

КЛИНИЧНО ЗНАЧИМИ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



доц. д-р Ивanka
Костадинова¹,
доц. д-р Мария
Манова²

¹Катедра по Фарма-
кология и клинична
фармакология,

²Катедра по Невро-
логия, Медицински
университет – гр.
Пловдив

Лекарствени Взаимодействия

Лекарствено взаимодействие е ситуация, в която вещество (обикновено друго лекарство) засяга дейността на лекарство, когато и двете са прилагани едновременно. Това действие може да бъде синергично (когато ефектът на лекарството се увеличава) или антагонистично (когато ефектът на лекарството е намален) или има нов ефект. Лекарствените взаимодействия биват:

- „Желани“ – при тях се увеличава ефективността на медикаментозното лечение;
- „Нежелани“ – водещи до увеличаване на риска от възникване на нежелани лекарствени реакции.

Нежеланите лекарствени взаимодействия се демонстрират клинично с:

1. Намаляване на фармакологичния ефект до степен неефективност на лечението;
2. Поява на токсични ефекти;
3. Поява на неочаквани ефекти.

Определение на нежелана лекарст- вена реакция и нежелано събитие

Нежелана лекарствена реакция (НЛР) е израз, който описва вреда, свързана с употребата на дадени лекарства в нормална доза при нормална употреба. Нежелани лекарствени реакции могат да се появят след еднократна доза или продължителна употреба на лекарства или са резултат от комбинация от две или повече лекарства. Смесът на този израз се различава от смисъла на „страничен ефект“, тъй като този последен израз може също да означава, че последиците могат да бъдат и от полза.

Нежелано събитие в областта на лекарствата се отнася за всички щети, причинени от лекарството (при нормална дозировка и/или поради предозиране) и вреди, свързани с употребата на лекарства (напр. прекратяване на лекарствената терапия).

Лекарствени взаимодействия могат да бъдат резултат от различни процеси. Тези процеси могат да включ-



ват промени във фармакокинетиката на лекарството, като например промени в абсорбцията, разпределението, метаболизма и отделянето на лекарството. Като алтернатива, лекарствени взаимодействия могат да бъдат резултат и на фармакодинамичните свойства на лекарството, напр. едновременното приложение на рецепторен антагонист и агонист за еден и същ рецептор.

Факторите или условията, които предразполагат или благоприятстват появата на взаимодействия, включват:

А. От страна на човешкия организъм:

1. Възраст. С напредването на възрастта се променят чернодробният метаболизъм, бъбречната функция, резорбцията, свързването с плазмените белтъци, чувствителността на рецепторите към различни медиатори и лекарства. Могат да се наблюдават и параксални реакции.

2. Полипрагмация. Колкото повече лекарства пациентът трябва да приема, толкова по-вероятно е да се наблюдават клиничнозначими лекарствени взаимодействия.

3. Генетични фактори. Гените синтезират ензими, които повлияват метаболизма на лекарства. Някои раси имат генотипните промени, които биха могли да намалят или увеличат дейността на тези ензими. Последница от това в определени случаи може да бъде по-голямото предразположение към лекарствени взаимодействия и следователно по-голямо предразположение към поява на неблагоприятни последици. Такива генотип вариации се установяват при изоензимите на цитохром P450.

4. Сериозни заболявания, които могат да се влошат, ако се намали дозата на лекарството.

5. Чернодробни или бъбречни заболявания. Кръвните нива на лекарства, които се метаболизират в черния дроб и/или се елиминират непроменени чрез бъбреците, може да се променят при заболявания на тези органи.

Б. Фактори, които зависят от лекарството:

1. Тесен терапевтичен индекс. Когато разликата между ефективната доза и токсичната доза е малка (например при дигоксин).

2. Стръмна крива доза-ефект. Малки промени в дозировката на лекарството водят до големи промени в концентрацията на лекарството в кръвната плазма на пациента.

3. Фармакокинетични характеристики на лекарствените препарати.

Проучвания за клиничнозначими лекарствени взаимодействия установяват:

1. Сред пълнолетните американци 55.4% приемат лекарства или добавки, които ги излагат на риска за клинично значими лекарствени взаимодействия.

2. По-чести се наблюдават при възрастни, нискообразовани хора.

3. При хронични заболявания и продължително лечение.

4. При лечение с голям брой медикаменти.

Лекарствените взаимодействия са причина за нежелани лекарствени реакции (НЛР) при 140 000 болни годишно в САЩ. При 3 334 хора годишно в САЩ смъртният изход от НЛР се дължи на лекарствени взаимодействия.

Източници на грешки при лекарствените взаимодействия



Фигура 1:
(по John R. Horn, Philip D. Hansten 2003)



Фигура 2:
(по John R. Horn, Philip D. Hansten 2003)

Целта при изучаването на клиничнозначимите лекарствени взаимодействия е да увеличи ползата и да се намали рискът от провежданата лекарствена терапия. Английският професор James Reason използва модела на швейцарското сирене за да обясни нежелания изход от лекарствените взаимодействия. Фактори, които защитават пациента от нежелани лекарствени реакции при лекарствени взаимодействия, са: знанията на изписващия лекарството и фармацевта, липса на рискови фактори при пациентите, фармакогенетични особености, начин на приложение на лекарството, компютърен скрининг, обучението на пациентите и мониторирането на лекарствените взаимодействия (Фиг. 1).

Когато факторите на защитата не са включени при лекарственото взаимодействие между лекарството А и В се наблюдават нежелани лекарствени реакции (Фиг. 2).

Лекарствените взаимодействия биват: фармацевтични, фармакокине-

иони, фармакодинамични.

А. Примери за фармацевтични взаимодействия:

Не се поставят в една спринцовка вит. В1, вит. В2 и вит. В12; Не се поставят в една спринцовка пеницилин и гентамицин.

Б. Фармакокинетичните лекарствени взаимодействия са на ниво резорбция, метаболизъм, свързване с плазмените белтъци и екскреция.

1. На ниво лекарствена резорбция от значение за плазмените концентрации са:

- Адсорбция или образуване на неразтворими, трудно резорбиращи се комплекси с друго лекарство или храна водят до промяна в плазмената концентрация на лекарството.

Използване на адсорбенти като животински въглен и адсорган при почти всички отравяния с перорално приложени лекарства, танин при отравяне с алкалоиди.

Антиацидните средства адсорбират феноксиазиновите невролептици, сулфонамиди, дигиталисови гликозиди и по този начин отслабват ефектите им.

Тетрациклините са комплексобразователи и не трябва да се комбинират с храни и лекарства, съдържащи калциеви

йони, желязни препарати, защото намаляват антибиотичната им активност.

Холестирамин като йонообменна смола свързва кортикостероиди, дигиталисови гликозиди, аспирин, кумаринови антикоагуланти, нарушава резорбцията на мастноразтворимите витамини и холестерола.

- Степен на йонизация при лекарства, слаби на киселини и основи. Лекарствени средства, които променят рН на средата в храносмилателния тракт повлияват резорбцията на групи лекарства.

2. На ниво свързване с плазмените белтъци и разпределение в организма.

Свързаната фракция на лекарството е фармакологично и токсикологично неактивна и не се подлага непосредствено на биотрансформация и екскреция. Активната свободна форма на лекарството е в динамично равновесие със свързана фракция. Голям брой лекарства (предимно такива с непълнохарактер) са свързани в 85-90-98% с плазмените протеини. Клинично значение при лекарствените взаимо-

действия има високият процент на свързване с плазмените белтъци и афинитетът към белтъците (Табл. 1).

Комбинирано приемане на перорални сулфанилурейнни антидиабетични средства със сулфонамиди и салицилати може да доведе до тежки хипогликемични състояния. Салицилати и сулфонамиди могат да изместят билирубина от неговия комплекс с плазмените протеини. Увеличеното количество на несвързан билирубин предизвиква токсични прояви особено при новородени и недоносени деца с нарушено глюкурониране на билирубина. Калциевите и хлорни йони намаляват свързването на хинидина с албумините. Йодни препарати мобилизират оловото от костните депозити и могат да доведат до изостряне на хронична оловна интоксикация.

3. На ниво метаболизъм.

Въпреки че 14 човешки фамилии на СУР ензимите са идентифицирани приблизително при 95% от лекарствата, в окислението участват 6 СУР ензима: СУР1А2, СУР2С8/9, СУР2С19, СУР2Д6,

таблица 1

СТЕПЕН НА СВЪРЗВАНЕ НА РАЗЛИЧНИ ЛЕКАРСТВА С ПЛАЗМЕНИТЕ БЕЛТЪЦИ

Лекарство	Степен на свързване в %
Ибупрофен, карбеноксолон, гуазапам	100-98
Индометацин, фуросемид, бупивакаин	98-95
Фенитоин, нитразепам, пропранолол, хинидин	95-85

таблица 2

КЛИНИЧНО ЗНАЧИМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ЛЕКАРСТВА СЪС СОК ОТ ГРЕЙПФРУТ

Лекарства	Действие
Amiodarone (Cordarone)	антиаритмично
Bupirone (BuSpar), Sertraline (Zoloft)	антидепресантно
Carbamazepine (Carbatrol, Tegretol)	противогърчово
Cyclosporine (Neoral, Sandimmune), tacrolimus (Prograf)	имуносупресивно
Felodipine (Plendil), nifedipine (Procardia), nimodipine (Nimotop), nisoldipine (Sular)	калциеви антагонисти с антихипертензивно действие
Saquinavir	противовирусно
Simvastatin (Zocor), lovastatin (Mevacor), atorvastatin (Lipitor)	статинови с антилипидимично действие.

CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинично значим полиморфизъм в CYP метаболизма е описан за CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19. Честотата на полиморфизъм е различна при различните раси. Слабо метаболизиращ CYP 2C19 генотип е намерен в 1-3% от бялата раса и при 15-20% от азиатската популация. Фаза I реакциите на окисление са важен механизъм за метаболизма на азолите^[4]. Комбинирането на азолите с лекарства, които индуцират или ускоряват силно CYP-450 метаболизма, особено CYP 3A4 води като резултат до ниско ниво на противогъбичните азолу^[2,3].

● *Лекарства, повлияващи активността на лекарство метаболизиращите ензими (ЛМЕ).*

Над 200 лекарства и голям брой химични съединения притежават свойства на ензимни индуктори. Например фенобарбитал, фенитоин, бензодиазепини, антихистаминови средства, рифампицин, стероидни хормони (тестостерон, кортикостероиди, анаболни стероиди, хормонални контрацептиви), никотин, алкохол, инсектициди. Ензимни инхибитори са хлорамфеникол, морфин, лидол, инхибитори на протонната помпа. Дисулфирам инхибира метаболизма на ацеталдехид при комбинация с алкохол. Напруженият ацеталдехид води до коремни болки, зачервяване, тахикардия, повръщане, виене на свят. Дисулфирам реакция се наблюдава при комбинация на алкохол с метронидазол, хлорамфеникол. Sildenafil се метаболизира в черния дроб от cytochrome P450 3A4. Лекарствата, които инхибират този ензим, като erythromycin, cimetidine, ketoconazole и itraconazole, могат да повишат плазмените концентрации на Sildenafil. Сокът от грейпфрут взаимодейства с ензими, които метаболизират различни лекарства в храносмилателната система, като калциеви

антагонисти и лекарства, понижаващи холестерола. В резултат на това взаимодействие се повишава нивото на лекарството и потенциалният риск от поява на НЛР (Табл. 2).

Лекарства, които инхибират метаболизма на варфарин са ciprofloxacin (Cipro), clarithromycin (Biaxin), erythromycin, metronidazole (Flagyl) и trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim, Septra). В резултат на това се усилва кръвенето.

Acetaminophen намалява капацитета на цитохром 450 ензимите и в резултат се намалява метаболизмът на варфарина^[1] (Табл. 3).

4. Лекарствени взаимодействия на ниво бъбречна екскреция.

● *Промяна в киселинността на урината от храни и лекарства може да промени степента на йонизация.*

Алкализирането на урината от антиацидни средства, растителна храна повишава степента на йонизация на слаби киселини (барбитурати, фени-

тоин, пеницилини, цефалоспорино) и повишава екскрецията им.

Алкализирането на урината намалява степента на йонизация на слабите бази (амфетамин, морфинови заместители, еритромицин) повишава тубулната им реабсорбция, намалява екскрецията им и повишава токсичността им (Табл. 4).

● *Фармакодинамични лекарствени взаимодействия.*

Наблюдават се, когато едно лекарство променя чувствителността или отговора на тъканите към друго лекарство. Фармакодинамичните взаимодействия биват: директни и индиректни.

Антагонистични директни фармако-



таблица 3

КЛИНИЧНО ЗНАЧИМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ЛЕКАРСТВА СЪС СОК ОТ ГРЕЙПФРУТ		
Ензими	Инхибитори	Субстрати
Cytochrome P450 2D6	Fluoxetine (Prozac)	Codeine
	Paroxetine (Paxil), Sertraline (Zoloft)	Codeine Metoprolol (Lopressor, Toprol XL) Paroxetine, Perphenazine (Trilafon), Sertraline Venlafaxine (Effexor)
Cytochrome P450 3A4	Cimetidine (Tagamet), Clarithromycin (Biaxin), Erythromycin, Fluvoxamine (Luvox) Grapefruit juice Itraconazole (Sporanox) Ketoconazole (Nizoral) Lovastatin (Mevacor) Nefazodone (Serzone)	Cisapride (Propulsid) Erythromycin

*Комбинирането на инхибитори cytochrome P450 метаболизмът със субстрати на cytochrome P450 повишава нивото на субстратите и ефектите им.

динамични взаимодействия са обръщане ефекта на опиатите с налоксон, лечение на аритмия при предозиране на трициклични антидепресанти с физостигмин.

Синергизъм при директни фармакодинамични взаимодействия се наблюдава при взаимодействие на варфарин с тетрациклини, кортикостероиди и естрогени, които водят до промяна в синтеза на съсирващи фактори или до промяна в афинитета на витамин К към рецепторите за факторите на съсирването. Адитивните ефекти могат да се наблюдават например при използване на два потискащи ЦНС препаратите. Това води до повишена седация и умора. По-възрастните пациенти, които се лекуват с комбинации от средства потискащи ЦНС, са по-податливи с последващ от това риск от падания и наранявания, въпреки че много хора приемат такива комбинации без сериозни проблеми. Едновременното прилагане на верапамил и пропранолол води до силно проявен отрицателен хроно и дромотропен ефект и повишава риска от развитие

на сърдечна недостатъчност.

Комбинираното приложение на нифедипин и нитрати с удължено действие ще увеличи риска от развитие на хипотония и тахикардия.

Едновременното използване на две или повече лекарства с антихолинергична активност, напр. хлорпромазин, антипаркинсоново лекарство и/или амитриптилин, най-често дава като резултат: сухота в устата, мигриза, хиперпирексия при пациенти във влажно и топло помещение, а при възрастни може да се получи атропиноподобен делириум.

При комбиниране на диуретици с АСЕ-инхибитори може да се понижи изразено кръвното налягане и ортостатичната хипотония.

Индиректни фармакодинамични взаимодействия

Лекарства, които намаляват тромبوцитната агрегация, като салицилати, дипиридабол, намаляват кръвосъсирването при кръвене, предизвикано от

варфарин. Нестрепидни противовъзпалителни средства, които могат да доведат до улцерации в гастроинтестиналния тракт, увеличават кръвеното при комбиниране с антикоагулантите. Ефектът на сърдечните гликозиди се повишава при хипокалемия докато ефектът на някои антиаритмични средства, като прокаинамид, фенитоин, се намалява. Лекарствата могат да имат антагонистични или адитивни фармакологични ефекти. Антагонистичните ефекти между две лекарства не са лесни за отбелязване. Напр. хипергликемичното действие на тиазидните диуретици може да противодейства на понижаване на кръвната глюкоза от инсулина или орално противодиабетично средство и това води до необходимост от корекция на гозата.

С комбинираната лекарствена терапия се цели да се увеличи ефективността от лечението и да се намали риска от развитие на нежелани лекарствени реакции. При готови форми е осигурена бионаличност на съставките, няма фармацевтични

таблица 4

КЛИНИЧНО ЗНАЧИМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА НИВО БЪБРЕЧНА ЕКСКРЕЦИЯ			
Основно лекарство	Второ лекарство	Механизъм на взаимодействие	Клинични прояви
Фуросемид	Индометацин	Потискане на тубулна секреция и намаляване на гломерулна филтрация	Отслабен диуретичен отговор
Фуросемид	Ацетилсалицилова киселина	Конкуренция за тубулния транспорт	Отслабен диуретичен отговор
Фуросемид	Аминогликозидни антибиотици	Намален ренален клирънс, сумирана нефро- и ототоксичност	Повишен риск от бъбречно увреждане и загуба на слуха
Хинидин	Дигоксин	Изместване на дигоксина от плазмените протеини и потискане на тубулната му секреция	Повишени плазмени нива на дигоксина и риск от токсичност
Калциеви соли	Литиеви соли	Конкуренция за тубулна реабсорбция	Повишена загуба на калций от костите
Тетрациклини	Антиацидни, тиазидни диуретици	Алкализиране на урината	Повишена ефективност и токсичност на второто лекарство

взаимодействия, участие на болния в лечението е по-добро, дозирането е по-точно. Свободното комбиниране на лекарства дава възможности за индивидуализиране на дозовия режим за отделните лекарства, по-лесно могат да се ограничат НЛР към отделните съставки.

Не трябва да се комбинират:

Лекарствени препарати с различна продължителност на действие. Например амигофен време на полуелиминиране 3 часа, фенобарбитал – над 40 часа.

В комбинациите не трябва да се използват ензимни индуктори като фенобарбитал.

Не трябва да се комбинират:

- Лекарствени средства с етиологично и симптоматично действие (антибиотик с антипиретик и противокашлично средство);
- Лекарствени средства с малка терапевтична ширина. (сърдечни гликозиди).

Целесъобразни лекарствени комбинации са: сулфонамид с триметоприм (бисептол), парацетамол и кодеин, амоксицилин и клавуланова киселина (аугментин), невролептик и наркотичен аналгетик (дроперидол и фентанил), естроген и гестаген. ■

книгопис:

1. Ament PW., Bertolino JG. And Liszewski JL. Clinically Significant Drug Interaction. Copyright © 2000 by the American Academy of Family Physicians.
2. Gubbins, P. O., S. A. McConnell, and S. R. Penzak. 2001. Antifungal Agents. In S. C. Piscitelli and K. A. Rodvold (ed.), Drug Interactions in Infectious Diseases. Humana Press, Totowa, NJ.
3. Horn John R., and Philip D. Hansten Sources of Error in Drug Interactions: The Swiss Cheese Model. Pharmacy Times - New Drugs of 2003.
4. Kashuba, D. M., and J. S. Bertino. 2001 Mechanisms of drug interactions. In S. C. Piscitelli and K. A. Rodvold (ed.), Drug Interactions in Infectious Diseases. Humana Press, Totowa, NJ.
5. Medscape Drug interaction Checker reference.medscape.com/drug-interactionchecker
6. Bailey DG, Dresser G, Arnold M, et al. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? CMAJ. 2012; DOI:10.1503/cmaj.120951
7. Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management. 2013 Edition. H&H Publications. Freeland, WA.
8. Shimomura S, Wanwimolruk S, Chen J. Drug Interactions with Grapefruit Juice: An Evidence-Based Overview. Pharmacy Times. 2/1/2003. - <https://secure.pharmacytimes.com/lessons/200303-02.asp>.