



Лекарственные взаимодействия психотропных средств

Клинический фармаколог:
Гантимурова К.С.

Острые отравления психотропными препаратами

- **основной неспецифический симптом** – нарастающая утрата сознания (от оглушения до глубокой комы).
- **специфические симптомы** зависят от особенностей фармакодинамического действия (угнетение дыхания барбитуратами, артериальная гипотензия при альфа-адренолитическом действии препаратов, антихолинергический синдром и делирий при М-холинолитическом действии, серотониновый синдром при отравлении серотонинергическими антидепрессантами, аритмогенные эффекты при хинидиноподобном действии трициклических антидепрессантов).

Лечение состоит из двух основных этапов:

- **1) реанимационные мероприятия и стабилизация жизненно важных функций** (уже на этом этапе положено ввести последовательно 40% глюкозу - 40 мл, тиамин («В1») - 4 мл и налоксон - 2 мл - если принятый пострадавшим препарат неизвестен) – параллельно с этим проводится обследование больного.
- **2) специфическое лечение отравления** после установления диагноза (определения препарата, вызвавшего отравление). Если имеется антидот – он применяется в первую очередь. Если антидот отсутствует - проводятся детоксикационные мероприятия, патогенетическое и симптоматическое лечение в соответствии с особенностями препарата, вызвавшего отравление.

Клиническая картина наиболее частых отравлений психотропными препаратами:

Амитриптилин и другие трициклические антидепрессанты – кома или делирий, артериальная гипотензия, нарушения ритма сердца (желудочковая тахикардия и фибрилляции) – отравления отличаются высокой летальностью из-за нарушений сердечного ритма - специфический антидот отсутствует, лечение симптоматическое, диализ неэффективен.

Аминазин и сходные препараты (тизерцин, хлорпротиксен) – угнетение сознания, выраженная артериальная гипотензия, холинолитический синдром - специфический антидот отсутствует, лечение симптоматическое, диализ неэффективен.

- **Феназепам и другие бензодиазепиновые транквилизаторы** (диазепам, нитразепам и др.) – нарастающее угнетение сознания. При высоких дозах и при комбинации с алкоголем – угнетение дыхания. Специфический антидот – флумазенил, при нарушениях дыхания – перевод на ИВЛ, диализ малоэффективен.
- **Барбитураты** (фенобарбитал, бензонал и др.) – кома и угнетение дыхания – антидота нет, показан перевод на ИВЛ, форсированный диурез.
- **Галоперидол и сходные препараты** (клопиксол, трифтазин) – психомоторное возбуждение, повышение мышечного тонуса, судорожные припадки – антидот отсутствует, диализ неэффективен, лечение симптоматическое.
- **Антидепрессанты группы СИОЗС** (флуоксетин, сертралин, пароксетин и др.) – психомоторное возбуждение, судороги, рвота - антидот отсутствует, диализ неэффективен, лечение симптоматическое.
- **Карбамазепин** – нарастающее угнетение сознания или делирий – специфический антидот отсутствует, лечение симптоматическое, диализ неэффективен.

Опасные и нежелательные комбинации лекарственных средств:

- Гипотензивные средства и нейролептики\антидепрессанты\антиконвульсанты
- Антиаритмические препараты и нейролептики\антидепрессанты\антиконвульсанты
- Антигистаминные средства и нейролептики\антидепрессанты\антиконвульсанты
- Средства для наркоза (общие анестетики, миорелаксанты) и нейролептики\антидепрессанты\антиконвульсанты
- Антидепрессанты\нейролептики и адреномиметики
- Антидепрессанты\нейролептики и симпатомиметики (включая средства для симптоматического лечения ОРВИ и средства для лечения бронхиальной астмы)

Опасные и нежелательные комбинации лекарственных средств

- Антидепрессанты и наркотические анальгетики
- Антибиотики (антибактериальные химиопрепараты) и нейролептики\антидепрессанты\антиконвульсанты
- Противогрибковые химиопрепараты и нейролептики\антидепрессанты\антиконвульсанты
- Противовирусные препараты и нейролептики\антидепрессанты\антиконвульсанты
- Противоопухолевые препараты и нейролептики\антидепрессанты\антиконвульсанты
- Бензодиазепины и клозапин
- Ингибиторы МАО (пиразидол, моклобемид и др.) и антидепрессанты других групп.

Лекарственные взаимодействия психотропных средств

Взаимодействие лекарственных средств - это изменение терапевтических и токсических эффектов одного препарата под влиянием другого.

Один препарат может менять биодоступность другого (скорость и степень всасывания в ЖКТ). Возможен антагонизм на уровне рецепторов. Если лекарственное вещество выделяется почками, то на его экскрецию и сывороточную концентрацию могут влиять препараты, изменяющие клубочковую фильтрацию, канальцевую реабсорбцию и секрецию, а также pH мочи.

Лекарственные вещества могут конкурировать за путь метаболизма в печени и за связывание с сывороточными белками.

Нейролептики

- Противосудорожные нормотимические средства. Карбамазепин снижает сывороточную концентрацию нейролептиков. Вальпроевая кислота замедляет метаболизм аминазина, но не влияет на метаболизм галоперидола. Хлорпромазин замедляет метаболизм фенитоина. Нейролептики могут снижать порог судорожной готовности и, таким образом, выступать в качестве антагонистов фенитоина.
- Трициклические антидепрессанты (азафен, амитриптилин) и флуоксетин повышают сывороточную концентрацию некоторых нейролептиков. Флуоксетин замедляет метаболизм галоперидола и, вероятно, других нейролептиков, поскольку все они метаболизируются по окислительному пути. Кроме того, флуоксетин через не прямые механизмы может угнетать дофаминергическую передачу, на которую и действуют нейролептики (непрямой синергизм); это усиливает экстрапирамидные побочные эффекты.

Нейролептики

- Описано два типа осложнений, обусловленных взаимодействиями между нейролептиками и гипотензивными средствами: острая спутанность сознания и усиление либо подавление гипотензивного действия. Хлорпромазин - мощный блокатор альфа1-адренорецепторов - может усилить гипотензивный эффект каптоприла (вероятно, и других ингибиторов АПФ), пропранолола и метилдофы. При взаимодействии галоперидола с пропранололом тоже возможна выраженная артериальная гипотония.
- Самое опасное осложнение одновременного применения нейролептиков и бензодиазепинов (сибазон, феназепам) - это угнетение дыхания, возникающее при сочетании с бензодиазепинами клозапина. При применении других нейролептиков подобных осложнений не развивается, и в комбинации с бензодиазепинами их используют часто.
- Антацидные средства, циметидин, противодиарейные средства могут ухудшить всасывание нейролептиков в ЖКТ.

Трициклические антидепрессанты и антидепрессанты смешанных групп

- Барбитураты вызывают индукцию микросомальных ферментов печени и усиливают инактивацию антидепрессантов, метаболизируемых по окислительному пути.
- Сообщается о синергическом кардиотоксическом действии антидепрессантов и карбамазепина.
- Циметидин замедляет метаболизм дезипрамина, доксепина, амитриптилина, нортриптилина и других антидепрессантов, метаболизируемых по окислительному пути; ранитидин и фамотидин таким эффектом не обладают.
- Дисульфирам замедляет метаболизм антидепрессантов, метаболизируемых по окислительному пути. Сообщалось о случаях делирия при сочетании дисульфирама и амитриптилина. Дисульфирам усиливает действие амитриптилин.

Ингибиторы обратного захвата серотонина

- Флуоксетин замедляет метаболизм антидепрессантов, в частности гидроксизина (Атаракс), что повышает риск токсического действия. При их сочетании может развиваться психоз, по клинической картине аналогичный психозу при отравлении психостимуляторами.
- Флуоксетин замедляет метаболизм некоторых нейролептиков, приводя к повышению их сывороточной концентрации.
- Флуоксетин замедляет метаболизм барбитуратов, усиливая седативное действие и двигательную заторможенность. Этот эффект опосредован ингибированием цитохрома Р450.
- Флуоксетин усиливает токсичность карбамазепина, повышая его сывороточную концентрацию.

Бензодиазепины

- Карбамазепин вызывает индукцию ферментов метаболизма клоназепама, алпразолама и других бензодиазепинов, метаболизируемых по окислительному пути.
- При сочетании барбитуратов с бензодиазепинами происходит усиление седативного действия. Барбитураты могут вызывать индукцию ферментов метаболизма бензодиазепинов.
- Дисульфирам замедляет метаболизм хлордiazепоксиды, diaзeпама и других бензодиазепинов, метаболизируемых путем деметилирования и гидроксилирования.
- Бета-адреноблокаторы снижают клиренс diaзeпама.

Карбамазепин

- Антимикробные средства (антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды) ингибируют метаболизм карбамазепина.
- Антикоагулянты. У лиц, принимающих карбамазепин, метаболизм варфарина повышен, а его антикоагулянтный эффект снижен.
- Антагонисты кальция. Дилтиазем и верапамил ингибируют метаболизм карбамазепина и тем самым повышают риск нейротоксичности.
- При сочетании карбамазепина с дигоксином возможна брадикардия.
- Кортикостероиды. Карбамазепин ускоряет метаболизм дексаметазона, преднизолона и метилпреднизолона.

НПР: диагностика, профилактика, организация в ЛПУ системы сбора информации.

- Тип А (предсказуемые реакции) – реакции, которые являются результатом фармакологического действия ЛС, зависят от дозы препарата. Обычно перечисляются в разделе «побочное действие» инструкции по медицинскому применению ЛС.
- тип В (непредсказуемые реакции)- реакции иммунологической природы (аллергической), которые не зависят от дозы препарата.
- тип С (химические реакции) – реакции, которые возникают при длительном применении ЛС (физическая, психическая зависимость, синдром отмены).
- тип Д – отсроченные НПР, которые возникают через несколько месяцев и даже лет после отмены препарата (тератогенность, мутагенность, канцерогенность).

Профилактика и коррекция НПР типа А

- Тщательный сбор фармакологического анамнеза;
- Оценку наличия факторов риска возникновения НПР;
- Оценку состояния элиминирующих органов;
- Оценку фармакологических свойств ЛС;
- Оценку сопутствующей терапии.

При выявлении факторов риска возникновения НПР типа А

- Воздержаться от назначения препарата;
- Заменить препарат на более безопасный;
- Начать применение ЛС с минимальной дозы;
- Осуществлять коррекцию сопутствующей терапии:
 - отменить или снизить дозы препаратов, способствующих развитию НПР (постараться избежать потенциально опасной комбинации ЛС);
 - назначить препараты, уменьшающие тяжесть НПР (выбрать рациональную комбинацию ЛС).

При возникновении НПР типа А

- Оценить тяжесть НПР;
- Убедиться, что пациент принимал именно назначенный препарат в рекомендованной дозе;
- При развитии серьезных НПР отменить препарат;
- Снизить дозу ЛС;
- Назначить ЛС и другие лечебные мероприятия для купирования симптомов НПР.

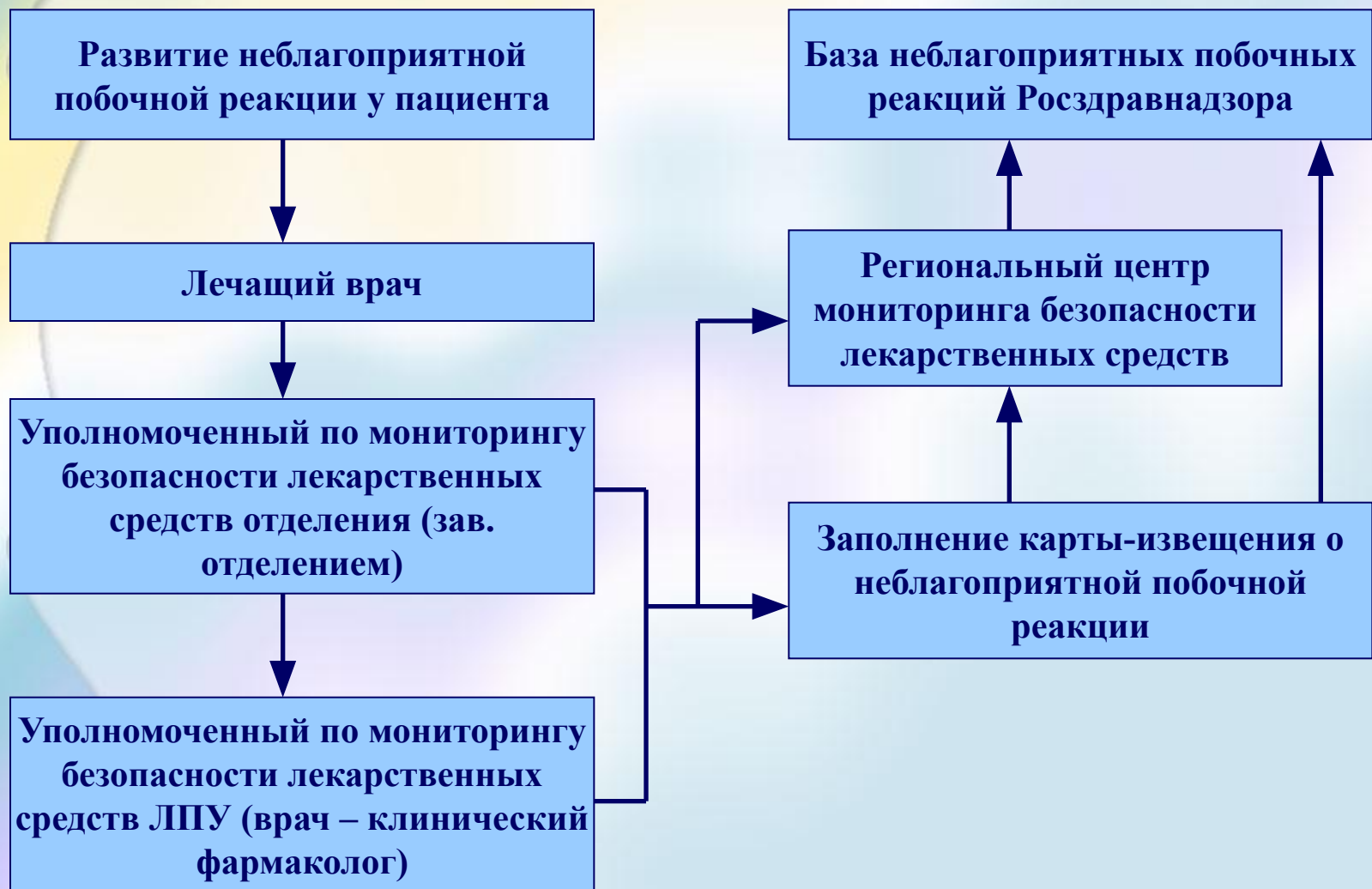
Профилактика и коррекция НПР типа В

- Тщательный сбор фармакологического и аллергического анамнеза:
 - наличие в анамнезе аллергии на ЛС, химические агенты, растения, пищу;
 - наличие в анамнезе «необычных» реакции на ЛС, «непереносимости» ЛС.
- Оценка аллергогенных свойств препарата и вспомогательных компонентов (красителей). Высокая степень иммуногенности характерна для местных анестетиков, бета-лактамовых антибиотиков, белковых препаратов, фитопрепаратов.
- При подозрении на лекарственную аллергию у пациентов с высоким риском ее развития возможно проведение диагностических тестов.

Коррекция НПР типа В

- Немедленная отмена препарата;
- Назначение глюкокортикоидов, адреналина, антигистаминных препаратов
- Проведение мероприятий, направленных на замедление всасывания препарата (сорбенты, обкалывание места инъекции раствором адреналина)
- Назначение симптоматической терапии.

Ориентировочная схема информирования о неблагоприятной побочной реакции



Спасибо за внимание!

