



УДК 615.015.4

**FEATURES OF INTERACTION OF MEDICINES IN COMBINED PHARMACOTHERAPY****ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКІВ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ****Kvitchata G.I. / Квітчатa Г.І.***c.med.s., as.prof. / к мед.н., доц.*

ORCID: 0000-0001-8093-2569

**Yakushchenko V.A. / Якущенко В.А.***c.pharm.s., as.prof. / к.фарм.н., доц.*

ORCID: 0000-0002-5967-9228

**Burian K.O. / Бур'ян К.О.***c.pharm.s., as.prof. / к.фарм.н., доц.*

ORCID: 0000-0002-1059-4119

**Piminov O.F. / Пімінов О.Ф.***d.pharm.s., prof. / д фарм.н., проф.*

ORCID: 0000-0003-4369-907X

**Shulga L.I. / Шульга Л.І.***d.pharm.s., prof. / д.фарм.н., проф.*

ORCID: 0000-0003-4081-7800

*Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement, National university of Pharmacy, Zahisnikiv Ukraini square, 17, Kharkiv, Ukraine, 61001*

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, 61001*

**Анотація.** Ефективна і безпечна фармакотерапія досягається різними шляхами, включаючи комбіноване застосування лікарських засобів, це особливо актуально при корекції патологічних змін різноманітних рівнів регуляції, з наявністю супутніх захворювань, що диктують призначення саме комплексної фармакотерапії. Комбіноване використання лікарських засобів має ряд переваг порівняно з монотерапією, і, в першу чергу – це підвищення ефективності терапії та зниження частоти і тяжкості побічних ефектів. Зміни, що виникають в результаті взаємодії лікарських засобів при одномоментному або послідовному їх застосуванні, реалізуються у вигляді різних ефектів, які призводять до змін фармакодинамічної дії лікарських препаратів.

**Ключові слова:** фармакотерапія, взаємодія, синергізм, антагонізм.

**Вступ.** Лікарські речовини часто застосовують один з одним для посилення терапевтичного ефекту, зниження їх токсичності та забезпечення безпеки фармакотерапії, але при цьому дія лікарських препаратів значно ускладнюється, вони можуть вступати у небажані взаємодії між собою як фармакокінетичні, так і фармакодинамічні.

Представниками фармакодинамічних взаємодій є синергізм й антагонізм, виникнення яких суттєво позначається на кінцевому фармакотерапевтичному ефекті препаратів (зниження їх активності, усунення та переспрямованість їх дії).

Слід застосовувати добре вивчені комбінації фармацевтичних засобів і враховувати індивідуальні реакції організму хворого на лікарські речовини (індивідуалізація фармакотерапії є елементом контролю ефективності лікування), що істотно відбивається на результатах лікування хворих та сприяє



забезпеченню ефективної і безпечної фармакотерапії.

### **Основний текст.**

Для збільшенні кількості препаратів при проведенні фармакотерапії необхідно вивчити можливі їх взаємодії з метою попередження виникнення лікарської несумісності. Проте, потенційно небезпечні лікарські взаємодії відзначаються у незначної частини пацієнтів. Пацієнтами з підвищеним ризиком виникнення лікарської взаємодії є: особи похилого віку, люди з порушеннями функції нирок або печінки.

Сумація або адитивний ефект проявляється простим додаванням ефектів кожного препаратів, що застосовано в комбінації. Це характерно, наприклад, для взаємодії окремих засобів для наркозу при їх спільному застосуванні. Так само поєднання інгібітора перетворюючого ферменту (АПФ) фозиноприла і діуретика гідрохлортіазиду демонструє адитивний ефект. Вони є складовими комбінованого антигіпертензивного препарату – фозикард. Фозиноприлат – активний метаболіт фозиноприла, що утворюється з нього в організмі, має гіпотензивну, судинорозширювальну, діуретичну і калійзберігаючу дію, що проявляється зниженням периферичного опору судин (загального кровообігу) і нормалізацією артеріального тиску. Фозиноприл зменшує втрату іонів калію, спричинену прийомом гідрохлортіазиду. Комбінація фозиноприлу з гідрохлортіазидом підсилює антигіпертензивний ефект даного препарату [2,10].

Потенціювання характеризується кінцевим ефектом, що перевищує суму ефектів лікарських препаратів, які застосовуються одночасно, без збільшення дози цих препаратів [9]. Прикладом може служити застосування в стоматології кетанова. При спільному застосуванні кеторолаку трометаміну з анестетиками відзначається значне зниження відчуття болю при ін'єкції для забезпечення інфільтраційної або провідникової анестезії. Такі ефекти дозволяють рекомендувати його (при відсутності протипоказань) в якості препарату вибору для потенціювання дії анестетиків як загальних, так і місцевих [9].

Під синергізмом розуміють одночасну дію в одному напрямку лікарських препаратів, що забезпечує більш високий кінцевий ефект, ніж кожен препарат окремо. Прикладом може служити одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) з опіоїдними анальгетиками при оперативних втручаннях, що застосовуються в більшості травматичних порожнинних операцій. Синергізм анальгетичного ефекту НПЗП і опіоїдних анальгетиків забезпечує 20-60% зниження потреби в опіоїдах і зменшення їх побічних ефектів [7].

Іноді виділяють такий вид синергізму як сенситизація. Під сенситизацією розуміють посилення дії одного препарату в комбінації з двох препаратів. Така дія є результатом впливу на нього іншого лікарського засобу в мінімальній дозі (застосування малих доз інсуліну в поєднанні з КСІ збільшує рівень проникнення калію в клітини) [4].

Залежно від області дії лікарських засобів виділяють синергізм прямий і непрямий. У разі, коли два і більше лікарських засоби, що застосовуються в комплексній фармакотерапії, діють на одну систему, орган, тканину, клітину та інші мішені – синергізм прямий. Можна розглянути прямий синергізм на



прикладі взаємодії вісмуту трикалію діцитрата і в'язучих речовин рослинного походження – вони спільно впливають на слизову шлунково-кишкового тракту, надаючи в'язучий ефект в одних і тих самих точках впливу.

Коли дія препаратів реалізується шляхом дії на різні системи, органи, клітини, рецептори, іонні канали, ферменти і транспортні системи – синергізм непрямий. Зокрема, непрямий синергізм використовується при створенні комбінованих гіпотензивних препаратів:  $\beta$ -адреноблокатор + сечогінний препарат;  $\beta$ -адреноблокатор + блокатор кальцієвих каналів;  $\beta$ -адреноблокатор + інгібітор АПФ; інгібітор АПФ (або антагоніст рецепторів до ангіотензину II) + діуретик та інші. Комбінація з двох і більше лікарських засобів, що застосовується в помірних дозах, реалізує свій вплив різними механізмами дії: впливає на різні патогенетичні складові; підвищує ефективність фармакотерапії; попереджає виникнення побічних ефектів [6].

Антагонізм – одночасна дія лікарських засобів, що може привести до послаблення тих чи інших властивостей одного або декількох лікарських засобів. Антагонізм можна розглядати як сприятливе явище при взаємодії вазодилататорів та  $\beta$ -блокаторів по відношенню до величини синусової тахікардії він призводить до менш вираженого збільшення частоти серцевих скорочень. При одночасному призначенні гідрохлортіазиду та  $\beta$ -блокатора не відзначається розвиток негативного впливу тіазидів на вуглеводний обмін у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози, тому що тіазиди можуть підсилювати вираженість гіпоглікемії, а  $\beta$ -блокатори її зменшують [1]. Але антагонізм може бути і негативним явищем взаємодії лікарських засобів в організмі пацієнта. Це явище виникає в разі зміни тих фармакотерапевтичних ефектів препаратів, на дію яких покладалася надія (наприклад, зменшення гіпотензивної дії гуанетидину при спільному його використанні з трициклічними антидепресантами або потенційно небезпечна взаємодія антипсихотичних і протиепілептичних лікарських засобів, в результаті якої відзначається зниження судомного порогу [10]).

Виділяють кілька видів антагонізму: фізичний, хімічний і фізіологічний (функціональний). Якщо один лікарський засіб механічно гальмує дію інших ліків, говорять про фізичний антагонізм. Прикладом може служити взаємодія адреналіну з іншими лікарськими засобами – звужуючи судини адреналін перешкоджає всмоктуванню і прояву фармакологічної дії інших препаратів. Якщо лікарські засоби вступають між собою у взаємодію на рівні хімічних реакцій, що призводить до утворення неактивних речовин або речовин, що діють в протилежному напрямку – антагонізм називається хімічним. Принцип хімічного антагонізму лежить в основі антидотології. Так, при отруєнні кислотами, призначають слабкі луги, при отруєнні гідрокарбонатом натрію й іншими лугами застосовують аскорбінову кислоту, а при отруєннях солями важких металів – унітіол [5].

Протилежну дію лікарських речовин на одні і ті ж фізіологічні процеси називають фізіологічним або функціональним антагонізмом. Фізіологічний антагонізм теж буває різним: прямим і непрямим, одностороннім і двостороннім. При прямому антагонізмі два лікарських засоби діють



протилежним чином на одну і ту ж саму систему або орган. Так, до протиглаукомного засобу відноситься пілокарпіну гідрохлорид, який є М-холіноміметиком. Його механізм дії зумовлений збудженням периферичних М-холінорецепторів, що викликає скорочення кругового м'яза райдужної оболонки і цилиарного м'яза, що супроводжується звуженням зіниці і відкриттям кута передньої камери ока, поліпшенням відтоку внутрішньоочної рідини. Це, в кінці кінців, призводить до зниження внутрішньоочного тиску та до поліпшення трофічних процесів в тканинах ока. Атропін та інші М-холіноблокуючі препарати, що є антагоністами пілокарпіну, блокують ті ж самі М-холінорецептори [6].

Якщо дві лікарських речовини надають протилежну дію через різні системи або органи, то говорять про непрямий антагонізм. Загальновідома здатність адреналіну розширювати зіниці (він збуджує  $\alpha_1$ -адренорецептори, що призводить до скорочення радіальних м'язів райдужної оболонки), а пілокарпін, збуджуючи периферичні М-холінорецептори, призводить до звуження зіниці (з одночасним зменшенням внутрішньоочного тиску і поліпшенням трофіки тканин ока), тобто адреналін і пілокарпін діють на різні рецептори.

У разі, якщо один лікарський засіб послаблює дію іншого лікарського засобу, але інша лікарська речовина не може впливати на ефекти першого лікарського препарату, взаємодію називають одностороннім антагонізмом. Якщо ж один і той самий лікарський засіб послаблює дію іншого препарату та сам може бути послабленим першим лікарським засобом – кажуть про двосторонній антагонізм [6].

Варіантами поєднаної дії лікарських речовин є такі взаємодії як сінергоантагонізм або антагонізмосінергізм. У таких випадках прояв тих чи інших ефектів речовин залежить від дози. Прикладом може служити усунення побічного ефекту каліпсола (гіпертензії) й посилення його анальгетичних властивостей шляхом застосування клофеліну. Можливі й такі ситуації, коли два і більше лікарських засоби дають абсолютно новий, так званий парадоксальний ефект, який не є притаманним жодній з окремих речовин [6].

У разі призначення антибіотиків при комбінованій антибактеріальній терапії зустрічається ще один вид взаємодії лікарських речовин – індиференція, яка проявляється відсутністю чіткого впливу одного антибактеріального препарату на антибактеріальну дію іншого препарату.

Індиференція є незалежною дію кожного інгредієнта комбінації на мікроорганізм, яка не відрізняється по ефективності від їх роздільного застосування. Така взаємодія є інструментом підвищення терапевтичної ефективності антибіотикотерапії. Її використовують для розширення спектру антибактеріальної дії антибіотиків збудників, що нез'ясовані, а також для зниження небезпеки виникнення резистентних штамів мікроорганізмів [2].

**Висновки.** У статі розглянуті питання фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів, які суттєво позначаються на кінцевому фармакотерапевтичному ефекті, тому при призначенні комбінацій лікарських засобів слід враховувати можливість їх фармакодинамічної взаємодії для здійснення контролю ефективності лікування.



Тоді як збереження здоров'я нації залишається найважливішим завданням працівників практичної медицини, а якісна медична допомога є їх важливим інструментом, тому при здійсненні комплексної фармакотерапії необхідно враховувати, що фармакотерапія залежить від ряду чинників, у тому числі і від безпеки ефективності і якості ліків, які призначаються пацієнтам [4,8]. Це дозволить уникнути зниження ефективності фармакотерапії, зменшити кількість або ступінь враженості відомих побічних реакцій, або навіть попередити появу нових побічних ефектів, які раніше не відзначалися, та які необхідно брати до уваги при її здійсненні.

#### Література:

1. Балткайс Я. Я. Взаимодействие лекарственных веществ (фармакотерапевтические аспекты) / Я. Я. Балткайс, В. А. Фатеев. – М. : Медицина, 1991. – 304 с.
2. Белоусов Ю. Б. Введение в клиническую фармакологию / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. – 128 с.
3. Вивчаємо фармакологию. Самостійна підготовка студентів з курсу фармакології для медичних та фармацевтичних вузів / Т. В. Звягінцева, Л. Т. Киричок, І. В. Трутаєв та ін. – Х. : «ЕДЕНА», 2005. – С. 32-34.
4. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск десятий. – К. 2018. Режим доступа : [http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn\\_20180510\\_868\\_dod\\_2.pdf](http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf).
5. Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола, І. С. Чекмана. – К. : Медицина, 2008. – 768 с.
6. Компендиум 2017 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2017. – 2320 с.
7. Котаев А. Ю. Принципы обезболивания в послеоперационном периоде / А. Ю. Котаев, А. В. Бабаянц // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 20. – С. 11-17.
8. Кучеренко В. З. Безопасная медицинская практика – основной критерий качества медицинской помощи / В. З. Кучеренко, Н. В. Эккерт // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2008. – № 4. – С. 53–57.
9. Опыт использования препарата кетанов при одновременном сочетании применении с местными анестетиками и средствами для внутривенной анестезии / В. М. Безруков, Л. А. Григорьянц, А. А. Шафранский и др. // Стоматология. – 2003. – № 4. – С. 67-68.
10. Rx-index – Довідник еквівалентності лікарських засобів / за ред. І. А. Зупанця, В. П. Черниха. – К. : Фармацевт Практик, 2016. – С. 363-383.

#### References:

1. Baltkais Ya. Ya. (1991). Vzaimodeistvie lekarstvennih veschestv farmakoterapevticheskie aspekti [Drug Interactions (Pharmacotherapeutic Aspects)]. in M. Medicina. [Medicine], 304 p. (in Russ.)
2. Belousov Yu. B. (2002). Vvedenie v klinicheskuyu farmakologiyu. [Introduction to Clinical Pharmacology] in M. Medicinskoe informacionnoe agenstvo [Medical information agency], 128 p. (in Russ.)



3. Zvyaginceva T. V. (2005). Vivchayemo farmakologiyu. Samostiina pidgotovka studentiv z kursu farmakologii dlya medichnih ta farmacevtichnih vuziv [Study pharmacology. Self-training of students in the course of pharmacology for medical and pharmaceutical universities]. H. EDENA, pp. 32-34. (in Ukr.)
4. Derjavnii formulyar likarskih zasobiv. Vipusk desyatii [State Form of Medicines. Issue tenth] (2018). URL: [http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn\\_20180510\\_868\\_dod\\_2.pdf](http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf). (in Ukr.)
5. Babaka O. Ya. (2008) Klinichna farmakologiya [Clinical pharmacology] K. Medicina [Medicine]. 768 p. (in Ukr.)
6. Kompendium 2017 – lekarstvennie preparati (2017) [Compendium 2017 – Drugs] / ed. V. N. Kovalenko, A. P. Viktorov. in K. Morion. 2320 p. (in Ukr.)
7. Kotaev A. Yu. Principi obezbolivaniya v posleoperacionnom periode (2012). [Principles of analgesia in the postoperative period] in *Russkii medicinskii jurnal* [Russian Medical Journal], issue 20, pp. 11-17.
8. Kucherenko V. Z. (2008). Bezopasnaya medicinskaya praktika – osnovnoi kriterii kachestva medicinskoj pomoschi [Safe medical practice is the main criterion for the quality of medical care] in *Shidnoyeuropeiskii jurnal gromadskogo zdorov'ya*, issue 4, pp. 53-57.
9. Bezrukov V. M. (2003). Opit ispolzovaniya preparata ketanov pri odnovremennom sochetannom primenenii s mestnimi anestetikami i sredstvami dlya vnutrivennoi anestezii [The experience of using ketane preparation with concurrent use with local anesthetics and intravenous anesthetics] in *Stomatologiya* [Dentistry], issue 4, pp. 67-68.
10. Rx\_index – Dovidnik ekvivalentnosti likarskih zasobiv (2016). [Handbook of Equivalence of Medicines] by ed. I. A. Zupanec, V. P. Chernih. in K. Farmacevt Praktik, pp. 363-383.

#### **Abstract.**

*In the article issues of pharmacodynamic interaction of medicinal products, which have a significant effect on the final pharmacotherapeutic effect, are considered, therefore, when administering the combination of medicinal products it is necessary to take into account the possibility of their pharmacodynamic interaction for the control of the effectiveness of treatment. Effective and safe pharmacotherapy is achieved in various ways, including the combined use of drugs, this is especially true in the correction of pathological changes in various levels of regulation, with the presence of concomitant diseases that dictate the appointment of a complex pharmacotherapy. Combined use of drugs has a number of advantages over monotherapy, and, above all, it is an increase in the effectiveness of therapy and a decrease in the frequency and severity of side effects. Changes that arise as a result of the interaction of drugs at a one-time or sequential use, are realized in the form of various effects that lead to changes in the pharmacodynamic effects of medicinal products. In order to increase the number of drugs during pharmacotherapy, it is necessary to examine possible interactions with the aim of preventing the emergence of drug incompatibility.*

**Key words:** pharmacotherapy, interaction, synergism, antagonism.

Стаття відправлена: 17.05.2019 р.

© Квітчата Г.І., Якущенко В.А., Бур'ян К.О.,  
Пімінов О.Ф., Шульга Л.І.