

НЕСУМІСНІ ТА НЕРАЦІОНАЛЬНІ СПОЛУЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

УДК 615.014.26(08)

*А.О.ДРОЗДОВА, канд. фармац. наук, Л.Л.ДАВТЯН, д-р. фармац. наук, професор,
Р.С.КОРИТНЮК, д-р. фармац. наук, професор, О.П.ШМАТЕНКО, канд. фармац. наук,
Н.І.ГУДЗЬ, канд. фармац. наук, О.Я.КОРИТНЮК, канд. мед. наук,
І.О.ВЛАСЕНКО, канд. фармац. наук, Т.А.БОРИСЕНКО, аспірант*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

НЕСУМІСНІ ТА НЕРАЦІОНАЛЬНІ СПОЛУЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

П О В І Д О М Л Е Н Н Я І

Ключові слова: несумісність фармацевтична, фізико-хімічна, хімічна, фармакологічна, фармакодинамічна, фармакокінетична, фізіологічна

У наш час нераціональне вживання ліків і самолікування стали дуже поширеним фактом. Це спричинює вкрай негативні й навіть летальні наслідки.

Оскільки кожне захворювання багатосимптомне, призначають комплекс препаратів для впливу на максимальну кількість проявів захворювання. Якщо терапевтична цінність комбінації лікарських засобів сумнівна, то її розцінюють як нераціональну. Будь-яка взаємодія ліків змінює їх кінцевий фармакотерапевтичний ефект на організм хворого. Наприклад, призначення препаратів невеликої широти терапевтичної дії (антикоагулянтів непрямої дії, пероральних протидіабетичних засобів). Вірогідність взаємодії тим вище, чим більше лікарських препаратів одночасно вживає пацієнт. Ризик несумісності підвищується при призначенні ліків у більших дозах, при деяких патологічних станах (захворювання печінки, нирок), індивідуальних особливостях метаболізму лікарських речовин; за відсутності узгодження в призначенні препаратів лікарями різних спеціальностей одному хворому [14].

Ризик небажаної взаємодії лікарських засобів можна зменшити, якщо замінити потенціально небезпечні (з точки зору взаємодії) препарати на менш небезпечні з тієї самої фармакологічної групи. Нині при лікуванні захворювань, як правило, використовують декілька лікарських препаратів. При цьому вважають, що в організмі всі призначенні ліків діятимуть незалежно один від іншого. Проте це не відповідає дійсності, бо при введенні кількох лікарських засобів можуть змінюватися їх фармакологічні ефекти. Незважаючи на багатогранність цього процесу, кінцеві результати взаємодії лікарських засобів виявляються у формі сумування, синергізму або антагонізму [1, 3, 8, 12, 13].

Сумування (аддіція) — це явище, коли загальний фармакологічний ефект комбінації дорівнює сумі ефектів окремих її частин. Наприклад, при використанні адреналіну і норадреналіну виникає аддіція їх пресорних ефектів.

Під синергізмом (потенціюванням) розуміють взаємодію кількох лікарських засобів, коли їх комбінація забезпечує більш високий лікувальний ефект, ніж suma ефектів кожного з препаратів. Так, при призначенні анальгіну з аміназином підвищується знеболювальний ефект та його тривалість.

Анtagонізм (несумісність) — це взаємодія кількох лікарських засобів, внаслідок чого послаблюються, усуваються або порушуються фармакологічні ефекти кожного з них. Наприклад, призначення одночасно збудливих і заспокійливих лікарських засобів. Проте інколи таке сполучення передбачається для досягнення рівноваги дії на рецептори (мікстура Павлова, де поєднується кофеїн з натрієвим бромідом).

Фармацевтична несумісність спостерігається в тих випадках, коли в результаті прямої фізико-хімічної взаємодії лікарських засобів утворюються недіючі, малоактивні або, навпаки, токсичні продукти. Вона може мати місце при виготовленні (як в аптекі, так і біля ліжка хворого) та зберіганні ліків, тобто до потрапляння їх до організму [8–11].

Фармацевтичну несумісність умовно поділяють на фізико-хімічну та хімічну.

При фізико-хімічній несумісності може спостерігатися недостатня розчинність ліків, незмішуваність, леткість, взаємна адсорбція або коагуляція інгредієнтів, взаєморозплавлення або відсирівання суміші. Ці зміни призводять до порушення точності дозування, ускладнення застосування та зміни зовнішнього вигляду лікарської форми, а також до втрати терапевтичної цінності усієї комбінації. Наприклад, якщо лікар виписує в рецепті складні порошки, які містять ацетилсаліцилову кислоту та амідопірин, то ці ліки не будуть відпущені з аптеки. У вищезазначеному прописі відбуватимуться процеси відсирівання суміші амідопірину з ацетилсаліциловою кислотою та утворення вологої маси. А при вологості створюються умови для хімічної реакції, внаслідок якої утворюються саліцилат амідопірину та оцтова кислота.

В основі хімічної несумісності можуть бути різноманітні хімічні реакції (окисно-відновні, нейтралізації, гідролізу та ін.). Хімічну несумісність не важко виявити, коли внаслідок реакції в розчинах утворюються осади, виділяються гази або змінюються колір і запах ліків. Наприклад, при змішуванні розчинів дібазолу та еуфіліну утворюється осад, добре помітний для ока. Аналогічне явище відбувається також при поєданні розчинів папаверину гідрохлориду та натрію гідрокарбонату.

Важче встановити несприятливе поєдання ліків, коли хімічні реакції перебігають без певних проявів. Так, при взаємодії розчинів глюкози з адреналіном, норадреналіном, мезатоном, ефедрином, серцевими глікозидами, певних ознак несумісності не спостерігається. Однак терапевтична цінність цих комбінацій значно знижується, тому що в утворених сумішах відбувається розклад вищезазначених препаратів [5, 6].

При виготовленні багатокомпонентних розчинів з глюкозою обов'язково необхідна теплова стерилізація, в результаті якої відбувається розклад глюкози [2, 4, 7, 15].

Термодеструкція глюкози є надзвичайно складним процесом, який залежить від виду газової фази, pH розчину, температури стерилізації, виду тарозакупорювальних засобів. Однак, основним процесом є окиснення глюкози з утворенням 5-оксиметилфурфуролу, низькомолекулярних органічних кислот та інших продуктів.

У процесі термічної стерилізації розчинів глюкоза піддається різноманітним хімічним перетворенням. Протягом стерилізації, а також тривалого зберігання глюкоза в розчинах розкладається до карбонільних сполук, які об'єднуються одним терміном — продукти деструкції глюкози (ПДГ). ПДГ, які утворюються під час

теплової стерилізації, активують подальшу деструкцію глюкози в процесі зберігання. Процеси деструкції глюкози вивчали різні автори. Рядом учених у розчинах глюкози (після їх термічної обробки при різних реакціях середовища та за наявності певних речовин) були ідентифіковані метилглюксаль, гліцериновий альдегід, метасахаринові кислоти, молочна кислота, левулінова, ацетилакрилова та мурашина кислоти, фуранкарбонові кислоти (5-оксиметилфуранкарбонова та фуран-2,5-дикарбонова), продукти ізомеризації (фруктоза, манноза, D-аллоза, D-альтоза, D-ксилоза), полімеризації (β -ізомальтоза), 12 фенольних сполук та фурфурол. У розчинах для перитонеального діалізу, що містять електроліти, глюкозу і лактат натрію, ідентифіковано такі продукти деструкції глюкози — ацетальдегід, 3-діоксиглюкозон, 5-оксиметилфурфурол, глюксаль, метилглюксаль, формальдегід та фуральдегід. У розчинах, що містять одночасно глюкозу та малат-іони, виявлено ацетальдегід. За умов стерилізації у складі інфузійних розчинів основними продуктами термодеструкції глюкози є 5-оксиметилфурфурол (5-ОМФ) та його попередники — дезоксигексазони.

Процеси утворення ПДГ є надзвичайно складними. Було встановлено, що 11 похідних фурану утворюються внаслідок розриву вуглеводневого ланцюга. При цьому утворення 9 похідних фурану відбувається без перебігу окисно-відновних реакцій (фурфурол, 5-ОМФ, фуран, 3-[2Н]-фуранон, гідроксиметилфурилкетон, фурфуриловий спирт, α -лактон, «продукт Miyazaki» і фуран-3-карбоксальдегід). Утворення інших шести похідних (5-метилфурфурол, 2-метилфуран, 3-метилфуран, 2,5-диметилфуран, 2-(1,2-дигідроксиетил)-фуран і бутиrolактон) імовірніше за все відбувається з перебіgom окисно-відновних реакцій. Американські вчені встановили, що утворення 5-ОМФ залежить від сили буферу і pH розчину.

Серцеві глікозиди в розчині глюкози легко піддаються кислотному гідролізу з відщеплюванням залишків цукрів, що призводить до втрати їх терапевтичної активності. Тобто серцеві глікозиди доцільно розчиняти у фізіологічному розчині натрію хлориду або у воді для ін'єкцій. Крім того, при розведенні серцевих глікозидів розчином глюкози може мати місце не тільки фармацевтична несумісність, а й негативна фармакологічна дія. Зокрема, розчин глюкози збільшує хвилинний об'єм крові, зумовлюючи схильність до тромбозів.

Фармацевтична несумісність може виникати при розчиненні в розчині глюкози багатьох антибіотиків у результаті поступового їх розкладу в слабко кислому середовищі (бензилпеніцилін, еритроміцин, лінкоміцин), або утворенні осаду азометинового похідного у випадку антибіотиків з аліфатичною аміногрупою.

Аскорбінова кислота (аскорбінат натрію) має у своїй структурі реакційну легкокиснювану ендіольну групу, що потребує стабілізації розчину антиоксидантами, які, у свою чергу, можуть вступати в реакцію з глюкозою, як альдегідом.

Лікар повинен мати уявлення про фармацевтичну несумісність та в незрозумілих випадках звертатися за допомогою до працівників аптеки або довідкової літератури.

Під фармакологічною несумісністю розуміють небезпечне поєднання ефектів кількох ліків, яке виявляється при введенні їх в організм [3].

Фармакологічну несумісність умовно поділяють на фармакокінетичну, фармакодинамічну та фізіологічну.

Фармакокінетична несумісність може мати місце при всмоктуванні ліків, розподілі їх в організмі, у процесі метаболізму та екскреції. Так, судинозвужувальні засоби (адреналін, норадреналін, мезатон) уповільнюють всмоктування інших

лікарських препаратів з підшкірної жирової клітковини та м'язової тканини при спільному введенні.

Фармакодинамічна несумісність може виявлятися втручанням одного лікарського засобу в механізм дії іншого. Так, лікарські препарати можуть конкурувати за володіння рецепторами. Це спостерігається при введенні в організм лікарських препаратів протилежного типу дії. Наприклад, призначення аміназину (який має α -адреноблокуючу дію) нівелює судинозвужувальний ефект норадреналіну і мезатону (α -адреноміметики) та викривляє ефект адреналіну (α - і β -адреноміметик), який знижує артеріальний тиск у подібній комбінації.

Виявлено, що в механізмі дії серцевих глікозидів важливу роль відіграє кальцій. Призначення їх разом з іншими препаратами (тіазидні діуретики), які здатні підвищувати рівень кальцію та знижувати вміст калію в крові, може привести до розвитку серцевих аритмій.

Під фізіологічною несумісністю розуміють такий вид несприятливої комбінації ліків, який зумовлений або їх різноспрямованою дією на одні й ті самі органи і тканини організму, або односпрямованою, але на системи (елементи), які передбачають у фізіологічному антагонізмі.

Таким чином, практично кожні ліки, які введені в організм у поєднанні з іншими, можуть змінювати їх ефективність. Оскільки в медичній практиці застосовують тисячі лікарських препаратів, кількість їх комбінацій не обмежена. Наслідки дії на організм усіх поєднань лікарських засобів передбачити інколи дуже важко, а в окремих випадках неможливо.

Висновки

При одночасному використанні кількох лікарських засобів може спостерігатися фармацевтична або фармакологічна несумісність чи нераціональне застосування. При цьому несумісність може бути не лише між інгредієнтами, але і з розчинником. Визначити наслідок дії на організм усіх поєднань лікарських засобів дуже важко, а іноді навіть неможливо.

1. Аптечна технологія ліків / За ред. О.І.Тихонова, Т.Г.Ярних / Переклад з російської. — Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. — 640 с.
2. Дроздова А.О., Коритнюк Р.С., Борисенко Т.А. // Фармацевтичний журнал. — 2008. — № 3. — С. 118—124.
3. Змушко Е.И, Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. — СПб: Питер, 2001. — 448 с.
4. Коритнюк Р.С., Гудзь Н.І., Борисенко Т.А. Основні етапи пошуку оптимального складу розчинів для перitoneального діалізу. // Збірник наукових праць НМАПО імені П.Л. Шупика. — К. — 2008, випуск, книга 1. — С. 890 — 899.
5. Коритнюк Р.С., Руденко В.В., Власенко І.О. // Фармац. журн. — 2006. — № 1. — С. 42—47.
6. Котенко А.М., Коритнюк Р.С. Технология и контроль качества растворов для инъекций в аптеках. — К.: Здоровье, 1990. — 136 с.
7. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия. — СПб, 2000. — 180 с.
8. Муравьев И.А., Козымин В.Д., Кудрин А.Н. Несовместимость лекарственных веществ. — М.: Медицина, 1978. — 240 с.
9. Пособие по затруднительным случаям приготовления лекарств в аптеках. / Под ред. О.И.Беловой. — М.: Медицина, 1975. — 135 с.
10. Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Пособие для фармацевтов аптек. — Л.: Медицина, 1982. — 352 с.
11. Таблица фармацевтических несовместимостей. Изд 2-е. — М.: Медицина, 1973. — 102 с.

12. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: / За ред. О.І.Тихонова. — Х.: НФАУ; Оригінал, 2009. — 432 с.
13. Фармацевтична енциклопедія. Видання друге, доповнене. НФАУ, К.: Моріон. — 2010. — 1632 с.
14. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. І.М.Перцева. Видання друге, перероблене та доповнене. — Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. — 728 с.
15. Шлапак І.П., Борисенко Т.А., Коритнюк Р.С. // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2008. — № 1–2. — С. 62–64.

Надійшла до редакції 21.10.2010.

*A.A.Дроздова, Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, А.П.Шматенко, Н.И.Гудзь,
Л.Я.Коритнюк, И.Л.Власенко, Т.А.Борисенко*

НЕСОВМЕСТИМЫЕ И НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ключевые слова: несовместимость фармацевтическая, физико-химическая, химическая, фармакологическая, фармакодинамическая, фармакокинетическая, физиологическая

При одновременном применении нескольких лекарственных средств может наблюдаться фармацевтическая или фармакологическая несовместимость или нерациональное применение. При этом несовместимость может возникать не только между ингредиентами, но и с растворителем. Определить последствия действия на организм всех сочетаний лекарственных средств очень тяжело, а иногда даже невозможно.

*A.Drozdova, L.Davtyan, R.Korytnyk, O.Shamatenko, N.Gudz,
O.Korytnyk, I.Vlasenko, T.Borysenko*

INCONSISTENT AND IRRATIONAL COMBINATIONS OF DRUGS FOR PARENTERAL USE

Key words: incompatibility of pharmaceutical, physicochemical, chemical, pharmaceutical, Pharmacodynamic, pharmacokinetic, physiological

S U M M A R Y

With the simultaneous application of several drugs may be a pharmaceutical or pharmacological incompatibility or inappropriate use. In this case, the incompatibility may be not only between the ingredients, but also solvent. Determining the consequences of actions on the body of all combinations of drugs are very difficult and sometimes impossible.

