрансформации хлорамфеникола	снижение концентрации хлорамфеникола в плазме крови и его эффективности
	цианокобала- мин	фармакокине- тический, всасывание	уменьшение абсорбции циано- кобаламина вслед- ствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ	снижение эффективности цианокобала- мина
Фосфо- мицины	метоклопра- мид и другие прокинетики	то же	усиление моторики ЖКТ и уменьше- ние абсорбции средства	снижение концентрации фосфомицина в плазме крови
Фунги- циды кис- лоты	гидрокортизон	фармакодина- мический, микробная клетка	антагонистическое взаимодействие вследствие сниже- ния иммунитета и повышения риска развития инфекци- онных поражений	снижение антибактери- альной эффективности фузидиевой кислоты

	пенициллины, цефалоспорины	фармакодинамический, микробная клетка	антагонизм бактерицидных и бактериостатических ЛС	ослабление бактерицидного действия пенициллинов и цефалоспоринов
Нитроимидазолы	непрямые антикоагулянты	фармакодинамический, система гемостаза	подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К	усиление действия антикоагулянтов, повышение риска развития кровотечений
	противосудорожные средства (фенитоин)	фармакокинетический, связь с белками крови	вытеснение фенитоина из связи с белками плазмы крови, увеличение концентрации его свободной фракции	риск передозировки противосудорожных средств
	алкоголь и спиртосодержащие средства	фармакокинетический, метаболизм	ингибирование ацетальдегиддегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола	развитие дисульфирамоподобной реакции
Метронидазол	барбитураты	то же	индукция CYP3A4	снижение плазменной концентрации метронидазола и его эффективности
	блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов (циметидин)	то же	ингибирование CYP2C9 и 3A4	повышение концентрации метронидазола в плазме крови и его эффективности
Нитрофураны	антациды	фармакокинетический, всасывание	уменьшение абсорбции нитрофуранов при приеме внутрь вследствие повышения pH содержимого желудка	снижение эффективности нитрофуранов

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ 4

Выберите один правильный ответ

1. УКАЖИТЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛС, ОБЛАДАЮЩЕЕ НАИБОЛЬШЕЙ АНТИАНАЭРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ:

- 1) линкомицин
- 2) ампициллин
- 3) тетрациклин
- 4) гентамицин

2. ВЫБЕРИТЕ КОМБИНАЦИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛС, ОБЛАДАЮЩИХ СИНЕРГИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ:

- 1) пенициллины + аминогликозиды
- 2) пенициллины + цефалоспорины
- 3) пенициллины + макролиды
- 4) пенициллины + тетрациклины

3. ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИМЕНЕНИИ ПОВЫШАЕТ КОНЦЕНТРАЦИЮ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В КРОВИ:

- 1) ципрофлоксацин
- 2) пенициллин
- 3) цефтриаксон
- 4) гентамицин

4. ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА ВЫЗЫВАЮТ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, КРОМЕ:

- 1) макролидов
- 2) тетрациклинов
- 3) фторхинолонов
- 4) оральных цефалоспоринов

5. ХОРОШО ПРОНИКАЮТ ЧЕРЕЗ ГЭБ СЛЕДУЮЩИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА:

- 1) пенициллины
- 2) макролиды
- 3) тетрациклины
- 4) аминогликозиды

6. ОБЩЕЕ СВОЙСТВО ФТОРХИНОЛОНОВ И ХИНОЛОНОВ:

- 1) выраженного постантибактериального эффекта
- 2) бактериостатического действия
- 3) высокой пенетрации в ткани
- 4) широкого антибактериального спектра действия

7. ЛС ВЫБОРА ПРИ НАЛИЧИИ АТИПИЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ (МИКОПЛАЗМА, ХЛАМИДИИ) ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) эритромицин
- 2) метронидазол
- 3) гентамицин
- 4) карбенициллин

8. БЕЗОПАСНОЕ В ОТНОШЕНИИ ПОЧЕК АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛС:

- 1) эритромицина
- 2) карбенициллина
- 3) гентамицина
- 4) цефазолина

9. ЛС ВЫБОРА ПРИ КРУПОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) цефтриаксон
- 2) доксициклин
- 3) метициллин
- 4) ципрофлоксацин

10. СРЕДСТВАМИ ВЫБОРА ПРИ НАЛИЧИИ АТИПИЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ (МИКОПЛАЗМА, ХЛАМИДИИ) ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) макролиды
- 2) пенициллины
- 3) аминогликозиды
- 4) цефалоспорины

РАЗДЕЛ 5. Взаимодействие лекарственных средств при фармакотерапии эндокринных патологий

Данный раздел посвящен взаимодействиям ЛС, применяемых для коррекции некоторых гормональных нарушений. Внимание уделено именно нежелательным и опасным с точки зрения клинициста результатам взаимодействия, что может привести не только к потере эффективности назначенной фармакотерапии, но и к усилению побочных эффектов назначенных ЛС. Следует избегать опасных сочетаний при фармакотерапии эндокринных патологий или при необходимости увеличивать либо снижать дозу средств, вступающих во взаимодействие.

1. Взаимодействия при фармакотерапии сахарного диабета:

- взаимодействия ЛС, применяемых при сахарном диабете;
- карственно-индуцированная гипогликемия и гипергликемия.

2. Взаимодействия ЛС при фармакотерапии щитовидной железы:

- взаимодействия тиреоидных ЛС;
- взаимодействия антитиреоидных ЛС;
- взаимодействия препаратов йода.

3. Межвзаимодействия ЛС при фармакотерапии дефицита стероидных гормонов:

- взаимодействия ЛС эстрогенов;
- взаимодействия ЛС прогестерона;
- взаимодействия ЛС андрогенов;
- взаимодействия ЛС кортикостероидов и минералокортикоидов.

4. Взаимодействия ЛС при фармакотерапии дефицита витамина Д.

5. Взаимодействия ЛС при фармакотерапии ожирения.

6. Взаимодействия ЛС при фармакотерапии нейроэндокринных заболе-

Взаимодействия пероральных сахароснижающих ЛС

При неконтролируемом совместном применении ПССС различных механизмов действия или ПССС и инсулина возникает угроза развития гипогликемии вследствие потенцирования их фармакологического эффекта. Данный феномен может иметь положительную сторону и используется для интенсификации сахароснижающей терапии при неудовлетворительном контроле углеводного обмена.

Фармакологический эффект ПССС усиливают и другие ЛС, за счет разных механизмов способствующие снижению глюкозы крови: иАПФ (каптоприл, эналаприл), БАР, НПВС, салицилаты, фибраты, анаболические стероиды, β -адреноблокаторы, иМАО, СИОЗС (флуоксетин), анорексигенные ЛС, циклофосфамид, хлорамфеникол, резерпин, гуанетидин, дизопирамид, пентоксифиллин, тетрациклины, теofilлин, бромокриптин, пиридоксин и этилметилглицероксипиридина сукцинат, аллопуринол.

Фармакологический эффект ПССС существенно снижают тиазидные и другие диуретики, глюкокортикоиды (при системном, внутрисуставном и наружном применении), аналоги соматостатина (октреотид), глюкагон, средства тиреоидных гормонов, эстрогены, в том числе гормональные контрацептивы, соли лития, нейролептики (фенотиазины), фенитоин, никотиновая кислота в больших дозах, симпато- и адреномиметики, блокаторы медленных кальциевых каналов, диазоксид, изониазид. Данные средства препятствуют развитию сахароснижающего эффекта ЛС.

Группа сенситайзеров

Бигуаниды (метформин)

Антисекреторные средства – блокаторы гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин), триамтерен, амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ванкомицин, цефалексин конкурентно ингибируют транспортные системы в почечных канальцах и замедляют выведение метформина (снижают почечный клиренс). Увеличение концентрации метформина в плазме крови повышает риск гипогликемии и лактацидоза. Опасность развития лактацидоза значительно возрастает при совместном назначении метформина с внутрисосудистыми рентгеноконтрастными средствами. Данный факт требует отмены метформина за несколько дней до проведения любых исследований с внутрисосудистым введением рентгеноконтрастного вещества и в течение двух дней после его проведения.

Глитазоны

Ингибиторы печеночных ферментов (гемфиброзил) тормозят метаболизм тиазолидиндионов, что приводит к увеличению концентрации росиглитазона, тиазолидинона в плазме крови и повышает риск развития дозозависимых побочных реакций.

Индукторы ферментов микросомального окисления в печени, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин, барбитураты, снижают концентрацию глитазонов в плазме крови, что может повлиять на сахароснижающую активность этих ЛС. При этом необходим контроль уровня гликемии, а в ряде случаев требуется увеличение дозы глитазонов.

Глитазоны способствуют задержке натрия в организме, что провоцирует возникновение отеков у пациентов. Совместный прием глитазонов с НПВС и диуретиком, а также с другими средствами, способствующими развитию отеков, значительно увеличивают задержку жидкости в организме.

Стимуляторы секреции инсулина

Производные сульфонилмочевины

Ингибиторы микросомального окисления блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин), НПВС, противотуберкулезные ЛС (изониазид, этионамид), противогрибковые средства из группы азолов (миконазол, флуконазол) замедляют печеночный метаболизм ПСМ и приводят к повышению концентрации ПСМ и риску гипогликемии.

Индукторы микросомального окисления (рифампицин, барбитураты) способствуют снижению концентрации соответствующих ПСМ в плазме крови и уменьшению сахароснижающего эффекта ПСМ.

Сульфаниламиды, салицилы, фибраты и НПВС конкурируют за белки крови ПСМ, что приводит к повышению концентрации эффектов ПСМ.

Данные средства вызывают конкурентное подавление ферментативного расщепления ПСМ в печени и стимулируют секреторную активность β -клеток поджелудочной железы.

Глибенкламид, гликлазид, глимепирид конкурируют с варфарином за цитохромы печени и белки крови, повышают концентрации в плазме крови и активность друг друга.

Метглитиниды

ЛС, ингибирующие цитохромы печени или анион-транспортирующий белок $ABPI$ (гемфиброзил, триметоприм, кларитромицин, противогрибковые

средства из класса азолов, циклоспорин), усиливают и продлевают сахароснижающее действие глинидов.

Рифампицин оказывает фазное воздействие на метаболизм репаглинида в зависимости от длительности применения и последовательности назначения ЛС.

Индукторы микросомального окисления ускоряют метаболизм глинидов и снижают эффективность данных ПССС.

Группа ингибиторов кишечных α -глюкозидаз

Акарбоза снижает биодоступность и эффективность дигоксина и вальпровой кислоты.

Колестирамин и неомицин способствуют усилению сахароснижающего действия акарбозы, а также побочных эффектов, таких как диарея, вздутие. Энтеросорбенты в данном случае применять нецелесообразно, так как они уменьшают эффективность акарбозы. Пищеварительные ферменты (панкреатин) также уменьшают эффективность средства. А с ветрогонными средствами (диметикон и симетикон) акарбоза реакций не дает.

Взаимодействие с алкоголем

Этиловый спирт усиливает гипогликемию, тормозя компенсаторные реакции, что на фоне применения ПССС повышает риск развития гипогликемической комы. Употребление алкоголя при применении метформина увеличивает риск развития лактацидоза. Совместное употребление алкоголя вместе с ПСМ вызывает дисульфирамоподобную реакцию («антабусоподобная», «тетурамоноподобный эффект»).

аГПП-1

В преобладающем большинстве случаев взаимодействие аГПП-1 фармакокинетическое. Средства аГПП-1 замедляют эвакуацию из желудка и тормозят прохождение ЛС по ЖКТ. Изменяется скорость всасывания следующих ЛС: дигоксин, статины, ацетаминофен, этинилэстрадиол, лизиноприл, варфарин, гризеофульвин.

Таблица 5. Лекарственно-индуцированная гипергликемия: примеры фармакологического действия

Фармакологическая группа	Примеры ЛС	Механизм возникновения гипергликемии
ГКС	преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, гидрокортизон, кортизон	– воздействие на клетки гипоталамуса, активация нейропептида Y, увеличение аппетита; – стимуляция дифференцировки преадипоцитов в адипоциты; – рост уровня свободных жирных кислот в плазме, дислипидемия, липотоксичность; – ИР; – замедление метаболизма инсулина в печени; – отрицательный азотистый баланс, – увеличение количества аминокислот для глюконеогенеза; – повышение выработки глюкагона; – снижение утилизации глюкозы в периферических тканях (на фоне инсулинорезистентности); – снижение синтеза инсулина клетками поджелудочной железы (снижение чувствительности к высокому уровню глюкозы плазмы из-за повреждения β-клеток); – снижение активности ГПП-1
Нейролептики	клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, ziprasidon	– блокада серотониновых 5-HT_{2C} гипоталамуса приводит к повышенному аппетиту, подавлению инсулиноподобных эффектов; – блокада центральных рецепторов гистамина;

		– блокада дофаминовых рецепторов D₂ приводит к повышению уровня пролактина, способствует увеличению массы тела за счет снижения чувствительности к инсулину, андрогенам и эстрогенам; – увеличение уровня андрогенов у женщин и снижение уровня андрогенов у мужчин приводит к ИР; – опосредованная ИР из-за влияния на внутриклеточные белки-переносчики глюкозы; – нарушение секреции инсулина из поджелудочной железы; – гиперсимпатикотония; – клозапин и оланзапин повышают уровень фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-2 и лептина, что приводит к развитию ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы
Антикоагулянты	гепарин	ослабляют первую фазу секреции инсулина за счет воздействия на калий-зависимые каналы и ограничения притока кальция в β -клетках
Ингибиторы протеазы ВИЧ	атазанавир, лопинавир, саквинавир, фосампренавир	– ослабляют первую фазу секреции инсулина за счет воздействия на калий-зависимые каналы и ограничения притока кальция в β-клетках; – уменьшают чувствительность к инсулину путем воздействия на GLUT4 транспортеры мембраны мышечных клеток
Ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ	диданозин	– вызывает панкреатит; – снижает секрецию инсулина из-за активации калиевых каналов и торможения деполяризации

Противоатеросклеротические средства	розувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин, никотиновая кислота	– подавляют секрецию инсулина путем снижения чувствительности β-клеток к глюкозе; – повышают ИР в мышцах за счет снижения экспрессии транспортера глюкозы GLUT4; – уменьшает секрецию инсулина β-клетками
Цитостатические ингибиторы кальциневрина	циклоспорин А, сиролимус, такролимус	подавляют рост β -клеток островков поджелудочной железы (кальциневрин), что снижает секрецию инсулина
Ферментативный ЛС (гидролаза)	L-аспарагиназа	– снижает активность аспарагинсинтетазы в β-клетке, замедляет синтез инсулина; – вызывает L-аспарагиназа-ассоциированный панкреатит
Гипотензивное средство – активатор калиевых каналов	дiazоксид	открывает АТФ-зависимый калиевый канал на мембране β -клеток, предотвращая деполяризацию, снижая секрецию инсулина
Бета-адреноблокаторы (кроме высокоэффективных)	пропранолол, метопролол, атенолол	– ухудшают периферический кровоток; – увеличивают массу тела; – нарушают клиренс инсулина; – уменьшают первую фазу секреции инсулина
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (кроме фуросемида)	гидрохлоротиазид, метолазон	– вызывают гипокалиемию, которая способствует усилению транспорта калия через мембрану β-клетки, что ведет к гиперполяризации и нарушению секреции инсулина; – подавляют пролиферацию пероксисом, воздействуя на γ-PPARs-рецепторы, снижают высвобождение инсулина;

		– активируют РААС, ухудшая кровоток в поперечнополосатой мускулатуре, что снижает утилизацию глюкозы и способствует гипергликемии и ИР
Противосудорожные средства	фенитоин	вызывает гиперполяризацию мембраны β -клеток, снижает секрецию инсулина
Антибактериальные средства	пентамидин	имеет цитотоксический эффект на β -клетки, что вначале приводит к гипогликемии, а затем к гипергликемии по мере истощения запасов инсулина и нарушения его синтеза
	фторхинолоны	на 2–3-й день терапии развивается гипогликемия, что связано с действием на рецепторы сульфонилмочевины; затем обратимо подавляют синтез инсулина, что приводит к гипергликемии
Гормоны гипофиза	соматропин	вызывает острый липолиз с повышением концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, ИР
17 α -гидроксипрогестерон	мегестрол	вызывает обратимую гипергликемию из-за ИР
β -адреномиметики	неселективные (изопреналин, орципреналин), селективные (добутамин и сальбутамол, фенотерол, тербуталин)	активируют глюконеогенез и гликогенолиз путем стимуляции протеинкиназы А, которая фосфорилирует рецептор инсулина и снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина, способствуя повышению уровня глюкозы в крови

ИДПП-4. Средства группы глиптинов являются относительно нейтральными в плане взаимодействий с другими ЛС. Однако некоторые представители (саксаглиптин) метаболизируются при участии цитохрома P450, и совместное применение с индукторами этих изоферментов (карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин) приводит к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме крови и увеличению концентрации его основного метаболита, что уменьшает сахароснижающий эффект глиптина. При одновременном применении с ингибиторами изоферментов подсемейства 3А, антиретровирусными ЛС (ритонавир), противогрибковыми ЛС из группы азолов, антибиотиками из группы макролидов (кларитромицин, телитромицин), антидепрессантом нефазодоном саксаглиптин метаболизируется медленнее, что требует снижения дозы лекарственного средства из-за угрозы гипогликемии. Также необходимо контролировать прием оральных контрацептивов, так как стероидные гормоны, входящие в их состав, могут конкурировать за печеночный метаболизм саксаглиптина.

Глифлозины

Такой современный класс ЛС, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, обладает низким потенциалом взаимодействий с другими ЛС. Тем не менее одновременный прием глифлозинов с индукторами ферментов (барбитураты, рифампицин, ритонавир) приводит к снижению эффективности ПССС. Также необходимо помнить о диуретическом свойстве глифлозинов, что может способствовать гипонатриемии и гиповолемии на фоне приема петлевых и тиазидных диуретиков.

Лекарственно-индуцированная гипергликемия

Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. Таким образом, коррекция основного показателя – гипергликемии – является основополагающим фактором фармакотерапии при СД2. Но в связи с многочисленными осложнениями и сопутствующими заболеваниями пациенты вынуждены принимать одновременно с сахароснижающими средствами препараты других

групп. Некоторые из них являются метаболически нейтральными, другие способны вызывать гипо- или гипергликемию либо изменять реакцию больного сахарным диабетом на лечение (таблицы 5 и 6).

Лекарственно-индуцированная гипогликемия

Систематизированная информация о механизмах ЛС, которые могут привести к снижению уровня глюкозы крови при терапии сопутствующих заболеваний и осложнений сахарного диабета 2-го типа, представлена в таблице 6.

Таблица 6. Средства и механизмы, приводящие к снижению уровня глюкозы крови

ЛС	Механизм эффекта		
	панкреатический	печеночный	периферический
β-адреноблокаторы	да	да	да
α-адреноблокаторы	да		
НПВС	да		да
иАПФ			да
Амитриптилин	да	да	
Средства кальция	да		
Пиридоксин		да	
БАР			да
Моксонидин	да		
Мексидол			да
α-липоевая кислота	да		да
Варфарин		да	да
Антигистаминные ЛС	да		
Никотинамид	да		да
Фибраты	да		да
Анаболические стероиды	да	да	да
Аналоги соматостатина	да	да	да

Как видно из таблицы 6, средства влияют на уровень глюкозы крови пациентов с СД2 разнообразными путями, которые могут сочетаться друг с другом.

- Блокирование эффектов катехоламинов на β -рецепторы (метопролол, бисопролол).
- Блокирование эффектов катехоламинов на α -рецепторы (амитриптилин).
- При одновременном применении с гипогликемическими средствами, производными сульфонилмочевины, имеются сообщения об усилении гипогликемического действия фенофибрата. Установлено, что действие дериватов опосредуется через активацию факторов транскрипции генов, известных как рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом- α (PPAR- α). Рецепторы PPAR α , играющие важную роль в регулировании окисления жирных кислот, преимущественно экспрессируются в метаболически активных, энергопотребляющих тканях (печень, сердце, скелетные мышцы и почки). Активируя эти рецепторы – увеличивается синтез и секреция инсулина, увеличивается утилизация глюкозы.
- Вытесняют пероральные сахароснижающие средства из связи с белками, свободная фракция активна (НПВС).
- НПВС и салицилаты в высоких дозах ингибируют синтез простагландина Е (который ингибирует секрецию эндогенного инсулина) и усиливают таким образом базальную секрецию инсулина, повышают чувствительность β -клеток поджелудочной железы к глюкозе.
- Моксонидин: агонизм к имидазолиновым I_1 -рецепторам ведет к увеличению секреции инсулина.
- Димедрол обладает ганглиоблокирующим свойством – угнетает симпатическое влияние на панкреатическую железу (α -адренорецепторы).
- Amitriptyline обладает периферическим адреноблокирующим свойством, а со временем вызывает десенситизацию β -адренорецепторов.
- Варфарин может вытеснять средства сульфонилмочевины из связи с белками плазмы и, таким образом, увеличивать их концентрацию в плазме. Также происходит конкуренция на уровне метаболического пути CYP2C9 в печени, с участием которого происходит метаболическая трансформация обоих ЛС.
- При одновременном применении аллопуринол усиливает действие ПССС, но при длительном применении – вызывает инсулинорезистентность.
- ААПФ и БАР приводят к снижению инсулинорезистентности и улучшению метаболизма глюкозы, что связывают с увеличением образования брадикинина и улучшением микроциркуляции.

- Тиоктовая кислота оказывает инсулиноподобное действие, усиливая инсулиновые эффекты.
- Влияние этанола на метаболизм углеводов обусловлено его ингибирующим действием на глюконеогенез в печени. В связи с этим злоупотребление алкогольными напитками на фоне инсулинотерапии чревато высоким риском развития тяжелых гипогликемий.

Взаимодействия тиреоидных гормонов и антигиперлипидемических ЛС

Взаимодействия с ЛС тиреоидных гормонов

Значительное количество средств могут взаимодействовать с тиреоидными гормонами и влиять на функцию щитовидной железы, изменяя эффективность проводимой фармакотерапии. В данной главе представлены взаимодействия, которые требуют изменить дозу тиреоидных гормонов в большую или меньшую сторону.

Некоторые ЛС нарушают абсорбцию T_4 , усиливают его клиренс и метаболизацию. Это может привести к декомпенсации гипотиреоза, поэтому зачастую требуется повышение дозы ЛС – T_4 .

В свою очередь средства тиреоидных гормонов сами способны влиять на действие других ЛС.

Таблица 7. Влияние ЛС на эффект препаратов тиреоидных гормонов

ЛС	Эффект	Механизм действия
β -адреноблокаторы, рентгеноконтрастные средства (иопановая кислота), амиодарон, ГКС	Уменьшение уровня T_3	Подавление превращения из T_4 в T_3 и изменение связывания T_4 и T_3 с белками плазмы крови
Эстрогены, опиаты, фибраты, 5-фторурацил, перфеназин, тамоксифен, ралоксифен, митотан	Увеличение уровня тироксинсвязывающего глобулина	Уменьшение активности ЛС тиреоидных гормонов из-за увеличения связанной фракции тиреоидных гормонов
Андрогены, ГКС, L-аспарагиназа, гепарин, фуросемид, салицилаты, фенитоин, карбамазепин, НПВС, клофибрат	Уменьшение уровня тироксинсвязывающего глобулина Повышение свободного T_4	Вытеснение T_4 и T_3 из связи с белками плазмы, что приводит к высокой активности свободных тиреоидных гормонов
Барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, сертралин	Уменьшение уровня T_4 и T_3	Усиление печеночного метаболизма T_4 и T_3

Алюминия гидрохлорид, карбонат кальция, сукральфат, железа сульфат, колестирамин, колестипол, средства сои, эйлексалат, ралоксифен	Уменьшение уровня T_4 и T_3	Нарушение всасывания ЛС
Циклофосфамид, рентгеноконтрастные средства	Увеличение уровня T_4	Вытеснение тканевого пула T_4
Дофамин, добутамин, ГКС, октреотид, α -интерферон, бромокриптин, фенитоин	Уменьшение ТТГ	Подавление продукции и секреции ТТГ гипофизом

Таблица 8. Влияние ЛС тиреоидных гормонов на действие других ЛС

ЛС, назначаемые совместно с препаратами тиреоидных гормонов	Результаты взаимодействия
Непрямые антикоагулянты	Левотироксин натрия потенцирует действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина)
ПССС и инсулины	Уменьшают эффективность ПССС и инсулина
Сердечные гликозиды (дигоксин)	Уменьшают эффективность гликозидов
Антидепрессанты	Увеличивают эффективность и токсичность антидепрессантов

Препараты йода

Средства лития обладают ингибирующим действием на высвобождение тиреоидных гормонов, поэтому при совместном назначении требуется увеличение дозы тироксина.

При совместном назначении с йодидом калия таких средств, как калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон), иАПФ, а также различные препараты калиевых солей, может развиваться гиперкалиемия.

Антитиреоидные средства

Антитиреоидные средства – тионамиды – способны вступать в фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия со многими ЛС. Они могут

усиливать действие антикоагулянтов, повышать риск развития побочных эффектов β -адреноблокаторов, сердечных гликозидов, нарушать клиренс теофиллина.

Следует по возможности избегать одновременного назначения антитиреоидных средств с миелотоксичными средствами, способными вызывать агранулоцитоз (НПВС, клозапин, сульфаниламиды, ингибиторы протонной помпы).

Средства лития, β -адреноблокаторы, резерпин, амиодарон, гентамицин повышают эффективность и токсичность тиамазола из-за антитиреоидной активности (требуется снижение дозы антитиреоидных средств).

Взаимодействия препаратов половых гормонов

Эстрогены (эстрадиол, эфиры и конъюгаты натуральных эстрогенов, синтетические эстрогены)

Средства стероидных гормонов взаимодействуют со многими ЛС как на уровне фармакокинетики, так и на уровне фармакодинамики. Самыми распространенными типами взаимодействий являются взаимодействия на уровне печеночного метаболизма с индукторами и ингибиторами микросомального окисления. Индукторы печеночного метаболизма – рифампицин, противосудорожные ЛС (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), бутадиион, фенацетин, транквилизаторы (мепробамат, хлордиазепоксид), кетоназол – активируют микросомальное окисление, ускоряют метаболизм этинилэстрадиола и в результате снижают его терапевтический эффект. Также стероидные гормоны (эстрогены) сами могут служить индукторами микросомального окисления.

Антибактериальные средства широкого спектра действия (ампициллин, тетрациклины, неомицин), ЛС, вызывающие рвоту или диарею, снижают эффективность эстрогенов. Антибиотики подавляют нормальную микрофлору кишечника, в результате нарушается энтерогепатическая циркуляция синтетического эстрогена и снижается эффективность контрацепции. Фолиевая кислота и тиреоидные средства усиливают действие эстрадиола.

Эстрогены повышают эффективность гиполипидемических ЛС за счет NO-зависимого механизма активации липопротеинлипазы. Эстрогены ослабляют эффекты ЛС андрогенов, ПССС (снижают толерантность к глюкозе), диуретиков, гипотензивных ЛС (за счет задержки воды и натрия) и антикоагулянтов. Эстрогены снижают эффективность непрямых антикоагулянтов за счет антагонистического действия на синтез факторов свертывания крови. Эстрогенные средства уменьшают активность транквилизаторов (лоразепама, оксазепамы) за счет ускорения их печеночного метаболизма.

При совместном применении этинилэстрадиол увеличивает $T_{1/2}$ преднизолонa, что усиливает терапевтические и токсические эффекты последнего; в этих случаях требуется коррекция дозы преднизолонa.

При одновременном приеме больших доз алкоголя уровень эстрогенов в крови повышается в три раза. По-видимому, это связано с замедлением метаболизма эстрадиола. Применение больших доз алкоголя на фоне приема эстрогенов не рекомендуется.

Гестагены (прогестерон, метилпрогестерон, левоноргестрел)

Описано взаимодействие гестагенов с аминоглутетимидом. Это ЛС, ингибирующее синтез кортикостероидов в надпочечниках и угнетающее процесс превращения андрогенов в эстрогены в различных органах и тканях. ЛС применяется при раке молочной железы и раке предстательной железы, а также при эндогенном гиперкортицизме. Аминоглутетимид может значительно снижать биодоступную концентрацию МПА, применяемого внутрь и в виде инъекций. Механизм данного взаимодействия не установлен, предполагают, что аминоглутетимид может уменьшать всасывание МПА в кишечнике.

Индукторы печеночного метаболизма, такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, существенно ускоряют печеночный метаболизм и уменьшают терапевтический эффект гестагенов. Фенитоин, рифампицин, гризеофульвин, карбамазепин, рифабутин, фенобарбитал увеличивают концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке, что приводит к снижению свободной фракции гестагенов и, следовательно, еще больше снижает их эффект.

Гестагены стимулируют липопротеиновые липазы, увеличивают запасы жира, повышают уровни базального и индуцированного инсулина, утилизацию глюкозы, накопление в печени гликогена. Данный эффект может привести к гипогликемии на фоне терапии сахарного диабета.

Циклоспорин и ингибиторы микросомального окисления ингибируют метаболизм, увеличивая концентрацию прогестерона в плазме, что приводит к повышенному риску нежелательных взаимодействий.

Прогестерон ослабляет действие ЛС, которые стимулируют гладкие мышцы матки, анаболических стероидов, гонадотропных гормонов передней доли гипофиза.

Андрогены (метилтестостерон, смесь эфиров тестостерона (пропионат, фенилпропионат, капронат, изокапронат))

При одновременном приеме с ЛС, которые являются индукторами микросомальных ферментов печени (барбитураты, рифампицин, карбамазепин, фе-

нилбутазон, фенитоин), возможно уменьшение действия тестостерона. Андрогены повышают эффективность непрямых антикоагулянтов (варфарин, фенилин), что приводит к кровотечениям, поэтому необходимо уменьшение дозы антикоагулянтов. Андрогены уменьшают ИР тканей, особенно мышечной, поэтому повышают эффективность сахароснижающих средств, что без должной коррекции может привести к гипогликемии.

При одновременном применении тестостерона с адренокортикотропным гормоном или ГКС развиваются отеки из-за способности задерживать натрий и воду.

Взаимодействие препаратов ГКС и минералокортикоидов

Средства, потенцирующие эффекты ГКС, увеличивая их концентрацию или длительность периода полувыведения, – ЛС, тормозящие биотрансформацию ГКС в печени (например, эритромицин и кетоконазол) или конкурирующие с ГКС за сывороточный альбумин (салицилаты и другие НПВС, эстрогены), увеличивая их свободную циркулирующую фракцию ГКС, усиливают эффекты гормональных ЛС.

Средства, ослабляющие эффекты глюкокортикоидов, – индукторы микросомальных ферментов печени (производные барбитуровой кислоты, карбамазепин, фенитоин, рифампицин), они снижают эффекты глюкокортикоидов, усиливая их печеночную биотрансформацию.

Под индукцией фермента метаболизма понимают увеличение его количества и активности вследствие воздействия ЛС. Это сопровождается гипертрофией эндоплазматического ретикулума, в котором локализовано большинство метаболизирующих ферментов. Индукции могут подвергаться как ферменты I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P450), так и ферменты II фазы (УДФ-глюкуронилтрансфераза – основной фермент метаболизма гормональных ЛС). ЛС – индукторы ферментов обладают общими признаками: липофильные, являются субстратами ферментов, которые они индуцируют, имеют длительный период полувыведения. Индукция ведет к ускорению метаболизма и к снижению фармакологической активности совместно применяемых с индуктором ЛС.

К основным механизмам индукции относятся:

1. Фенобарбиталовый тип.
2. Рифампицин-дексаметазоновый тип – индукция изоферментов цитохрома P450 семейства 1A1, 3A4, 2B6 (основные семейства метаболизма препаратов гормонов) опосредована взаимодействием молекулы индуктора со специфическими рецепторами, которые относятся к классу белков регуляторов транскрипции.

ции: прегнан-Х-рецептор (PXR), Ah-рецептор, CAR-рецептор. По этому механизму ГКС индуцируют изоферменты цитохрома.

3. Этаноловый тип – этанол индуцирует изофермент цитохрома P450 CYP2E1 на всех этапах – от транскрипции до трансляции. С этим же механизмом связан процесс индукции изофермента цитохрома P450 CYP2E1 при голодании и сахарном диабете, когда образуются кетоновые тела (диабетический кетоацидоз).

Индукция цитохромов печени кетоновыми телами и алкоголем ведет к ускорению метаболизма ЛС – субстратов соответствующих ферментов и, как правило, к снижению их фармакологической активности.

Подсемейство цитохрома P450 CYP2 (этанол-индуцибельный цитохром). Из изоферментов подсемейства наиболее важную роль в печеночном метаболизме ЛС играет изофермент CYP2E1. Общим свойством изоферментов подсемейства CYP2E1 является их способность к индукции под влиянием этанола. Индукторами CYP2E1 являются этанол, изониазид, пирозол, пиридин, кетоновые тела, образующиеся при сахарном диабете и голодании. Ингибитором CYP2E1 являются дисульфирам и ритонавир.

Изофермент CYP3A4 метаболизирует около 60 % ЛС, в том числе блокаторы медленных кальциевых каналов, макролидные антибиотики, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

CYP3A4 катализирует реакцию 6-3-гидроксирования эндогенных стероидов, в том числе тестостерона, прогестерона, кортизола, участвует в биоактивации микотоксина плесени из рода *Aspergillus* афлатоксина В до метаболита, который является мощным канцерогенным соединением, вызывающим гепатоцеллюлярную карциному.

Маркерными субстратами для определения активности CYP3A4 являются элисон, эритромицин, нифедипин, лидокаин, тестостерон, кортизол.

Индукторы и ингибиторы системы цитохромов печени

CYP3A4 является весьма индуцибельным изоферментом. Индукторами CYP3A4 могут быть глюкокортикостероиды, а также лекарственные растения (шербой, расторопша).

ЛС, которые **потенцируют действие глюкокортикоидов**: бронходилататоры (β_2 -агонисты, теофиллин, аминофиллин, м-холиноблокаторы), цитостатики, иммуносупрессоры, НПВС, нортриптилин, кардиотонические ЛС, кардиостимулирующие ЛС. Данный эффект связан с перmissивным свойством ГКС.

ЛС, которые **усиливают токсические эффекты глюкокортикоидов**: салуретики (влияние на обмен электролитов и минералов), сердечные гликозиды (на счет гипокалиемии), препараты золота;

ЛС, которые **ослабляют действие глюкокортикоидов**: антигистаминные средства, препараты ретинола.

Средства, эффекты которых ослабляются при одновременном применении с ГКС: ПССС и инъекционные сахароснижающие средства, антикоагулянты, антигипертензивные ЛС, препараты золота, наркотические средства, вакцины, иммунные диагностические средства (например, аллергены бактерий).

В результате взаимодействия ЛС может развиваться ряд осложнений применения глюкокортикоидов.

Таблица 9. Взаимодействия глюкокортикоидов с некоторыми ЛС

ЛС	Эффект при применении с ГКС
Антациды	уменьшают всасывание ГКС при приеме внутрь
Талидомид	токсический эпидермальный некролиз
Фенитоин, барбитураты, рифампицин, дифенин, карбамазепин, димедрол	увеличивают скорость биотрансформации кортикостероидов за счет повышения активности соответствующих ферментных систем печени, аддисонический криз
Изониазид и эритромицин	замедляют биотрансформацию
Эстрогены	тромбозы
Эстрогены, КОК и антигипертензивные средства	стимулируют продукцию транскортина в печени, в связи с чем снижается клиренс кортикостероидов
Тиазидные диуретики, амфотерицин В, петлевые диуретики, ингибиторы карбоангидразы	опасность развития гипокалиемии
НПВС, фенилбутазон, алкоголь	гастротоксичность, изъязвления, гастрит, артериальная гипертензия
Салицилаты	увеличение почечного клиренса салицилатов
Блокаторы кальциевых каналов, хинидин, эритромицин, индинавир	снижение эффекта ЛС
Сахароснижающие средства, гипотензивные средства, диуретики, празиквантел	снижение эффекта ЛС
Гепарин, альбендазол, калийсберегающие диуретики	повышение эффекта ЛС
Непрямые антикоагулянты	кровотечения
Сердечные гликозиды	аритмии и дигиталисная интоксикация

Соматропин	уменьшение эффективности соматропина
Этиловый спирт	гастротоксичность
Тиазидные диуретики, ацетиоприн, колхицин, хлорохин	миопатии
Слабительные и диуретики	гипокалиемия
Стероидные половые гормоны	гирсутизм, угревая сыпь
Антихолинергические, антигистаминные	мидриаз
Нитриты, ТЦА, суксаметоний	глаукома
Нейролептики, тетракаин, ПСМ	катаракта
Резерпин, изониазид	психопатии

Флудрокортизон

Прогестерон является антагонистом минералокортикоидных рецепторов и снижает эффекты флудрокортизона. Дозу флудрокортизона необходимо увеличивать из-за потерь натрия и воды.

Таблица 10. Взаимодействие флудрокортизона с другими группами ЛС

ЛС	Эффект
ГКС	повышение эффективности и токсичности
Анаболические стероиды, андрогены	снижают эффективность, увеличивают гепатотоксичность, периферические отеки, акне, обостряют сердечно-сосудистые заболевания
Сердечные гликозиды, петлевые и тиазидные диуретики, амфотерицин В	гипокалиемия
Соли натрия	отеки и гипертензия
Салицилаты и другие НПВС	увеличение гастротоксичности
Противосудорожные (барбитураты, карбамазепин), рифампицин	усиливают печеночный метаболизм и уменьшают эффект кортикостероидов
Эфедрин	ускорение метаболизма флудрокортизона
КОК	замедляют метаболизм и усиливают эффекты флудрокортизона
Антигистаминные	ослабляют действие
НССС	ослабление сахароснижающего эффекта
Калийсберегающие диуретики, слабительные средства	ослабляют действие
Суксаметоний	продлонгация нервно-мышечной блокады за счет гипокальциемии

Взаимодействия ЛС с препаратами кальция и витамина D

Препараты кальция

Принимая во внимание свойства, особенности фармакокинетики и механизма действия ЛС кальция, при их назначении необходимо учитывать возможность фармакологических взаимодействий с ЛС других групп. Так, в связи с не большим, но все-таки существующим риском развития гиперкальциемии у больных, принимающих средства сердечных гликозидов, может увеличиваться возможность появления сердечных аритмий. В таких случаях необходим четкий контроль уровня кальция в крови. Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой, поэтому следует учитывать риск развития гиперкальциемии при одновременном их назначении с препаратами кальция.

Препараты кальция нельзя принимать совместно с карбонатами, салицилатами, сульфатами, поскольку эти соединения образуют нерастворимые или трудно растворимые соли кальция.

Антисекреторные средства, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, тормозящие желудочную секрецию, снижают полноту всасывания кальция.

Средства кальция снижают терапевтические эффекты блокаторов кальциевых каналов (верапамила) и адrenoблокаторов (атенолола).

Средства активных метаболитов витамина D

Под термином «активные метаболиты витамина D» подразумевают те формы витамина D, которые образуются в ряде последовательных метаболических превращений в печени, а затем в почках из части поступившего в кровь витамина D. С действием именно этих веществ связаны все эффекты витамина D. Кальцитриол ($1,25(OH)_2D_3$) – самый активный метаболит витамина D, приравняемый по функциям и силе своего действия к гормонам. Он синтезируется из кальцидиола ($25(OH)D_3$), гидроксилируется в почках. Альфакальцидол ($1\alpha-(OH)D_3$) является предшественником кальцитриола, трансформируется в кальцитриол в печени.

На фоне приема ЛС витамина D у больных, получающих сердечные гликозиды и тиазидные диуретики, увеличивается риск возникновения аритмий.

Индукторы печеночных ферментов (противосудорожные средства из группы барбитуратов) ослабляют действие ЛС витамина D, поэтому может возникать необходимость увеличения их дозировки. Ингибиторы цитохромов печени, наоборот, приводят к повышению активных форм в плазме крови и передозировке витамином D.

Всасывание ЛС витамина D снижается при одновременном применении с минеральными маслами (вазелиновое масло), а также холестирамином, холестиполом, сукральфатом, антацидами.

При одновременном применении ЛС витамина D и магнийсодержащих антацидов или слабительных средств повышается риск развития гипермагниемии.

Например, при местном применении кальципотриол (синтетический аналог наиболее активного метаболита природного витамина D₃ для местного применения) нельзя использовать вместе со средствами для местного применения, содержащими салициловую кислоту.

Ретинол, токоферол, аскорбиновая кислота, тиамин, пантотеновая кислота, рибофлавин ослабляют токсическое действие эргокальциферола.

Взаимодействия ЛС, применяемых в фармакотерапии ожирения (орлистат, сибутрамин, лираглутид)

ЛС, применяемые для лечения ожирения, направлены на снижение потребления пищи через центральные и периферические механизмы, а также на изменение моторики и всасывания в ЖКТ, что в последующем повлияет на всасывание и экскрецию других ЛС.

При одновременном применении сибутрамина и ЛС с серотонинергической активностью повышается риск развития серотонинового синдрома (ажитация, диарея, лихорадка, потливость, аритмия, судороги). При приеме сибутрамина нежелательно одновременное назначение ЛС, увеличивающих интервал QT: антигистаминных ЛС блокаторов H₁-рецепторов (астемизол, терфенадин); антиаритмических ЛС (амиодарон, мексилетин, пропафенон, соталол, хинидин, флекаинид); прокинетиков ЖКТ (итоприд, цизаприд); пимозиды, сертиндола и ТЦА. Средства, вызывающие гипокалиемию и гипомагниемию (мощные диуретики, слабительные средства, ГКС), при совместном использовании с сибутрамином вызывают аритмии (аритмии с увеличением интервала QT). Незначительный, но тем не менее психостимулирующий эффект сибутрамина может потенцировать стимулирующий эффект антидепрессантов, что приведет к бессоннице, возбуждению и другим психическим расстройствам.

аГПП-1 обладают ингибирующим эффектом на моторику и опорожнение желудка, поэтому лираглутид может оказывать влияние на всасывание ЛС, применяемых внутрь, особенно важен данный факт для ЛС с узким терапевтическим индексом (варфарин, хинидин). Основные клинически важные взаимодействия ЛС, применяемых для лечения ожирения, представлены в таблице 11.

Таблица 11. Клинически значимые взаимодействия ЛС, снижающих массу тела

ЛС 1	ЛС 2	Эффект взаимодействия
Орлистат	циклоспорин	одновременное применение противопоказано из-за уменьшения всасывания циклоспорина
	варфарин	снижение протромбина, склонность к кровотечениям
	акарбоза	усиление желудочно-кишечных расстройств
	жирорастворимые витамины (А, D, E, К)	снижение абсорбции жирорастворимых витаминов
	правастатин	увеличивается биодоступность и гиполипидемический эффект правастатина
	ПССС и инсулины	улучшение метаболизма и снижение дозы антидиабетических средств
	амиодарон	уменьшение уровня и эффективности амиодарона в плазме крови
	оральные контрацептивы	снижение биодоступности пероральных контрацептивов
Сибутрамин	иМАО, кетоконазол, итоприд, астемизол, макролиды, циклоспорин	аритмии (увеличение интервала QT)
	индукторы микросомального окисления (рифампицин, макролиды, фенитоин, карбамазепин, барбитураты, дексаметазон)	снижение эффектов сибутрамина из-за ускоренного метаболизма ЛС
	прессорные (гипертензивные) средства	тахикардия, гипертензия
	иМАО, в том числе ингибиторы Р450 (кетоконазол, эритромицин)	повышение в плазме крови концентрации сибутрамина, что приводит к интоксикации ЛС
Лираглутид	пероральные антикоагулянты	склонность к кровотечениям

Взаимодействия ЛС, применяемых в фармакотерапии нейроэндокринных патологий

Агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, каберголин)

Существует целый ряд ЛС, ослабляющих действие агонистов дофаминовых рецепторов. Нейролептики (бутирофеноны, фенотиазины) и противорвотные (домперидон, метоклопрамид) блокируют D₂-рецепторы в ЦНС и ХТЗ. Одновременное назначение бромокриптина с гипотензивными средствами может приводить к более выраженному снижению артериального давления, так как они способствуют более быстрому распаду дофамина, уменьшая запасы дофамина в ЦНС.

Бромокриптин является одновременно и субстратом, и ингибитором системы цитохрома P450, поэтому одновременное применение бромокриптина с ингибиторами микросомального окисления – итраконазолом, вориконазолом, флуконазолом, кларитромицином, эритромицином, индинавиром, нелфинавиром, грейпфрутовым соком – может привести к повышению концентрации бромокриптина в плазме крови, необходимо уменьшение дозы средства.

Ингибиторы моноаминоксидазы, фуразолидон, прокарбазин, селегилин, доксапин, метилдопа повышают концентрацию дофаминомиметиков в плазме крови и способствуют развитию побочных реакций.

При одновременном назначении леводопы необходимо уменьшать дозу ЛС из-за синергидного воздействия на дофаминергическую систему. Дофаминомиметики снижают эффективность оральных контрацептивов из-за влияния на уровень гонадотропинов, что приводит к восстановлению фертильности и провоцирует овуляцию.

Одновременное применение октреотида (аналога соматостатина) и бромокриптина у пациентов с акромегалией сопровождается увеличением концентрации бромокриптина в плазме крови и количества нежелательных реакций.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении дофаминомиметиков и ЛС с узким терапевтическим индексом (например, амиодарон, минипрамин, тербинафин) ввиду возможного удлинения интервала QT.

Одновременное применение бромокриптина с метилэргометрином (алкалоидами спорыньи) и противомигренозными средствами (триптанами) может увеличить стимулирующее действие на рецепторы дофамина и развитие нежелательных дофаминергических эффектов, таких как головная боль, тошнота и рвота.

Одновременный прием этилового спирта с бромокриптином приводит к развитию дисульфирамоподобных реакций.

Аналоги соматостатина (лап्रेотид, октреотид)

Средства данной группы подавляют секрецию гормона роста, как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. ЛС подавляют также секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина. Поэтому необходима коррекция сахароснижающих средств ввиду риска гипер- или гипогликемии. Октреотид подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинном, поэтому может потребоваться коррекция доз тиреостатических ЛС.

Совместный прием октреотида с β -адреноблокаторами вызывает существенное урежение частоты сердечных сокращений, что требует снижения дозы β -адреноблокаторов, а также блокаторов кальциевых каналов.

Ввиду замедления моторики ЖКТ при воздействии аналогов соматостатина возможно изменение уровня всасывания ЛС в кишечнике, например, октреотид уменьшает всасывание циклоспорина и циметидина.

Подавление гормона роста соматостатинами приводит к замедлению метаболизма ЛС, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450. Поэтому ЛС, имеющие узкий терапевтический диапазон доз (хинидин), следует назначать с осторожностью.

Аналоги антидиуретического гормона (десмопрессин, терлипрессин)

Алкоголь, гепарин, тетрациклин, литий способствуют уменьшению антидиуретического (терапевтического) эффекта ввиду фармакодинамического антагонизма с десмопрессином.

Ганглиоблокаторы повышают чувствительность сосудов к прессорным эффектам десмопрессина и вызывают их спазмирование. Десмопрессин усиливает действие прессорных средств (допамина, норэпинефрина, фенилэфрина, эпинефрина).

Средства, которые обладают способностью увеличивать высвобождение антидиуретического гормона (карбамазепин, клофибрат, СИОЗС, хлорпромазин, наркотические анальгетики, НПВС, ТЦА, флудрокортизон, хлорпропамид) приводят к увеличению антидиуретического эффекта десмопрессина.

Лоперамид, замедляя эвакуацию и моторику ЖКТ, приводит к увеличению всасывания десмопрессина. Прием десмопрессина с диметиконом может привести к уменьшению абсорбции десмопрессина.

При одновременном применении терлипрессина с окситоцином и метилэргометрином происходит усиление сокращения гладкой мускулатуры матки и сосудов.

Терлипрессин усиливает гипотензивный эффект β -адреноблокаторов, а при одновременном применении с другими средствами, урежающими частоту сердечных сокращений, повышается риск развития выраженной брадикардии.

Адренокортикотропный гормон и тетракозактид

Наиболее частый нежелательный результат взаимодействий со средствами адренокортикотропного гормона и тетракозактида — это гипокалиемия, приводящая к аритмиям. Гипокалиемическое действие хлорталидона, гидрохлортиазида, дигоксина усиливается при одновременном применении с кортикотропином. Пациентам во время комбинированной терапии следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Кортикотропин при сочетанном применении с амфотерицином В увеличивает риск развития гипокалиемии или усиливает ее, что может привести к развитию аритмий. При необходимости одновременного применения данных ЛС следует проводить мониторинг электролитного состава крови и ЭКГ.

Кортикотропин при совместном применении с гликозидами ландыша и строфантина К увеличивает риск гликозидной интоксикации. На фоне приема кортикотропина усиливаются побочные эффекты таких ЛС, как андрогены и анаболические стероиды (отеки), НПВС (желудочно-кишечные кровотечения и язвы), миорелаксанты (продолгация действия и остановка дыхания), цитостатики (вторичная инфекция при применении меркаптопурина), антикоагулянты (кровотечения).

Ингибиторы цитохромов печени (азолы) ослабляют эффективность средства кортикотропина как стимулятора синтеза глюкокортикостероидов.

По некоторым данным применение пиридоксина с кортикотропином может вызывать анемию и нейропатию. Тетракозактид усугубляет гипокалиемию и увеличивает риск аритмий типа «пируэт» при применении с такими ЛС, как амиодарон, сульпирид, тиаприд, амисульприд, тиазидные и петлевые диуретики.

Тетракозактид усугубляет задержку жидкости и способствует снижению эффективности антигипертензивных средств группы блокаторов кальциевых каналов (амлодипин), иАПФ (периндоприл), β -блокаторов (бетаксолол), калийсберегающих диуретиков.

Как адренокортикотропный гормон, так и тетракозактид являются контринсулярными гормонами и снижают эффективность ПССС и инъекционных антидиабетических средств (инсулины, аГПП-1).

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ 5

Выберите один правильный ответ

1. КАКОВ РЕЗУЛЬТАТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕВОТИРОКСИНА НАТРИЯ С НЕПРЯмыми АНТИКОАГУЛЯНТАМИ:

- 1) левотироксин натрия потенцирует действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина)
- 2) не взаимодействует
- 3) препятствует всасыванию
- 4) обостряет тромбоз

2. РЕЗУЛЬТАТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА С ЦИМЕТИДИНОМ:

- 1) циметидин конкурентно ингибирует секрецию метформина в канальцах почек, поэтому почечный клиренс метформина при совместном приеме циметидина замедляется. При этом усиливается гипогликемическое действие метформина
- 2) циметидин улучшает выведение метформина и ослабляет эффекты метформина
- 3) не взаимодействует
- 4) приводит к идиосинкразии

3. ТИОНАМИДЫ ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ, КЛОЗАПИНОМ, СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ:

- 1) вызывают агранулоцитоз
- 2) замедляют всасывание друг друга
- 3) вступают в окислительно-восстановительные реакции
- 4) ускоряют метаболизм глюкокортикостероидов

4. ПРИ СОВМЕСТНОМ НАЗНАЧЕНИИ ВЫСОКИХ ДОЗ ЙОДИДА КАЛИЯ И ПРЕПАРАТОВ ЛИТИЯ:

- 1) вероятность развития гипотиреоза увеличивается, так как препараты лития обладают ингибирующим действием на высвобождение тиреоидных гормонов
- 2) замедляется ритм сердца ввиду развития гиперкалиемии
- 3) развивается гипертиреоз
- 4) не взаимодействуют

5. СРЕДСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ГИПОГЛИКЕМИЮ НА ФОНЕ
САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ:

- 1) аналоги соматостатина, аллопуринол, салицилаты
- 2) аспарагиназа, дорзоламид
- 3) сальбутамол, преднизолон
- 4) рифампицин, эстрогены

6. СРЕДСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЮ И СНИЖЕНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ:

- 1) глюкокортикостероиды, нейролептики
- 2) иАПФ, препараты лития
- 3) препараты кальция
- 4) пиридоксин

7. СОВМЕСТНЫЙ ПРИЕМ ОКТРЕОТИДА С В-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ
ВЫЗЫВАЕТ:

- 1) существенное снижение частоты сердечных сокращений
- 2) существенное учащение частоты сердечных сокращений
- 3) не взаимодействуют
- 4) вступают в окислительно-восстановительные реакции

8. КАКИЕ ЛС ВЫЗЫВАЮТ УВЕЛИЧЕНИЕ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО
ЭФФЕКТА ПРИ ПРИЕМЕ ДЕСМОПРЕССИНА:

- 1) карбамазепин, клофибрат, селективные ингибиторы серотонина, хлорпромазин, наркотические анальгетики, ламотриджин
- 2) антациды, алкоголь
- 3) антикоагулянты прямого и непрямого действия
- 4) циметидин и диметикон

9. СРЕДСТВА КАКИХ ГРУПП СПОСОБНЫ ОСЛАБЛЯТЬ ДЕЙСТВИЕ ЛС
ВИТАМИНОВ ГРУППЫ D:

- 1) противосудорожные средства – производные барбитуровой кислоты
- 2) тиазидные диуретики
- 3) сердечные гликозиды
- 4) препараты кальция

10. ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛС ВИТАМИНА D И МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ АНТАЦИДОВ ИЛИ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПОВЫШАЕТСЯ РИСК РАЗВИТИЯ:

- 1) гипермагниемии
- 2) гипогликемии
- 3) гипергликемии
- 4) гипофосфатемии

11. КАКИЕ СРЕДСТВА СПОСОБНЫ УСИЛИВАТЬ ДЕЙСТВИЕ ЭСТРАДИОЛА:

- 1) фолиевая кислота и тиреоидные средства
- 2) рифампицин и противосудорожные средства
- 3) хлордиазепоксид и кетоназол
- 4) средства андрогенов и гестагенов

РАЗДЕЛ 6. Взаимодействие обезболивающих лекарственных средств

Болевой синдром – спутник большинства заболеваний. Применение анальгетиков для симптоматической терапии, как правило, накладывается на использование других ЛС, поэтому вопросы, касающиеся взаимодействий анальгетических средств со средствами разных групп, имеют значение в клинической практике.

Опиоиды (наркотические анальгетики)

Наркотические анальгетики иногда комбинируют с некоторыми другими ЛС с целью усиления их обезболивающего действия. Чаще всего используют комбинации наркотический анальгетик + нейролептик (так называемая нейролептанальгезия, например, дроперидол + фентанил) и наркотический анальгетик + анксиолитик (атаралгезия, например, фентанил + диазепам). Кроме этого, опиоиды для усиления эффекта можно сочетать с трициклическими антидепрессантами (например, тримеперидин + амитриптилин). Возможно совместное использование наркотических и ненаркотических анальгетиков (например, трамадол + парацетамол). Эффективность опиоидов может быть блокирована введением антагонистов (налуксон). Антагонисты ослабляют все эффекты наркотических анальгетиков, в том числе угнетающее влияние на дыхательный центр, а также обезболивающее действие.

Фармацевтические взаимодействия в этой группе характерны для морфина, грамадола, буторфаноло (таблица 12).

Таблица 12. Фармацевтические взаимодействия опиоидов

ЛС	Фармацевтическое взаимодействие
Морфин	морфина гидрохлорид несовместим с окислителями (происходит образование более токсичного дезоксиморфина), щелочами и веществами, обладающими щелочной реакцией (вследствие выпадения основания морфина в осадок), танином и дубильными веществами (образуется осадок – танат морфина), бромидами и йодидами; несовместимо применение морфина с аминафиллином и натриевыми солями барбитуратов и фенитоина. Также морфин несовместим с ацикловиром натрия, доксорубицином, флуороурацилом, фуросемидом, гепарином натрия, прометазина гидрохлоридом и тетрациклинами
Грамадол	фармацевтически несовместим с растворами диклофенака, индометацина, фенилбутазона, диазепам, флунитразепам, нитроглицерина
Буторфанол	буторфанол фармацевтически несовместим с диазепамом и барбитуратами

Фармакокинетические взаимодействия опиоидов с другими средствами, как правило, происходят на уровне микросомального окисления в печени. Метаболизм опиоидов может проходить в две фазы: фаза I включает β -окисление с преимущественным участием некоторых изоферментов цитохрома P450 (например, CYP2D6, 3A4/A5). Фаза II – конъюгирование опиоидов (глюкуронирование) с участием фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT). Морфин, бупренорфин, дигидроморфин, гидроморфон, оксиморфон, а также антагонисты опиоидных рецепторов (налоксон и налтрексон), в организме человека метаболизируются лишь только по пути глюкуронизации, минуя фазу окисления, минимизируя тем самым возможность фармакокинетических взаимодействий. Однако некоторые средства являются ингибиторами глюкуронизации (ингибируют изофермент UGT2B7), и комбинация с ними (таблица 12) может привести к повышенной чувствительности к вышеперечисленным опиоидам и реализации нежелательных побочных реакций. Морфин конкурентно ингибирует печеночный метаболизм зидовудина и снижает его клиренс (повышается риск их обоюдной интоксикации). Кодеин (3-метилморфин) под воздействием CYP2D6 переходит в морфин, который активнее кодеина по анальгетическому действию в 7–10 раз. Анальгетическая активность кодеина во многом связана с его конверсией в морфин (в среднем лишь 5 % кодеина деметилируется), поэтому ингибирование CYP2D6 ведет к снижению анальгетического действия кодеина (таблица 12). В отличие от других изоферментов цитохрома P450 индукторы CYP2D6 неизвестны, однако активность данного изофермента усиливается при беременности.

Ингибирование изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP2D6), вовлеченных в биотрансформацию трамадола, может оказывать влияние на концентрацию трамадола и его активных метаболитов в плазме крови, но до настоящего времени клинически значимых взаимодействий описано не было. Известно, что эффективность трамадола зависит от генетических особенностей активности фермента CYP2D6, который приводит к образованию метаболита трамадола (О-дезметилтрамадол), который имеет сродство к μ -рецепторам в 300–400 раз выше, чем сам трамадол. Фентанил активно метаболизируется посредством цитохрома P450 CYP3A4 в печени. Поскольку процесс метаболизма задействует только незначительную часть активности фермента, то даже при заболеваниях печени, как правило, коррекции дозы фентанила не требуется. В то же время применять этот опиоид следует осторожно у людей с низкой функцией P450 CYP3A4 или при параллельном использовании ингибиторов этого фермента, так как это может привести к непредсказуемой аккумуляции фентанила в крови и

тканях. С другой стороны, индукторы этого фермента ускоряют метаболизм фентанила, приводя к понижению его уровня и эффективности (таблица 13).

Таблица 13. Ингибиторы и индукторы печеночных ферментов

Ферменты	Ингибиторы	Индукторы
CYP2D6	бергамот, грейпфрутовый сок, ондансетрон, каптоприл, карведилол, тамоксифен, тамсулозин, метопролол, нифедипин, amitриптилин, амиодарон, цеlexоксиб, метоклопрамид, пароксетин, сертралин, тиклопидин, венлафаксин, флуоксетин и др.	—
CYP3A4	грейпфрутовый сок, кетоконазол, флувоксамин, эритромицин и др.	кафестол нефильтрованного кофе, карбамазепин, СИОЗС, ТЦА
UGT2B7	тамоксифен, диклофенак, налоксон, карбамазепин, ТЦА и бензодиазепины	—

Опиоиды имеют большой спектр фармакодинамических взаимодействий.

Наиболее характерные фармакодинамические взаимодействия с наркотическими анальгетиками указаны в таблице 14.

Таблица 14. Основные фармакодинамические взаимодействия опиоидов с другими ЛС

ЛС	Результат фармакодинамического взаимодействия
Средства с угнетающим действием на ЦНС (снотворные, седативные, местноанестезирующие, средства для общей анестезии и анксиолитики)	усиление действия
Этанол, средства с угнетающим действием на ЦНС	усиление депримирующего эффекта, усиление угнетения дыхания
Миорелаксанты	угнетение дыхания
Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин). Влияние возможно и при одновременной,	влияют на нежелательные и терапевтические эффекты агонистов: на фоне применения высоких доз агонистов снижают угнетение дыхания, а на фоне применения низких доз агонистов опиоидных рецепторов – усиливают; ускоряют появление симптомов «синдрома отмены» при прекра-

и при предшествующей терапии	щении приема агонистов на фоне лекарственной зависимости, при внезапной их отмене частично снижают выраженность этих симптомов
Барбитураты	при систематическом сочетанном приеме есть вероятность уменьшения выраженности анальгезирующего действия наркотических анальгетиков, развитие перекрестной толерантности
β -адреноблокаторы	возможно усиление угнетающего действия на центральную нервную систему
Хлорпромазин	усиливает миотический, седативный и анальгезирующий эффекты опиоидов
Производные фенотиазина, барбитураты, гипотензивные средства	совместно с опиоидами увеличивают гипотензивный эффект
Холинолитики, антидиарейные ЛС (лоперамид)	повышают риск возникновения запора вплоть до кишечной непроходимости, задержки мочи и угнетения центральной нервной системы
Антагонисты опиоидных рецепторов (налуксон и налтрексон)	снижают эффект опиоидных анальгетиков, а также вызванные ими угнетение дыхания и центральной нервной системы; могут потребоваться большие дозы для нивелирования эффектов буторфанолола, налбуфина и пентазоцина. Кроме этого, ускоряют появление симптомов «синдрома отмены» на фоне наркотической зависимости
Метоклопрамид	опиоиды снижают противорвотное действие метоклопрамида

Трамадол является слабым агонистом опиоидных рецепторов, более слабым, чем кодеин, не уступая ему в анальгетической активности, которая в большей степени обусловлена ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и в меньшей степени норадреналина. Описаны многочисленные случаи, в которых у пациентов, принимавших СИОЗС или селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), развивался серотониновый синдром при сочетанном приеме трамадола. Также зафиксированы случаи сочетанного приема трамадола с циталопрамом, флуоксетином, пароксетином, нефазодоном, сертралином и венлафаксином. Имеются также данные, которые позволяют предполагать взаимодействие миртазапина с трамадолом, однако такое взаимодействие требует доказательств. Необходимо также отметить, что у меперидина и фентанила также описаны серотонинэргические эффекты, и сочетание их с ингибиторами обратного нейронального захвата так-

же увеличивает риск серотонинового синдрома. Считается, что морфин не обладает серотонинергическим действием, поэтому он более безопасен в сочетании с серотонинергическими средствами.

Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства относятся к числу наиболее используемых ЛС, многие из них официально продаются без рецепта и используются пациентами без назначения врача. Это ведет к особой опасности наложения приема НПВС на фармакотерапию другими средствами и нежелательным реакциям, порой очень серьезным. Анализ терапии поможет врачу предотвратить опасное сочетание ЛС или вовремя выявить причину начинающегося осложнения.

Кеторолак нельзя смешивать в одном шприце с морфина сульфатом, меперидина гидрохлоридом, прометазина гидрохлоридом или гидроксизина гидрохлоридом (кеторолак осаждается из раствора). Кроме этого, кеторолак фармацевтически несовместим с раствором трамадола, литийсодержащими ЛС.

Метаболизм НПВС протекает в основном в печени путем глюкуронирования. Ряд ЛС (диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен, пироксикам, целекоксиб) предварительно гидроксилируются при участии цитохрома 450 (преимущественно изоферментов семейства CYP2C9), поэтому ингибиторы и индукторы этого фермента могут влиять на фармакокинетические параметры НПВС. К ингибиторам CYP2C9 относятся амиодарон, флюконазол, вориконазол, зафирлукаст, ко-тримоксазол, метронидазол, флувоксамин, флувастатин и др., к индукторам – карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) и др. Весьма чувствителен к индукторам микросомального окисления парацетамол. Индукторы ферментов микросомального окисления в печени (барбитураты, дифенин, карбамазепин, рифампицин, фенитоин, этанол, флумецинол, фенилбутазон и трициклические антидепрессанты) повышают риск гепатотоксического действия этого средства при применении высоких доз, что связано с аккумуляцией токсичного метаболита парацетамола N-ацетил-p-бензохинонимина (NAPQI). В образовании NAPQI могут принимать участие цитохромы 2E1, 1A2, 3A4 и 2A6.

Многие НПВС сами ингибируют систему микросомального окисления в печени. Так, требуется усиление контроля уровня глюкозы крови при сочетанном применении НПВС с производными сульфонилмочевины, натеглинидом из-за опасности гипогликемии, что связано с ингибированием CYP2C9, CYP3A4. Пробеницид снижает почечную экскрецию НПВС. С другой стороны, НПВС за

счет уменьшения почечного кровотока могут снижать экскрецию некоторых ЛС с мочой. Так, они угнетают почечную экскрецию метотрексата, что может привести к увеличению его токсичности, особенно при использовании высоких доз этого средства.

Антациды снижают абсорбцию салицилатов из желудочно-кишечного тракта. Метамизол натрия повышает активность ПССС, непрямых антикоагулянтов, ГКС, вытесняя их из связи с белками крови. Основные варианты фармакодинамического взаимодействия НПВС с другими средствами показаны в таблице 15.

Таблица 15. Фармакодинамические взаимодействия НПВС с другими группами ЛС

ЛС	Результат взаимодействия	Рекомендация
β-адреноблокаторы	снижение антигипертензивного эффекта	контролировать АД, не назначать индометацин
Диуретики (тиазидные и петлевые)	снижение натрийуретического и антигипертензивного эффектов диуретиков	контролировать АД, может потребоваться коррекция дозы диуретиков
иАПФ	снижение антигипертензивного эффекта, повышение риска нефротоксичности и гиперкалиемии	использовать другие классы гипотензивных средств, при применении контролировать АД, функцию почек, уровень калия
Калийсберегающие диуретики	снижение функции почек	контролировать функцию почек, уровень калия
Непрямые антикоагулянты	повышение риска кровотечения из ЖКТ	динамическое наблюдение
Фторхинолоны	повышение риска судорог	контролировать побочные эффекты
Другие НПВС (включая малые дозы аспирина и селективные ингибиторы ЦОГ-2)	повышение риска кровотечения из ЖКТ	то же
Периферические вазодилататоры	снижение гипотензивного эффекта	увеличить дозу гипотензивных ЛС, контролировать АД

Необходимо также отметить, что комбинация НПВС с антисекреторными средствами (ингибиторами протонной помпы, блокаторами H_2 -рецепторов) ведет к снижению гастротоксичности и риска кровотечений из нижних отделов ЖКТ, что часто используется в клинике.

ЛС других фармакологических групп, используемых при болевом синдроме

Противосудорожные средства

Карбамазепин

Карбамазепин усиливает активность микросомальных ферментов печени и может снижать эффективность ЛС, метаболизирующихся в печени. Одновременное назначение карбамазепина с ингибиторами СYP3A4 может привести к повышению его концентрации в плазме крови. Совместное применение с индукторами СYP3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и снижению его концентрации в плазме крови. Повышают концентрацию карбамазепина в плазме: верапамил, дилтиазем, фелодипин, декстропропоксифен, виллоксазин, флуоксетин, флувоксамин, циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); макролиды (эритромицин, джозамицин, кларитромицин, тролеандомицин); азолы (итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, изониазид, пропоксифен, грейпфрутовый сок, ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ. Необходимо отметить, что отмена индукторов метаболизма карбамазепина может снижать скорость его биотрансформации и приводить к повышению концентрации этого средства. Концентрацию карбамазепина снижают ингибиторы СYP3A4 — фенobarбитал, фенитоин, примидон, метсуksимид, фенсуksимид, теофиллин, рифампицин, цисплатин, доксорубин; возможно, клоназепам, вальпромид, вальпроевая кислота, окскарбазепин и растительные средства, содержащие зверобой продырявленный. Имеются сообщения о возможности вытеснения вальпроевой кислотой и примидоном карбамазепина из связи с белками плазмы и повышения концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепина-10,11-эпоксида). Изотретиноин изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида (необходим мониторинг концентрации карбамазепина в плазме).

Сам карбамазепин является сильным индуктором СYP3A4. Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме (уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты) и потребовать коррекции доз следующих ЛС: клобазама, клоназепама, этосуksимида, примидона, вальпроевой кислоты, алпрозолама, глюко-

счет уменьшения почечного кровотока могут снижать экскрецию некоторых ЛС с мочой. Так, они угнетают почечную экскрецию метотрексата, что может привести к увеличению его токсичности, особенно при использовании высоких доз этого средства.

Антациды снижают абсорбцию салицилатов из желудочно-кишечного тракта. Метамизол натрия повышает активность ПССС, непрямых антикоагулянтов, ГКС, вытесняя их из связи с белками крови. Основные варианты фармакодинамического взаимодействия НПВС с другими средствами показаны в таблице 15.

Таблица 15. Фармакодинамические взаимодействия НПВС с другими группами ЛС

ЛС	Результат взаимодействия	Рекомендация
β-адреноблокаторы	снижение антигипертензивного эффекта	контролировать АД, не назначать индометацин
Диуретики (тиазидные и петлевые)	снижение натрийуретического и антигипертензивного эффектов диуретиков	контролировать АД, может потребоваться коррекция дозы диуретиков
иАПФ	снижение антигипертензивного эффекта, повышение риска нефротоксичности и гиперкалиемии	использовать другие классы гипотензивных средств, при применении контролировать АД, функцию почек, уровень калия
Калийсберегающие диуретики	снижение функции почек	контролировать функцию почек, уровень калия
Непрямые антикоагулянты	повышение риска кровотечения из ЖКТ	динамическое наблюдение
Фторхинолоны	повышение риска судорог	контролировать побочные эффекты
Другие НПВС (включая малые дозы аспирина и селективные ингибиторы ЦОГ-2)	повышение риска кровотечения из ЖКТ	то же
Периферические вазодилататоры	снижение гипотензивного эффекта	увеличить дозу гипотензивных ЛС, контролировать АД

Необходимо также отметить, что комбинация НПВС с антисекреторными средствами (ингибиторами протонной помпы, блокаторами H_2 -рецепторов) ведет к снижению гастротоксичности и риска кровотечений из нижних отделов ЖКТ, что часто используется в клинике.

ЛС других фармакологических групп, используемых при болевом синдроме

Противосудорожные средства

Карбамазепин

Карбамазепин усиливает активность микросомальных ферментов печени и может снижать эффективность ЛС, метаболизирующихся в печени. Одновременное назначение карбамазепина с ингибиторами СYP3A4 может привести к повышению его концентрации в плазме крови. Совместное применение с индукторами СYP3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина и снижению его концентрации в плазме крови. Повышают концентрацию карбамазепина в плазме: верапамил, дилтиазем, фелодипин, декстропропоксифен, виллоксазин, флуоксетин, флувоксамин, циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); макролиды (эритромицин, джозамицин, кларитромицин, тролеандомицин); азолы (итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, изониазид, пропоксифен, грейпфрутовый сок, ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ. Необходимо отметить, что отмена индукторов метаболизма карбамазепина может снижать скорость его биотрансформации и приводить к повышению концентрации этого средства. Концентрацию карбамазепина снижают ингибиторы СYP3A4 – фенobarбитал, фенитоин, примидон, метсуksимид, фенсуksимид, теофиллин, рифампицин, цисплатин, доксорубин; возможно, клоназепам, вальпроамид, вальпроевая кислота, окскарбазепин и растительные средства, содержащие зверобой продырявленный. Имеются сообщения о возможности вытеснения вальпроевой кислотой и примидоном карбамазепина из связи с белками плазмы и повышения концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепина-10,11-эпоксида). Изотретиноин изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида (необходим мониторинг концентрации карбамазепина в плазме).

Сам карбамазепин является сильным индуктором СYP3A4. Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме (уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты) и потребовать коррекции доз следующих ЛС: клобазама, клоназепама, этосуksимида, примидона, вальпроевой кислоты, алпрозолама, глюко-

кортикостероидов (преднизолона, дексаметазона), циклоспорина, доксициклина, галоперидола, метадона, пероральных ЛС, содержащих эстрогены и/или прогестерон (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), теофиллина, пероральных антикоагулянтов (варфарина, фенпрокумона, дикумарола), ламотриджина, топирамата, трициклических антидепрессантов (имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, кломипрамина), клозапина, фелбамата, тиагабина, окскарбазепина, ингибиторов протеаз, применяемых при терапии ВИЧ-инфекции (индинавира, ритонавира, саквинавира), блокаторов кальциевых каналов (группа дигидропиридонов, например, фелодипин), итраконазола, левотироксина, мидазолама, оланзапина, празиквантела, рисперидона, трамадола, зипрасидона. Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина уровень фенитоина в плазме крови может как повышаться, так и снижаться, а уровень мефенитоина – повышаться (в редких случаях). Карбамазепин при совместном применении с парацетамолом повышает риск его токсического влияния на печень и снижает терапевтическую эффективность (ускорение метаболизма парацетамола). Одновременное назначение карбамазепина с фенотиразином, пимозидом, тиоксантенами, молиндонем, галоперидолом, мапротилином, клозапином и трициклическими антидепрессантами приводит к усилению угнетающего действия на ЦНС и ослаблению противосудорожного эффекта карбамазепина. Одновременное назначение с диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями. Карбамазепин снижает эффекты недеполяризующих миорелаксантов (панкурония), снижает переносимость этанола. Карбамазепин ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, гормонов щитовидной железы, гормональных контрацептивных ЛС, фолиевой кислоты, празиквантела, средств для общей анестезии (энфлурана, галотана, фторотана) с повышением риска гепатоксичных эффектов; усиливает нефротоксичность метоксифлурана и гепатотоксичность изониазида.

Прегабалин

Поскольку прегабалин в основном выводится почками в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов почками выводится менее 2 % дозы), не ингибирует метаболизм других ЛС *in vitro* и не связывается с белками плазмы крови, он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие. Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом.

У пациентов, принимавших прегабалин и средства, угнетающие ЦНС, отмечались случаи нарушения дыхания и комы. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама и нарушения когнитивной и двигательной функций, вызванные оксикодоном.

Повторное пероральное применение прегабалина с оксикодоном, лоразепамом или этанолом не оказывало клинически значимого влияния на дыхание. Сообщалось о случаях отрицательного влияния прегабалина на функцию ЖКТ (в т. ч. развитие кишечной непроходимости, паралитического илеуса, запора) при одновременном применении с ЛС, вызывающими запор (такими как наркотические анальгетики).

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты

Среди всех антидепрессантов болеутоляющий эффект ТЦА наиболее доказан. Амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, дезипрамин, нортриптилин могут быть использованы для купирования болевого синдрома при болевой форме диабетической полиневропатии, постгерпетической невралгии, атипичной лицевой боли, фибромиалгии, болей в нижней части спины и центральной нейропатической боли. ТЦА отличаются плохой переносимостью и имеют большое количество лекарственных взаимодействий. Эти факторы ограничивают широкое применение ТЦА в терапии болевого синдрома.

Лекарственные взаимодействия ТЦА

Наиболее часто применяемый антидепрессант из группы СИОЗС флуоксетин (а также флувоксамин) значительно увеличивает продолжительность элиминации и повышает уровень ТЦА в плазме крови. Токсические метаболиты ацетаминофена, образующиеся в печени, могут задерживать элиминацию ТЦА, что особенно стоит учитывать при назначении данных ЛС пожилым пациентам (у пожилых людей элиминация ЛС происходит медленнее).

Карбамазепин, индуцируя систему микросомального окисления в печени, ускоряет метаболизм ТЦА, снижая концентрацию антидепрессанта в плазме крови. Кроме этого, уровни ТЦА снижают курение и барбитураты, а повышают дисульфирам, циметидин, эстрогены. ТЦА увеличивают уровень морфина в плазме и его период полужизни.

Ингибиторы моноаминоксидазы совместно с ТЦА повышают уровни серотонина в периферических тканях, плазме крови и ЦНС, что повышает опасность возникновения серотонинового синдрома. Симпатомиметики с ТЦА могут спровоцировать гипертензию и гиперпирексию, спирт этиловый и другие ЛС – депрессанты ЦНС – дополнительную седацию. ТЦА вызывают удлинение интер-

вала QT на ЭКГ и при совместном применении с другими кардиотоксичными ЛС (таблица 16) могут спровоцировать опасные для жизни аритмии.

Таблица 16. Кардиотоксичные ЛС, удлиняющие интервал QT

Фармакологическая группа	МНН
Антиаритмические ЛС	аденозин, амиодарон, флекаинид, хинидин, соталол
Противосудорожные ЛС	фелбамат, фенитоин
Антидепрессанты	амитриптилин, имипрамин, циталопрам, доксепин, пароксетин, сертралин
Антигистаминные ЛС	астемизол, дифенгидрамин, лоратадин, терфенадин
Антигипертензивные ЛС	индапамид, мибефрадил, гидрохлортиазид, нифедипин
Противомикробные ЛС	макролиды, фторхинолоны
Противоопухолевые ЛС	триоксид мышьяка, тамоксифен
Антипсихотические ЛС	хлорпромазин, клозапин, дроперидол, галоперидол, рисперидон
ЛС, действующие на ЖКТ	цизаприд, доласетрон, октреотид

Лекарственные средства, имеющие М-холиноблокирующее действие, усиливают антихолинергические эффекты ТЦА (сухость во рту, нарушение аккомодации, задержка мочи, тахикардия).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Дулоксетин, флуоксетин, пароксетин, сертралин обычно менее эффективны, чем ТЦА при лечении болевых синдромов, но лучше переносятся пациентами.

Лекарственные взаимодействия СИОЗС

ЛС группы СИОЗС ингибируют ряд ферментов системы микросомального окисления печени, что приводит к клиническим последствиям. Так, флувоксамин значительно ингибирует ферменты 1A2 и 2C19, флуоксетин – 2D6. Например, флувоксамин тормозит метаболизм карбамазепина (за счет ингибирования 2C19) и теофиллина, амитриптилина, имипрамина, тримипрамина, лоперамида, мапротилина (за счет ингибирования 1A2). Из-за ингибирования 1A2 флувоксамин снижает интенсивность плазменного клиренса дулоксетина на 75 %. Флуоксетин увеличивает

концентрацию имипрамина или дезипрамина в плазме крови в 2–10 раз (эффект может сохраняться в течение трех недель после отмены флуоксетина). Ряд СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, дулоксетин) могут повысить активность варфарина и вызвать подъем МНО, что связано также с ингибированием метаболизма перорального антикоагулянта через систему микросомального окисления в печени.

Сочетание СИОЗС с иМАО может привести к развитию серотонинового синдрома. Также серотониновый синдром может быть следствием сочетания СИОЗС с некоторыми опиоидами (фентанилом, тримеперидином и трамадолом (см. выше)), фуразолидоном, прокарбазином и триптофаном. Сочетанный прием СИОЗС с бензодиазепинами, фенобарбиталом, антипсихотическими средствами, антигистаминными ЛС и этанолом не рекомендуется, так как это может привести к значительному усилению угнетающего действия СИОЗС на ЦНС, а также повышение вероятности развития судорог. При одновременном применении СИОЗС с галоперидолом, флуфеназином, мапротилином, метоклопрамидом, перфеназином, перициазинном, пимозидом, рисперидоном, сульпиридом, трифлуоперазином описаны случаи развития экстрапирамидных симптомов и дистонии.

Лекарственные средства других фармакологических групп, применяемых для устранения болевого синдрома

Нефопам

Нефопам – неопиоидный анальгетик центрального действия. Предполагается, что нефопам влияет на дофаминергические, норадренергические и серотонергические системы головного мозга. Данные исследований *in vivo* показывают снижение освобождения глутамата и активацию рецепторов N-метил-D-аспартата на постсинаптическом уровне. Нефопам не оказывает противовоспалительного или жаропонижающего действия, не угнетает дыхание и не влияет на перистальтику кишечника. Однако не рекомендуется одновременное применение нефопам с наркотическими лекарственными средствами (анальгетики, противокашлевые ЛС и ЛС для заместительной терапии зависимости), нейролептиками, барбитуратами, бензодиазепинами, анксиолитиками небензодиазепинового ряда (мепробамат), снотворными препаратами, антидепрессантами (амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тримипрамин), седативными блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов, антигипертензивными препаратами центрального действия, баклофеном и другими седативными средствами, так как это может усилить угнетение ЦНС и привести к снижению внимательности. Этанолсодержащие ЛС усиливают седативный эффект препарата. Фармакокинетические взаимодействия нефопам не описаны.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ 6

Выберите один правильный ответ

1. КАКИЕ СРЕДСТВА УВЕЛИЧИВАЮТ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА:
 - 1) индукторы микросомального окисления в печени
 - 2) ингибиторы микросомального окисления в печени
 - 3) средства, снижающие экскрецию парацетамола
 - 4) антисекреторные средства
2. СЕРОТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ МОЖЕТ БЫТЬ СЛЕДСТВИЕМ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО НЕЙРОНАЛЬНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ (СЕРОТОНИНА, НОРАДРЕНАЛИНА) С:
 - 1) парацетамолом
 - 2) диклофенаком
 - 3) трамадолом
 - 4) карбамазепином
3. НПВС СНИЖАЕТ ОСНОВНУЮ АКТИВНОСТЬ:
 - 1) антисекреторных средств
 - 2) опиоидов
 - 3) анксиолитиков
 - 4) диуретиков
4. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ:
 - 1) этанол является ингибитором микросомального окисления
 - 2) этанол является индуктором микросомального окисления
 - 3) этанол не влияет на микросомальное окисление
 - 4) направление действия этанола на микросомальное окисление зависит от дозы
5. ПРИ СИСТЕМАТИЧЕСКОМ СОЧЕТАННОМ ПРИЕМЕ БАРБИТУРАТЫ:
 - 1) не влияют на анальгезирующую активность опиоидов
 - 2) уменьшают анальгезирующую активность опиоидов
 - 3) усиливают анальгезирующую активность опиоидов
 - 4) в малых дозах увеличивают, в больших дозах – уменьшают анальгезирующую активность опиоидов

6. ИНГИБИТОРЫ CYP2D6:

- 1) снижают анальгезирующий эффект кодеина
- 2) повышают анальгезирующий эффект кодеина
- 3) не влияют на анальгезирующий эффект кодеина
- 4) их влияние на анальгезирующий эффект кодеина зависит от дозы: низкие дозы – стимулируют, высокие – снижают

7. ОТМЕТЬТЕ ВЛИЯНИЕ КАРБАМАЗЕПИНА НА CYP3A4:

- 1) является его индуктором
- 2) является его ингибитором
- 3) является его индуктором и одновременно субстратом
- 4) является его ингибитором и одновременно субстратом

8. НПВС:

- 1) усиливают гипотензивное действие антигипертензивных средств
- 2) снижают гипотензивное действие антигипертензивных средств
- 3) не влияют на гипотензивное действие антигипертензивных средств
- 4) их влияние на гипотензивное действие антигипертензивных средств зависит от дозы: низкие дозы – усиливают, высокие – снижают

9. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ:

- 1) прегабалин активно вступает в фармакокинетические взаимодействия
- 2) прегабалин практически не вступает в фармакокинетические взаимодействия
- 3) прегабалин ингибирует микросомальное окисление в печени
- 4) прегабалин вытесняет другие средства из связи с белками плазмы крови

10. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ:

- 1) опиоиды усиливают противорвотное действие метоклопрамида и снижают эффект антидиарейных средств
- 2) опиоиды снижают противорвотное действие метоклопрамида и снижают эффект антидиарейных средств
- 3) опиоиды снижают противорвотное действие метоклопрамида и усиливают эффект антидиарейных средств
- 4) опиоиды усиливают противорвотное действие метоклопрамида и усиливают эффект антидиарейных средств

**11. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТА ИЗ ГРУППЫ СИОЗС
С ВАРФАРИНОМ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ:**

- 1) к усилению действия варфарина и снижению МНО
- 2) к усилению действия варфарина и повышению МНО
- 3) к снижению действия варфарина и повышению МНО
- 4) к снижению действия варфарина и снижению МНО

**12. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТА ИЗ ГРУПП ТЦА ИЛИ СИОЗС
С ИНГИБИТОРОМ МАО МОЖЕТ ПРИВЕСТИ:**

- 1) к обмороку
- 2) к зависимости
- 3) к серотониновому синдрому
- 4) к сухости во рту

РАЗДЕЛ 7. Взаимодействие лекарственных средств, применяемых в ревматологии

Наиболее часто в ревматологии используются НПВС. Также не менее значимыми являются противоподагрические средства (аллопуринол), симптоматические ЛС медленного действия (хондропротекторы), иммуносупрессоры (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид).

Диклофенак

Фармакокинетика. Диклофенак всасывается полностью после растворения кишечнорастворимых оболочек (концентрация напрямую зависит от дозы средства). Прием пищи несколько замедляет всасывание, но не уменьшает конечную достигаемую концентрацию вещества.

С особой осторожностью необходимо назначать диклофенак в комбинации с ЛС, усиливающими риск желудочно-кишечных кровотечений (глюкокортикостероиды, антиагреганты, антикоагулянты, СИОЗС, кортикотропин, абциксимаб, бисфосфонаты, колхицин, этанол).

Диклофенак может повышать концентрацию лития в плазме крови. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации лития в крови при одновременном применении литийсодержащих ЛС с диклофенаком в виде раствора для парентерального введения и пероральных форм.

Изменяя активность простагландинов в почках, диклофенак может усиливать нефротоксичность препаратов золота. При одновременном применении с препаратами золота доза диклофенака должна быть ниже, чем у пациентов, не применяющих золотосодержащие ЛС.

ЛС, вызывающие фотосенсибилизацию, повышают сенсибилизирующее действие диклофенака к УФ-облучению.

При одновременном применении с β -адреноблокаторами диклофенак может снижать их гипотензивное действие. Поэтому у пациентов, особенно пожилого возраста, при одновременном назначении диклофенака и β -адреноблокаторов следует регулярно измерять АД, контролировать функцию почек и степень гидратации. В то же время не отмечено ослабление антигипертензивного эффекта комбинации метопролол + фелодипин, метопролола при одновременном применении с диклофенаком.

Не следует назначать диклофенак вместе с другими НПВС ввиду отсутствия данных о повышении эффективности при совместном применении, а также из-за потенциального увеличения нежелательных явлений.

В клинических исследованиях установлено, что при совместном применении диклофенака и гипогликемических ЛС для приема внутрь диклофенак не

влияет на эффективность последних. Однако известны отдельные сообщения о развитии как гипогликемических, так и гипергликемических состояний на фоне применения диклофенака, требующих изменения дозы гипогликемических ЛС. У пациентов, получающих одновременное лечение гипогликемическими ЛС и диклофенаком, следует регулярно проводить измерение концентрации глюкозы крови (акарбоза, глимепирид, глипизид, средства инсулина, метформин, миглитол, пиоглитазон, репаглинид, росиглитазон).

При одновременном применении диклофенака и антибактериальных ЛС из группы хинолонов увеличивается риск возбуждения ЦНС и развития судорог. Ряд цефалоспоринов (цефамандол, цефоперазон, цефотетан) увеличивают частоту развития гипопротромбинемии и, как следствие, риск кровотечений. Диклофенак повышает содержание свободной фракции бензатина бензилпенициллина в крови вследствие конкуренции за связывание с белками плазмы.

Следует соблюдать осторожность при совместном назначении диклофенака и сильных ингибиторов CYP2C9 из-за возможного увеличения концентрации диклофенака в сыворотке крови и усиления системного действия, вызванного ингибированием метаболизма диклофенака (вориконазол, сульфинпиразон, флуконазол, клопидогрел, лефлуномид).

Одновременное применение диклофенака со средствами зверобоя продырявленного повышает риск развития кровотечений в ЖКТ.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию в плазме диклофенака, тем самым повышая его эффективность и токсичность.

При одновременном применении с ингибиторами АПФ диклофенак может снижать их гипотензивное действие. Поэтому у пациентов, особенно пожилого возраста, при одновременном назначении диклофенака и ингибиторов АПФ следует регулярно измерять АД, контролировать функцию почек и степень гидратации (вследствие повышения риска нефротоксичности). Диклофенак и иАПФ оказывают аддитивный эффект в отношении повышения содержания калия в плазме крови, что может привести к обратимому ухудшению функции почек, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

При одновременном применении с диуретиками диклофенак может снижать их диуретический, натрийуретический и гипотензивный эффекты. Поэтому у пациентов, особенно пожилого возраста, при одновременном назначении диклофенака и диуретиков следует регулярно измерять АД, контролировать функцию почек (ингибирует синтез почечных ПГ, ухудшает кровоснабжение почек, способствует задержке воды и натрия) и степень гидратации (вследствие повышения риска нефротоксичности). Одновременное применение диклофенака и

калийсберегающих диуретиков может приводить к повышению концентрации калия в сыворотке крови (в случае такого сочетания ЛС данный показатель следует часто контролировать).

При одновременном применении с диклофенаком вальпроевая кислота увеличивает частоту развития гипопротромбинемии.

При одновременном применении фенитоина и диклофенака необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови из-за возможного усиления его системного воздействия.

Диклофенак может повышать концентрацию дигоксина в плазме крови. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации дигоксина в крови при одновременном применении дигоксина с диклофенаком в виде раствора для в/м введения и таблеток.

Рифампицин (в составе комбинации изониазид + пиразинамид + рифампицин) снижает активность диклофенака.

На фоне лефлуномида, ингибирующего изофермент CYP2C9, замедляется биотрансформация диклофенака и увеличивается (в 1,5 раза) его концентрация в крови, однако изменений в их действии не выявлено. Клиническая значимость фармакокинетических изменений неизвестна. Если пациент уже применяет диклофенак, его можно продолжать применять после начала лечения лефлуномидом. Следует соблюдать осторожность при назначении диклофенака менее чем за 24 ч до или после применения метотрексата, так как в таких случаях может повышаться концентрация метотрексата в крови и усиливаться его токсическое действие, иногда даже с летальным исходом.

Диклофенак усиливает анальгезирующий эффект и повышает риск угнетения дыхания и вероятность развития других побочных явлений наркотических анальгетиков.

Одновременное применение диклофенака и парацетамола повышает риск развития нефротоксических эффектов диклофенака.

Диклофенак не изменяет свободную фракцию тамсулозина, входящего в состав комбинации солифенацин + тамсулозин, тамсулозин + финастерид, в плазме человека *in vitro*. Диклофенак может увеличивать скорость выведения тамсулозина.

При одновременном применении циклоспорина с диклофенаком, который может усиливать нефротоксическое действие циклоспорина, необходим тщательный контроль функции почек (в частности, концентрации креатинина в плазме крови). Изменяя активность простагландинов в почках, диклофенак может усиливать нефротоксичность циклоспорина. Комбинация может значительно увеличивать биодоступность диклофенака, с возможным развитием обрати-

мого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака, вероятнее всего, связано с замедлением его метаболизма при первом прохождении через печень. При выраженном нарушении функции почек следует уменьшить дозу диклофенака или сменить схему терапии.

Раствор кломипрамина, трамадола для инъекций фармацевтически несовместим с инъекционными растворами диклофенака.

Лефлуномид

Лефлуномид принадлежит к классу базисных противоревматических ЛС и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами.

У больных РА не было обнаружено никакого фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10–20 мг/сут.) и метотрексатом (10–25 мг/нед.). Однако у некоторых (пять из тридцати) пациентов с РА при одновременном приеме лефлуномида (10–20 мг/сут.) и метотрексата (10–25 мг/нед.) наблюдалось 2–3-кратное повышение активности печеночных ферментов в крови, а у других пяти пациентов наблюдалось более чем втрое повышение активности печеночных ферментов в крови. Во всех случаях эти явления исчезали, у одних – при продолжении приема обоих ЛС, а у других – после прекращения приема лефлуномида.

Больным, принимающим лефлуномид, рекомендуется не назначать колестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрации активного метаболита лефлуномида в плазме крови.

Если пациент уже принимает НПВС и/или кортикостероиды, их можно продолжать принимать после начала лечения лефлуномидом.

Ферменты, участвующие в метаболизме лефлуномида и его метаболитов, точно не известны. Исследование *in vivo* его взаимодействия с циметидином (неспецифическим ингибитором цитохрома P450) показало отсутствие существенного взаимодействия.

С особой осторожностью следует давать лефлуномид вместе с фенитоином и толбутамидом, так как нельзя исключить возможности их взаимодействия с лефлуномидом на уровне метаболизма, хотя клинические данные по такому взаимодействию отсутствуют. Сообщалось об увеличении протромбинового времени при одновременном применении лефлуномида и варфарина.

В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомаларийными средствами, используемыми в ревматологии (например, хлорохин и гидроксихлорохин), препаратами золота (паренте-

рально или перорально), D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными ЛС.

Неизвестен риск, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной токсичности (например, гепато- или гематотоксичности), комбинации данного средства с другими базисными средствами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или последующее использование потенциально миелотоксичных агентов может быть связано с большей степенью риска гематологических воздействий. Иммунодепрессанты повышают риск развития инфекций, а также злокачественных, особенно лимфопролиферативных, заболеваний.

Сульфасалазин

Фармакологическое действие – противовоспалительное, антибактериальное, бактериостатическое.

Сульфасалазин усиливает эффект антикоагулянтов, противосудорожных и пероральных гипогликемических ЛС, а также риск развития побочных явлений при назначении цитостатиков, иммунодепрессантов, гепато- и нефротоксичных средств. Уменьшает абсорбцию фолиевой кислоты и дигоксина.

Аллопуринол

Средство, нарушающее синтез мочевой кислоты. Является структурным аналогом гипоксантина. Ингибирует фермент ксантиноксидазу, который участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту.

При одновременном применении аллопуринол усиливает действие кумариновых антикоагулянтов, аденина арабинозида, а также гипогликемических ЛС (особенно при нарушениях функции почек).

Урикозурические средства и салицилаты в высоких дозах снижают активность аллопуринола.

При одновременном применении аллопуринола и цитостатиков чаще проявляется миелотоксическое действие, чем при раздельном применении.

При одновременном применении аллопуринола и азатиоприна или меркаптопурина наблюдается кумуляция последних в организме, так как в связи с ингибированием аллопуринолом активности ксантиноксидазы, необходимой для биотрансформации ЛС, замедляется их метаболизм и элиминация.

Метотрексат

Фармакологическое действие – противоопухолевое, цитостатическое, иммунодепрессивное.

Усиленному и пролонгированному действию метотрексата, приводящему к интоксикации, способствует одновременное применение НПВС, барбитуратов, сульфаниламидов, кортикостероидов, тетрациклинов, триметоприма, хлорамфеникола, парааминобензойной и парааминогиппуровой кислот, пробенецида. Фолиевая кислота и ее производные снижают эффективность. Метотрексат усиливает действие непрямых антикоагулянтов (производные кумарина или индандиона) и повышает риск кровотечений. Средства группы пенициллина снижают почечный клиренс метотрексата. При одновременном применении метотрексата и аспарагиназы возможно блокирование действия метотрексата. Неомидин (для приема внутрь) может снижать всасывание метотрексата (для приема внутрь). Средства, вызывающие патологические изменения крови, усиливают лейкопению и/или тромбоцитопению, если эти средства оказывают такое же, как и метотрексат, действие в отношении функции костного мозга. Другие средства, вызывающие угнетение функции костного мозга, или лучевая терапия потенцируют эффект и аддитивно угнетают функцию костного мозга. Возможен синергический цитотоксический эффект с цитарабином при одновременном использовании. При одновременном применении метотрексата (интратекально) с ацикловиром (парентерально) возможны неврологические нарушения.

Глюкозамин

Фармакологическое действие — обезболивающее, противовоспалительное, хондропротективное.

Глюкозамин увеличивает абсорбцию тетрациклинов, уменьшает — полусинтетических пенициллинов, хлорамфеникола.

Усиливает эффект кумариновых антикоагулянтов.

При совместном применении с НПВС усиливает противовоспалительный и обезболивающий эффекты последних.

Хондроитина сульфат

Хондроитин нормализует обмен веществ в гиалиновой ткани, стимулирует регенерационные (восстановительные) процессы в суставном хряще, оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действия, замедляет прогрессирование остеоартроза и остеохондроза.

Хондроитина сульфат с осторожностью следует назначать одновременно с антикоагулянтами прямого действия. Возможно также усиление действия непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов и фибринолитиков.

Наиболее значимые и распространенные взаимодействия ЛС, используемых в ревматологии, приведены в таблице 17.

Таблица 17. Сводная таблица наиболее значимых и распространенных взаимодействий ЛС, используемых в ревматологии

ЛС	НПВС	М	Л	С	АК, ДА	АГТС	ГГ	НТ	ГТ
НПВС	—	+/-		+	—	+/-	+/-	—	—
Метотрексат (М)	+/-		+	—	+/-	+	+	—	—
Лефлуномид (Л)	+	+		—	—	+	+	—	—
Аллопуринол	+	+	+	+	—	+	—	—	+
Глюкозамин	+	+	+	+	—	+	+	+	+
Хондроитин	+	+	+	+	—	+	+	+	+
Сульфасалазин (С)	+	—	—		-АК	+	+/-	—	—

Примечание: «+» — возможное сочетание, «+/-» — нежелательное, но возможное сочетание, «-» — нежелательное сочетание, АК — антикоагулянты, ДА — дезагреганты, АГТС — антигипертензивные средства, ГГ — гипогликемические средства, НТ — нефротоксичные средства, ГТ — гепатотоксичные средства.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ 7

Выберите один правильный ответ

1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ПРИ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЕ ВВЕДЕНИЯ:
 - 1) диклофенак + трамадол
 - 2) метотрексат + мелоксикам
 - 3) хондроитин + кетопрофен
 - 4) глюкозамин + вода для инъекций
2. СРЕДСТВА ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО НЕЖЕЛАТЕЛЬНО СОЧЕТАТЬ С НПВС, ПОТОМУ ЧТО:
 - 1) увеличивается риск кровотечений ЖКТ
 - 2) удлиняется интервал PQ
 - 3) увеличивается нефротоксичность
 - 4) вызывают бронхообструктивный синдром
3. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ СЛЕДУЕТ НАЗНАЧАТЬ СРЕДСТВА ХОНДРОИТИНА ОДНОВРЕМЕННО С:
 - 1) все верно
 - 2) антикоагулянтами
 - 3) антиагрегантами
 - 4) фибринолитиками
4. СРЕДСТВА ГЛЮКОЗАМИНА УВЕЛИЧИВАЮТ АБСОРБЦИЮ:
 - 1) тетрациклинов
 - 2) пенициллинов
 - 3) хлорамфеникола
 - 4) карбапинемов
5. УСИЛЕННОМУ И ПРОЛОНГИРОВАННОМУ ДЕЙСТВИЮ МЕТОТРЕКСАТА, ПРИВОДЯЩЕМУ К ИНТОКСИКАЦИИ, СПОСОБСТВУЕТ ОДНОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ:
 - 1) все верно
 - 2) НПВС
 - 3) сульфаниламидов
 - 4) тетрациклинов

6. ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СНИЖАЮТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ:

- 1) метотрексата
- 2) дротаверина
- 3) глюкозамина
- 4) плаквенила

7. УМЕНЬШАЕТ АБСОРБЦИЮ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ДИГОКСИНА:

- 1) сульфасалазин
- 2) аскорбиновая кислота
- 3) диклофенак
- 4) хондроитин

8. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НЕТ СВЕДЕНИЙ ОТНОСИТЕЛЬНО СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕФЛУНОМИДА С:

- 1) Д-пенициламином
- 2) метотрексатом
- 3) этинилэстрадиолом
- 4) варфарином

9. ОДНОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИКЛОФЕНАКА И ПАРАЦЕТАМОЛА ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ:

- 1) диклофенака
- 2) парацетамола
- 3) обоих ЛС
- 4) ни одного из ЛС

10. ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ПРИМЕНЕНИИ ДИКЛОФЕНАКА И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛС ИЗ ГРУППЫ ХИНОЛОНА УВЕЛИЧИВАЕТСЯ:

- 1) риск возбуждения ЦНС и развития судорог
- 2) риск развития гипогликемии
- 3) риск развития кровотечений
- 4) риск развития гипофибриногенемии

РАЗДЕЛ 8. Взаимодействие лекарственных средств, применяемых при коронавирусной инфекции

Этиотропная и патогенетическая фармакотерапия новой коронавирусной инфекции (nCoV-19) у больных с сопутствующей патологией требует особого внимания, так как могут проявляться нежелательные последствия взаимодействия лекарственных средств. Создается и систематически обновляется список ЛС, которые запрещено или нежелательно использовать с этиотропной терапией COVID-19 в связи с развитием побочных эффектов, вплоть до летальных исходов. Лекарственные средства, которые запрещено или нежелательно принимать с этиотропной терапией COVID-19, можно найти на официальном сайте <https://www.covid19-druginteractions.org/>. Итогом нежелательного взаимодействия может стать либо усиление побочных эффектов одного или нескольких ЛС, либо снижение эффективности одного или нескольких ЛС, что представляет особую угрозу при быстро развивающемся заболевании.

Наиболее часто возникают взаимодействия препаратов этиотропной фармакотерапии и антитромботических средств, что может привести как к снижению, так и к повышению эффективности противосвертывающих средств.

На данный момент известны и описаны результаты взаимодействия таких ЛС, применяемых при фармакотерапии коронавирусной инфекции, как фавипиравир, гидроксихлорохин, тоцилизумаб, сарилумаб, барицитиниб, дексаметазон, азитромицин (таблица 18). Так, наибольшим потенциалом взаимодействий обладает азитромицин, который повышает экспозицию варфарина и нефракционированных гепаринов, дабигатрана, ривароксабана, что приводит к кровотечениям. Гидроксихлорохин подобным образом взаимодействует с дабигатраном.

Особое внимание стоит уделять применению комбинации лопинавир + ритонавир, которая также может привести к увеличению токсичности применяемого дигоксина, доксазозина, элпренона, изосорбида, ивабрадина и ранолозина (с удлинением интервала QT) и теразозина, ЛС для лечения эректильной дисфункции (тадалафил, силденафил), гиполипидемических ЛС (аторвастатин, ловастатин, розувастатин, симвастатин).

Такое противоподагрическое средство, как аллопуринол, не взаимодействует с комбинацией лопинавир + ритонавир, но его применение требует тщательного контроля при назначении препаратов интерферона и фавипиравира.

Характеристика составлена в соответствии с методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ, а также систематически обновляемыми данными Ливерпульского университета (онлайн-ресурс <https://www.covid19-druginteractions.org/home>).

Таблица 18. Сводная характеристика взаимодействия ЛС, применяемых при коронавирусной инфекции

Фармакологическая группа ЛС	ЛС, применяемые при COVID-19	Результат
Анксиолитики, снотворные и седативные ЛС	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир	лопинавир + ритонавир при применении совместно с производными бензодиазепинов приводят к увеличению токсичности последних (особенно мидазолама и триазолама); азитромицин, как и другие ЛС, применяемые против COVID-19, при совместном применении с гидроксизином может вызвать удлинение интервала QT
Антиаритмические ЛС (амиодарон, флекаинид, дизопирамид, хинидин, пропафенон)	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир	удлинение интервала QT при применении
Антибактериальные ЛС	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир	удлинение интервала QT при применении с макролидами (klarитромицин, эритромицин), фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин), снижение эффективности противокоронавирусных ЛС при применении с рифампицином, гематотоксичность при совместном применении линезолида и препаратов интерферона
Антидепрессанты	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир вызывают удлинение интервала QT при применении с

		ТЦА и тетрациклическими антидепрессантами (мапротилин), СИОЗС и СИОЗСН, препаратами лития
Антитромботические ЛС (апиксабан, клопидогрель, дабигатран, ривароксабан, тикагрелор, варфарин и другие антагонисты витамина К)	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир	при совместном применении комбинации лопинавир + ритонавир с антагонистами витамина К и пролекарствами (клопидогрель) эффективность антитромботической терапии снижается, а при применении с тикагрелором, ривароксабаном, апиксабаном – возрастает. При применении азитромицина с новыми оральными антикоагулянтами (ксабаны и гатраны) увеличивается риск кровотечений
β-адреноблокаторы	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир	удлинение интервала QT
Блокаторы кальциевых каналов	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир	удлинение интервала QT и общей токсичности, особенно никардипина
Бронходилататоры	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, фавипиравир	при совместном применении производных ксантина и фавипиравира усиливается токсичность последнего, при применении формотерола с азитромицином, хлорохином/гидроксихлорохином, лопинавиром + ритонавиром может наблюдаться удлинение интервала QT, токсичность салметерола значительно возрастает

		при применении комбинации лопинавир + ритонавир
Диуретики (петлевые)	азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир	удлинение интервала QT
ЛС, действующие на РААС (валсартан, алискирен)	лопинавир + ритонавир	увеличение токсичности валсартана
Миорелаксанты (рокуроний)	азитромицин, лопинавир + ритонавир, хлорохин/гидроксихлорохин	увеличение эффективности миорелаксанта
Наркозные ЛС	азитромицин, лопинавир + ритонавир, хлорохин/гидроксихлорохин	удлинение интервала QT при применении с кетаминном, пропофолом и севофлураном
Нейролептики (амисульприд, сульприд, арипипразол, хлорпромазин, клозапин, галоперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон)	азитромицин, лопинавир + ритонавир, хлорохин/гидроксихлорохин, препараты интерферона бета	применение комбинации лопинавир + ритонавир со всеми изученными нейролептиками приводит к увеличению токсичности последних и удлинению интервала QT, препараты интерферона могут взаимодействовать с оланзапином и снижать его эффективность
Обезболивающие ЛС (бупренорфин, фентанил, трамадол, метамизол натрия, парацетамол)	препараты интерферона бета, лопинавир + ритонавир, азитромицин	удлинение интервала QT при применении бупренорфина, трамадола и фентанила с азитромицином, комбинацией лопинавир + ритонавир; значительное увеличение гематотоксичности метамизола натрия при совместном применении, усиление токсического действия парацетамола при применении с фавипиравиром (максимальная

		доза парацетамола должна быть снижена до 3 г в сутки)
Противогрибковые (производные азолов – флуконазол, вориконазол и др., гризеофульвин)	лопинавир + ритонавир, азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин	удлинение интервала QT при совместном применении и усиление токсичности ЛС, применяемых при коронавирусной инфекции
Противосудорожные (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, вальпроаты)	лопинавир + ритонавир, азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин	лопинавир + ритонавир при совместном применении с вальпроатами требуют увеличения дозы последних; карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон значительно снижают эффективность ЛС, применяемых при COVID-19
ПССС *при острых инфекционных заболеваниях рекомендуется инсулинотерапия при отсутствии противопоказаний	лопинавир + ритонавир, хлорохин/гидроксихлорохин, фавипиравир	при совместном применении хлорохина/гидроксихлорохина усиливается сахароснижающее действие всех ЛС, а при применении с фавипиравиром – только глитазонов и глинидов; при применении лопинавира + ритонавира изменение эффективности ПССП будет зависеть от метаболизма и экскреции ПССП и являться неоднозначным, что требует тщательного мониторинга уровня глюкозы крови

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО РАЗДЕЛУ 8

Выберите один правильный ответ

1. В КАЧЕСТВЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО СРЕДСТВА У ПАЦИЕНТА С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПРЕПАРАТОМ ПЕРВОГО ВЫБОРА ЯВЛЯЕТСЯ:
 - 1) диклофенак
 - 2) ацетилсалициловая кислота
 - 3) ибупрофен
 - 4) парацетамол

2. ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АЗИТРОМИЦИНА И БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ МИОРЕЛАКСАНТОВ ОБЯЗАТЕЛЬНО НЕОБХОДИМ КОНТРОЛЬ НА ЭКГ:
 - 1) интервала QT
 - 2) интервала PQ
 - 3) комплекса QRS
 - 4) сегмента ST

3. ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛОПИНАВИРА + РИТАНОВИРА И БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ОБЯЗАТЕЛЬНО НЕОБХОДИМ КОНТРОЛЬ НА ЭКГ:
 - 1) интервала QT
 - 2) интервала PQ
 - 3) комплекса QRS
 - 4) сегмента ST

4. ПОВЫШАЕТ ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ПРИЕМЕ ЛОПИНАВИРА + РИТАНОВИРА С:
 - 1) все ответы верны
 - 2) β -адреноблокаторами
 - 3) блокаторами кальциевых каналов
 - 4) блокаторами рецепторов ангиотензина
 - 5) тиазидными диуретиками

5. УСИЛИВАЕТ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПССС:

- 1) интерферон бета-1b
- 2) гидроксихлорохин
- 3) рибавирин
- 4) лопинавир + ритонавир

**6. ПРИ ОБНАРУЖЕНИИ У ПАЦИЕНТА С СОПУТСТВУЮЩИМИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ СЛЕДУЕТ НЕМЕДЛЕННО ОТМЕНИТЬ:**

- 1) ингибиторы АПФ
- 2) блокаторы рецепторов ангиотензина
- 3) тиазидоподобные диуретики
- 4) β -адреноблокаторы
- 5) ни один из вышеперечисленных препаратов

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература:

1. Клиническая фармакология: учебник. – 6-е изд., испр. и доп. / [В. Г. Кукес и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1024 с.: ил.
2. Клиническая фармакология [Электронный ресурс]: учебник / Кукес В. Г. и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1024 с. – ISBN 978-5-9704-4523-5 – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970445235.html>
3. Петров В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс: учебник / В. И. Петров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 880 с.: ил.
4. Петров В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс [Электронный ресурс]: учебник / Петров В. И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 880 с. – ISBN 978-5-9704-3505-2. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435052.html>

Дополнительная литература:

1. Асецкая И. Л. Взаимодействие антибиотиков с препаратами других лекарственных групп / И. Л. Асецкая // Практическая пульмонология. – 2003. – № 4. – С. 20–24.
2. Барановский А. Ю. Взаимодействие ЛС и пищи [Электронный ресурс] / А. Ю. Барановский // Практическая диетология. – 2014. – № 1 (9). – URL: <https://praktik-dietolog.ru/article/171.html> (дата обращения 28.02.2018).
3. Взаимодействие лекарственных средств // Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 159–186.
4. Влияние полиморфизма генов биотрансформации опиоидных анальгетиков на восприятие боли и безопасность фармакотерапии / [О. П. Боброва и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 62 (6). – С. 468–473.
5. Гипогликемия и гипергликемия: потенциальные риски полипрагмазии при сахарном диабете 2-го типа в госпитальных условиях / [Ю. А. Сорокина и др.] – Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 112–115.
6. Горн Д. Р. Трамадол и серотониновый синдром [Электронный ресурс] / Д. Р. Горн, Ф. Д. Ханстен // Провизор. – 2011. – № 14 – URL: http://provisor.com.ua/archive/2011/N14/tramad_1411.php?part_code=36&art_code=8136.

7. Гурвич М. М. Большая книга о питании для здоровья / М. М. Гурвич. – М.: Эксмо, 2013. – 384 с.
8. Ежов М. В. Взаимодействие антигипертензивных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: преимущества амлодипина / М. В. Ежов // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 11 (4). – С. 225–227.
9. Избранные лекции по клинической фармакологии / под ред. Ю. Б. Белоусова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 584 с.
10. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии / [Д. А. Сычёв и др.] – Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2016. – № 2. – С. 4–11.
11. Казаков А. С. Неблагоприятные последствия взаимодействий лекарственных средств / А. С. Казаков // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 149–153.
12. Казаков А. С. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств / А. С. Казаков, В. К. Лепяхин, А. В. Астахова // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2013. – Т. 21. – № 3.
13. Клиническая фармакология: учебник для вузов / под ред. В. Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
14. Косарев В. В. Осложнения фармакотерапии: практическое руководство / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. – Москва: НИЦ ИНФРА-М, 2014. – 188 с.
15. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике / [С. Н. Мосолов и др.] // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 2–33.
16. Мельниченко Г. А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ [Электронный ресурс] / А. Г. Мельниченко // Рациональная фармакотерапия. – М.: Литтерра, 2013. – 1024 с. – ISBN 978-5-4235-0075-7.
17. Прохорович Е. А. Нежелательные побочные реакции лекарственных препаратов / Е. А. Прохорович, А. Л. Вёрткин. – М.: Эксмо, 2019. – 176 с.
18. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / под ред. С. В. Яковлева. – М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 1040 с.
19. Рациональное применение НПВС – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) [Электронный ресурс] / [М. В. Журавлева и др.] – Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. –

- № 6 (4). – С. 687–696. – URL: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=9677> (дата обращения: 27.11.2019).
20. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е. Л. Насоновой, В. А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
21. РЛС® – Регистр лекарственных средств России® [Электронный ресурс] – URL: <https://www.rlsnet.ru/>
22. Сорокина Ю. А. Влияние диетотерапии по Певзнеру на эффективность и безопасность фармакотерапии / Ю. А. Сорокина, А. Н. Мотина, Л. В. Ловцова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 4 (70). – С. 80–85.
23. Страчунский Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. – М., 2007.
24. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств [Электронный ресурс] / Ю. Н. Чернов, Г. А. Батищева, Д. А. Сычёв, В. Г. Кукес – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – URL: <http://www.studmedlib.ru/book/970409169V0014.html>
25. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестаковой. – М.: Е-НОТО, 2018. – 696 с.
26. Энциклопедия взаимодействий лекарственных средств / под ред. Г. Л. Вышковского, Е. Г. Лобановой. – М.: ВЕДАНТА, 2015. – С. 1203–1204.
27. Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: a perspective / T. J. Athersuch et al. // *Toxicol Res (Camb)*. – 2018. – № 7 (3). – P. 347–357.
28. Chidambaran V. Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management / V. Chidambaran, S. Sadhasivam, M. Mahmoud // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2017. – № 30 (3). – P. 349–356.
29. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS). In. *Textbook of Rheumatology* / [P. J. Clements et al.] // B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. – 1993. – Vol. 1. – P. 700–730.
30. Díaz R. A. Antiepileptic drug interactions / R. A. Díaz., J. Sancho, J. Serratos // *Neurologist*. – 2008. – № 14 (6 Suppl. 1). – P. 55–65.
31. Garnett W. R. Clinical implications of drug interactions with coxibs / W. R. Garnett // *Pharmacotherapy*. – 2001. – № 21 (10). – P. 1223–1232.
32. Maurer P. M. Drug interactions of clinical significance with opioid analgesics / P. M. Maurer, R. R. Bartkowski // *Drug Saf*. – 1993. – № 8 (1). – P. 30–48.

33. Ostroumova O. D. Drug-induced hyperglycemia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* / O. D. Ostroumova, E. S. Akimova, A. I. Kochetkov // *Clin Pharmacol Ther.* – 2019. – № 28 (2). – P. 61–69. – DOI10.32756/0869-5490-2019-2-61-69.
34. Pippenger C. E. Clinically significant carbamazepine drug interactions: an overview / C. E. Pippenger // *Epilepsia.* – 1987. – № 28 (Suppl. 3). – P. 71–76.
35. Schmidt L. E. Food-drug interactions / L. E. Schmidt, K. Dalhoff // *Drugs.* – 2002. – № 62 (10). – P. 1481–502.
36. Solhaug V. Individual variability in clinical effect and tolerability of opioid analgesics – Importance of drug interactions and pharmacogenetics / V. Solhaug, E. Molden // *Scand J Pain.* – 2017. – № 17. – P. 193–200.
37. The influence of certain medicinal products on the function of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis and the efficiency of substitution therapy with thyroid hormones / [E. A. Troshina et al.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2010. – № 3. – С. 52–56.

Электронные ресурсы с динамически обновляемыми данными:

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 октября 2020 года; версия 9 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) <https://covid19.rosminzdrav.ru/>
2. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies/ Liverpool Drug Interactions Group. Charts updated 24 September 2020 <http://www.covid19-druginteractions.org/>
3. Сервис проверки совместимости лекарств combomed.ru <https://combomed.ru>

Ответы к тестовым заданиям по разделам

Ответы к тестовым заданиям по разделу 1

Номер вопроса	Правильный ответ	Номер вопроса	Правильный ответ
1.	1	6.	1
2.	1	7.	1
3.	1	8.	1
4.	1	9.	1
5.	1	10.	1

Ответы к тестовым заданиям по разделу 2

Номер вопроса	Правильный ответ	Номер вопроса	Правильный ответ
1.	1	6.	2
2.	2	7.	3
3.	3	8.	4
4.	4		
5.	1		

Ответы к тестовым заданиям по разделу 3

Номер вопроса	Правильный ответ	Номер вопроса	Правильный ответ
1.	1	6.	1
2.	1	7.	1
3.	1	8.	1
4.	1	9.	1
5.	1	10.	1

Ответы к тестовым заданиям по разделу 4

Номер вопроса	Правильный ответ	Номер вопроса	Правильный ответ
1.	1	6.	1
2.	1	7.	1
3.	1	8.	1
4.	1	9.	1
5.	1	10.	1

Ответы к тестовым заданиям по разделу 5

Номер вопроса	Правильный ответ	Номер вопроса	Правильный ответ
1.	1	7.	1
2.	1	8.	1
3.	1	9.	1
4.	1	10.	1
5.	1	11.	1
6.	1		

Ответы к тестовым заданиям по разделу 6

Номер вопроса	Правильный ответ	Номер вопроса	Правильный ответ
1.	1	7.	3
2.	3	8.	2
3.	4	9.	2
4.	2	10.	3
5.	2	11.	2
6.	1	12.	3

Ответы к тестовым заданиям по разделу 7

Номер вопроса	Правильный ответ	Номер вопроса	Правильный ответ
1.	1	6.	1
2.	1	7.	1
3.	1	8.	1
4.	1	9.	1
5.	1	10.	1

Ответы к тестовым заданиям по разделу 8

Номер вопроса	Правильный ответ	Номер вопроса	Правильный ответ
1.	4	4.	1
2.	1	5.	2
3.	1	6.	5