

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

***КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, ФАРМАКОТЕРАПІЇ І  
УПРАВЛІННЯ ТА ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ ФПО***

Білай І.М., Михайлюк Є.О.

**ПРИНЦИПИ КОМБІНУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В  
ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

Навчальний посібник  
для практичних занять провізорів-інтернів  
зі спеціальності «Загальна фармація»

Запоріжжя – 2016

**Автор:** д.мед.н., проф. Білай І.М., к.фарм.н. Михайлюк Є.О.

Ускладнення фармакотерапії: навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» / І.М. Білай, Є.О. Михайлюк.– ЗГМУ. – 2016. – 79 с.

**Рецензенти:** Завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури,  
доктор біологічних наук, професор Біленічев Ігор Федорович;  
  
Завідувач кафедри медичної та фармацевтичної інформатики і  
новітніх технологій,  
доктор фармацевтичних наук, професор Рижов О.А.

Навчально-методичний посібник присвячено формуванню у провізорів-інтернів принципів клінічної фармації, раціональному вибору лікарських засобів при різних клінічних ситуаціях. Наведено анотацію, питання для самопідготовки і контролю вихідного рівня знань, практичну частину (ситуаційні задачі, аналіз листів призначення, завдання), контроль кінцевого рівня знань, тести, інформаційний матеріал та літературу.

Посібник розглянутий і затверджений на методичному засіданні кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації (протокол № 4 від "27" жовтня 2016 р.);

на засіданні циклової методичної комісії з фармацевтичних дисциплін Запорізького Державного медичного університету (протокол № \_\_\_ від "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ р.);

на засіданні центральної методичної ради Запорізького державного медичного університету (протокол № \_\_\_ від "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ р.).

# ПРИНЦИПИ КОМБІНУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ФАРМАКОТЕРАПІЇ

## Анотація

На сьогоднішній день ще не вистачає навчально-методичних матеріалів для підготовки провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Цей навчально-методичний посібник буде сприяти більш раціональній та оптимальній підготовці провізорів-інтернів по темі «Взаємодія лікарських засобів».

Актуальність проблеми взаємодії ліків, що набула широкого звучання в світовій літературі як проблема *interaction drugs*, виникла в зв'язку з дедалі більшою тенденцією до призначення 2-3 і більше лікарських препаратів. Так, нерідко хворий отримує одночасно 4-11, а іноді до 30 препаратів. Встановлено, що можливість взаємодії між препаратами зростає з 4% при прийомі 5 і менше препаратів, до 45% при одночасному використанні 20 і більше ліків [1]. Слід пам'ятати, що крім препаратів, що призначаються лікарем, хворі нерідко самостійно приймають аналгетики, снодійні, седативні, транквілізатори, антибактеріальні і протизапальні засоби. Можливість призначення різних лікарських сполучень безмежна. Тому виділити рецепти на всі варіанти спільного призначення ліків не представляється можливим.

Пацієнтам (особливо літнім чи із серйозними хронічними захворюваннями) рідко коли призначають один препарат. Перед лікарями і пацієнтами питання про небезпеку поліпрагмазії (одночасного призначення безлічі лікарських засобів чи лікувальних процедур) коштує дуже гостро. У світі витрачається мільйони доларів на створення комп'ютерних експертних систем, що дозволяють зменшити ризик виникнення несприятливих ефектів лікарської взаємодії. Однак проблема взаємодії ліків дуже складна і,

незважаючи на наявність великої кількості таких експертних систем, ще ніде не вирішена ідеально.

Перед лікарем і провізором стоїть завдання забезпечення найбільш безпечного та ефективного лікування захворювання шляхом призначення правильної комбінації лікарських засобів.

Справжній навчальний посібник сприятиме вивченню загальних питань клінічної фармації та клінічної фармакології, а також раціональному застосуванню лікарських засобів у конкретній клінічній ситуації. Буде корисним, як провізорам, так і лікарям, студентам, провізорам-інтернам, та слухачам курсів підвищення кваліфікації.

## **2. Питання для самопідготовки і контролю вихідного рівня знань.**

1. Класифікація лікарської взаємодії.
2. Фізико-хімічна взаємодія лікарських засобів.
3. Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів.
4. Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів.
5. Взаємодія лікарських засобів при ін'єкційному введенні.
6. Поліпрагмація фармакологічних засобів.
7. Взаємодія лікарських речовин з їжею.

## **3. Самостійна робота:**

1. Заповніть таблицю «Види лікарських взаємодій».

Фізико-хімічна взаємодія лікарських засобів.	
Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів.	
Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів.	

2. Заповніть таблицю «Вплив їжі на всмоктування лікарських засобів».

**Вплив їжі на всмоктування лікарських речовин.**

<b>Всмоктування</b>	<b>Лікарські препарати</b>
Зниження	
Підвищення	
Уповільнення	
Без змін	

3. Заповніть таблицю «Механізм і приклади можливої взаємодії ліків».

<b>Види взаємодії</b>	<b>Механізм розвитку</b>	<b>Приклади</b>
1. Фармацевтична		
2. Фармакокінетична: - всмоктування - розподіл - зв'язування з білками крові і тканинами - біотрансформація - виведення із сечею і жовчу		

<p>3. Фармакодинамічна:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- конкуренція за рецептори</li> <li>- зміна кінетики препарату в місці дії</li> <li>- вплив на медіатори</li> <li>- зміна чутливості</li> </ul>		
--	--	--

4. Заповніть таблицю «Антагонізм та синергізм між антибіотиками».

<b>Комбінація антибіотиків</b>	аміноглікозиди	ампіцилін	ванкоміцин	левоміцетин	кларитроміцин	рифампіцин	тетрацикліни	фторхінолони	цефалоспорины
аміноглікозиди									
ампіцилін									
ванкоміцин									
левоміцетин									
кларитроміцин									
рифампіцин									
тетрацикліни									
фторхінолони									
цефалоспорины									

## 4. Інформаційний матеріал

Ефективність та безпечність комбінованої медикаментозної терапії визначаються лікарем [2]. Основні принципи раціонального комбінування лікарських засобів такі:

- визначати вид і різновид взаємодії;
- виявляти фактори, що впливають на вираженість взаємодії;
- передбачати можливі взаємодії;
- враховувати дозування при комбінованій фармакотерапії;
- оцінювати ефективність і безпеку лікарських препаратів, при їх взаємодії для цілеспрямованого впливу на фармакодинаміку і корекцію побічних ефектів.

**Взаємодія лікарських засобів** – це зміна фармакологічних ефектів або фармакокінетичних параметрів одного препарату при одночасному призначенні іншого препарату. Це може призвести до посилення або до ослаблення дії ліків, а також до появи токсичності одного або обох препаратів.

**NB!** Лікар повинен знати види взаємодії

**Види взаємодії ЛЗ з урахуванням фармакодинамічних ефектів:**

- синергізм;
- антагонізм.

**Види взаємодії ЛЗ:**

- фізико-хімічне - до введення в організм, а також в організмі;



- фармакокінетична - на різних стадіях ФК ЛЗ (всмоктування, зв'язок з білками, розподіл, біотрансформація, виведення);
- фармакодинамічна - на етапі взаємодії ЛЗ з рецепторами (конкуренція за рецептор або зміна його чутливості на нейромедіатори).

**Інакше взаємодії ЛЗ можна класифікувати:**

- Поза організму (в лікарській формі або при змішуванні ЛЗ);
- У місці надходження в організм (до всмоктування або під час нього);
- В організмі (після всмоктування);
- Під час розподілу і в депо (до зв'язування зі специфічними точками прикладання дії ЛЗ);
- У місці прикладання дії або біля нього (специфічні рецептори, ферменти, паразити та ін);
- Під час біотрансформації;
- Під час елімінації (екскреції).

**Синергізм** – односпрямована дія двох і більше ЛЗ, що забезпечує більш виражений фармакологічний ефект, ніж дія кожного ЛЗ окремо.

*Сенситизуюча дія* характеризується тим, що один ЛП з різних причин, не втручаючись у механізм дії, посилює ефекти іншого (інсулін і глюкоза стимулюють проникнення калію в клітину, вітамін С при одночасному призначенні з препаратами заліза збільшує концентрацію останнього в плазмі крові і т.д. ).

*Адитивна дія* – фармакологічний ефект комбінації ЛЗ, більш виразна дія одного з компонентів, але менш передбачуваного ефекту їх суми (наприклад, поєднане призначення фуросеміду і тіазидів, нітрогліцерину з  $\beta$ -адреноблокаторами при ІХС,  $\beta$ -адреностимуляторів і теофіліну при БА).

*Сумація* – ефект комбінації ЛЗ дорівнює сумі ефектів кожного з компонентів (призначення фуросемід і Урегит при ССС).

*Потенціювання* – кінцевий ефект комбінації ЛЗ, по виразності більше суми ефектів кожного компонента (преднізолон і норадреналін при шоці, преднізолон і еуфілін при астматичному статусі, каптоприл,  $\beta$ -адреноблокатор і ніфедипін при ренальній гіпертензії).

**Антагонізм** – взаємодія ЛЗ, що призводить до послаблення або зникнення частини фармакологічних властивостей одного або декількох ЛЗ. (Амілорид блокує калійуретичний ефект тiazидних діуретиків і т.д).

Взаємодія ЛЗ може бути бажаною або небажаною, тобто корисною чи шкідливою для організму. Бажана взаємодія використовується для підвищення ефективності медикаментозної терапії, наприклад при туберкульозі або ГБ. Вводячи два препарати, що діють за різними механізмами, наприклад при ГБ, домагаються гіпотензивного ефекту, не викликаючи побічних реакцій. Лікування при передозуванні морфіну налоксоном також служить прикладом раціонального комбінування препаратів. Проте щоразу при додаванні нового засобу не можна виключити ризик небажаних наслідків.

## **ФІЗИКО-ХІМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.**

Відбувається в результаті фізико-хімічних реакцій ЛЗ при спільному їх застосуванні (лугів і кислот). В результаті фармацевтичного взаємодії може утворюватися осад, виникати зміна розчинності, кольору, запаху, а також основних фармакологічних властивостей ЛЗ. Найбільш часте взаємодія з'являється при використанні нераціональних прописів (в мікстуру, складних порошках).

Нерідко ЛЗ вступають у взаємодію в інфузійних розчинах (несумісність). Основним чинником, що викликає несумісність, служить зміна рН. На стабільність розчину впливає також концентрація знаходяться в ньому препаратів (чим більше концентрація ампіциліну, тим більш стабільний його розчин).

### **Загальні рекомендації:**

- не слід додавати препарати до крові, розчинів амінокислот або жирових емульсій;
- при відсутності спеціальної інформації препарати слід розчиняти в глюкозі, ізотонічному розчині натрію хлориду або їх суміші. Кислотність 0,9% розчину натрію хлориду (рН 4,5-7) пов'язана з присутністю в ньому розчиненого CO<sub>2</sub>, а 5% розчину глюкози (рН 3,5-6,5) з продуктами розпаду глюкози, що з'являються в процесі стерилізації та зберігання . Буферна здатність цих розчинів дуже обмежена, тому при додаванні ЛЗ їх рН може змінюватися;
- взаємодія може відбуватися без видимих змін розчину, що дозволяє помилково думати, що воно не відбувається і розчин зберігає свою активність;
- всі розчини слід готувати безпосередньо перед вживанням; запасати їх не можна;

- склад готового інфузійного розчину слід попередньо вивчити по прикладеній інструкції, тому що це не тільки ЛЗ, але і стабілізатор, консервант, розчинник та ін і кожен з інгредієнтів може стати джерелом взаємодії.

## **ФАРМАКОКІНЕТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.**

**Фармакокінетична взаємодія** розвивається, коли одне ЛЗ змінює процес всмоктування, розподілу, зв'язування з білками, метаболізм н виведення іншого ЛЗ. Результатом фармакокінетичної взаємодії вважають зміну концентрації ЛЗ в області специфічних рецепторів і, отже, фармакологічного ефекту.

Фармакокінетична взаємодія проявляється при приготуванні сумішей у вигляді однієї лікарської форми (порошки, мікстури і т.п.), при введенні лікарських речовин в одному шприці, в одній крапельниці, при одночасному прийомі всередину і т.п.

### **Взаємодія препаратів у місці введення до початку його всмоктування**

Взаємодія ЛЗ при всмоктуванні в шлунково-кишковому тракті може відбуватися в будь-якому його відділі, але частіше в шлунку або тонкій кишці. Основне значення для клінічного ефекту має зміна швидкості і повноти всмоктування.

Найпростіше взаємодія відбувається між ЛЗ і рідинами, якими їх запивають. Встановлено, що якщо приймати ЛЗ з кількістю рідини, що перевищує 200 мл, то всмоктування ЛЗ в кишечнику відбувається значно швидше, ніж препаратів, прийнятих з кількістю води менше 25 мл. Цей факт пояснюють тим, що розчинена в рідині гідрофільні ЛЗ розподіляється на більшій площі кишкового епітелію і краще адсорбується на протязі всієї тонкої кишки.

ЛЗ також взаємодіють з компонентами їжі - може виникати сповільнення, прискорення і порушення всмоктування ЛЗ в кишечнику. Уповільнення всмоктування обумовлено тим, що препарат (парацетамол,

фуросемід, фенобарбітал, еритроміцин), змішуючись з їжею, всмоктується менш інтенсивно.

До ЛЗ, всмоктування яких зменшується, якщо їх приймають після їди, відносять, наприклад, ампіцилін, тетрациклін, напроксен, АСК, каптоприл, доксициклін. Одна з причин зниження абсорбції ЛЗ, що мають кислий рН, - інактивація в лужному середовищі кишечника, особливо під час травлення. Зменшення абсорбції тетрацикліну, що надійшов в ШКТ після прийому їжі, особливо що містить іони Са, Fe, пояснюється його зв'язуванням з іонами металів та утворенням нерозчинних хелатних сполук, погано всмоктуються в кишечиніке.

Проте у ряді випадків при прийомі препарату після їжі підвищується його концентрація в плазмі крові. В основному це стосується ЛЗ, метаболізуються в печінці при першому проходженні (анаприлін, метапролол, нітрофурантоїн, спіронолактон, рибофлавін).

Існує ряд препаратів (метронідазол, нитразепам, оксазепам, преднізолон, хлорпропамід), на всмоктування яких прийом їжі не впливає. Всмоктування ЛЗ може змінитися під впливом інших ЛЗ.

Слід згадати, що місцевий тромбофлебіт часто ускладнює внутрішньовенні ін'єкції. Його частота збільшується в міру збільшення тривалості інфузії, кислотності введеної рідини (більшість розчинів для внутрішньовенного введення відрізняється кислою реакцією), а також при травмі вени катетером або голкою. У зв'язку з цим бажано, щоб введення було нетривалим і у великі вени, по можливості з щоденною зміною місця введення при необхідності тривалої інфузії.

Рухова активність кишечника. Всмоктуваність ЛЗ залежить не тільки від їх властивостей. Можна очікувати, що зміни рухової активності ШКТ може впливати на швидкість і ступінь всмоктування в цілому, особливо деяких препаратів.

Антацидні засоби, метоклопрамід можуть посилювати моторику шлунка, утворювати комплекси, що сприяє менш тривалого перебування ЛЗ в шлунку.

*Вплив на всмоктування ЛЗ*, що уповільнюють спорожнення шлунка і моторику кишечника (холіноблокатори, ТАД), збільшує швидкість всмоктування інших ЛЗ, особливо повільно і неповно абсорбується в ШКТ (протиаритмічних препарати).

У свою чергу посилення перистальтики часто зумовлює зменшення всмоктування ЛЗ, наприклад проносні засоби знижують всмоктуваність дигоксину.

При уповільненні евакуації з шлунка більшу кількість леводопи піддається метаболізму і, отже, менша кількість всмоктується в кишечнику за участю активних транспортних систем.

Кортикостероїди і дигоксин розчиняються з працею, тому швидке проходження по кишечнику може зменшити кількість препарату, що всмоктався.

*Кислотність вмісту кишечника.* Швидкість всмоктування змінюється при змінах рН під впливом антацидних засобів, тому вони підвищують рН шлункового вмісту і збільшують дисоціацію кислот (антикоагулянтів, деяких САА, саліцилатів, бутадіону), а також знижують їх розчинність в жирах і уповільнюють всмоктування. Цей ефект антацидних засобів виявляється достатнім, щоб повністю запобігти снодійну дію барбітуратів.

При використанні антацидних засобів в звичайних терапевтичних дозах цей фактор не має великого клінічного значення, так як при прийомі всередину вони швидко евакуюються зі шлунка, а площа поверхні кишечника настільки велика, що їхня дія мало змінює рН середовища.

*Пряма взаємодія в кишечнику.* Тетрацикліни утворюють хелати з металами, тому в присутності препаратів кальцію, магнію в кишечнику, а

також алюмінійвмісних засобів їх всмоктування може суттєво зменшуватись. У молоці кількість кальцію настільки велике, що при прийомі тетрацикліну його вживання рекомендується обмежити. Значно знижується всмоктуваність тетрациклінів у присутності заліза.

Холестирамін порушує всмоктування тироксину і деяких ЛЗ з властивостями кислот. Всмоктування заліза підвищується в присутності аскорбінової кислоти і знижується під впливом карбонатів, тетрациклінів, а також десферроксаміна. Рідкий парафін зменшує всмоктування жиророзчинних вітамінів.

*Зміни кишкової флори.* Під впливом АБ може потенціюватися дію пероральних антикоагулянтів, в результаті чого знижується синтез вітаміну К в товстому кишечнику. Можливе зниження ефективності пероральних контрацептивів через зменшення реактивації кон'югованих стероїдів, секретується жовчю.

*Взаємодія в процесі всмоктування.* Деякі ЛЗ (фенформин, мефенамова кислота), токсично впливаючи на слизову оболонку ШКТ, можуть порушувати всмоктування інших препаратів, а також деяких інгредієнтів їжі.

*Зменшення кровопостачання ШКТ* (при гострій або хронічній серцевій недостатності) може порушити всмоктування ЛЗ, тому призначення ЛЗ, що поліпшують гемодинаміку (серцеві глікозиди, діуретики), може підвищити всмоктування інших препаратів.

Інгібування MAO (ніаламід) в слизовій оболонці кишечника підвищує всмоктуваність тираміну (з харчових джерел) та інші симпатоміметики, службовців субстратом MAO. Знижується також її кількість в печінці, що супроводжується підвищенням біологічної доступності симпатоміметиків.

Судинозвужувальні засоби (адреналін) додають до місцевоанестезуючу препаратом з метою уповільнення усмоктуваності і пролонгування анестезії.

**Взаємодія препаратів в організмі після їх всмоктування:**



### *Зв'язування з білками.*

- ЛС можуть взаємодіяти безпосередньо в плазмі (протамін і гепарин, деферроксамін і залізо, димеркапрол і миш'як);

- Взаємодія за місця зв'язку з білками плазми. При використанні двох і більше ЛЗ, одне з яких володіє меншим спорідненістю до білка, відбувається його витіснення. Якщо препарат активний, то він може витіснити раніше введене ЛЗ з місць зв'язку з білками, і тоді концентрація вільної фракції першого препарату збільшується з посиленням фармакологічної активності (саліцилати, бутадіон, клофібрат витісняють із зв'язку з білком антикоагулянти непрямої дії і збільшують частоту внутрішніх кровотеч).

Якщо ЛЗ, витіснене зі зв'язку з білком, розподілиться у великому обсязі, тоді збільшення концентрації в плазмі його вільної фракції не настільки істотно (іміпрамін (імізін) зв'язується з білками на 95%, але у нього великий об'єм розподілу (100 л/70 кг) , тому взаємодія з іншими ЛЗ, витісняють його з місць зв'язку з білками, не має істотного значення. Однак проблеми можуть виникнути з НПЗЗ, оскільки вони знаходяться в крові переважно в зв'язаному стані і відрізняються невеликим обсягом розподілу.

Небажані ефекти частіше розвиваються, якщо витісняє препарат застосовують уривчасто або в різних дозах, і будуть особливо виражені, якщо потрібно ретельно стежити за концентрацією в плазмі одного з препаратів. Клінічно важливі наслідки можуть бути, якщо із зв'язку з білками витісняються антикоагулянти або пероральні гіпоглікемічні засоби.

- Конкурентне витіснення може відбуватися і на рівні тканинних білків. Хінідин витісняє дигоксин із місць зв'язку з ними. Крім того, він порушує екскрецію дигоксину нирками, тому з'являється ризик підвищеної токсичності дигоксину, якщо додатково призначають хінідин без відповідного зниження дози дигоксину.

### *Розподіл.*

ЛЗ, що впливають на кровопостачання органів і тканин, можуть порушувати розподіл інших препаратів (у хворих із застійною ССН при призначенні спазмолітичних засобів в поєднанні з кардіотонічними зростає ефект діуретиків).

ЛЗ, що покращують реологічні властивості крові (трентал, ксантіноланікотінат, дипіридамола), зменшуючи в'язкість крові, агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, сприяють зміні розподілу ЛЗ в ділянках органів, раніше недоступних для дії ЛЗ внаслідок порушення мікроциркуляції.

При інтрабронхіальному введенні ЛЗ хворим з явищами бронхоспазму поряд із застосуванням специфічних ЛЗ слід призначити  $\beta$ -адреностимулятори, розширюють бронхи і сприяють надходженню ЛЗ в нижні ділянки бронхіального дерева.

Разом з тим взаємодія ЛЗ може порушити розподіл ЛЗ, сприяти збільшенню концентрації в одній ділянці і зниженню в іншій, що загрожує не тільки зменшенням виразності ефекту, але і можливістю розвитку побічних ефектів (застосування спазмолітиків призводить до перерозподілу кровотоку і зменшенню доставки препарату в область кровопостачання до склерозуючих судин – синдром «обкрадання»).

#### *Метаболізм.*

Відомо більше 300 ЛЗ, здатних впливати на метаболізм у печінці, пригнічуючи або стимулюючи активність гепатоцитів.

- Індукція ферментів. Індукторами ферментів печінки є, снодійні засоби (барбітурати, хлоралгідрат), транквілізатори (діазепам, хлордіазепоксид, мепробамат), нейролептики (аміназин, тріфтазін), протисудомні (дифенін), протизапальні (моваліс, ібубруфен) засоби, хлоровані інсектициди (діхлордіфенілтріхлоретан (ДДТ), харчові добавки, алкоголь, кофе. В невеликих дозах деякі ЛЗ (фенобарбітал, диклофінак, нітрати можуть стимулювати власний метаболізм (аутоіндукції).

При спільному призначенні двох ЛЗ, одне з яких індукує печінкові ферменти, а друге метаболізується в печінці, дозу останнього слід збільшити, а при відміні індуктора - знизити. Класичний приклад такої взаємодії - поєднання антикоагулянтів непрямой дії та фенобарбіталу. Доведено, що в 14% випадків причина кровотеч при лікуванні антикоагулянтами - відміна ЛЗ, які індукують мікросомальні ферменти печінки.

- Інгібітори ферментів. До ЛЗ, що пригнічують активність ферментів печінки, відносять наркотичні анальгетики, деякі антибіотики (актиноміцин), антидепресанти, циметидин та ін. У результаті застосування комбінації ЛЗ, одне з яких пригнічує ферменти печінки, уповільнюється швидкість метаболізму іншого ЛЗ, підвищуються його концентрація в крові і ризик побічних реакцій. Так, антагоніст гістамінових H-рецепторів циметидиндозозавісно пригнічує активність ферментів печінки і уповільнює метаболізм антикоагулянтів непрямой дії, що підвищує ймовірність кровотеч, а також  $\beta$ -адреноблокаторів, що призводить до вираженої брадикардії та артеріальної гіпотензії. Здатність одних препаратів порушувати метаболізм інших іноді спеціально використовують в медичній практиці. Наприклад, тетурам застосовують при лікуванні алкоголізму. Цей препарат блокує метаболізм етилового спирту на стадії ацетальдегіду, нагромадження якого викликає неприємні відчуття.

- взаємодія ЛЗ на рівні метаболізму може реалізовуватися через зміну печінкового кровотоку. Відомо, що лімітуючі фактори метаболізму препаратів з вираженим ефектом первинної елімінації (пропранолол, верапаміл та ін) - величина печінкового кровотоку і в значно меншому ступені активність гепатоцитів. У зв'язку з цим будь-які ЛЗ, що зменшують регіональний печінковий кровообіг, знижують інтенсивність метаболізму даної групи препаратів та підвищують їх вміст у плазмі крові.

## **Виведення з організму.**

Головним механізмом взаємодії ЛЗ в нирках вважають конкуренцію слабких кислот і слабких основ за механізми активного каналцевого транспорту. У зв'язку з тим, що на ступінь іонізації речовини великий вплив має кислотність розчину, коливання рН, що викликаються іншими препаратами (підвищення рН бікарбонатом натрію і зниження його аскорбіновою кислотою), можуть істотно змінити виведення ЛЗ. Так, при лужної реакції сечі збільшується загальний кліренс "кислих" препаратів (бутадіону, барбітуратів, САА). Тому при лікуванні САА для попередження розвитку їх побічних ефектів (кристалурія) рекомендовано лужне питво. Цей факт нерідко використовують на практиці для лікування отруєнь барбітуратами. Навпаки, виведення кодеїну, морфіну, новокаїну зростає при кислій реакції сечі.

Таким чином, результат взаємодії ЛЗ в фармакокінетичною фазі - зміна усмоктуваності, біодоступності, розподілу, зв'язку з білком, інтенсивності метаболічних процесів і виведення, що в кінцевому підсумку обумовлює зміну концентрації препарату в крові.

*Фармакокінетична взаємодія* препаратів нерідко буває непередбаченим, оскільки фармакокінетика багатьох ЛЗ вивчена ще недостатньо.

Наприклад, глюкоза часто використовується як коригувальник смаку в багатьох прописах, здатна формувати евтектичну суміш з димедролом, темісалом, еуфіліном. Часто глюкоза у вигляді ізотонічного розчину використовується як розчинник для краплинного переливання серцевих глікозидів, допаміну, не враховуючи того, що глюкоза є окислювачем і інактивує багато лікарських речовин. Одночасне введення в одному шприці гепарину (кислота) і адреналіну гідрохлориду (основа) призводить до

взаємного ослаблення ефектів в силу звичайної реакції нейтралізації [4, с. 36].

Руйнуються в одному шприці аскорбінова кислота і вітамін В<sub>12</sub>, аскорбінат і нікотинова кислота, кислота нікотинова несумісна в одному розчині з піридоксином, тіаміном, ціанокобаламіном. Рибофлавін здатний окислити тіамін з утворенням токсичної для організму сполуки.

### **ФАРМАКОДИНАМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.**

При одночасному введенні двох препаратів з подібними фармакологічними ефектами зазвичай спостерігається адитивна або синергічна відповідь. При цьому препарати можуть діяти на один і той же рецептор або на різні рецептори. Навпаки, одночасно приймаються кошти з протилежними фармакологічними ефектами можуть знизити відповідь на одне з них або на обидва ці препарату. Фармакодинамічні взаємодії лікарських засобів відносно часто зустрічаються в клінічній практиці, але їх побічні ефекти можна мінімізувати, якщо передбачити таку взаємодію і прийняти відповідні контрзаходи.

**Взаємодія в місці здійснення дії.** Всі види фармакодинамічної взаємодії здійснюються в місцях дії ЛЗ. В результаті фармакодинамічної взаємодії може відбуватися посилення або зменшення як основного, так і побічного ефектів ЛЗ.

Фармакодинамічна взаємодія проявляється шляхом конкуренції за рецептор, впливу на медіатор, зміни чутливості тканини і т.д.

Конкуренція за рецептор спостерігається в дії фармакологічних антагоністів. Наприклад, М-холінолітик атропін усуває ефекти М-холіноміметика пілокарпина за рахунок витіснення його з холінорецептора. Налорфин витісняє морфін зі специфічних рецепторів.

При передозуванні агоністів (холіноміметики, антихолінестеразні засоби, адреноміметики) до найбільш переважним засобам лікування відносяться їх антагоністи.

*Конкуренція за рецептор* може відбуватися між ЛС односпрямованого (агоністами) і протилежно спрямованого (антагоністами) дії. Прикладом може служити одночасне або послідовне призначення  $\alpha$ -адреноблокаторів та адреналіну. На тлі блокади  $\alpha$ -адренорецепторів, викликаної, наприклад, фентоламіном, адреналін викликає не підвищення артеріального тиску, а його зниження.

*Зміна фармакокінетики* на рівні рецептора відбувається через те, що одне ЛЗ може впливати на активний транспорт, місцевий метаболізм і зв'язок іншого ЛЗ з неспецифічними рецепторами. Одним з найбільш демонстративних клінічних прикладів вважають - посилення аналгезії при поєднанні судинозвужувальних засобів і місцевих анестетиків. Резерпін порушує депонування катехоламінів, що руйнуються MAO, що призводить зменшення їх запасу. Інгібітори MAO, пригнічуючи руйнування катехоламінів, збільшують концентрацію, що може призвести до підвищення артеріального тиску.

Різновид конкурентної взаємодії за зв'язок з рецептором - антагонізм між атропіном, блокуючим M-холінорецептори, і інгібіторами АХЕ, що підвищують вміст АХ.

Взаємодія може проявлятися зміною чутливості специфічних рецепторів внаслідок прямого (наприклад, підвищення чутливості міокарда до адреналіну під час фторотанового або ціклопропанового наркозу) або опосередкованого (зменшення чутливості міокарда до серцевих глікозидів в результаті зниження вмісту К, викликаного діуретиками) Зміна кишкової мікрофлори, що викликається протимікробними засобами,

призводить до порушення синтезу ними вітаміну К і тим самим потенціює ефект антикоагулянтів непрямої дії.

Взаємодія на різних рівнях регуляції відбувається при незалежному один від одного вплив ЛЗ на різні органи або тканини, що утворюють частину фізіологічної системи; можлива також блокада або стимуляція послідовних етапів біологічного процесу. Наприклад, комбінація двох препаратів, що впливають на функцію симпатичної нервової системи на різних рівнях (клонідин і гангліоблокатори), або спільне застосування серцевих глікозидів, вазодилататорів та діуретиків у хворих з ХСН призводить до комплексного впливу на різні ланки регуляції системи кровообігу. Широке поширення з метою підвищення ефективності гіпотензивної терапії отримало комплексне призначення міотропну вазодилататорів,  $\beta$ -адреноблокаторів і діуретиків.

На закінчення необхідно відзначити специфічний вид взаємодії - вплив ЛЗ на результати лабораторних досліджень. Наприклад, пропранолол підвищує рівень в крові тироксину (Т4), знижує рівень глюкози і може пролонгувати гіпоглікемію, спричинену інсуліном. Змінюються і результати аналізів сечі, наприклад хінін, хінідин, нікотинова кислота, рибофлавін, тетрациклін, при призначенні у великих дозах змінюють показники вмісту в сечі катехоламінів; виведення катехоламінів підвищує, наприклад, нітрогліцерин, блокатори кальцієвих каналів.

### **Можливі неконкурентні взаємини між ЛС.**

Клінічно важливими небажаними наслідками взаємодії ЛЗ на рівні рецептора є:

- зниження ефективності симпатолітиків під впливом симпатоміметиків непрямої дії (більшість анорексигенні засобів та трициклічних антидепресантів);

- підвищення АТ при одночасному застосуванні левадопа та інгібіторів МАО;

- посилення ефектів симпатоміметиків, що є субстратом для МАО (фенілефрін, мезатон, орципреналін, тирамін харчового походження після застосування інгібіторів МАО), так як замість руйнування в стінці кишечника вони швидко всмоктуються;

- трициклічні антидепресанти потенціюють дію катехоламінів;

- неоміцин і стрептоміцин викликають нервово-м'язову блокаду і посилюють дію кураре, будучи їх синергістами;

- сечогінні тіазидового ряду потенціюють дію кураре, можливо, в результаті гіпокаліємії.

*Раціональні поєднання препаратів* служать основою ефективної терапії при багатьох захворюваннях.

Знання основних положень взаємодії дозволяє сформулювати мету проведення комплексної фармакотерапії - при зменшенні дози ЛЗ отримати такий же або більш виражений клінічний ефект, що і при монотерапії, і знизити ступінь імовірності побічних ефектів.

Антибіотики аміноглікозидної будови конкурують з іонами кальцію за рецептори в закінченнях соматичних нервів, знижують чутливість постсинаптичної мембрани до ацетилхоліну, інгібують вивільнення ацетилхоліну з холінергічних нервових закінчень. Ці моменти в механізмі дії сприяють потенціюванню ефектів міорелаксантів. При взаємодії міорелаксантів як деполаризуючої, так і антидеполяризуючої дії з такими антибіотиками як стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, гентаміцин, поліміксин, тетрациклін, лінкоміцин може виникнути тривала зупинка дихання.

Препарати кальцію різко посилюють ефект серцевих глікозидів, сприяють розвитку токсичної дії. Призначення діуретиків, що викликають



гіпокаліємію, супроводжується прискоренням токсичного прояву дії серцевих глікозидів.

Фторотан, циклопропан та інші наркозні засоби часто провокують розвиток аритмій аж до фібриляції. Це відбувається за рахунок сенсibiliзації серцевого м'яза до ендогенних катехоламінів.

Нейролептичні засоби потенціюють ефект анагетиків, антигістамінних, наркозних засобів і т.п.

Новокаїн, введений в організм разом з сульфаніламидами, знижує чутливість мікрофлори до останніх, тому що при метаболізмі звільняє параамінобензойну кислоту.

Глюкокортикоїди сенсibiliзують судинну стінку до вазопресорних препаратів за рахунок стабілізації катехоламінів.

Якщо на тлі застосування  $\alpha$ -адреноблокаторів (фентоламіна, апрессина), скажімо, при їх передозуванні ввести адреналін, то він дає парадоксальну реакцію, тобто збільшує гіпертензію.

Резерпін провокує розвиток аритмій на тлі дигіталізації, оскільки він вивільняє катехоламіни з депо.

Трициклічні антидепресанти (імізін) перешкоджають пресинаптичному захопленню октадину і знижують гіпотензивний ефект.

Пригнічуючий ефект наркотичних анагетиків на дихання різко зростає, якщо разом з ними приймають снодійні, наркозні засоби, нейролептики та інші речовини. Використання анагетика морфіну особливо небезпечно, якщо перед цим прийнятий алкоголь. Невеликі дози морфіну можуть бути смертельні, коли в крові має місце висока концентрація алкоголю.

Потенціюють дію наркотичних анагетиків і інгібітори моноамінооксидази, але їх потенціювання проявляється не в головному ефекті, а у вигляді тривоги, невпевненості, важкому пригніченні дихання.

$\beta$ -адреноблокатор анаприлін пригнічує прояви ефекту бронхолітиків, що реалізують ефект через адренергічні структури –  $\beta_2$ -адреноміметиків і адреноміметиків прямої та непрямой дії.

Таким чином, на прикладах показані можливі види взаємодії – фармацевтичне та фармакодинамічне. Важливими факторами, що впливають на лікарські взаємодії визначені: час розвитку взаємодії, доза лікарських препаратів, метаболіти, шлях введення, фактори ризику (вік, супутні хвороби, поліпрагмазія, терапевтична широта лікарського засобу, знаходження пацієнта в умовах інтенсивної терапії) [5].

## **ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ІН'ЄКЦІЙНОМУ ВВЕДЕННІ**

Своєрідністю даного виду взаємодії є те, що воно виникає до введення лікарських засобів в організм хворого. В основі його лежать фізико-хімічні механізми.

В результаті фізичного або хімічної взаємодії може мати місце або втрата біологічної активності комбінованих засобів, або зміна ефективності в сторону придбання фармакотерапевтичних або токсичних властивостей. Все це призводить до неточної дозуванні використовуваних лікарських засобів і усуває можливість отримання бажаного терапевтичного ефекту від розробленої комбінації. Слід мати на увазі, що найбільш серйозним наслідком несумісності є хімічні перетворення, що не супроводжуються видимими змінами, але приводять до інактивації лікарських засобів. Така несумісність ліків повністю виключає можливість парентерального введення двох або декількох препаратів одночасно в одному шприці або у вигляді капельної інфузії.

Важливо враховувати, що деякі лікарські засоби внаслідок підвищеної чутливості до світла, змін температури, варіаціям рН можуть утворювати несумісні суміші не тільки при комбінації один з одним, а в ряді випадків і з розчинником.

Готуючи будь-який препарат (розчин), призначений для внутрішньовенного введення, медсестра повинна знати:

- 1) розчинник, лікарський засіб;
- 2) в якій концентрації слід розчинити препарат;
- 3) з якою інтенсивністю треба проводити інфузію препарату;
- 4) наскільки стійкий цей препарат після змішування (розведення);

5) чи сумісний медикаментозний препарат з розчинами для внутрішньовенного введення і з іншими препаратами, які додають в розчин для введення у вену.

Якщо ви не знаєте сумісності двох препаратів або розчин вам невідомий, а інформацію про нього не можете отримати, - не змішуйте їх.

У медичній практиці дуже часто виникає необхідність в одночасному застосуванні декількох ін'єкційних розчинів. При цьому оптимальним і доцільним є їх введення в одній інфузійній системі або шприці. Але треба завжди пам'ятати, що лікарські речовини можуть мати різні фізико-хімічні властивості, що робить неможливим одномоментне введення їх розчинів через виникнення непередбаченого або небажаної взаємодії.

З практичної точки зору заслуговують на увагу два аспекти комбінованої терапії при парентеральному введенні розчинів у формі ін'єкції:

- Взаємодія лікарських речовин при введенні декількох розчинів в одній інфузійній системі;
- Взаємодія, що виникає між лікарською речовиною і розчинником.

Не варто змішувати в одній інфузійній системі або шприці з іншими лікарськими препаратами: адреноміметики, ампіциліну натрієву сіль, амфотерицин Б, аскорбінову кислоту, вітаміни групи В, дипіридамола (курантил), оксіферіскорбон натрію, похідні фенотіазину (аміназин, тріфтазін, дипразин та ін), фуросемід, етамзілат, еуфілін. Ці речовини мають виражену реакційну здатність. Їх взаємодія з іншими речовинами призводить до інактивації або утворення осаду.

### **Взаємодії, що виникають між лікарським засобом і розчинником**

Для розчинення і розведення препаратів для парентерального введення найчастіше використовують воду для ін'єкцій, фізіологічний розчин натрію хлориду, розчини глюкози, новокаїну. Кожен з них має свої переваги і недоліки. Так, вода для ін'єкцій придатна для розчинення лікарських засобів,

що вводяться в невеликому обсязі (5 - 15 мл) так, як надходження значної кількості води в організм нефізіологічно через можливої зміни осмотичного тиску крові і настання гемолізу еритроцитів. Рекомендується розчиняти лише у воді для ін'єкцій препарати, які чутливі до зміни рН середовища і може відбутися їх інактивація (наприклад, ампіциліну натрієва сіль). При необхідності введення великої кількості рідини в організм лікарські препарати розбавляють фізіологічним розчином натрію хлориду або глюкози.

### **Взаємодія лікарських засобів в одному шприці**

Деякі лікарські засоби не рекомендують змішувати в одному шприці (або вводити в складну інфузійну систему) ні з якими препаратами, так як в силу їх реакційної здатності може відбутися інактивація або утворення осаду.

До таких лікарських засобів відносять:

- оксіферріскорбон натрію (припустимо лише введення в одному шприці з атропіну сульфатом);
- похідні фенотіазину (аміназин та ін);
- вікасол;
- кислота аскорбінова;
- препарати вітамінів групи В;
- амфотерицин Б;
- фуросемід;
- етамзілат (дицинон);
- еуфілін;
- ампіциліну натрієва сіль;
- куранти;
- адреноміметики.

Таким чином, при приготуванні водних розчинів, призначених для парентерального введення, повинна бути досліджена сумісність лікарських

засобів і враховані властивості розчинника. Проводячи інфузійну терапію, потрібно мати на увазі наступні зауваження та рекомендації:

- всі суміші краще готувати безпосередньо перед введенням;
- чим більше лікарських засобів змішується в розчині, тим вище ймовірність їх взаємодії;
- не слід додавати лікарські засоби до крові, розчинів амінокислот, масляні емульсії, до розчинів маніту або натрію гідрокарбонату (останні два препарати відрізняються нестійкістю, легко утворюють зависі і кристали при змішуванні з іншими речовинами);
- розчини амінокислот і жирових емульсій можна вводити з поліонними розчинами глюкози, так як можуть утворюватися токсичні продукти;
- концентровані розчини глюкози (більше 5%), що застосовуються як розчинники, можуть знижувати активність багатьох лікарських засобів;
- руйнування лікарських засобів може відбутися при взаємодії препаратів зі спиртом, лугами, сліди яких іноді зберігаються на голках, шприцах, інструментах при їх стерилізації. Так, у присутності залишків спирту руйнується окситоцин, бензилпеніцилін, стрептоміцин, а кальцію глюконат випадає в осад: вміст залишків лугів на інструментах призводить до взаємодії і руйнуванню дикаїну, адреналіну гідрохлориду, норадреналіну гідротартрату та інших солей.

При лікуванні бронхіальної астми, гнійного бронхіту виникає необхідність в поєднанні ряду антибіотиків (гентаміцину сульфату, бензилпеніциліну, стрептоміцину сульфату) з амінофіліном, що володіє властивостями підстав. При такій комбінації виникає інактивація антибіотиків. Пеніциліни і цефалоспорини руйнуються при їх поєднанні в одному шприці з ацетилцистеїном та іншими муколітиків.

При зниженні артеріального тиску під час септичного шоку одночасно вводять адреноміметики та антибіотики.

При введенні бензилпеніциліну з адреналіну гідрохлоридом, мезатон, ефедрину гідрохлоридом в одному шприці можлива інактивация антибіотика і порушення його розчинності.

При алергічних ускладненнях, бронхіальній астмі, інфекційнотоксичному шоку та інших патологічних станах антибіотики поєднують з глюкокортикостероїдами.

При введенні в одному шприці пеніцилінів, цефалоспоринів, хлорамфеніколу з гідрокортизону гемісукцинат порушується розчинність, можливе утворення осаду.

Антибіотики дуже чутливі до впливу зовнішніх факторів (світла, температури, рН середовища та ін), можуть утворювати несумісні суміші з іншими лікарськими речовинами, а також при з'єднанні один з одним.

При необхідності проведення комбінованої терапії антибіотики слід вводити різними шляхами і уникати тривалих (більше 2-3 ч.) інфузій.

Особливої уваги заслуговує комбіноване застосування вітамінів, які широко застосовують при лікуванні багатьох захворювань.

Треба враховувати деякі особливості взаємодії цього класу сполук:

- В природному стані вітаміни не взаємодіють, а при спільному введенні «чистих» речовин проявляють різні види взаємодії. Так, аскорбінову кислоту не слід поєднувати в одному шприці з барбіталом натрію, гепарином, кофеїн-бензоатом натрію, кордіаміном, еуфіліном і іншими лужно-реагуючими речовинами. Аскорбінова кислота сприяє руйнуванню малостійких антибіотиків з  $\beta$ -лактамною групою і піридоксином;

- Тіаміну бромід (хлорид) руйнується при введенні в одному розчині для ін'єкцій з піридоксином, що обумовлює кисле середовище. Піридоксин в організмі гальмує перехід тіаміну в біологічно активну форму. З цієї причини їх не рекомендується вводити навіть в один день.

Враховуючи, що вітаміни легко вступають у взаємодію між собою та з іншими лікарськими речовинами, їх не рекомендують додавати в інфузійні розчини.



## ПОЛІПРАГМАЗІЯ

Побічні реакції та ускладнення від прийому ліків спостерігаються найрізноманітніші. А. А. Дьомін і Л. А. Єрусалимська (1979) в якості прикладу лікарської патології призводять наступні фармакогенні моделі хвороб.

Клінічна картина лікарської патології стає ще більш складною, якщо розвивається у хворих, які одночасно отримують декілька хіміопрепаратів, при тому різної будови та фармакодинамічної дії. Поліпрагмазія (одночасне призначення безлічі лікарських засобів) стала свого роду хворобою нашого часу. Деякі лікарі помилково вважають, що чим більше хворому призначено ліків, тим краще. Такої ж думки дотримуються і дуже багато хворих, хоч уже давно доведено, що багато - це ще не означає добре.

Ефективне лікування далеко не рівнозначно застосуванню можливо більшого числа медикаментів.

Разом з тим, нерідко доводиться зустрічатися з такими випадками, коли ставлення хворих до лікаря не правдиво складається на підставі того, багато чи мало він призначає ліків, яких ліків - «старих» або новітніх, дешевих за вартістю або дорогих, доступних для придбання або дефіцитних, вітчизняних або імпортованих. Багато пацієнтів особливо знаючими і досвідченими вважають тих лікарів, які призначають не одне, а одночасно багато ліків, в таблетках, у вигляді ін'єкцій, інгаляцій та ін. При цьому, на жаль, слід зауважити, що не кожен лікар здатний активно протистояти такої хибної тенденції з боку хворих. Дуже образно таку ситуацію описує Л. Наумов:

«Оглянувши хворого, ескулап замислюється:» Сказати пацієнту, що у нього легкий розлад нервової системи, що йому потрібно більше бувати на свіжому повітрі, робити зарядку, менше їсти - і все! Незабаром стане на своє місце? Ні, ні! Це значить остаточно упустити свій лікарський авторитет. Призначити йому валеріанові краплі? - Кому охота в наш час уславитися

неуком! Так, - каже лікар. - Я вам призначаю прекрасні засоби - седуксен і еленіум 3 рази на день і еуноктін на ніч».

Цікавими думками про лікарської терапії, зокрема про поліпрагмазії, ділиться широко відомий дитячий хірург член-кореспондент АМН СРСР професор С. Я. Долецький в книзі «Думки в дорозі». Автор описує випадок з тяжкохворим дитиною, якій лікарями і багатьма консультантами (імунолог, ендокринолог, інфекціоніст, педіатр та ін) було призначено досить «масивне» лікування. Але стан дитини, який переніс операцію з важкими гнійними ускладненнями, не тільки не поліпшувалося, а погіршувався. Аналізуючи ситуацію, що склалася і роблячи деякі відступи від неї, С. Я. Долецький пише наступне. «Кожне призначення було строго обгрунтовано. Але в цьому, на перший погляд, правильному підході крилося кілька принципових помилок, які ми, лікарі, іноді схильні допускати. Перша з них пов'язана з припущенням, що будь-які ліки викличе саме той ефект, який від нього чекають. Точніше, той, який зазначений на коробочці або в супровідному тексті. На мій погляд, ця передумова принципово хибна. Наведу найпростіші приклади. Візьміть звичайні харчові продукти - мед, чорницю, кава. Перший викликає послаблення, другий - запор, а третій - бадьорить. Спробуйте дати їх десяти людям на вибір, і виявиться, що очікуваний ефект буде у більшості. Припустимо, у шести з десяти, у одного-двох ефекту взагалі ніякого не буде. А у двох-трьох виникає парадоксальна реакція - дія, зворотне бажаному. Мені добре відомі люди, які після кави, випитої в другій половині дня, не можуть ввечері заснути або проводять неспокійну ніч. Але інші після декількох чашок кави, випитої на ніч, сплять ще міцніше, ніж без нього. Ось це і є парадоксальна реакція. Мені не хотілося б, щоб у відношенні всіх без винятку ліків був би зроблений висновок про різноманітності їх дії. Однак те, що на різних людей одне і те ж ліки може впливати неоднаково, - безперечно.

Але індивідуальна реакція на ліки - це лише одна сторона питання. Друге, не менш важливе, міркування пов'язане з тим, як будуть себе вести

дані засоби при певному захворюванні. При ураженому серце, а особливо нирках або печінці реакція може далеко не збігатися з бажаною. Потужні лабораторії організму - печінка і нирки - по-різному впораються з медикаментами. І, нарешті, третє. Комбінація всіх перерахованих призначень. Чи буде вона корисна хворому в конкретній ситуації або настільки порушить природні захисні механізми і сили організму, що зусилля самого організму увійдуть в конфлікт з тим лікуванням, яке ми йому призначили?

Але повернемося до нашого хворій дитині. Оцінюючи всю картину його захворювання і важкий стан, я прийшов до висновку, що він просто отруєний великою кількістю різних і хороших ліків. Ми прикинули, які з них безумовно необхідні, і залишили їх. А решта скасували ... Ми умовилися, що за дитиною буде вестися особливо пильне спостереження. Попереду були суботу та неділю, які з'являться для нього відпочинком від інтенсивної терапії. Вже в неділю вранці хлопчик став бадьоріше, температура знизилася, покращилися апетит і настрої. У понеділок питання про повернення скасованих призначень вже не виникало. Незабаром дитина поправився.

Рішення подібного роду не було одиничним. Мені не раз доводилося скасовувати множинні медикаментозні прописи, коли виникало сумнів в кінцевому результаті їх впливу ...

Але як же все-таки бути? Що зробити для того, щоб застосування ліків було розумним?

Ймовірно, правильніше за все виходити з передумови, що всяке і будь-які ліки - шкідливо, а часом і небезпечно для пацієнта. Тому вдаватися до нього необхідно тільки тоді, коли вичерпані методи безлекарственние терапії. Зрозуміло, що в гострих випадках, якщо організм не справляється з катастрофічною ситуацією і важливо відновити втрачені функції, доводиться йти на введення явних отрут, антибіотиків або гормонів. Але при цьому цілий ряд природних чинників терапії повинен бути вивчений та

впроваджений як можна глибше, до цього пристрасно закликав ще в 50-х роках доктор Залманов у своїй книзі «Таємна мудрість людського організму». Можна з упевненістю стверджувати, що людина на своєму тривалому шляху від інфузорії, плазуна і далі пройшов через всі природні впливи і стреси; спеку і холод, підвищену і знижений тиск, зміна в широких межах вологості і концентрації ряду газів у вдихуваному повітрі, гострий страх і радість. І його організм в цілому, і багато пристосувальні системи навчилися з ними справлятися. Але людина не навчився справлятися (і не зможе ніколи навчитися) з великою кількістю різноманітних, які у протилежних напрямках ліків. А тому - обережніше з медикаментами, навіть якщо вони «різні і гарні».

Виступаючи на початку 1986 року на сторінках «Медичної газети», С. Я. Долецький підтвердив своє переконане думку з питання ліки і діти, висловлене в названій вище книзі, і висловив його наступними словами: «Будь-які ліки порушує взаємодію людини взагалі, і дитину в Зокрема, з навколишнім середовищем. Адже воно «б'є» в першу чергу по тих систем організму, які можуть і повинні саморегулюватися. Я принциповий противник «лікарської атаки». Рятівний, на мій погляд, той мінімум медикаментів, який дає максимальний ефект. Сильні ліки виправдані лише тоді, коли обійтися без них неможливо».

Разом з тим, згідно з даними літератури, в середньому 70% хворих в стаціонарних умовах отримують 4, а 21% - 5 і більше хіміопрепаратів (Sotanieri і Palva, 1972). При цьому вважається, що більше 20% лікарських ускладнень є наслідком взаємодії ліків в результаті поліхіміотерапії (Л. Н. Черчик, 1980).

Цікаві відомості про поліпрагмазію в дитячому віці приводять Mitchell і співавт. (1979), які вивчали це питання в Бостонському педіатричному центрі за період 1974-1977 рр.. При середньому терміні госпіталізації 8,4 дня діти в середньому отримували 7,6 препарату. Залежно від контингенту

хворих при диференційному аналізі виявилось, що новонароджені з палат інтенсивної терапії отримували в середньому 10,4 препарату, діти, які почали ходити – 6, діти старшого віку - 8,9. Хворі з первинним кістозним фіброзом отримували в середньому по 15,6 препарату за 11 днів перебування в стаціонарі.

Побічні реакції лікарської терапії зареєстровані у 52,5% онкологічних хворих і у 13,5% - не онкологічних.

При порівнянні аналогічного дослідження, проведеного в 1970 р., виявилось, що тоді госпіталізовані діти в середньому отримували 4,3 препарату, у порівнянні з 7,6 в 1974-1977 рр..

Тривале застосування деяких хіміопрепаратів (наркотики, психотропні, снодійні, седативні, транквілізатори, гормони) нерідко призводить до лікарської залежності, звикання окремих хворих, коли вони через небезпеку загострення хвороби або неприємних наслідків, пов'язаних зі скасуванням або зниженням дози хіміопрепаратів, змушені продовжувати їх приймати і тим самим завдавати організму значний, а деколи і непоправної шкоди. Особливо небезпечні в цьому відношенні наркотики і кортикостероїди, які з різних причин отримують в сучасних клініках мільйони хворих.

У деяких західних країнах психофармакологічні препарати групи транквілізаторів і психостимуляторів практично вийшли з-під лікарського контролю і, ставши універсальними засобами штучного заспокоєння і бадьорості, спричинили за собою відповідні негативні наслідки (А. В. Вальдман, Ю. А. Александровський, 1983).

Проблема вивчення і адекватної оцінки терапевтичного та негативної дії на людину одночасно або в різній послідовності вводяться в його організм декількох, а іноді багатьох лікарських речовин, є надзвичайно складною, важкою і недостатньо вивченою.

Для одного-двох ліків, одночасно призначених хворому, і то дуже важко безпомилково прогнозувати їх терапевтичний ефект, з урахуванням

того, яким якісним і кількісним метаболічним процесам вони піддаються в складних системах організму хворого, в якій мірі і як будуть знешкоджені, збережені або виведені, в залежності не тільки від їх виду, структури і кількості, але і, що не менш суттєво, від дуже великої кількості факторів, пов'язаних зі станом численних індивідуальних особливостей конкретного хворого, на всіх його рівнях - мембранному, клітинному, тканинному, органному, системному, організменному, які у всіх аспектах не тільки повністю не вивчені, а багато в чому ще просто невідомі.

Тим більше це стосується випадків, коли хворий одночасно приймає 4-6-8-10 і більш лікарських речовин.

Вважаємо доречним при цьому зауважити, що коли один, ним чи більше лікарів (консилиум) призначають хворому багато ліків, до того ж різними шляхами їх введення, ще цілий ряд інших терапевтичних процедур, то, на жаль, як показують спостереження з практики, це ще зовсім не означає, що всі достаток рекомендацій та призначень в кожному конкретному випадку суворо і правильно виконується. Це відзначають також і інші автори зокрема, А. А. Дьомін і Л. А. Єрусалимська (1979) виявили, що разом із кількістю прописаних хворому ліків зростає і число помилок сестер при виконанні призначень лікаря. За даними авторів в стаціонарних умовах приблизно на кожні шість лікарських призначень припадає одна помилка (пропуск дози, введення непризначення ліки і т. д.). В амбулаторних умовах лише 10-20% хворих приймають ліки точно так, як написано.

Головна, провідна роль у вирішенні питання про лікування хворого, зокрема, яке або які ліки призначити йому, в якій послідовності і поєднанні, коли і яким шляхом, належить лікареві. Це й зрозуміло, бо хто, як не лікуючий лікар, більше за інших знає (повинен знати!) Про хворого, його розвитку, життя, роботу, здоров'я, характер, психіці, хворобах, лікуванні, чутливості до ліків, їх переносимості та багатьох інших індивідуальних особливостях. До речі, лікуючий лікар несе за здоров'я свого пацієнта і

найбільшу персональну відповідальність, ніж інші лікарі, які брали участь у його обстеженні та лікуванні. Ми повністю поділяємо на цей рахунок думка В. Бахур (1984 р.), який пише з цього питання таким чином: «Нас усіх зараз хвилює проблема поліпрагмазії і зловживання лікарськими засобами з боку самих хворих. А адже нерідко поліпрагмазії сприяє лікуючий лікар, якщо він неправильно підходить до думок і рекомендацій фахівців іншого профілю, які консультують його хворого. Прагнення пацієнта, який потрапив до стаціонару, отримати максимум консультацій у різних фахівців цілком зрозуміло. Де ж ще йому випаде така можливість? І він просить про направлення його до вузьких спеціалістів при самих незначних хворобливих симптомах: «боліє у вусі», «іноді ломить в спині», і т. п. Але який же консультант втримається, щоб не призначити хворому лікарські препарати. Адже в іншому випадку така консультація буде виглядати неповноцінною в очах хворого. Що ж робить лікуючий лікар?

На жаль, найчастіше механічно вписує в лист призначень всі пропозиції консультантів. Хоча йому і зрозуміло, що змішання маси ліків недоцільно, він не хоче витратити час і сили, щоб довести хворому, що від такого-лікування зараз треба утриматися, що такі-то ліки зараз не дуже потрібні і т. д. Часом лікуючий лікар навіть не підозрює, що його пацієнт з посмішкою розповідає рідним і знайомим в жменю ліків, які він повинен приймати, а насправді вибирає лише ті, що сам вважає потрібні, а решта відкладає про запас ...

Не можна забувати, що саме лікуючий лікар виявляє повновладним організатором лікувального процесу. Він не повинен боятися відкинути додаткові призначення консультантів, відкласти деякі з них на майбутнє. А в ряді випадків він зобов'язаний «витримати бій» з хворим вимагає лікувати його одночасно від усіх хвороб.

Не секрет, що деякі наші пацієнти, «навчені» особистим досвідом, досвідом своїх родичів, друзів і, знайомих, читанням анотацій до

медикаментів, та й деяких популярних видань, намагаються диктувати свою волю лікуючого лікаря, вимагають проведення певних досліджень, призначення цілком певних ліків. Звичайно, в подібних випадках єдиного рецепту, як вести себе лікаря, немає. Іноді хворий дійсно знає, який препарат, наприклад, з групи серцевих засобів, йому допомагає більше, тому просить його призначити.

Але все ж частіше домагання хворих лікар повинен коригувати. Спокійно, але твердо переконати в правильності прийнятого плану лікування, а не пристосовуватися до будь-яких примхливих пацієнтів. Інакше лікар з ведучою фігурою в лікувальному процесі перетвориться на ведену.

Положення провідного багатьох до чого зобов'язує, вимагає не докірливих спеціальних знань. Жоден з питань хворого (наприклад: «Але ж це ліки може пошкодити, у мене ж була виразка шлунку?») Не повинен застати лікуючого лікаря зненацька. Відстоюючи істинні, і не уявні інтереси хворого, лікаря часто доводиться проявляти твердість характеру. І робити він це зобов'язаний і повній відповідності з вимогами медичної етики та деонтології».

Сказане В. Бахур про те, що іноді окремі хворі за своїм розсудом вносять всякого роду «поправки» і призначене ним лікарем (лікарями) лікарське лікування, не є скільки-небудь істотно відкриттям. Кожен лікар, який має за плечима більш-менш достатній стаж роботи, без особливих зусиль може пригадати пацієнтів, які з різних міркувань і самими різними шляхами позбавлялися від виданих їм на руки медикаментів і при цьому намагалися зберігати вигляд, що всі призначення вони виконують акуратно і правильно. Такі приклади, на жаль, не поодинокі. Вони зустрічаються і в амбулаторних і стаціонарних умовах, стосуються не тільки дітей, які нерідко ховають і викидають ліки, тому що вони «гіркі» і «несмачні», а й дорослих, які іноді не беруть рекомендованих ліків, тому що вони «некорисні» або «шкідливі».



Ось що недавно відверто написав мені добре знайомий пацієнт: «Коли моє серце 16 років напихали сотнями різних ліків, я випробував на собі і твердо знаю, що багато хто з них шкідливі мені, і я безжально викидав їх в помийницю!». Багато років тому цей хворий переніс інфаркт міокарда і досі перебуває під спостереженням кардіологів. Він щиро вдячний лікувальним його лікарям за відновлення здоров'я і професійної працездатності (досі працює викладачем вищого навчального закладу), але разом з тим на підставі багаторічних спостережень над собою зробив невтішний для медиків висновок, який зайвий раз змушує нас повернутися до проблеми «Лікар - хворий - ліки» і задуматися над нею.

Ця проблема дуже стара, досить широка і багатослівна. Ми не маємо на меті широко розкривати всю її багатогранну сутність, але торкнувшись в даному випадку тільки однієї грані - про ставлення хворих до ліків, про надмірну або недостатню віру в них, а, отже, і в медицину, в лікаря, доводиться з повним на те підставою сказати, що дане питання вимагає до себе дуже серйозної уваги як в науковому, так і чисто в практичному плані. Від правильного підходу до нього і від оптимального рішення в повсякденній роботі тисяч лікарів в чималому ступені залежить стан головних питань клінічної медицини - ефективності лікування та попередження численних захворювань людини.

Звичайно, важко з кожним пацієнтом проводити ґрунтовні бесіди про його хвороби і лікуванні, докладно роз'ясняють виниклі питання і вичерпно відповідати на ні але в розумній мірі це абсолютно необхідно. Необхідно для лікаря і хворого, для успішного вирішення їх об'єктивної завдання - ліквідації хвороби. Якщо лікар своїми знаннями, умінням і ставленням зуміє викликати до себе повагу хворого, вселити в нього віру і надію на благополучний результат захворювання, тоді і лікування надасте більш ефективним. Це правило, практично без виключень, поширюється на всі види лікування, в тому числі і на лікарський. «Для ефекту лікування нерідко має значення не

тільки, що призначене, але і ким, а головне - як призначено», - вважав великий клініцист нашого часу академік Б. Є. Вотчал.

Своє ставлення до поліпрагмазії автор висловив таким чином: «Сучасна фармакоманія у хворих та лікарів призводить до призначення великої кількості ліків. Сорокарічний досвід заняття клінічної фармакологією змусив мене прийти до висновку, що ліків треба призначати якомога менше і тільки необхідні ліки».

З'явилися і все більш помітніше виявляють себе в патології людини «залежні»; та стійкі форми мікробів, для яких існуючі антибактеріальні лікарські препарати стали мало або зовсім не ефективними. Прямим чином з нераціональним примі співом лікарських речовин, особливо антибіотиків пов'язане поширення нозокоміальної (лікарняного) інфекції, обумовленої стійкими до антибіотиків і «залежними» видами стафілококів, грамнегативних бактерій, грибків і вірусів.

Велика небезпека надмірного захоплення не обгрунтовано широким застосуванням антибіотиків при самих різних захворюваннях, у тому числі тих, при яких вони абсолютно не показані, полягає також практично у повсюдному формуванні стійких возбудників інфекційних захворювань.

## ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН З ЇЖЕЮ

Оптимальний терапевтичний ефект лікарських засобів залежить від багатьох факторів: обґрунтованого призначення, часу прийому ліків, характеру харчування, стану хворого, наявності у нього пристрасті до куріння, алкоголю, кави; збереження нормальної функції печінки, нирок і багатьох інших.

Серед цих факторів їжа є одним з основних. Їжа може впливати на фармакокінетику, змінювати активність лікарського препарату, а також посилювати чи послаблювати його токсичні властивості. Прийом лікарських препаратів без урахування часу прийому їжі може призвести до виникнення різних негативних реакцій, до зниження або відсутності лікувального ефекту. В даний час є достатньо даних про взаємодію лікарських препаратів і їжі з теоретичним обґрунтуванням та експериментальним підтвердженням раціонального прийому деяких лікарських препаратів з урахуванням часу прийому їжі. Тому ряд рекомендацій про прийом лікарських препаратів з урахуванням часу прийому їжі зараз переглянутий і практичні лікарі повинні знати про їх новітні рекомендації.

Їжа містить різноманітні активні в хімічному та фармакологічному відношенні речовини, які можуть чинити істотний вплив на всмоктування ліків з травного тракту в кров і метаболізм, змінюючи їх фармакотерапевтичний ефект. Крім того, основні складові частини їжі вступають у взаємодію з ліками, прийнятими усередину. В результаті може порушуватися всмоктування лікарських речовин, останні не потрапляють в кров і не дають потрібного лікувального ефекту.

Взаємодія лікарських речовин при пероральному прийомі з різними інгредієнтами їжі може зсунути різноманітний і досить істотний вплив не тільки на розвиток фармакологічного ефекту, але й на виникнення

ускладнень фармакотерапії (І. С. Чекман, 1980; G. Debry, 1984). Крім того, тривалий прийом ліків (наприклад, літніми людьми, при хронічних захворюваннях) може викликати порушення травлення, апетиту і таким чином впливати на раціон харчування, приводити до аліментарним розладів (М. Ф. Нестерін, В. А. Конишев, 1980 ; А. І. Тенцова і співавт., 1983; Л. П. Купраш, В. І. Длемайл, 1987; G. Debry, 1984; W. Kruse, 1985; A. Sullivan, Ph. Gruen, 1985). Складність вивчення відбуваються при цьому поки ускладнює інтенсивний розвиток даного напрямку в клінічній фармакології. Однак накопичені вітчизняними і зарубіжними дослідниками факти і їх обговорення, узагальнення дозволяють вже в даний час звернути увагу практичних лікарів на значимість цієї проблеми.

Таким чином, проблема взаємодії ліків і їжі, так звані лікарсько-харчові взаємодії (ЛПВ), має важливе значення для ефективності та безпеки фармакотерапії. До теперішнього часу відомо більше 150 таких ЛПВ (D. Roe, 1985).

### **Вплив їжі на всмоктування лікарських речовин.**

Всмоктування	Лікарські препарати
Зниження	Ацетилсаліцилова кислота, бензилпеніцилін, ізоніазид, леводопа, рифампіцин, тетрациклін, цефалексин
Підвищення	Анаприлін, апрессін, діхлотіазід, карбамазепін, метопролол, нітрофурантоїн, спи-ронолактон, хлорохін
Уповільнення	Дигоксин, ізосорбїду динітрат, парацетамол, сульфазин, фенобарбітал, фенацетин, фуросемід, еритроміцин

Беззмін	Метронідазол, нітразепам, оксазепам, преднізолон, теофілін, хлорпропамід

**Примітка.** Тут і далі в тексті слід розрізняти терміни «уповільнення»-і «зниження» всмоктування внаслідок різних методичних підходів до визначення зазначених параметрів фармакокінетики. Уповільнення є результуючою оцінкою процесів всмоктування за сумарними підсумками елімінації препарату, а зниження - це результат визначення всмоктування за оцінкою біодоступності лікарського засобу. Можна також сказати, що уповільнення - це тимчасова характеристика, а зниження - кількісна.

Можна виділити три основні аспекти; вплив їжі на всмоктування та біодоступність лікарських речовин, вплив лікарських речовин на процес всмоктування харчових речовин в травному тракті, вплив їжі і що містяться в ній фармакологічно активних речовин на метаболізм лікарських речовин в організмі.

### **Вплив їжі на всмоктування та біодоступність лікарських речовин**

Приєм їжі в переважній відсотку випадків впливає на всмоктуваність лікарських речовин з травного тракту (табл. 10). Механізми подібної взаємодії різноманітні: це і хімічні реакції, що включають хелатоутворюючі, фізико-хімічні, в тому числі абсорбція ліків на поверхні харчових продуктів (G. Deby, 1984; R. Royer і співавт., 1984).

Серед можливих механізмів всмоктування лікарських засобів з травного тракту М. Orme (1984) виділяє пасивний транспорт (більшість лікарських засобів), активний транспорт (амінокислоти, пеніцилін, метилдофа, леводопа, 5-фторурацил), фільтрацію через пори (низькомолекулярні з'єднання) і піноцитозу (макромолекули). До факторів,

що впливає на всмоктування лікарських засобів у травному тракті, відносять індивідуальні особливості лікарських засобів та лікарських форм (розпадання, час розчинення, наявність допоміжних речовин в прописи лікарських форм, стабільність лікарських засобів у травному тракті), індивідуальні характеристики хворих (рН середовища шлунка і кишок, час знаходження лікарських засобів у різних відділах травного тракту, площа поверхні останнього, наявність захворювань травного тракту, кровопостачання стінок кишок), взаємодія з їжею, іншими лікарськими засобами та іонами в травному тракті, а також можливий метаболізм лікарських засобів під дією бактеріальної мікрофлори кишок, при проходженні через кишкову стінку і в процесі еітерогепетіческой циркуляції. При цьому на розвиток фармакологічного ефекту на етапі всмоктування можуть впливати також такі фактори, як ступінь наповнення шлунка, здатність лікарських речовин до комплексу-, хелат- іоноутворення, вплив обсягу, складу і в'язкості секретин, ступінь взаємодії з активним транспортом, проникність слизової оболонки травного тракту, шкідлива дія препарату та харчових продуктів на слизову оболонку, вплив на мікрофлору, що бере участь у метаболізмі препарату (О. П. Вікторов і співавт., 1986). Як правило, вони взаємопов'язані, залежать від індивідуальних і вікових особливостей пацієнта, специфіки перебігу патологічного процесу.

### Фізіологічна взаємодія ліків та їжі

Механізм	Фізіологічні функції травневої системи					
	Швидкість випорожнення шлунку	Кишкова перистальтика	Внутрішній ток крові	Жовчна секреція	Кислотна секреція	Секреція ензимів

Дія їжі на фізіологічні функції	Зменшення при прийомі твердої, гарячої їжі, кислих розчинів з високою осмолярністю. Збільшення при прийомі великої кількості рідини	↑	↑	↑	↑	↑
Можливі дії всмоктування лікарських речовин	Всмоктування може бути збільшено завдяки розчиненню в шлунку. Всмоктування збільшується при прийомі великої кількості рідини	↑	↑	↑	↑	↑

Прийом їжі, що призводить до відповідного фізіологічного ефекту на травну систему, може робити деякий вплив на фармакокінетику прийнятих лікарських засобів. Їжа може видозмінювати фармакокінетичні параметри медикаментів - розчинність, всмоктування, метаболізм, ви<sup>т</sup> ведення. Зміни всмоктування лікарського препарату під впливом їжі можуть бути пов'язані з варіаціями шлункової секреції і рН шлункового вмісту, а також з різним часом знаходження їжі в шлунку. Всі ці фактори збільшують або зменшують інтенсивність всмоктування ліків слизовою оболонкою кишок. Під впливом їжі істотно змінюється рН шлункового вмісту, зокрема, вранці натщесерце шлунок містить невелику кількість рідини з дуже низьким рН (1,7 - 1,9). Прийом їжі викликає підвищення рН в 3 рази і більш в залежності від виду їжі. В процесі прийому їжі діючий початок деяких ліків в кислому середовищі шлунка може руйнуватися. Проте в даний час таке явище практично малоімовірно, оскільки чинне початок багатьох ліків, що випускаються в галенових формах, полягає в запобіжні кислотостійкі оболонки. Іноді збільшення рН шлункового вмісту під час прийому їжі сприяє руйнуванню запобіжної оболонки. Тому прийом ліків, ви<sup>т</sup> пускаємо навіть у формі кислотостійких таблеток, ре-дується натщесерце або перед їжею.

Як відомо, евакуація їжі починається з формування <sup>т</sup> ня харчової грудки, який у вигляді кашкоподібної мас <sup>т</sup> си знаходиться в шлунку від 1 до 4 год після прийому їжі. Ліки входять до складу харчової грудки. Таким чином, надходження ліки сповільнюється, якщо його приймати під час їжі; ліки, прийняте натщесерце, вже через 10 - 13 хв може досягти кишок. Прийом ліків під час їжі подовжує перебування діючого початку препарату в шлунку із сприятливими або несприятливими наслідками для його всмоктування.

Несприятливі наслідки, пов'язані із збільшенням швидкості випорожнення шлунка. В результаті зменшення інтенсивності всмоктування



деякі ліки утворюють комплекси або хелати між тетрациклінами і двох-або тривалентними катіонами кальцію, що містяться в молоці або молочних продуктах, що сприяє уповільненню всмоктування всіх тетрациклінів. В освіті нерозчинних комплексів з ліками беруть участь і інші містяться в їжі катіони: магній, алюміній, залізо.

Можливі взаємодії між дифосфонати (етіфронат натрію) і кальцієм; бета-адреноблокатором атенололом і кальцієм; лінкоміцином або кліндаміцином і цікломат натрію; солями заліза і кальцію, магній чи фосфатами; парацетамолом і пектинами.

Частина ліків всмоктується шляхом активного транспорту за допомогою транспортних систем клітинних мембран. Таким шляхом всмоктуються препарати амінокислот, дигіталісу, заліза, рибофлавіну, аскорбінова кислота. Механізм активного транспорту залежить від енергоресурсів організму. Якщо їжа містить елементи, також всмоктувальні шляхом активного транспорту, то створюється можливість конкуренції між елементами їжі і діючим початком ліки за один транспортний механізм. Так, конкуренція виникає між амінокислотами їжі і ліками зі схожою хімічною структурою (леводопа, альфа-метилдофа, 5-фторурацил). Ці ліки краще приймати, в години, не пов'язані з прийомом їжі, щоб уникнути утворення харчової грудки і затримки активного транспорту.

Іноді діючий початок лікарського засобу піддається в шлунку передчасної трансформації під впливом ферментів слизової оболонки шлунка (леводопа трансформується в дофамін, фосфестрол - в естрогени). Ці ліки повинні якомога менше перебувати в шлунку, тому їх призначають переважно в інтервали між прийомами їжі.

Сприятливі наслідки, пов'язані із збільшенням часу спорожнення шлунка. Прийом їжі одночасно з ліками може сприяти збільшенню швидкості його всмоктування, особливо в тих випадках, коли розчинність препарату підвищується під час тривалого перебування в шлунку. Лікарські

речовини з великою молекулярною масою (гризеофульвін, нітрофурантоїн, спіронолактон) посилено всмоктуються під час прийому їжі, так як поліпшується їх розчинність внаслідок перемішування в харчовому грудці і наявності шлункового соку, змочувального рівномірно всі частинки. Жиророзчинні речовини (сульфаніламід, гризеофульвін, фенітоїн, карбамазепін, кетоконазол та ін) швидко всмоктуються, особливо якщо їжа містить жир і ін.

Інтенсивність всмоктування під час прийому їжі збільшується також тоді, коли речовини (рибофлавін, гідрохлортіазид) всмоктуються в зоні, близькій до кишкам. Фрагментація харчової грудки викликає повільне проходження діючого початку до місць всмоктування. Інтенсифікація кишкової перистальтики покращує контакт між діючим початком ліки і місцями всмоктування. Випорожнення шлунка уповільнює ряд факторів: гаряча їжа; кисла їжа, яка повинна нейтралізуватися лужної секрецією підшлункової залози; густа або в'язка їжа; їжа, що містить надлишок солі або цукру; жирна їжа.

Їжі викликає секрецію муцину, стимулює секрецію підшлункової залози і її холецистокінін. Останні обумовлюють відтік жовчі, особливо сильний при надходженні в травний тракт їжі, багатой жирами і білками. Жовчні солі сприяють розчиненню жиророзчинних молекул. Зворотний струм жовчі можуть викликати деякі ліки (аміноглікозиди), при цьому їх всмоктуваність при прийомі всередину дорівнює нулю.

Резорбцію багатьох лікарських речовин з травного тракту можуть затримувати наступні інгредієнти їжі: цукру, амінокислоти, жирні кислоти, гліцерин, стерини, фітостерини, іони металів і ін У зв'язку з цим знижується швидкість всмоктування барбітуратів, ізоніазиду та інших препаратів з групи ГИНК, пеніцилінів, рифампіцину, саліцилатів, серцевих глікозидів (дигоксин, дигітоксин), сульфаніламідів, тетрациклінів, фуросеміду, цитостатиків (хлорбутин); в той же час зростає всмоктування амітрінтіліна,

анаприлина, гризеофульвіну, дифеніну, карбамазепіну, неодикумарина, синкумар. Крім різноманітних хімічних взаємодій з лікарськими речовинами їжа може адсорбувати їх, покривати слизом, ускладнюючи таким чином всмоктування в кров. У зв'язку з цим широко розповсюджена рекомендація приймати багато лікарські засоби до їжі (натще) за 30-60 хв, в максимально подрібненому вигляді, запиваючи 50-100 мл води (А. Н. Кудрін, 1983).

Виявити якісь закономірності між прийомом стандартних сніданків, жирів, вуглеводів і т. д. і прискоренням або уповільненням усмоктування лікарських речовин у людини в даний час практично не представляється можливим. Їжа різному вплив на різні лікарські речовини, що переконливо доведено в фундаментальному огляді В. П. Жердева та співавторів (1987). Як видно з табл. 12, прийом стандартного сніданку разом з одними препаратами або після них викликає уповільнення в досягненні їх максимальних концентрацій і збільшення ступеня всмоктування, з іншими швидкість всмоктування під впливом тих же сніданків значно зростає, а ступінь всмоктування препаратів або знижується, або залишається без змін.

### Вплив їжі на всмоктування ліків

Препарат	Лікарська форма	Їжа	Вплив на всмоктування
Діазепам	Таблетки	Стандартний сніданок	Збільшення
Дифтлон	Капсули	Стандартний італійський сніданок	Збільшення
Ізоніазід	Капсули	Стандартний сніданок, углеводы, жиры,	Зниження

Індопрофен	Капсули	белки Стандартний	Уповільнення
Каптопріл	Таблетки	сніданок Стандартний	Зниження
Карбамазепін	Таблетки	сніданок Стандартний	Збільшення
Леводопа	Таблетки	сніданок Пища, богата	Зниження
Клизинопріл	Таблетки	белками Стандартний	Не змінюється
Мідазолам	Таблетки	сніданок Їжа, яка багата	Зниження
Пеніцилін U	Суспензія	білками, молоко	Зниження
Пеніцилін С	Суспензія	Молоко	Зниження
Пирензепін	Таблетки	Молоко	Збільшення
Теофілін	Таблетки	Молоко	Зниження
Трімопростіл	Таблетки	Говядина	Уповільнення
Цефалексін	Суспензія	Молоко	Уповільнення та зниження
Еналаприл	Таблетки	Стандартний сніданок	Не змінюється

Разом з тим, вплив їжі і травлення на всмоктування та біодоступність лікарських засобів залежить також від багатьох факторів, перерахованих вище. Вплив прийому злиденні на біодоступність ряду лікарських засобів представлено в таблиці. Багато лікарські засоби мають низьку біодоступність, незважаючи на повне всмоктування в травному тракті. Це обумовлено їх інтенсивною біотрансформацією при проходженні через

слизову оболонку травного тракту і через печінку, так званим ефектом першого проходження (A. Melander, A. Mclean, 1983). Останнім часом також встановлено, що їжа, крім впливу на всмоктування лікарських засобів, змінює і біодоступність препаратів з високим пресистемним метаболічним кліренсом (ПМК). Інтенсивний цей показник характерний для ліпофільних основ (анаприлін, амітриптилін), але не для ліпофільних кислот (саліцилова кислота, пеніцилін), хоча ефіри цих кислот (ацетилсаліцилова кислота, півампицилін) також піддаються ПМК. Їжа не впливає на ПМК кислотних лікарських засобів, але зменшує ПМК, а отже, і збільшує біодоступність деяких ліпофільних підстав (пропранололу, метопрололу, лабеталолу, гідралізину). Як видно з перерахованого, це лікарські засоби, що піддаються пресистемному гідроксилуванню, ацетилюванню або глюкуронізації. Їжа не впливає на біодоступність лікарських засобів, які піддаються пресистемному дезамінуванню (амітриптилін, кодеїн). Має значення і лікарська форма препарату, так як їжа збільшує біодоступність пропранололу тільки у звичайній формі, а не з повільним вивільненням. Тому їжа може знижувати ПМК за рахунок впливу на шлунково-печінковий кровообіг і / або процеси шунтування. Ступінь цього ефекту залежить від швидкості надходження лікарського засобу в печінку. Їжа не робить впливу на метаболізм ліків зі слабким коефіцієнтом екстракції в печінці. Навпаки, їжа впливає на метаболізм в організмі препаратів з високим коефіцієнтом екстракції в печінці-більше 0,75, які перераховані в табл.

### Перелік ліків з високим коефіцієнтом екстракції в печінці

Лікарські препарати	Коефіцієнт екстракції	Лікарські препарати	Коефіцієнт екстракції
<b>Антиаритмічні:</b>		<b>Бета-блокатори:</b>	
лідокаїн (ксилокард)	0,83	алпренолол (аптин, губернал)	
верапаміл (изоптін)	0,8-0,9	лабеталол (трандат)	0,6—0,7
лоркаїдин	0,95	метопролол	0,55—0,7
<b>Анальгетики:</b>		окспренолол	
морфін	0,5—0,75	(тразикор)	0.6
пентазоцин (фортал)	0,8	пропранолол	0,6-0,8
		<b>Антидепрессанти:</b>	
петидін (долезал)	0,6—0,95	іміпрамін (тофраніл)	0.5
		нортриптілін	0,5—0,75
пропоксифен (анталвик)			

Для ілюстрації різного впливу їжі на всмоктування та біодоступність лікарських засобів можна навести такі приклади. Так, концентрація гідралазину (апрессина) в плазмі крові після прийому їжі зменшується, проте виразність гіпотензивного ефекту їжі проявляється значніше (А. Shepherd, 1984). Період напіввиведення лікарських речовин, прийнятих натщесерце, також, як правило, менше: фенацетину і ацетамінофену - на 15%, ніж при призначенні їх через 1-2 години після їжі (В. Н. Соловйов і співавт., 1980).

Для зручності сприйняття нам представляється доцільним, розглянути лікарсько-харчові взаємодії по фармакологічним групам. В даний час найбільш вивчені взаємодії їжі та антибактеріальних, нестероїдних протизапальних (НПЗЛЗ), сечогінних засобів, бета-адреноблокаторів, ксантинів і деяких інших препаратів.

## **Основні групи препаратів, які залежать від дієти**

### **Антибактеріальні препарати**

Антибіотики. Класичним прикладом ЛПВ є взаємодія антибіотиків групи тетрацикліну з молочними продуктами, що містять іони кальцію (P. Piergoli, 1972; G. Czok, 1976). Так, молоко і молочні продукти на 20-80% знижують всмоктування тетрациклінові антибіотиків внаслідок утворення хелатних комплексів між ними і полівалентними металами (кальцієм, магнієм), які містяться в молоці; незбиране молоко дає більш виражений ефект, ніж деякі молочні продукти. Результатом зниженого всмоктування тетрацикліну, прийнятого з МОЛ01-ЮМ, є різке зниження ниркової екскреції антибіотика. Так, екскреція з сечею тетрацикліну при спільному прийомі його з молоком 42,5% до 9,3%. Утворені хелатні комплекси нерозчинні у воді і погано всмоктуються з травного тракту. Стакан незбираного молока знижує концентрацію тетрацикліну, окситетрацикліна і метациклін в крові на 50-60%. Набагато менший вплив молоко надає на абсорбцію доксіцикліна і моноцикліна (С. М. Навашин, В. В. Бережинське, 1985; M. Mattila і співавт., 1972). Взаємодії тетрациклінів з молоком, а також антацидними, антидиарейні і залізовмісними препаратами можна уникнути, збільшивши інтервал між їх прийомами до 3 год і більше. Встановлено також, що прийом їжі з високим вмістом вуглеводів, жирів чи білків знижує приблизно на 50% концентрацію тетрацикліну в сироватці крові людини. При всіх видах їжі максимальна концентрація тетрацикліну в крові нижче, ніж при прийомі препарату натщесерце.

*Кислоточутливі антибіотики* (еритроміцин, лінкоміцин та ін) легко руйнуються в шлунку під впливом кислого вмісту і втрачають антимікробну активність. У кислому середовищі шлунка частково руйнуються олеандоміцин і циклосерин. Жовч утворює важкорозчинні комплекси які не всмоктуються, з неоміцином, поліміксином, ністатином. Тому ці препарати слід призначати за 40-60 хв до їди. Їжа зменшує всмоктування з травного

тракту пеніцилінів, цефалоспорини; не змінює всмоктування доксицикліну, амоксициліну та ампіциліну. Разом з тим їжа з високим вмістом вуглеводів, жирів чи білків при прийомі ампіциліну і амоксициліну знижує концентрацію в крові цих препаратів у порівнянні з прийомом натщесерце. Ступінь заповнення травного тракту їжею також може впливати на процеси всмоктування лікарських засобів. Так, прийом їжі суттєво знижує всмоктування ампіциліну з травного тракту і незначно амоксициліну, рифампіцину; підвищує - циклоспорину.

Кількість прийнятої рідини може надавати і не впливати на швидкість всмоктування препаратів. Збільшення прийнятої з амоксициліном води (до 250 мл) призводить до зростання його концентрації в крові але порівняно з об'ємом 25 мл. У меншій мірі це характерно і для ампіциліну. З іншого боку, обсяг прийнятої з медикаментом рідини практично не впливає на всмоктування тетрацикліну і доксицикліну (P. Welling і співавт., 1977).

Більшість фруктів і овочевих соків містять органічні кислоти, тому нестійкі до кислот антибіотики (еритроміцин, пеніцилін) не рекомендують запивати кислими плодово-ягідними соками. Так, вишневий, смородиновий та інші соки сповільнюють всмоктування тетрацикліну.

Їжа (молоко) не впливає на біодоступність доксицикліну, але робить істотний вплив на його кліренс, сприяючи його підвищенню (з 39,7 мл / хв до 61 мл / хв). Це підтверджується і результатами вивчення препарату:  $t_{1/2}$  скорочується при прийомі молока з 28,1 год до 15,8 ч.

Всмоктування деяких лікарських речовин можна збільшити прийомом їжі, що обумовлено їх розчинністю в ліпідах. Так, попередній прийом жирної їжі викликає значне підвищення рівня гризеофульвіну в сироватці крові. Так, після прийому їжі з низьким і високим рівнем жирів спостерігалось збільшення абсорбції гризеофульвіну відповідно на 70 і 120% у порівнянні з прийомом натщесерце. Максимальна швидкість екскреції вільного метаболіту препарату також суттєво збільшується після їжі.



*Сульфаніламід.* Прийом сульфаніламідів з їжею призводить до уповільнення всмоктування зазначених препаратів. Метаболізм сульфаніламідів починається зі слизової оболонки травного тракту шляхом ацетилювання, що призводить до втрати їх хіміотерапевтичної активності. Так, норсульфазол під дією кислого середовища шлункового соку і уповільнення евакуації ацетилюється в шлунку на 51% (К. Н. Наджимутдінов, П. С. Кац, 1986). У зв'язку з цим сульфаніламід раціонально приймати натщесерце, запиваючи лужними розчинами. Наприклад, сульфадиметоксин, прийнятий за 40-60 хв до їди, всмоктується набагато швидше, ніж прийнятий під час їжі. Було показано, що при прийомі сульфадиметоксину з їжею швидкість всмоктування його зменшується в перші 3-5 ч. Період напівелімінації сульфален при пероральному введенні знижується з 62,8 год після їжі до 55,4 год до їди (І. С. Чекман і співавт., 1987). При призначенні сульфаніламідних препаратів терапевтичний ефект очікується в перші 2-3 год після їхнього прийому, але цього не відбувається, якщо препарати приймають безпосередньо перед їжею або відразу після неї.

*Нітрофуран.* Звичайна їжа збільшує всмоктування похідних нітрофурану (фурадоніна, фурагіна). Це пов'язано з тим, що евакуація вмісту з шлунку уповільнюється і таблетки фурадоніна більше розпадаються і розчиняються у вмісті шлунка перш, ніж діюча речовина потрапляє в місце максимального всмоктування - дванадцятипалу кишку.

*Інші хіміопрепарати.* Молоко з низьким вмістом жиру у повільних ацетиляторів знижує площа під кривою зміни концентрації ізоніазиду в крові і не впливає на цей показник у швидких ацетиляторів. Дієта з високим вмістом жиру і білка, а також вуглеводів знижує всмоктування ізоніазиду. Відзначено також, що вживання хворими на туберкульоз маринуваних, кислих і солоних продуктів призводить до різкого зниження концентрації ізоніазиду в крові (Н. П. Скакун, 1976). Уповільнюють всмоктування ізоніазиду і прийняті одночасно з ним плодово-ягідні соки. Жовч утворює

важкорозчинні і невсмоктувальні комплекси з неоміцином, поліміксином, ністатином.

### **Засоби, що впливають на серцево-судинну систему**

Серцеві глікозиди. Відомо, що якщо хворий приймає дигоксин з жирною їжею, то дозу його необхідно збільшити, так як зростає елімінація дигоксину з жел  $\rightarrow$  чию при збільшенні жовчовиділення (результат прийому жирної їжі). Їжа перешкоджає контакту молекул серцевих глікозидів з всмоктуючої поверхнею слизових оболонок травного тракту через механічного перешкоди і адсорбції їх. Внаслідок цього серцеві глікозиди, прийняті з їжею або після їжі і виділені з жовчю, повільніше всмоктуються в кров. Можна вважати, що їжа і травні соки, як правило, призводять до зниження швидкості всмоктування серцевих глікозидів з травного тракту і зменшення активності їх молекул. Тому препарати серцевих глікозидів доцільно приймати внутрішньо натщесерце або за 1 год до їди, запиваючи кип'яченою водою до 50 мл. Біологічна активність призначаються всередину серцевих глікозидів визначається також можливим їх взаємодією з компонентами вмісту травного тракту, особливостями дієти і характером їх взаємодії з одночасно застосовуваними лікарськими речовинами. Серцеві глікозиди в спирто-водних розчинах абсорбуються швидше і повніше, якщо немає умов для утворення нерозчинних і нестійких комплексів у шлунку і кишках. Найбільш повно всмоктуються розчинні в ліпідах серцеві глікозиди, зокрема дігітоксин, і набагато слабкіше - полярні глікозиди (наприклад, строфантин). Велика кількість білка в їжі призводить до зв'язування глікозидів, що ускладнює створення їх відповідної терапевтичної концентрації в крові.

*Діуретики.* Жовч збільшує розчинність жиророзчинних лікарських засобів, до яких відноситься верошпирон, і прискорює його всмоктування. Враховуючи добру розчинність верошпирона в ліпідах в присутності

жовчних кислот, що виділяються при прийомі їжі, його слід призначати після їжі. Разом з тим вважають, що прийом верошпірона з їжею уповільнює його всмоктування, а їжа підвищує його біодоступність (Є. Б. Берхін, 1986). Всмоктування прийнятого разом з їжею гідрохлортіазиду зростає (A. McLean, A. Melander, 1984).

*Антиаритмічні препарати.* Їжа уповільнює абсорбцію і знижує біодоступність хінідину. Так, при прийомі хінідину сульфату за 30 хв до їди максимальна концентрація його в крові настає через 1-3 год, а при призначенні через 15 хв після їжі - через 3-6 год, чим і пояснюється менша частота і тяжкість побічних ефектів хінідину при Пієм його з їжею.

*Гіпотензивні лікарські засоби.* Концентрація гідралазину в плазмі крові після їжі зменшувалася, проте гіпотензивний ефект зростав. Прийом апрессина разом з їжею уповільнює його всмоктування, але підвищує біодоступність (Є. Б. Берхін, 1986).

*Антикоагулянти непрямої дії.* Велика кількість білка в їжі призводить до зв'язування антикоагулянтів, що утруднює досягнення їх відповідної терапевтичної концентрації в крові. Разом з тим їжа збільшує біодоступність дикумарину, а всмоктування дікумарола зростає, як і фенітоїну (дифеніну).

*Бета-адреноблокатори* відносяться до лікарських засобів з високим ПМК. Вони піддаються пресистемному гідроксилування, ацетилювання, глюкуронізації, проте при прийомі їжі інтенсивність цих процесів зменшується. Встановлення цього факту допомогло зрозуміти причину збільшення біодоступності цих лікарських засобів після прийому їжі. Виявлено підвищення засвоєння пропранололу при прийомі їжі, що містить вуглеводи, а також багатої білком і жирами (A. McLean і співавт., 1981). Абсорбція метопрололу, лабетолол, якщо їх вводити з їжею, також підвищується (T. Daneshmend, C. Roberts, 1982).

*Антагоністи кальцію.* Встановлено гальмування всмоктування цих препаратів при прийомі його з їжею. V. Challenor і співавтори (1987)

досліджували вплив прийому їжі у 8 здорових випробуваних (чоловіків) після прийому всередину ніфедипіну у вигляді капсул в дозі 10 мг. Кожен випробовуваний одержував ніфедінін двічі з інтервалом не менше 14 діб, один раз натщесерце (наступний прийом їжі не раніше ніж через 4 години після прийому ніфедипіну) і повторно - негайно після стандартного сніданку. Кров для визначення концентрації ніфедипіну та його нітропірідинового метаболіту відбирали до 24 год після прийому препарату. Виявлено значивалий уповільнення всмоктування ніфедипіну при прийомі його після їжі: максимальна концентрація досягалася через 2,4 години після їжі (0,8 год при прийомі натщесерце). Величина максимальної концентрації при прийомі ніфедипіну після їжі значно нижче, ніж натщесерце (38 проти 81,5 нг / мл). При застосуванні ніфедипіну в дозі 10 мг у 10 хворих інфарктом міокарда до та після стандартного сніданку були отримані наступні результати. При призначенні ніфедініна до прийому їжі максимальна концентрація його в крові становила 136 нг / мл і виникала також, як і максимальні гемодинамічні ефекти, через 1 ч. При прийомі ніфедипіну після сніданку максимальна концентрація була нижчою (43 нг / мл) і виникала через 4 год . Ніфедипін часто призначають під язик для більш швидкого зниження АТ. Встановлено, що погано всмоктується препарат через слизову оболонку щоки і з'являється в крові після прийому під язик в результаті всмоктування через шлунок. Невелика затримка при всмоктуванні ніфедипіну при прийомі всередину, що вимагається на розчинення його капсули, може бути усунена при її надкусиванні і розжовування.

### **Нестероїдні протизапальні засоби**

Встановлено, що при прийомі ацетилсаліцилової кислоти після їжі рівень її в крові людини зменшується в 2 рази в порівнянні з введенням натщесерце, тому для досягнення терапевтичної концентрації в крові її потрібно призначати за 30 хв до їди. Також виявлено, що одночасний прийом кислоти ацетилсаліцилової з їжею, багатою білками, жирами або

вуглеводами, сприяє зниженню її концентрації в крові на 50%. Призначення ацетилсаліцилової кислоти після їжі пояснюється, в першу чергу, тим, що вона має виражену подразнюючу дію на слизову оболонку травного тракту. Попередній прийом їжі зменшує цю подразнюючу дію, але знижує терапевтичну концентрацію кислоти ацетилсаліцилової в крові, що переконливо було доведено фармакотерапевтичними дослідженнями останніх років. Для попередження дратівливої дії на шлунок таблетки рекомендують подрібнювати і запивати водою (1/3 склянки) або крохмальним слизом. Вишневий, смородиновий та інші ягідні соки сповільнюють всмоктування амідопіріну. При сумісному прийомі з їжею підвищення ефективності абсорбції ізоксікама, але характерно уповільнення всмоктування і зниження пікової концентрації в крові ібупрофену.

В останні роки накопичилися численні літературні дані, часто суперечливого характеру, тому в даний час відсутні чіткі рекомендації по прийому протизапальних засобів. Узагальнені літературні дані представлені в табл. Разом з тим успіх лікарської терапії, особливо в амбулаторних умовах, в набагато більшому ступені залежить від готовності і здатності хворих приймати лікарські препарати в точній відповідності з вказівками лікаря, ніж від їх ефективності. Накопичені теоретичні дані і практичні спостереження показують, що якщо виключити деякі антибіотики (ізоніазид, рифампіцин, тетрациклін та пеніциліни з вузьким спектром дії), а також такі протидіабетичні засоби, як глібенкламід і гліпізид, то лікарські засоби можна приймати під час їжі, бо це не тільки сприяє дотриманню терапевтичного режиму, але також зменшує подразнюючу дію лікарських засобів в шлунку і сприяє його більш рівномірному всмоктуванню в кровотік (наприклад, у випадку з дигоксином).

## ВПЛИВ ЇЖИ І ФАРМАКОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ МІСТЯТЬСЯ В НІЙ, НА ФАРМАКОДИНАМІКУ І МЕТАБОЛІЗМ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН В ОРГАНІЗМІ

Деякі харчові продукти містять фармакологічно активні речовини, що може впливати на фармакодинаміку приймаються одночасно з такими харчовими продуктами лікарських засобів. Разом з тим характер харчування хворого (особливо кількісний і якісний склад білків злиденні) може робити істотний вплив на біотрансформацію лікарських препаратів в організмі. Останнє обумовлено наступними моментами (К. Н. Наджімутдінов, П. С. Кац, 1986; Т. Campbell, J. Hayes, 1976; A. Conney і співавт., 1977): 1) їжа є постачальником речовин, необхідних для побудови всіх компонентів системи метаболізму; 2) багато поживні речовини та їх метаболіти піддаються транспорту та ферментативним перетворенням за участю тих же ферментів, що і лікарські засоби; 3) поживні речовини впливають на окислення ксенобіотиків, у тому числі і лікарських засобів, здійснюване оксидаз змішаних функцій ендоплазматичного ретикулума.

### Зміст деяких біогенних амінів у харчових продуктах, мг на 100 г

Продукты	Тирамін	Дофа	Норадреналін	Серотанін
Сир «Камамбер»	2—200			
Сир «Брі»	0—20			
Сир «Чеддер»	12—150			
Сир «Эмментальский»	2,5—100			
Сир «Рокфор»	2,7—52			
Сир «Пармезан»	0,4—29			
Сир «Стілтон голубий»	до 217			
Екстракт дрожжів	0—250			

Риба солена суха	0—27			
Сільдь маринована	300			
М'ясний екстракт	9,5—30			
Говяжа печінка	9—30			
Пиво	0,2—1,1			
Банани, пульпа	0,7	0,8	0,2	2,8
- кожура	6,5	70,0	1,2	5—10
Ананаси				2
Сок ананасу	0,04			2,5—3,3
Томати	0,4			1,2
Сливи (червоні)	0,6			1
Апельсини	10			
Виноградне вино	0—2,5			
Шампанське	0,05			

З фармакологічно активних речовин, які можуть впливати на ефективність ряду лікарських засобів, що містяться в їжі, найбільший інтерес представляють біогенні аміни (тирамін, гістамін, дофамін), прогватрін, деякі ферменти, вітаміни, оксалати.

Такі харчові продукти, як тверді сири, оселедець, куряча печінка і ряд інших, багаті на тирамін та іншими біогенними амінами. Ліки, які пригнічують катаболізм катехоламінів - інгібіторів моноамінооксидази (ІМАО) або потенціюють вивільнення амфетаміну та його похідних, при поєднанні з харчовими продуктами, які містять біогенні аміни, можуть посилювати судинозвужуючу та гіпертензивну дію цих сполук. У нормі (у здорових) тирамін та інші аміни інактивуються моноамінооксидази в слизовій оболонці травного тракту в результаті окислювального дезамінування. У зв'язку з цим при поєднанні ІМАО і продуктів з високим вмістом біогенних

амінів розвиваються гіпертонічні кризи і ряд ускладнень, пов'язаних з пресорну ефектом амінів: сильний головний біль, тахікардія, різке підвищення артеріального тиску, що призводить до внутрішньочерепних крововиливів, появи висипів, діареї. Тому дані харчові продукти при прийомі ліків (ІМАО, ізоніазиду, прокарбазин, амфетаміну та його похідних) рекомендується виключати з дієти.

Деякі овочі, (капуста, листовий салат, редька) містять речовину прогватрін, який надає антитиреоїдну дію (Д. Г. Узбекова і співавт., 1988). Спільне застосування цих овочів з препаратами, що знижують функцію щитовидної залози, посилює терапевтичний ефект останніх.

Вітаміни, що містяться в їжі, також у ряді випадків надають вплив на фармакологічний ефект ряду препаратів. Харчові продукти, що містять вітамін К (капуста, томати, ріпа, зелений горошок, салат-латук, спаржа), знижують ефективність оральних антикоагулянтів, оскільки останні є антагоністами вітаміну К. Тому при проведенні курсу лікування антикоагулянтами рекомендується не застосовувати перераховані вище продукти (через можливості збільшення часу кровотечі). Багато ферментативні реакції здійснюються в процесі декарбоксілювання за участю коферменту піридоксальфосфата. В організмі вітамін В при фосфорилюванні перетворюється в піридоксальфосфат і в цій формі бере активну участь в обміні амінокислот, а також у трансформації леводопи в дофамін. Вітамін В і продукти, що містять його (злаки, м'ясо, риба дріжджі), не рекомендують призначати одночасно з леводопою, оскільки ефект останньої при цьому уменшається. Вживання продуктів, що містять велику кількість аскорбінової кислоти, підвищує ефективність кортикостероїдів, гемостатиків (М. К. Кевр, Є. С. Хотько, 1987). Використання ж в їжі овочів, що містять велику кількість фолієвої кислоти, зменшує ефективність сульфаніламідів, ПАСК, метотрексату. Ряд харчових продуктів містять ферменти, що прискорюють розпад вітамінів. Огірки, кабачки, петрушка



містять велику кількість аскорбатоксідази, що каталізує реакцію окислення аскорбінової кислоти в дегідроаскорбінову і далі в дікетогулонову кислоту. У сирій прісноводній і морській рибі міститься тіаміназа, що викликає гідролітичні розкладання тіаміну.

Продукти, що містять сірку (яйця та ін), сприяють утворенню метгемоглобіну при одночасному прийомі сульфаніламідів. Лікарські засоби, що містять сірку, при взаємодії з іонами заліза та інших важких металів, наявних в їжі, утворюють нерозчинні осідання.

Рясна м'ясна або рослинна їжа змінює рН сечі і, отже виведення з організму ліків (що представляють собою слабкі кислоти або основи) і їх біоефекти (О. Сток, 1980). Їжа, що містить велику кількість лужних еквівалентів (молоко, овочі, фрукти і ягоди), сприяє виведенню з організму і послаблює дію кислих лікарських речовин (саліцилатів, фенобарбіталу, фенілбутазоном), але підсилює дію підстав. Харчові продукти, багаті кислими еквівалентами (м'ясо, яйця, сир, хліб, зерно-борошняні вироби, сливи, журавлина), навпаки, посилюють дію кислих фармакологічних засобів і послаблюють основні (М. Ф. Нестерін, В. А. Конишев, 1980) . В основі зазначених явищ лежить протиположний вплив на процеси біотрансформації в печінці. Дієта, багата рослинними компонентами (брюссельська та білокочанна капуста), стимулює біотрансформацію фенацетину, барбітуратів, нозепама, пероральних антикоагулянтів (Р. D'Arcy, 1984; Е. Pantuck н співавт., 1984).

Рибна дієта подовжує час шкірного кровотечі у здорових добровольців, які беруть ацетилсаліцилову кислоту (М. Thorngren і співавт., 1983). В даний час інтенсивно вивчаються питання конкуренції за ділянки зв'язування білків плазми крові (альбумінів) між інгредієнтами їжі та лікарськими речовинами або їх метаболітами (С. Deby, 1984).

**Обмеження прийому продуктів для профілактики небажаних реакцій**

<b>Лікарські препарати</b>	<b>Продукти, вживання яких в період лікування виключається</b>
Іпразід, карбоксазід, ніаламід (нуредаль), паргілін, фенелзин і інші інгібітори MAO	Сир, бринза, печінка курчат, міцна кава, томатний сік, маринована і копчена оселедець, банани, бобові, вина (рислінг, херес)
Тироксин, тиреоїдин, препарати йоду	Капуста, редька і подібні їм овочі
гіпотензивні засоби	Суниця, калина, плоди горобини, буряк Тріска
ізоніазид	Ковбаса, шинка та інші копченості, консервовані нітритами або нітратами, а також овочі, вирощені з використанням їх як добрив
Аміназин, амідопірин, анорексигенні препарати, антидіабетичні бігуаніди, антипірин, тетрацикліни, похідні імідокислот	Салат, шпинат, зелені помідори, свіжа печінка, білокачанна капуста та інші продукти, що містять вітамін К
Тріомбрін (верографіна, Тріомбраст, урографін), білімін (білопін, натрію йоподат, урографін-натрій)	Молочні продукти, фрукти, овочі, салати, копченості, чорний хліб грубого помелу (свіжоспечений)
Мікалом (літію карбонат)	Солоні, вістря страви, міцні напої (кава)
Глибутид (адебіт), діакарб (діамокс),	Фруктові соки, що містять кислоти

саліцилати, Налідіксова кислота, нітрофурани	
---	--

Несприятливий для організму порушення балансу калію викликають багато діуретики (діхлотіазід, фуросемід, манітол), кортикостероїдні препарати, викликаючи необхідність додаткового введення цього катіона шляхом відповідної дієти і калійзберігаючих препаратів. Пацієнтам, які отримують антогоністи альдостерону (спіронолактон), навпаки, доцільно призначати дієту з обмеженням калію. При прийомі ацетилсаліцилової кислоти і бобових виникають або посилюються явища фавізм (D. Friend, 1973). Слід зазначити, що, призначали обмежуючи деякі харчові продукти, можна впливати не тільки на ефективність проведеної фармакотерапії, але і звести нанівець ряд виникаючих при ній побічних ефектів.

Надлишок або нестача в їжі деяких мінеральних солей, мікроелементів та інших речовин може також змінити ефективність лікарської терапії (М. К. Кевр, Є. С. Хотько, 1987). Так, вживання солоних продуктів підвищує пресорний ефект біогенних амінів і зменшує гіпотензивну дію резерпіну, гипотиазида, нітропрусида натрію. При нестачі в їжі міді поні-жається активність гексобарбіталоксідази в печінці, що призводить до уповільнення метаболізму гексобарбіталу і збільшенню тривалості сну в 3 рази. Призначення ж харчового раціону з достатнім вмістом міді сприяє нормалізації активності ферментів і відновленню чутливості організму до гексобарбіталу. Деякі речовини, що містяться в їжі, можуть пригнічувати утилізацію мінеральних елементів (у першу чергу кальцію, заліза, цинку та ін), утворюючи важкорозчинні комплекси з металами та іншими біологічно активними речовинами. Це перш за все фітин і щавлева кислота. Високий вміст фітину в злакових і бобових продуктах, пшеничному борошні, кукурудзі, горіхах веде до зменшення надходження в організм кальцію, заліза, магнію, цинку. При використанні продуктів, що містять багато

щавлевої кислоти (шпинат, портулак, щавель, ревінь та ін), і одночасному прийомі лікарських засобів - солей кальцію утворюються практично нерозчинні у воді комплекси, Буряк, суниця, калина, плоди чорноплідної горобини містять активні речовини, що знижують АД (Д. Г. Узбекова і співавт., 1988). Вживання їх у великій кількості (буряковий, горобиний соки) разом з гіпотензивними засобами може спричинити різке зниження артеріального тиску аж до колапсу. Левоміцетин, неоміцин підвищують всмоктування магнію, тетрацикліни - відкладення цинку в печінці (В. К. Бауман, 1977).

Нітриди часто синтезуються з нітратів, що містяться в слині під впливом жирної і рясної їжі. Процес трансформації нітратів у нітриди також результат діяльності флори кишок. В умовах експерименту дуже багато ліків – циметидин, піперазин, трициклічні антидепресанти, антигістамінні, толбутамід (орабет), фенамін (амфетамін), туберкулоостатиков етамбутол – проявляють властивості нітросамінів. Однак екстраполяція цих властивостей в умовах живого організму не доведена.

Таким чином, знання практичними лікарями основних аспектів проблеми лікарственно-їжевих взаємодій дозволить їм в ряді випадків підвищити ефективність фармакотерапії і уникнути небажаних реакцій.

Враховуючи суперечливість рекомендацій щодо приймання ліків в залежності від прийому їжі, і особливо про необхідність запивати їх різними рідинами, хотілося б зупинитися на таких основних моментах. Об'єм рідини, що приймається одночасно з ліками, може зробити значний вплив на всмоктування лікарських препаратів. З фізичної точки зору, всмоктування повинно проходити швидше з концентрованих розчинів, ніж з розбавлених. Однак факти свідчать про протилежне. В експерименті було показано, що при пероральному прийомі різних лікарських засобів кислотного або основного характеру біодоступність вище при прийомі розбавлених розчинів, ніж концентрованих при тій же дозі препаратів. Аналогічним чином

змінювалася інтенсивність специфічного фармакологічної дії ряду препаратів, наприклад фенобарбіталу натрію, кислоти ацетилсаліцилової. Обсяг прийнятої рідини в меншій мірі відбивався на всмоктуванні ампіциліну і не впливав на всмоктування тетрациклінів. Збільшення біодоступності з розбавлених розчинів пояснюють більш швидким випорожненням шлунка, викликаним великою кількістю випитої рідини. Це явище було досліджено у людей на прикладі кислоти ацетилсаліцилової, еритроміцину, теофіліну. Швидкість всмоктування, що характеризується часом досягнення максимальної концентрації препарату в крові, достовірно не залежить від об'єму рідини. Однак максимальна і удавана початкова концентрації, що характеризують ступінь біодоступності, істотно залежать від обсягу прийнятої разом з ліками рідини. Відмінності, що спостерігаються у всмоктуванні ліків, обумовлені великим чи малим об'ємом води, прямо залежать від розчинності у воді досліджуваних ліків. Еритроміцин дуже обмежено розчинний у воді і його застосування призводить до значного збільшення біодоступності. Для більш водорозчинних кислоти ацетилсаліцилової і амоксициліну загальна біодоступність змінюється незначно, хоча максимальна концентрація цих сполук із застосуванням великого обсягу запитаної рідиною також зростає.

Крім кількості рідини запитаної дуже велике значення має і її якісний склад (Д. Г. Узбекова і співавт., 1988).

Чай, кава. Міститься у яких кофеїн змінює всмоктування діючого початку деяких ліків за рахунок збільшення його розчинності (наприклад, ерготаміну), підвищення кислотності шлункового вмісту. Нейролептики хлорпромазин (плегомазін, пропафенін) і галоперидол, змішуючись з кавою або чаєм, можуть осідати, у зв'язку з чим сильно сповільнюється інтенсивність всмоктування цих ліків. Кава сприяє швидкому виведенню ліків з сечею, збільшує плазматичний пік теофіліну і затримує катаболізм останнього в печінці.

При заповненні чаєм або кавою лікарських засобів можлива взаємодія між ними і кофеїном, теофіліном, дубильними і терпкими речовинами (танін), що містяться в цих напоях. Наприклад, кофеїн, який перебуває в чаї, потенціює фармакологічний ефект ненаркотичних анальгетиків (парацетамолу, ацетилсаліцилової кислоти). Кава сприяє швидшому виведенню з сечею тих лікарських засобів, які виділяються шляхом фільтрації в ниркових каналцях (ампіцилін, стрептоміцин та ін.) в даному випадку теофілін, що міститься в каві, розширює судини ниркових клубочків і підсилює діурез. При призначенні в якості снодійних барбітуратів (барбітала, фенobarбіталу) рекомендують запивати їх склянкою теплою, немцного чаю як для кращого всмоктування, так і для більш повного проникнення препарату в мозок (кофеїн «розпушує» гематоенцефалічний бар'єр). У чаї (особливо міцно завареному і прокип'яченому) багато таніну, різних дубильних речовин, які утворюють важкорозчинні сполуки з аминазином, галоперидолом, препаратами, що містять алкалоїди (папаверин, морфін, кодеїн, атропін). Ідроціламід є ферментативним інгібітором метаболізму кофеїну в печінці. При заповненні чаєм або кавою цього препарату можливі важкі нейропсихічні ускладнення - збудження, безсоння. Аналогічні, але менш важкі ускладнення описані в разі застосування поєднань кофеїн + циметидин, кофеїн + оральні контрацептиви. При поєднанні похідних ксантину з ІМАО у деяких хворих з'являється головний біль і підвищується артеріальний тиск.

Молоко. Як вже зазначалося раніше, наявність в молоці казеїнату кальцію перешкоджає всмоктуванню тетрацикліну і лінкоміцину внаслідок хелатообразовання. При прийомі з молоком виникає небезпека передчасного розчинення кислотостійкою оболонки ряду препаратів (Панкурмен, панкреатину, бісакодилу, солей калію), що призводить до їх передчасного руйнування. Наявність ліпідів у молоці сприяє швидкому розчиненню жиророзчинних ліків, але уповільнює розчинення речовин з високим

коефіцієнтом співвідношення масло / вода. Ліки, які дають дітям, часто змішують з молоком в пляшечці з соскою, що може призвести до неправильного дозування внаслідок неповного введення дитині передбаченого обсягу та адсорбції діючого початку ліки на соску або стінках пляшки. Молоко може також модифікувати діючий початок (біодоступність цефалексину і пеніциліну У при прийомі з молоком зменшується). Молоком доцільно запивати лікарські засоби, що подразнюють слизову оболонку травного тракту, які не зв'язуються з білками і кальцієм молока, а також не змінюють свою активність при рН молока, рівному 6,4. До них відносять НПЗЛЗ (бутадієн, індометацин), преднізолон, резерпін, препарати заліза і ряд інших.

Мінеральні води. Лужними водами не можна запивати лікарські форми з кислотостійким покриттям. Доцільно запивати ними сульфаніламідні препарати, які в організмі піддаються ацетилюванню та продукти метаболізму яких в нейтральному і кислому середовищі не розчиняються і випадають в осад у вигляді каменів. У лужному ж середовищі ацетильовані сульфаніламідни знаходяться в розчиненому стані і легко виводяться з організму.

Лимонади, тоніки. Деякі тонізуючі напої («Байкал», «Пепсі-кола» та ін) містять іони заліза, які можуть утворювати в травному тракті нерозчинні комплекси з тетрацикліном, олеандоміцином, лінкоміцином та іншими, всмоктування яких сповільнюється.

Флодово-ягідні соки і сиропи. Ягідні соки (вишневий, смородиновий) уповільнюють всмоктування кальцію хлориду, амідопіріну, ібупрофену, ізоніазиду, фуросеміду. Кислі фруктові та овочеві соки можуть нейтралізувати еритроміцин, ампіцилін, циклосерин і, навпаки, посилювати фармакологічний ефект (аж до токсичного) саліцилатів, барбітуратів, адебіта, невіграмон, диакарба, нітрофуранов. Цукрові сиропи уповільнюють

всмоктування амідопірину, ібупрофену, фуросеміду. Багато фруктові соки осаджують дигітоксин, кофеїн-бензоат натрію.



## **ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА З УРАХУВАННЯМ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКІВ**

Одночасний прийом різних лікарських препаратів або поєднання їх з деякими видами харчових продуктів або алкоголем може призводити до ефектів, що відрізняється від таких при окремому прийомі препарату. Іноді подібні ефекти бувають сприятливими, і лікарі використовують це для підвищення ефективності терапії.

Однак часто взаємодія як рецептурних, так і безрецептурних препаратів може заподіювати шкоду здоров'ю. Пацієнти повинні уважно ознайомитися з інформацією про препарат на листку-вкладиші та повідомити лікаря про прийом будь-яких рецептурних та безрецептурних ліків, а також фітотерапевтичних та гомеопатичних засобів.

Лікарський препарат може взаємодіяти з іншим препаратом, харчовими продуктами або алкоголем з ряду причин.

### **Вплив на абсорбцію**

Алкоголь і деякі лікарські препарати (особливо опіюди і засоби з антихолінергічною ефектом) уповільнюють переміщення їжі з шлунку в кишечник, що знижує швидкість абсорбції, а отже, і дії інших препаратів. Інші засоби (наприклад, метоклопрамід і антиеметична засоби) можуть прискорювати евакуацію їжі зі шлунка і сприяти підвищенню швидкості абсорбції і виникненню ефекту інших препаратів.

Деякі лікарські засоби взаємодіють з іншими препаратами або з їжею в просвіті кишечника, утворюючи погано абсорбіруєміє з'єднання. Це відзначається при одночасному прийомі тетрацикліну і препаратів заліза або антацидних засобів. Молоко та молочні продукти таким же чином зменшують абсорбцію тетрацикліну та деяких інших лікарських засобів, таких як ципрофлоксацин.

### **Вплив на активність ферментів**

Одні препарати підвищують активність ферментів печінки, відповідальних за метаболізм лікарських засобів, інші придушують або

зменшують її. Це може призводити до зміни швидкості активації або інактивації інших засобів, які приймаються одночасно.

#### **Вплив на виведення з сечею**

Деякі препарати можуть зменшувати виведення інших лікарських засобів нирками, приводячи до підвищення їх концентрації в крові і, відповідно, посилення ефекту.

#### **Вплив на рецептори**

Препарати, що діють на одні й ті ж рецептори, можуть надавати адитивна дія або конкурувати один з одним за зв'язування з рецепторами. Наприклад, налоксон блокує рецептори, з якими зв'язуються опіоїдні засоби, сприяючи усуненню проявів опіоїдної інтоксикації.

#### **Подібні або антагоністичні ефекти**

Препарати зі подібним ефектом (але діють на різні рецептори) можуть підсилювати дію один одного. При цьому можливе використання їх у більш низьких дозах і з меншими побічними ефектами, що широко використовується в лікуванні артеріальної гіпертензії та онкологічних захворювань. Одночасне застосування деяких антибіотиків знижує ймовірність розвитку резистентності збудника інфекції до препаратів. При одночасному використанні лікарських засобів з антагоністичними властивостями ефективність одного з них або обох препаратів може знижуватися. Наприклад, деякі антидепресанти можуть знижувати ефективність протисудомних засобів.

#### **Зменшення зв'язування з білками і плазми крові**

Деякі препарати частково зв'язуються з білками крові. Цей пов'язаний компонент неактивний. При прийомі засобів розривають цей зв'язок, ефективність препарату може зростати.

## **5. Контроль кінцевого рівня знань.**

1. Принципи фармацевтичної опіки для запобігання поліпрагмазії.
2. Особливості фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів.
3. Принципи правильного прийому їжі для раціональної фармакотерапії.

## Рекомендована література

### базова:

1. Зупанець І.А. Належна фармацевтична практика: імплементація протоколів провізора / фармацевта у післядипломну освіту спеціалістів фармації / І.А.Зупанець, О.Ф.Пімінов, Г.В.Зайченко, Н.В.Бездітко, О.М.Ліщишина, О.О.Шилкіна // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, №4., С. 4-8.
2. Клінічна фармація [Текст] : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / [І. А. Зупанець та ін.] ; за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької ; Нац. фармац. ун-т. - Х. : Золоті сторінки, 2013. – 909 с.
3. Фармакотерапія [Текст] : учеб. для студентов фармацевт. фак. / [Крайдашенко О. В. и др.] ; под общ. ред. О. В. Крайдашенко [и др.]. - Винница : Нова Книга, 2013. - 535
4. Фармацевтична опіка [Текст] : [вибр. питання] : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. ф-тів вищ. мед. закл. IV рівня акредитації спец. "Клінічна фармація" та інтернів- клініч. провізорів / [авт.-уклад.: О. С. Хухліна та ін.]. - Вид. 2-ге, допов. та випр. - Вінниця : Нова Книга, 2014. - 519 с.
5. Фармакологія и фармакотерапія: итоги и перспективы [Текст] : монографія / [А. Г. Автандилов и др. ; под ред. В. П. Волкова]. - Новосибирск : СибАК, 2014. - 143 с.

### допоміжна:

1. Взаємодія лікарських засобів у практиці лікаря-анестезіолога / Ю.О. Площенко, Д.М. Станін // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2016. - № 1. – С. 19-27.
2. Кашуба О. В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви / О. В. Кашуба // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3(34). – С. 23 – 35.
3. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в ревматології [Текст] : посіб. для студентів ВМЗ, лікарів, провізорів / М. П. Красько [та ін.] ; Запоріж. держ. мед. ун-т. - 2-ге вид., доопрац. та допов. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. - 319 с.
4. Лизогуб В. Г. Побічні дії лікарських засобів. Навчальний посібник / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, М. Л.Шараєва, О. О. Волошина, О. В. Крайдашенко. – К., 2013. – 250 с.

5. Побічна дія лікарських засобів. Система фармаконагляду в Україні [Текст] : навч. посіб. для лікарів-інтернів, інтернів-фармацевтів та курсантів ф-тів післядиплом. освіти, студентів мед. та фармацевт. ф-тів / [Нальотов С. В. та ін.]; під ред. С. В. Нальотова, Я. Ю. Галаєвої, О. В. Матвєєвої ; Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького. - Донецьк : Ноулідж, Донец. від-ня, 2014. - 100 с.
6. Протоколи провізора (фармацевта) [Текст] : [інформ. посіб.] / Держ. підприємство "Держ. експерт. центр МОЗ України" [та ін.] ; [розроб.: В. П. Черних та ін.] ; за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця, О. М. Ліщишиної. - Харків : Золоті сторінки, 2014. - 230 с.
7. Possibility of Drug-Drug Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy / H. Kafeel, R. Rukh, H. Qamar, J. Bawany, M. Jamshed, R. Sheikh, T. Hanif, U. Bokhari, W. Jawaid, Y. Javed, Y. M. Saleem // Pharmacology & Pharmacy. – 2014. - № 5. – P. 401-407.