

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

3 ДК 615.28

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПОДБОРА И ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ш. Б. Файзуллин, М. С. Мусин

Кафедра фармакологии (зав.— проф. И. В. Заиконникова), кафедра патологии с курсом фармакотерапии (зав.— проф. М. М. Миннебаев) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

Достижения фармации, фармакологии последних лет и бурное развитие химико-фармацевтической промышленности значительно расширили арсенал применяемых лекарственных средств, число которых продолжает увеличиваться. С внедрением в практику новых лекарственных препаратов возросли возможности этиотропной и патогенетической терапии. Однако одновременно с увеличением эффективности лекарственной терапии она стала менее безопасной. В последние годы участились случаи побочных эффектов, вызванных лекарственными средствами, которые по тяжести нередко превосходят основное заболевание. Часть ятрогенных осложнений вызвана стремлением врача к комплексному воздействию на причину и основные звенья патогенеза болезни путем комбинированного применения лекарственных препаратов.

Как показали наблюдения, в современной клинике больной получает в среднем одновременно 4—8 лекарств, а иногда их число доходит до 10—12 [4, 7, 12]. Не акцентируя внимания на положительных сторонах комбинированной фармакотерапии, остановимся на ее трудностях и недостатках.

Одной из особенностей комбинированной фармакотерапии является взаимодействие различных лекарств, которое подчас имеет нежелательные и непредвиденные последствия и служит причиной более 20% осложнений [4, 7, 12]. Иными словами, существует проблема несовместимости лекарственных средств.

Реакция организма на вводимое лекарственное вещество или комбинацию представляет собой интегральный результат взаимодействия веществ с организмом, при этом процесс взаимодействия лекарственных веществ с клетками, тканями, органами, физиологическими системами целого организма включает длинную цепь причинно-следственных переходов, при которых индивидуальные врожденные или приобретенные свойства организма оказывают определенное, иногда решающее влияние как на судьбу введенных лекарственных средств, так и на их фармакодинамику [2]. Поступление препарата в кровь и его терапевтический эффект зависят от физических, химических, биохимических и физиологических процессов, которые обеспечивают всасывание химических соединений, их взаимодействие с белками и ферментами элементами крови, распределение по органам и тканям, биотрансформацию и выведение из организма [1]. Чем больше веществ входит в комбинированный препарат или смесь, назначаемую врачом, тем сложнее между ними взаимоотношения, возникающие в организме. Все многообразие типов взаимодействия сводится в конечном счете либо к синергизму, либо к антагонизму лекарственных препаратов.

Синергизм — это однонаправленное действие двух и более лекарственных веществ, которое может проявляться в двух вариантах: в виде суммирования или потенцирования фармакологических эффектов. Если конечный эффект двух сочетаемых препаратов складывается из их индивидуального воздействия, то такое явление носит название аддитивного действия, или суммирования. При потенцировании общий эффект от действия комбинации превышает сумму эффектов индивидуальных компонентов смеси.

Различают прямой синергизм, когда вещества действуют на одни и те же структурно-функциональные образования клеток и тканей, и косвенный синергизм при воздействии препаратов на разные органы или их отдельные участки. Усиление диуреза при совместном применении сердечных гликозидов и диуретиков может быть примером косвенного синергизма. Явление синергизма представляет большой практический интерес. При желании получить лечебный эффект определенной силы врач может достичь его назначением малых доз нескольких препаратов, действующих в одном направлении. В таких случаях уменьшается токсическое влияние применяемых соединений с одновременным возрастанием лечебного эффекта комбинации.

Антагонизм — это устранение или ослабление всех или некоторых фармакологических эффектов сочетаемых препаратов. Если лекарственные вещества проявляют разнонаправленное действие на одни и те же структуры и функции организма, то раз-

вляется прямой функциональный, или, как его еще называют, физиологический антагонизм. Наглядным примером служит влияние пилокарпина и атропина на круговую мышцу радужки глаза.

По аналогии с синергизмом различают прямой и косвенный функциональный антагонизм в зависимости от того, действуют ли применяемые препараты на одни и те же или на различные «мишени». На физиологическом антагонизме основано применение лекарств в качестве антидотов при острых отравлениях [8, 10].

Синергизм и антагонизм лекарственных средств лежат в основе фармакологической несовместимости лекарственных препаратов, которая возникает в результате реакции организма на одновременное воздействие нескольких веществ, изменяющих функции многих физиологических систем в одинаковом или противоположном направлении. В основе фармакологической несовместимости лежат чаще всего явления антагонизма лекарственных средств, в частности так называемая метаболическая несовместимость. Установлено, что ряд препаратов, таких как производные барбитуровой кислоты (особенно фенобарбитал), тестостерон, эстрадиол, амидолирин, бутадиион, иминзин, хлорированные инсектициды и некоторые пищевые добавки стимулируют образование микросомальных ферментов, ответственных за метаболизм лекарственных веществ. Эти препараты получили название индукторов ферментов. При назначении индукторов микросомальных ферментов совместно с другими ксенобиотиками может уменьшиться их фармакотерапевтическая активность. Метаболическая несовместимость может иметь в своей основе и противоположный эффект — угнетение активности микросомальных ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества. Ингибиторы микросомальных ферментов усиливают эффекты лекарственных средств, применяемых одновременно с ингибиторами. К ингибиторам, или репрессорам, микросомальных ферментов относятся вещества, угнетающие синтез ДНК и РНК, например актиномицин Д, антибиотики группы тетрациклина, ингибиторы моноаминоксидазы и некоторые другие. Ингибиторы моноаминоксидазы, тормозящие разрушение катехоламинов, тирамина и серотонина, нельзя применять совместно с трициклическими антидепрессантами и одновременно употреблять в пищу сыры, пиво, печень птиц и другие продукты, содержащие бисгенные амины, так как это может вызвать развитие тяжелых гипертонических кризов вплоть до смертельного исхода [6, 9, 11].

Метаболическая несовместимость лекарств обычно приводит к количественному ослаблению или усилению действия веществ, что проявляется в опасном изменении скорости развития фармакотерапевтического эффекта.

Наряду с фармакологической несовместимостью существует физическая, химическая и физико-химическая несовместимость лекарств. Физическая несовместимость связана с недостаточной растворимостью веществ, летучестью, взаимной абсорбцией или коагуляцией ингредиентов, их взаиморасплавлением или отсыреванием смеси. В результате физической несовместимости избранных ингредиентов теряется терапевтическая ценность всей комбинации, нарушается точность дозировки, затрудняется прием лекарств или изменяются физические свойства и внешний вид лекарственной формы [5].

При химической несовместимости наиболее часты реакции окисления или восстановления лекарственных веществ, их взаимной нейтрализации, распада или гидролиза, а также двойного обмена. В конечном счете результатом химической несовместимости оказывается либо терапевтическое обесценивание лекарственной композиции, либо извращение ее действия, либо даже приобретение токсичности за счет новообразованных соединений [5]. В вопросах химической несовместимости фармацевты ориентируются лучше клиницистов, и на них лежит большая ответственность за предупреждение случаев химической несовместимости при поступлении в аптеку рецепта с химически несовместимыми компонентами.

Иначе обстоит дело при экстенпоральном сочетании нескольких лекарственных веществ в одном шприце. В этом случае контроль со стороны фармацевта отсутствует, и больному может быть введено токсическое, химически несовместимое сочетание или получено резкое ослабление эффекта. Большую опасность представляет, например, сочетание в одном шприце растворов папаверина гидрохлорида, магнезия сульфата и дибазола, поскольку под влиянием щелочной среды образуется ядовитый осадок основания папаверина. Поэтому папаверина гидрохлорид должен применяться только в виде самостоятельной инъекции. Строго противопоказано введение в одном шприце витаминов В₁, В₅ и В₁₂, так как содержащийся в молекуле витамина В₁₂ атом кобальта разрушает другие витамины и усиливает аллергические реакции, вызываемые витамином В₁ [5].

Физико-химическая, или фармакокинетическая, несовместимость лекарств при прямом их контакте в смеси может в ряде случаев остаться незамеченной, но затем бурно проявиться после введения в организм. Фармакокинетическая несовместимость одного лекарства с другим может быть связана с изменением процессов всасывания, соотношения связанной и свободной форм лекарственного вещества, распределением в клетках, тканях, а также с процессами элиминации.

Приводим некоторые примеры взаимодействия наиболее широко применяемых групп лекарственных препаратов.

Салицилаты увеличивают токсические эффекты трициклических антидепрессантов, кортикостероидов, сульфаниламидов. Они усиливают действие антикоагулянтов, поэто-

вегетативных ганглиев, блокаторами М-холинорецепторов. Действие сосудорасширяющих средств потенцируют диуретики, ганглиоблокаторы. Они синергичны со снотворными, нейролептиками и другими средствами. Все сосудорасширяющие средства усиливают действие друг друга, являясь синергистами, поэтому их рационально назначать в уменьшенных дозах.

Даже этот неполный перечень комбинаций лекарственных средств показывает, что различные виды взаимодействия возникают между очень многими широко применяемыми, успешно апробированными препаратами. В целях облегчения выбора оптимальных комбинаций разработаны таблицы взаимодействий лекарственных средств, одна из которых, рекомендованная Минздравом СССР, приводится в статье. Она выполнена Н. Г. Преферанским под руководством А. Н. Кудрина [3] с учетом экспериментального и клинического опыта и на основе известных механизмов действия лекарственных препаратов по группам. В таблице приведены данные о возможном химическом, физическом, фармакодинамическом и фармакокинетическом взаимодействии препаратов. Для того чтобы узнать, как будут сочетаться две группы лекарственных препаратов, необходимо найти место пересечения вертикального столбца и горизонтальной строки, на котором имеется условный знак, обозначающий ожидаемый результат применения комбинации этих препаратов.

В таблице учтены возможности полной несовместимости препаратов, увеличения или уменьшения всасывания, усиления или ослабления эффекта, включая суммирование и потенцирование действия, снижения или увеличения токсичности, антагонистических взаимоотношений, предусмотрена возможность парадоксальной реакции. Особое внимание следует обратить на потенциально опасные комбинации, а также на возможность изменения фармакодинамики или фармакокинетики препаратов в результате комбинированного применения. Знание теории и общих принципов взаимодействия лекарственных препаратов в сочетании с практическим применением в повседневной практике существующих таблиц совместимости лекарственных средств поможет не только избежать осложнений комбинированной фармакотерапии, но и существенно повысить ее эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов В. Ф., Покалев Г. М. Вопросы фармацевтической, фармакологической несовместимости и побочное действие лекарств. Горький, 1975.—2. Кудрин А. Н., Беленький Е. Е., Князев Е. Н., Смирнова Л. М. Краткий справочник по фармакотерапии. Ташкент, Медицина, 1976.—3. Кудрин А. Н., Преферанский Н. Г. Взаимодействие групп лекарственных препаратов. М., Всесоюз. информ. бюро, 1981.—4. Лаврецкий И. Г. В кн.: Побочное действие лекарственных средств. М., 1974, вып. 4.—5. Максимович Я. Б. Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств. Киев. Здоров'я, 1974.—6. Муравьев Н. А., Козьмин В. Д., Кудрин А. Н. Несовместимость лекарственных веществ. М., Медицина, 1978.—7. Северова Е. Я. Лекарственная непереносимость. М., Медицина, 1977.—8. Тараховский М. Л. (ред.) Лечение острых отравлений. Киев, Здоров'я, 1973.—9. Чекман И. С. В кн.: Рецептурный справочник. Киев, Здоров'я, 1977.—10. Чекман И. С., Загородная И. С. Фармацевт. журн., 1976, 1, 9.—11. Черкес А. И., Чекман И. С. Там же, 1969, 1, 10.—12. Шамарин П. И. О побочных явлениях лекарственной терапии. М., Медицина, 1966.

Поступила 10.06.86.

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая и теоретическая медицина

Шербатенко Л. А., Тагирова Т. С., Камбург Р. А. Эффективность мебикара в лечении стенокардии напряженной	321
Второв А. Е., Лещинский Л. А., Пименов Л. Т. Терапия инфаркта миокарда средствами метаболического действия	325
Жунгин П. Д., Узбекова Л. И. Структура систолы правого желудочка у курящих мужчин	328
Мангушева М. М. Лечение дидуцифом больных ревматоидным артритом	330
Петров Н. М. Лечение диффузного токсического зоба электрофорезом лития	333
Назипов А. А. Гемодинамика в сосудах желудка и кишечника у больных при обезболивании перитоните, травме и кровопотере	336
Шульман Х. М. Алкоголизация гассерова узла и чувствительного корешка из височного доступа при невралгии тройничного нерва	339
Осипов Р. А., Мифтахова Ф. А., Салаватуллина З. Т., Осипова Е. Р., Тряфонов В. В. Профилактика и лечение слабости родовой деятельности обзиданом	342
Уткин Е. В. Лечение острых неспецифических сальпингоофоритов внутримышечным введением антибиотиков	345
Петрушкова Н. И. Дисрегуляторные висцеропатии у больных эндометриозом матки и рецидивирующей гиперплазией эндометрия	347