

# Взаимодействие антибиотиков с препаратами других лекарственных групп

**И.Л. Асецкая**

Частое использование антибиотиков в пульмонологии требует хорошей осведомленности практических врачей о их взаимодействии с препаратами других лекарственных групп.

Взаимодействие лекарственных препаратов – это явление, при котором одновременное применение двух и более препаратов дает эффект, отличный от эффекта каждого препарата в отдельности.

Всегда ли можно предусмотреть результаты лекарственного взаимодействия? На этот вопрос современная медицина отвечает следующим образом [1]: если одновременно назначается два препарата, то результаты взаимодействия можно предсказать в 75% случаев, три – в 50% случаев, четыре – в 25%, и наконец, если назначается больше четырех лекарств, то результаты такого взаимодействия сегодня предсказать невозможно. Нужно помнить, что в некоторых случаях лекарственное взаимодействие может принести пользу, но в большинстве случаев взаимодействие имеет нежелательные последствия, увеличивая количество побочных эффектов.

Однонаправленное взаимодействие называется синергизмом, разнонаправленное взаимодействие – антагонизмом.

**Известны следующие виды синергизма**

- Суммация. Эффект комбинации равен сумме эффектов каждого препарата в отдельности. Пример: комбинация триметоприма и сульфаметоксазола в ко-тримоксазоле.

**Ирина Львовна Асецкая** – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии РГМУ.

- Аддитивное действие. Эффект комбинации больше действия каждого компонента, но меньше эффекта их суммы. Пример: комбинация тетрациклина и эритромицина.
- Сенситизация. Один препарат индифферентен в отношении определенного эффекта, но усиливает действие другого препарата. Пример: комбинация линкомицина и миорелаксантов. Линкомицин не обладает миорелаксирующим действием, но усиливает эффект миорелаксантов вплоть до остановки дыхания.

### Выделяют четыре вида лекарственного взаимодействия:

- **фармацевтическое;**
  - **фармакодинамическое;**
  - **физиологическое;**
  - **фармакокинетическое.**
- Потенцирование. Эффект комбинации больше, чем сумма эффектов каждого препарата в отдельности, т.е. препараты взаимно усиливают эффект друг друга. Пример: комбинация пенициллина и гентамицина

по воздействию на энтерококк и стафилококк.

Выделяют четыре вида лекарственного взаимодействия [2]:

- фармацевтическое;
- фармакодинамическое;
- физиологическое;
- фармакокинетическое.

### Фармацевтическое взаимодействие

Фармацевтическое взаимодействие происходит вне организма больного и обусловлено физико-химическими реакциями.

Пенициллины и аминогликозиды при введении в одном шприце инактивируют друг друга. Считается, что эти препараты следует вводить в разные участки тела с интервалом не менее 1 ч. Пенициллины и аминогликозиды инактивируются в растворах гепарина, глюкозы, витаминов групп В и С, гидрокортизона; нитрофураны – в физиологическом растворе, растворах новокаина, адреналина, витаминов групп В и С. Цефалоспорины, тетрациклины, хлорамфеникол и эритроми-

Фармацевтическое взаимодействие антибактериальных средств [3]

Антибактериальные средства	Инфузионные растворы и препараты
Азтреонам	Натрия бикарбонат; аминогликозиды
Амфотерицин В	Электролитные растворы; пенициллин, антигистаминные средства, глюкокортикостероиды
Ампициллин	Кортизон
Гентамицин	Пенициллины, цефалоспорины
Имипенем	Лактат; аминогликозиды
Нитрофураны	Раствор Рингера, кальция хлорид, натрия бикарбонат
Пенициллин G	Витамины групп В и С, гепарин, амфотерицин В, аминогликозиды
Пиперациллин	Натрия бикарбонат
Тетрациклин	Раствор Рингера, натрия бикарбонат; гепарин, витамины группы В, эритромицин
Цефалотин	Раствор Рингера, кальция глюконат, кальция хлорид
Цефалоспорины	Натрия бикарбонат; аминогликозиды

цин образуют осадок при смешивании с физиологическим раствором; тетрациклины – при смешивании с растворами гепарина, зуфиллина, гидрокортизона, а эритромицин – в одном шприце или капельнице с зуфиллином. Другие примеры фармацевтического взаимодействия приведены в таблице.

### Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамическим называется такое взаимодействие, когда один лекарственный препарат влияет на реализацию фармакологического эффекта другого препарата.

Типичным примером фармакодинамического взаимодействия является комбинация пенициллинов с аминогликозидами. В этом случае усиливается антибактериальное действие в отношении ряда возбудителей, в частности стафилококков и энтерококков.

При совместном применении фторхинолонов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) повышается риск возбуждения центральной нервной системы и развития судорог.

Противопоказано одновременное применение макролидов с астемизолом, терфенадином, сердечными гликозидами и цизапридом из-за увеличения вероятности токсического действия на сердце, приводящего к удлинению интервала QT с возможным развитием мерцания-трепетания желудочков, желудочковой тахикардии и риском летального исхода [4].

Оральные контрацептивы и эритромицин могут вызывать внутрипеченочный холестаз, поэтому при комбинации этих препаратов увеличивается риск развития желтухи.

Препараты, вызывающие патологические изменения крови, или лучевая терапия повышают риск угнетения функции костного мозга при сочетании с сульфаниламидами или хлорамфениколом.

Не рекомендуется комбинировать резерпин с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), которым, в частности, является фуразолидон [5, 6]. Ре-

зерпин относится к смешанным симпатолитикам и используется при лечении артериальной гипертензии. Гипотензивный эффект резерпина обусловлен истощением запасов норадреналина в пресинаптической мембране за счет повышенного его выброса в синаптическую щель, где норадреналин быстро разрушается моноаминоксидазой. Если при этом больной принимает ингибиторы МАО, то инактивация норадреналина нарушается и приводит к парадоксальному увеличению артериального давления с возможным развитием гипертонического криза.

Следует вести тщательное наблюдение за больным при необходимости совместного применения миорелаксантов, средств для наркоза, наркотических анальгетиков с аминогликозидами и линкосамидами, поскольку при этом может усиливаться блокада нервно-мышечной передачи, что приводит к слабости скелетной мускулатуры, угнетению или остановке дыхания. Усиление нервно-мышечной блокады и гипотензии возможно также при совместном назначении средств для наркоза или недеполяризующих миорелаксантов с гликопептидами и полимиксинами.

### Физиологическое взаимодействие

При физиологическом взаимодействии лекарственные препараты оказывают независимое действие на различные органы и ткани, образующие часть одной и той же физиологической системы.

Калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), препараты калия при сочетании с калиевой солью бензилпенициллина могут привести к гиперкалиемии, особенно у больных с почечной недостаточностью.

При одновременном применении антикоагулянтов, тромболитических средств, НПВП с большими дозами карбенициллина или уреидопенициллинов может возрастать риск кровотечения, так как данные пенициллины подавляют агрегацию тромбоцитов. Следует вести тщательное наблюдение

за больными для своевременного выявления признаков кровотечения [5, 7].

Повышается риск кровотечения при сочетании антикоагулянтов, тромболитических средств, НПВП, антиагрегантов с цефалоспоридами, имеющими в своей структуре N-метилтиотетразоловую боковую цепь (цефамандол, цефметазол, цефоперазон, цефотетан). Эти цефалоспорины могут препятствовать синтезу витамина К вследствие подавления кишечной микрофлоры и приводить к гипопротромбинемии. При одновременном использовании этих четырех цефалоспоринов с тромболитическими средствами может развиваться тяжелое кровотечение, поэтому такая комбинация не рекомендуется.

Антибиотики широкого спектра действия при длительности приема более 10–14 дней подавляют нормальную микрофлору кишечника, в результате чего нарушается процесс энтерогепатической циркуляции сердечных гликозидов и эстрогенов, входящих в состав комбинированных гормональных контрацептивов, что снижает эффективность этих препаратов [4]. Клиническое значение имеет взаимодействие сердечных гликозидов и стероидных гормонов с тетрациклином, сульфаниламидами, хлорамфениколом. В то же время считается, что ампициллин, амоксициллин, нитрофураны мало влияют на их эффекты [8].

### Фармакокинетическое взаимодействие

Фармакокинетическое – это такое взаимодействие, когда под влиянием одного лекарственного препарата изменяется концентрация в крови другого препарата или его активного метаболита.

Фармакокинетическое взаимодействие может происходить на всех этапах превращения лекарства в организме: всасывания, связи с белками, печеночного метаболизма, почечной экскреции. Характерным для фармакокинетического взаимодействия является первоначальное изменение концентрации одного из препаратов,

что, как правило, приводит к последующему изменению его эффекта.

### Взаимодействие на уровне всасывания

Фармакокинетическое взаимодействие на уровне всасывания может быть обусловлено взаимодействием в просвете кишечника. Так, антациды, препараты железа образуют нерастворимые комплексы с тетрациклинами, пероральными цефалоспоридами, фторхинолонами, макролидами, нитрофуранами, уменьшая на 70–90% их всасываемость, а следовательно, и эффект. Больным следует рекомендовать принимать перечисленные антибиотики за 1–3 ч до или через 1–3 ч после приема антацидов [5, 6, 9].

Гиполипидемическое средство холестирамин относится к секвестрантам желчных кислот; он связывает и выводит из организма желчные кислоты, богатые холестерином. Но таким же образом холестирамин связывает и многие лекарственные препараты, в том числе и антибиотики (триметоприм, линкомицин, цефалексин, тетрациклин, пероральные пенициллины). Поэтому между приемом холестирамина и других лекарственных препаратов необходимо соблюдать интервал в несколько часов.

При употреблении алкоголя на фоне внутривенного введения эритромицина увеличивается на 40% максимальная концентрация алкоголя в крови [4, 6]. Считается, что усиливается всасывание алкоголя за счет уменьшения продолжительности действия алкогольдегидрогеназы в слизистой оболочке желудка и замедления пассажа через тонкую кишку.

Другим механизмом фармакокинетического взаимодействия на уровне всасывания является влияние на pH в желудочно-кишечном тракте. Общее правило гласит, что в кислой среде лучше всасываются препараты, обладающие свойствами слабых кислот, а в щелочной среде лучше всасываются препараты, обладающие свойствами слабых щелочей. Поэтому антациды и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, уменьшая кислотность и

повышая pH в желудке, уменьшают всасывание сульфаниламидов, ампициллина, ко-тримоксазола.

### Взаимодействие на уровне связи с белками

Если назначаются два препарата, которые более чем на 90% связываются с белками плазмы (главным образом, альбуминами), то вследствие конкуренции препарат с более прочной связью начинает вытеснять другой препарат. Увеличивается концентрация в крови свободной, т.е. фармакологически активной, фракции вытесненного препарата, что приводит к усилению его эффекта.

Высокопрочной связью с белками обладают сульфаниламиды. Они вытесняют из связи с белками и увеличи-

**Если пациенту одновременно назначается больше четырех лекарств, то результаты их взаимодействия предсказать невозможно.**

вают эффект гипогликемических и противосудорожных препаратов, непрямым антикоагулянтам, сердечных гликозидов и метотрексата. Во время и после терапии сульфаниламидами может потребоваться корректировка доз вышеперечисленных лекарственных средств.

НПВП, такие как фенилбутазон, салицилаты, индометацин, вытесняют из связи с белками сульфаниламиды, увеличивая концентрацию последних в сыворотке крови, а фенилбутазон вытесняет из связи с белками эритромицин и увеличивает риск развития желтухи.

### Взаимодействие на уровне печеночного метаболизма

По действию на печеночный метаболизм выделяют его индукторы и ингибиторы. Индукторы ускоряют метаболизм ряда применяемых одновременно лекарственных препаратов и, следовательно, уменьшают их эффект; ингибиторы, наоборот, замедляют метаболизм и увеличивают эффект одновременно используемых препаратов.

Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома P-450 в печени [5]. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови непрямым антикоагулянтам (следует проводить тщательное мониторинг протромбинового времени), карбамазепина, вальпроевой кислоты (макролиды рекомендуются применять с осторожностью или отказаться от их использования), дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина. Повышается риск развития нежелательных явлений, свойственных данным препара-

там, что может потребовать коррекции режимов их дозирования.

Макролиды и некоторые фторхинолоны (ципрофлоксацин, эноксацин) ингибируют печеночный метаболизм теофиллина, что приводит к увеличению его периода полувыведения, повышению концентрации в сыворотке крови и в результате – к возрастанию риска токсического действия препарата. Следует вести тщательное мониторинг концентрации теофиллина, может потребоваться коррекция его дозы (в случае с эноксацином – на 50%). Норфлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин оказывают незначительное действие на клиренс теофиллина, и коррекции дозы обычно не требуется [9].

При одновременном применении варфарина с ципрофлоксацином, норфлоксацином, тетрациклинами или метронидазолом может увеличиваться антикоагулянтный эффект варфарина вследствие уменьшения его печеночного метаболизма, в результате чего возрастает риск кровотечения [6, 8]. У всех больных, сочетающих перечисленные антибиотики с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами, следует вести мо-

нитирование протромбинового времени.

Нарушение толерантности к алкоголю развивается при применении метронидазола, хлорамфеникола, фуразолидона и цефалоспоринов, имеющих в своей структуре метилтиотетразольное кольцо (цефамандол, цефметазол, цефоперазон и цефотетан). Эти препараты подавляют активность фермента ацетальдегиддегидрогеназы, в результате чего в крови накапливается токсичный ацетальдегид. Поэтому после употребления алкоголя на фоне приема этих лекарств возможны эффекты, сходные с действием дисульфирама (тетурама): спазмы в животе, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, тремор, гипотензия, сильное сердцебиение, одышка, потливость. Эти эффекты обычно возникают через 15–30 мин после употребления алкоголя и через несколько часов проходят самостоятельно.

Больным следует рекомендовать не употреблять алкогольные напитки, не применять препараты, содержащие алкоголь, избегать внутривенного введения спиртосодержащих растворов во время лечения указанными антибактериальными препаратами и в течение нескольких дней после их отмены.

При комбинации циметидина с метронидазолом метаболизм последнего в печени может замедляться, что приводит к повышению концентрации метронидазола в сыворотке крови. Во время и после лечения циметидином может потребоваться коррекция дозы метронидазола.

Классическими индукторами печеночного метаболизма являются три группы лекарственных средств: барбитураты, противосудорожные препараты и рифампицин [2].

Барбитураты, карбамазепин, фенитоин усиливают печеночный метаболизм доксициклина и метронидазола и снижают их концентрацию в крови, что может потребовать изменения дозы последних.

Рифампицин является сильным индуктором микросомальных фер-

ментов печени и ускоряет метаболизм многих лекарственных препаратов. Рифампицин уменьшает эффект большого количества антибактериальных и противогрибковых средств, таких как макролиды, метронидазол, хлорамфеникол, доксициклин, кетоконазол, итраконазол. Не рекомендуется одновременный прием рифампицина с непрямыми антикоагулянтами из-за ослабления их действия. При сочетанном применении рифампицина с пероральными контрацептивами снижается их надежность, и в этом случае целесообразно перейти на другой метод контрацепции. Рифампицин также ослабляет эффекты глюкокортикостероидов, теофиллина, снижает концентрацию в сыворотке крови и укорачивает

**Нарушение толерантности к алкоголю развивается при применении метронидазола, хлорамфеникола, фуразолидона и некоторых цефалоспоринов.**

действие пероральных гипогликемических средств, сердечных гликозидов, хинидина, дизопирамида, жирорастворимых  $\beta$ -адреноблокаторов, поэтому часто требуется коррекция доз этих препаратов.

**Взаимодействие на уровне выведения почками**

Почечная экскреция лекарственных препаратов осуществляется за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Взаимодействие чаще происходит на уровне канальцевой секреции, так как этот процесс активный, требует затрат энергии и работы ферментов, за что и конкурируют лекарственные средства.

Мощный диуретик фуросемид и индометацин для внутривенного введения уменьшают канальцевую секрецию аминокликозидов, в результате чего усиливается нефротоксичность и ототоксичность этих антибиотиков, и возникает необходимость снижения их дозы.

Азлоциллин и циметидин в связи со снижением канальцевой секреции замедляют элиминацию фторхинолонов и повышают их концентрацию в крови.

Урикозурическое средство пробеницид при одновременном применении снижает канальцевую секрецию пенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов. В результате повышаются концентрации этих препаратов в сыворотке крови, удлиняется время сохранения высоких концентраций, увеличивается период полувыведения и риск токсических действий. Пробеницид не влияет на выведение цефоперазона, цефтазидима и цефтриаксона [1, 6]. Пенициллины или цефалоспорины часто применяются одновременно с пробеницидом при инфекциях, для лечения которых требуются высокие или длительно сохраняющиеся на высоком уровне концентрации антибиотиков в сыворотке крови и тканях. Среди фторхинолонов наиболее значимо взаимодействует с пробеницидом офлоксацин, который выводится в основном с мочой в неизменном виде, в меньшей степени – фторхинолоны, имеющие другие пути элиминации (например, пefлоксацин) [9].

Пенициллины конкурируют с метотрексатом за канальцевую секрецию; в результате клиренс метотрексата уменьшается, а токсичность повышается, что требует тщательного контроля за больными.

Выделяют также препараты, побочные эффекты которых зависят от pH мочи. Вещества, ощелачивающие мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), понижают растворимость ципрофлоксацина, норфлоксацина, пefлоксацина, увеличивая риск нефротоксических эффектов и кристаллурии [5, 6]. Кислая реакция мочи (например, при использовании уротропина) повышает риск развития кристаллурии при назначении сульфаниламидов, поэтому одновременное применение сульфаниламидов и уротропина не рекомендуется.

**Заключение**

Лекарственные взаимодействия антибиотиков, применяющихся в пульмонологии, могут происходить на разных уровнях (фармацевтическом,

фармакодинамическом, фармакокинетическом). Эти взаимодействия могут оказывать непосредственное влияние на исход фармакотерапии как в отношении эффективности применяющихся одновременно лекарств, так и в отношении безопасности лечения. Учет этих особенностей позволяет врачу-пульмонологу повысить эффективность лечения пациентов и избежать нежелательных побочных действий фармакотерапии.

### Список литературы

1. Sanford J.K. et al. Guide to Antimicrobial Therapy. 26th ed. Dallas, 1996.
2. Белоусов Ю.Б. и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. М., 1997.
3. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. М., 1997.
4. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. М., 2003.
5. Антибактериальная терапия: Практическое руководство / Под ред. Страчунского Л.С. и др. М., 2000.
6. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Вып. 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства / Под ред. Машковского М.Д. и др. М., 1998.
7. Таушниц Р. Антибактериальная химиотерапия: Карманный справочник. М., 1996.
8. Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infection Agents and Their Use in Therapy. 7th ed. / Ed. by O'Grady F. et al. N.Y., 1997.
9. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., 1998. ●