

## АНАЛИЗ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Махмудов Отабек Шухратжон угли

Институт фундаментальной медицины и биологии  
Казанского Федерального Университета

В настоящее время разработка новых лекарственных препаратов стала сложным многоступенчатым процессом, в котором участвуют десятки специалистов химиков, биологов, фармацевтов, психологов, экономистов. Внедрение нового лекарственного средства невозможно без проведения клинических исследований, на которые приходится значительная часть расходов по разработке и внедрению нового препарата. Следовательно, фармацевт должен хорошо разбираться в вопросах клинических исследований, уметь правильно оценивать потенциальную пользу и риск применения нового препарата [1].

В зависимости от конечного результата фармакодинамического взаимодействия лекарственное средство различают антагонизм и синергизм.

- Антагонизм — взаимодействие лекарственное средство, приводящее к ослаблению или устранению фармакологических эффектов (отдельных или всех) одного или обоих лекарственных средств.

— Примером клинически значимого антагонистического взаимодействия служит снижение нестероидные противовоспалительные средства (вследствие торможения синтеза вазодилатирующих простагландинов в почках) эффективности антигипертензивных лекарственных средств (например, ингибиторов ангиотензин-превращающий фермент, диуретиков,  $\beta$ -адреноблокаторов).

- Синергизм — однонаправленное действие двух и более лекарственных средств, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем у каждого лекарственного средства в отдельности [2].

— В результате синергичного фармакодинамического взаимодействия усиливаются основные и/или побочные эффекты. Например, пропранолол и верапамил оказывают отрицательные инотропное и хронотропное действия, а также угнетают атриовентрикулярную проводимость. Поэтому при сочетании этих препаратов фармакологические эффекты усиливаются, что может быть причиной осложнений терапии. Гипогликемическое действие инсулина может значительно усиливаться пероральными гипогликемическими средствами —



производными сульфонилмочевины, что иногда используют в лечебных целях, но с осторожностью, так как возможно развитие тяжёлой гипогликемии. Комбинированное применение теофиллина с агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов оказывает более сильное бронхорасширяющее действие, чем при монотерапии этими лекарственное средство, однако при этом повышается риск развития нарушений ритма сердца. Изменение кишечной микрофлоры, вызываемое антимикробными средствами, приводит к нарушению синтеза ими витамина К и, тем самым, потенцирует эффект антикоагулянтов непрямого действия.

— Различают следующие виды синергизма.

◆ Сенситизирующее действие—усиление фармакологического эффекта одного лекарственное средство другим лекарственное средство, самостоятельно не вызывающим этого фармакологического эффекта.

◆ Аддитивное действие — фармакологическое действие комбинации ЛС сильнее, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы.

◆ Суммация действия — эффект комбинации лекарственное средство равен сумме эффектов каждого из компонентов.

◆ Потенцирование — результат комбинации лекарственное средство по выраженности больше суммы эффектов каждого компонента.

В зависимости от механизма взаимодействия антагонизм и синергизм подразделяют на прямой и косвенный (непрямой).

• Прямое фармакодинамическое взаимодействие осуществляется, когда оба лекарственное средство действуют на один и тот же биосубстрат: специфические молекулы-мишени (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.), системы вторичных посредников, транспортные медиаторные системы.

— Взаимодействие на уровне специфических рецепторов, например  $\beta$ -адреноблокаторов и  $\beta$ -адреномиметиков (например, при передозировке  $\beta$ -адреноблокаторов применяют  $\beta_1$ -адреномиметик добутамин).

— Взаимодействие на уровне систем вторичных посредников например, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Примером подобного взаимодействия служит комбинация теофиллина (тормозит активность фосфодиэстеразы и повышает в гладкомышечных клетках бронхов содержание цАМФ) и  $\beta_2$ -адреномиметиков (вследствие активации  $\beta_2$ -адренорецепторов повышают



активность аденилатциклазы, что также приводит к увеличению содержания цАМФ), оказывающая сильное бронхорасширяющее действие.

— Взаимодействие на уровне медиаторных систем. Например, совместное применение антидепрессантов—ингибиторов моноаминоксидаза с симпатомиметиками (например, эфедрином) приводит к резкому повышению АД, так как первые повышают содержание норадреналина в ресинаптической области, а вторые вызывают его выделение в синаптическую щель[3,4].

• Косвенное (непрямое) фармакодинамическое взаимодействие реализуется в результате воздействия лекарственное средство на различные биосубстраты и может происходить на уровне эффекторных клеток, органов и функциональных систем.

—Взаимодействие на уровне эффекторных клеток. Примером может служить взаимодействие  $\beta$ -адреномиметиков (вызывают повышение содержания внутриклеточного цАМФ, активацию цАМФ зависимых протеинкиназ и способствуют открытию мембранных медленных кальциевых каналов) и блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамила) в клетках синусового узла. Комбинацию препаратов этих групп применяют для купирования тахикардии, вызванной приёмом  $\beta$ -адреномиметиков. В результате косвенного фармакодинамического взаимодействия ослабляется антибактериальная активность бактерицидных антибиотиков (например,  $\beta$ -лактамов, аминогликозидов) при их сочетании с бактериостатическими антибиотиками (например, тетрациклинами, макролидами, линкозамидами), так как первые активны в отношении бактериальных клеток в стадии роста и деления, а вторые тормозят их рост и размножение.

— Взаимодействие на уровне эффекторных органов. Следует избегать применения лекарственное средство, оказывающих токсическое действие на один и тот же орган (Таблица-1).

Таблица-1. Примеры лекарственное средство, обладающих органотоксичностью

Гепато-токсичность	Нефротоксичность	Ототоксичность	Гематотоксичность	Ульцерогенность
Гризефульвин Алкоголь Фенитоин Моноамин-оксидаза Рифампицин Изониазид Ингибиторы Метотрексат Оксациллин Меркаптопурин	Аминогликозиды Фенилбутазон Гризефульвин Сульфаниламиды Фенацитин Фуросемид Цефалоспорины	Аминогликозиды Фуросемид Этакрино-вая кислота	Хлорамфеникол Фено-тиазины Тиамазол Цитостатики Тиклопидин	Нестероидные противовоспалительные Глюкокортикоиды Резерпин



— Взаимодействие на уровне эффекторных функциональных систем.

При фармакотерапии артериальной гипертензии для повышения эффективности терапии применяют комбинации лекарственное средство с различными механизмами действия, например тиазидных диуретиков и ингибиторов ангиотензин-превращающий фермент[5,6].

### **Литература**

1. Кукеса В.Г, Стародубцева А.К. Клинической фармакология и фармакотерапия — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева Л.А. и др. Фармакокинетика. — Ростов на Дону: Феникс, 2001.
3. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. — М., С-Пб., 2003. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология: В 2 т. — М.: Медицина, 1993.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Медпрактика, 1996.
5. Pag C., Curtis M., Sutter M. et al. Integrated Pharmacology. – Edinburgh: Mosby, 2002.
6. Электронная библиотека систематических обзоров по доказательной медицине и реестр клинических испытаний международного сообщества врачей The Cochrane Collaboration <http://www.cochrane.ru>

