



ЛЕКЦИЯ 4

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДВУХ И БОЛЕЕ ПРЕПАРАТОВ



ПРИЧИНЫ ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕСКОЛЬКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- КОМОРБИДНОСТЬ И ПОЛИМОРБИДНОСТЬ
- НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВОДИМОЙ МОНОТЕРАПИИ
- НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОВОДИМОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
- КУПИРОВАНИЕ ВОЗНИКШИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
- НЕОБХОДИМОСТЬ СНИЖЕНИЯ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА ИЗ-ЗА ПЛОХОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ
- ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРИНИМАЕМЫМ СРЕДСТВАМ (АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ, ОНКОЛОГИЯ)

КОМОРБИДНОСТЬ И ПОЛИМОРБИДНОСТЬ

- НАЛИЧИЕ У ОДНОГО ПАЦИЕНТА ОДНОВРЕМЕННО НЕСКОЛЬКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ТРЕБУЮЩИХ СОВМЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРИЧЕМ ЗАЧАСТУЮ ВЗАИМОИСКЛЮЧАЮЩИМИ СПОСОБАМИ.
- ЭТО ЯВЛЯЕТСЯ ТИПИЧНЫМ ДЛЯ БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНЫЕ СТАЦИОНАРЫ. ОКОЛО ПОЛОВИНЫ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ САРТРИТОМ ИМЕЮТ АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ, 20% -СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, А 14% - САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИП 2. БОЛЕЕ 60% ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ УКАЗАЛИ НА СОПУТСТВУЮЩИЙ АРТРИТ, 20% - НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И 16% - НА САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА.
- У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЧАСТОТА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ВЫШЕ НА 22%, А НОВЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ - В 3,4 РАЗА ВЫШЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ПАЦИЕНТАМИ БЕЗ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК.
- ОКОЛО 75 % ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ИМЕЛИ СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КОТОРЫМИ В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ ЯВЛЯЛИСЬ ДИСЛИПИДЕМИИ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА. ПРИМЕЧАТЕЛЕН ТОТ ФАКТ, ЧТО СРЕДИ МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ (ОТ 18 ДО 29 ЛЕТ) БОЛЕЕ ДВУХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИМЕЛИ 22 % МУЖЧИН И 43 % ЖЕНЩИН.

ЦЕЛИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- РАСШИРЕНИЕ СПЕКТРА ЭФФЕКТОВ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ (КОЛДРЕКС, АНВИ-МАКС)
- РАСШИРЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ (АЛЬМАГЕЛЬ НЕО)
- ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ (АДЕЛЬФАН)
- ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОВОДИМОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ (АНТИБИОТИКИ + ПРОБИОТИКИ)
- КУПИРОВАНИЕ ВОЗНИКШИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ (АНТИДОТНЫЙ ЭФФЕКТ)
- СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ ПРИМЕНЯЕМОГО СРЕДСТВА ЗА СЧЕТ ЕГО КОМБИНИРОВАНИЯ С ДРУГИМ (ПАНАДОЛ + ТРАМАДОЛ)
- ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРИНИМАЕМЫМ СРЕДСТВАМ (АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ, ОНКОЛОГИЯ – ДВА ПРЕПАРАТА С РАЗНЫМИ МОЛЕКУЛЯРНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ)

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

- **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ** – ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОМПОНЕНТОВ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА В ПРОЦЕССЕ ЕГО ПРОИЗВОДСТВА ИЛИ ХРАНЕНИЯ (ВНЕ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА), МОЖЕТ ВЕСТИ К ИЗМЕНЕНИЮ СРОКОВ ГОДНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ
- **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**
 - **ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ** – ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА ЭТАПАХ ФАРМАКОКИНЕТИКИ (ВСАСЫВАНИЯ, РАСПРЕДЕЛЕНИЯ, БИОТРАНСФОРМАЦИИ, ВЫВЕДЕНИЯ), МОЖЕТ ВЕСТИ К ИЗМЕНЕНИЮ КИНЕТИЧЕСКИХ И ДОЗОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРЕПАРАТОВ
 - **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ** – ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА УРОВНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ, КЛЕТОК, МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ, МОЖЕТ ПРИВОДИТЬ К КАЧЕСТВЕННОМУ ИЛИ КОЛИЧЕСТВЕННОМУ ИЗМЕНЕНИЮ ЭФФЕКТОВ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- РЕАЛИЗУЮТСЯ ПРИ НЕПОСРЕДСТВЕННОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ МОЛЕКУЛ ВЕЩЕСТВ (НАПРИМЕР, В ОДНОЙ ЖИДКОСТИ, СЛОЖНОМ ПОРОШКЕ, ТАБЛЕТКЕ, КАПСУЛЕ) В ПРОЦЕССЕ ПРИГОТОВЛЕНИЯ, ХРАНЕНИЯ ИЛИ УПОТРЕБЛЕНИЯ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЛИ ЖЕ В БИОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА ПРИ ХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ МЕЖДУ МОЛЕКУЛАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.
- В РЕЗУЛЬТАТЕ ТАКИХ РЕАКЦИЙ ЧАЩЕ ВСЕГО ОБРАЗУЮТСЯ НЕРАСТВОРИМЫЕ КОМПЛЕКСЫ, ДАЮЩИЕ ОСАДОК, ИЛИ РАЗРУШЕНИЕ КАКОГО-ЛИБО ИЗ КОМПОНЕНТОВ ПРЕПАРАТА. НАПРИМЕР, В СОСТАВЕ ПОЛИВИТАМИННЫХ КОМПЛЕКСОВ МОЖНО ВСТРЕТИТЬ В ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ АСКОРБИНОВУЮ КИСЛОТУ И СОЛИ КАЛЬЦИЯ ИЛИ ЖЕЛЕЗА, КОТОРЫЕ РЕЗКО АКТИВИРУЮТ РАЗРУШЕНИЕ ВИТАМИНА С ПРИ ХРАНЕНИИ ПРЕПАРАТА, А ВИТАМИН С, В СВОЮ ОЧЕРЕДЬ, ПРИ ХРАНЕНИИ МОЖЕТ ВОЗНИКАТЬ РАЗРУШЕНИЕ ТИАМИНА, ПИРИДОКСИНА, ЦИАНКОБАЛАМИНА.
- ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ КОМПОНЕНТЫ В СОСТАВЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЖЕЛАТЕЛЬНО РАЗДЕЛЯТЬ (ДВУХКАПСУЛЬНЫЕ ФОРМЫ, РАЗДЕЛЕНИЕ НЕЙТРАЛЬНЫМ СЛОЕМ ПРИ ДРАЖИРОВАНИИ).

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- ВИД ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СВЯЗАННЫХ С ИХ НЕПОСРЕДСТВЕННЫМ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ВВЕДЕНИИ (НАПРИМЕР, ПРИ ВВЕДЕНИИ В ОДНОМ ШПРИЦЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЦИАНКОБАЛАМИНА ПРОИСХОДИТ ИХ РАЗРУШЕНИЕ) ИЛИ В ОБЩИХ БИОСРЕДАХ (ПРИЕМ ЭНТЕРОСОРБЕНТА СНИЖАЕТ ВСАСЫВАНИЕ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ В КИШЕЧНИКЕ).

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- **УСИЛЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ** – АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА + ЛИМОННАЯ КИСЛОТА (ЛИМОННАЯ КИСЛОТА ПОВЫШАЕТ КИСЛОТНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА, ЧТО СПОСОБСТВУЕТ ПЕРЕВОДУ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В НЕДИССОЦИИРОВАННОЕ СОСТОЯНИЕ, ПОВЫШЕНИЮ ЕЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ И УВЕЛИЧЕНИЮ СКОРОСТИ ДИФФУЗИИ ЧЕРЕЗ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА; ЭТОТ ЭФФЕКТ ИСПОЛЬЗОВАН В ПРЕПАРАТЕ ЦИТРАМОН ДЛЯ УСКОРЕНИЯ РАЗВИТИЯ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ);
- **ЗАДЕРЖКА ВСАСЫВАНИЯ** – ТЕТРАЦИКЛИН + ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА (В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ОБРАЗУЮТСЯ ПЛОХО ДИССОЦИИРУЕМЫЕ КОМПЛЕКСЫ, В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕГО ВСАСЫВАНИЕ ОБОИХ ПРЕПАРАТОВ НАРУШАЕТСЯ);
- **УМЕНЬШЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ** – ДИКУМАРИН + БУТАДИОН (БУТАДИОН ВЫТЕСНЯЕТ ДИКУМАРИН ИЗ СВЯЗИ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ, В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕГО СВОБОДНАЯ ФРАКЦИЯ ДИКУМАРИНА УВЕЛИЧИВАЕТСЯ, ЧТО ВЕДЕТ К ПОВЫШЕНИЮ ЕГО АКТИВНОСТИ И РАЗВИТИЮ КРОВОТЕЧЕНИЙ);

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- **УСКОРЕНИЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ** – РИФАМПИЦИН + ФЕНОБАРБИТАЛ (ФЕНОБАРБИТАЛ УСКОРЯЕТ БИОТРАНСФОРМАЦИЮ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО АНТИБИОТИКА РИФАМПИЦИНА, В СЛЕДСТВИЕ ЧЕГО ЕГО КОНЦЕНТРАЦИЯ В КРОВИ СНИЖАЕТСЯ, И ЕСЛИ ЭТО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕ КОМПЕНСИРОВАТЬ ИЗМЕНЕНИЕМ ДОЗЫ И РИТМА ВВЕДЕНИЯ РИФАМПИЦИНА, ТО ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НЕ ПОДАВЛЯЕТСЯ, И ЗАБОЛЕВАНИЕ НЕ ЛЕЧИТСЯ);
- **ЗАМЕДЛЕНИЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ** – ДИКУМАРИН + ЛЕВОМИЦЕТИН (ЛЕВОМИЦЕТИН УГНЕТАЕТ АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ, РАЗРУШАЮЩИХ МНОГИЕ КСЕНОБИОТИКИ, В ТОМ ЧИСЛЕ – ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕГО СКОРОСТЬ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ДИКУМАРИНА ЗАМЕДЛЯЕТСЯ, ПРИ ПОВТОРНЫХ ПРИЕМАХ ОН НАЧИНАЕТ НАКАПЛИВАТЬСЯ В ОРГАНИЗМЕ, ЧТО ВЕДЕТ К ЕГО ПЕРЕДОЗИРОВКЕ И РАЗВИТИЮ ОПАСНЫХ ДЛЯ ЖИЗНИ КРОВОТЕЧЕНИЙ);

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- **УСКОРЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ** ИЗ-ЗА ТОРМОЖЕНИЯ РЕАБСОРБЦИИ В ПОЧКАХ – ФЕНОБАРБИТАЛ + НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ (НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ ВЫЗЫВАЕТ ЗАЩЕЛАЧИВАНИЕ МОЧИ, И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – СОЛИ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ПЕРЕХОДЯТ В БОЛЕЕ ИОНИЗИРОВАННУЮ И МЕНЕЕ ЛИПОФИЛЬНУЮ ФОРМУ, В СИЛУ ЧЕГО ХУЖЕ РЕАБСОРБИРУЮТСЯ В ПОЧКАХ ИЗ МОЧИ, ИХ ВЫВЕДЕНИЕ ИЗ ОРГАНИЗМА УСИЛИВАЕТСЯ, КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРЕПАРАТА В КРОВИ И ТКАНЯХ МОЖЕТ СТАТЬ НИЖЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО УРОВНЯ, ЧТО СДЕЛАЕТ НЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОВОДИМУЮ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ).
- **ЗАМЕДЛЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ** ИЗ-ЗА УВЕЛИЧЕНИЯ РЕАБСОРБЦИИ В ПОЧКАХ – МОРФИН + НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ (НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ ВЫЗЫВАЕТ ЗАЩЕЛАЧИВАНИЕ МОЧИ, И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – СОЛИ ОРГАНИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ПЕРЕХОДЯТ В МЕНЕЕ ИОНИЗИРОВАННУЮ И БОЛЕЕ ЛИПОФИЛЬНУЮ ФОРМУ, В СИЛУ ЧЕГО ЛУЧШЕ РЕАБСОРБИРУЮТСЯ В ПОЧКАХ ИЗ МОЧИ, ИХ ВЫВЕДЕНИЕ ЗАМЕДЛЯЕТСЯ, ЧТО СПОСОБСТВУЕТ ПОВЫШЕНИЮ ТКАНЕВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МОРФИНА И УСИЛЕНИЮ ЕГО ДЕЙСТВИЯ ВПЛОТЬ ДО ПОЯВЛЕНИЯ ПРИЗНАКОВ ПЕРЕДОЗИРОВКИ);

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА УРОВНЕ РЕЦЕПТОРОВ** – БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ УСИЛИВАЮТ ЭФФЕКТ АМИНАЛОНА, ПОВЫШАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К НЕМУ ГАМК-РЕЦЕПТОРА; ЦИКЛОДОЛ ОСЛАБЛЯЕТ ЭФФЕКТЫ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА, БЛОКИРУЯ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ В ЦНС
- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА УРОВНЕ СИНАПСА** – ЭФЕДРИН БУДЕТ УСИЛИВАТЬ ДЕЙСТВИЕ АМИТРИПТИЛИНА, УВЕЛИЧИВАЯ КОЛИЧЕСТВО МЕДИАТОРА, ВЫСВОБОЖДАЮЩЕГОСЯ ИЗ ПРЕСИНАПТИЧЕСКОЙ ТЕРМИНАЛИ; АДЕЛЬФАН, СОДЕРЖАЩИЙ РЕЗЕРПИН, БУДЕТ СНИЖАТЬ ДЕЙСТВИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ, ИСТОЩАЯ ЗАПАСЫ КАТЕХОЛАМИНОВ В ПРЕСИНАПТИЧЕСКОЙ ТЕРМИНАЛИ
- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА УРОВНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ** – МОЧЕГОННОЕ ГИДРОХЛОРТИАЗИН БУДЕТ УСИЛИВАТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭНАЛАПРИЛА
- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА УРОВНЕ ТКАНЕЙ** – МЕТИЛУРАЦИЛ + ЛЕВОМИЦЕТИН (ВЗАИМНОЕ УСКОРЕНИЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН)

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ

- **СИНЕРГИЗМ** – ВЗАИМНОЕ УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТОВ, ОДНОНАПРАВЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ
 - **АДДИТИВНОСТЬ** – СУММИРОВАНИЕ (ПОЛНОЕ ИЛИ ЧАСТИЧНОЕ) ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

АДДИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ $A^* < (A + B) < A+B$

СУММАЦИЯ $(A + B) = A+B$

- **ПОТЕНЦИРОВАНИЕ** – УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТА ОДНОГО ВЕЩЕСТВА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДРУГОГО, ПРИЧЕМ ПРОСТАЯ СУММА ЭФФЕКТОВ В ЭТОМ СЛУЧАЕ БЫЛА БЫ НИЖЕ ЭФФЕКТА, РАЗВИВШЕГОСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ $(A+B) > A+B$
- **АНТАГОНИЗМ** – ОСЛАБЛЕНИЕ (ЧАСТИЧНОЕ ИЛИ ПОЛНОЕ) ЭФФЕКТА ОДНОГО ВЕЩЕСТВА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДРУГОГО
 - $(A+B) < A^*$
 - $(A+B) = 0$

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ АНТАГОНИЗМ

- МОЖЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДЛЯ БОРЬБЫ С ТОКСИЧЕСКИМИ ЭФФЕКТАМИ (НАПРИМЕР, ГЕПАТОТОКСИЧНЫЙ НИЗОРАЛ + ЭСЕНЦИАЛЕ, ПРОЯВЛЯЮЩЕЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ) ИЛИ ОТРАВЛЕНИЯМИ (АНТИДОТНОЕ ДЕЙСТВИЕ).
- **ПРЯМОЙ** АНТАГОНИЗМ СВЯЗАН С КОНКУРЕНЦИЕЙ ЗА МОЛЕКУЛЯРНУЮ МИШЕНЬ - РЕЦЕПТОР (НАПРИМЕР, МОРФИН + НАЛОКСОН, ВОССТАНОВЛЕНИЕ УГНЕТЕННОГО ДЫХАНИЯ, ПРОВОКАЦИЯ ОСТРОЙ АБСТИНЕНЦИИ У НАРКОМАНОВ).
- **НЕПРЯМОЙ** АНТАГОНИЗМ ЧАЩЕ ВСЕГО СВЯЗАН С РАЗНЫМИ ТОЧКАМИ ПРИЛОЖЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗНОНАПРАВЛЕННЫХ ЭФФЕКТАХ (НАПРИМЕР, АСПИРИН + ЭУФИЛЛИН, СНЯТИЕ АНАПРИЛИНОВОГО БРОНХОСПАЗМА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ).

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЛЖНО СТРОИТЬСЯ ПО СХЕМЕ ДВУХФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА, ГДЕ КОНТРОЛИРУЕМЫМИ ФАКТОРАМИ ЯВЛЯЮТСЯ ФАКТОР А (ПРИЕМ ПРЕПАРАТА А) И ФАКТОР В (ПРИЕМ ВТОРОГО ПРЕПАРАТА).
- В МИНИМАЛЬНОМ ВАРИАНТЕ ДОЛЖНО БЫТЬ СФОРМИРОВАНО 4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППЫ: **A0B0** (ГРУППА БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ), **A1B0** (ГРУППА С ПРИЕМОМ ПРЕПАРАТА А), **A0B1** (ГРУППА С ПРИЕМОМ ПРЕПАРАТА В), **A1B1** (ГРУППА С ПРИЕМОМ ОБОИХ ПРЕПАРАТОВ).
- ПО ПРАВИЛАМ ДВУХФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА КОЛИЧЕСТВО НАБЛЮДЕНИЙ В ГРУППАХ ДОЛЖНО БЫТЬ ОДИНАКОВЫМ.
- ВОЗМОЖНА СИТУАЦИЯ, КОГДА ОДИН ИЛИ ОБА ПРЕПАРАТА ПРИМЕНЯЮТСЯ В НЕСКОЛЬКИХ ДОЗАХ, ТОГДА КОЛИЧЕСТВО ГРУПП БУДЕТ РАВНО ПРОИЗВЕДЕНИЮ КОЛИЧЕСТВ УРОВНЕЙ ДОЗ ЭТИХ ПРЕПАРАТОВ. ТАК, ЕСЛИ ОДИН ПРЕПАРАТ ПРИМЕНЯЕТСЯ В ДВУХ ДОЗАХ (A0, A1, A2), А ДРУГОЙ В ОДНОЙ (B0, B1), ТО ДОЛЖНО БЫТЬ СФОРМИРОВАНО 6 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУПП (A0B0, A1B0, A2B0, A0B1, A1B1, A2B1).

ДВУХФАКТОРНЫЙ ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ

Разделение полной вариации
 $SST = SSA + SSB + SSAB + SSE$

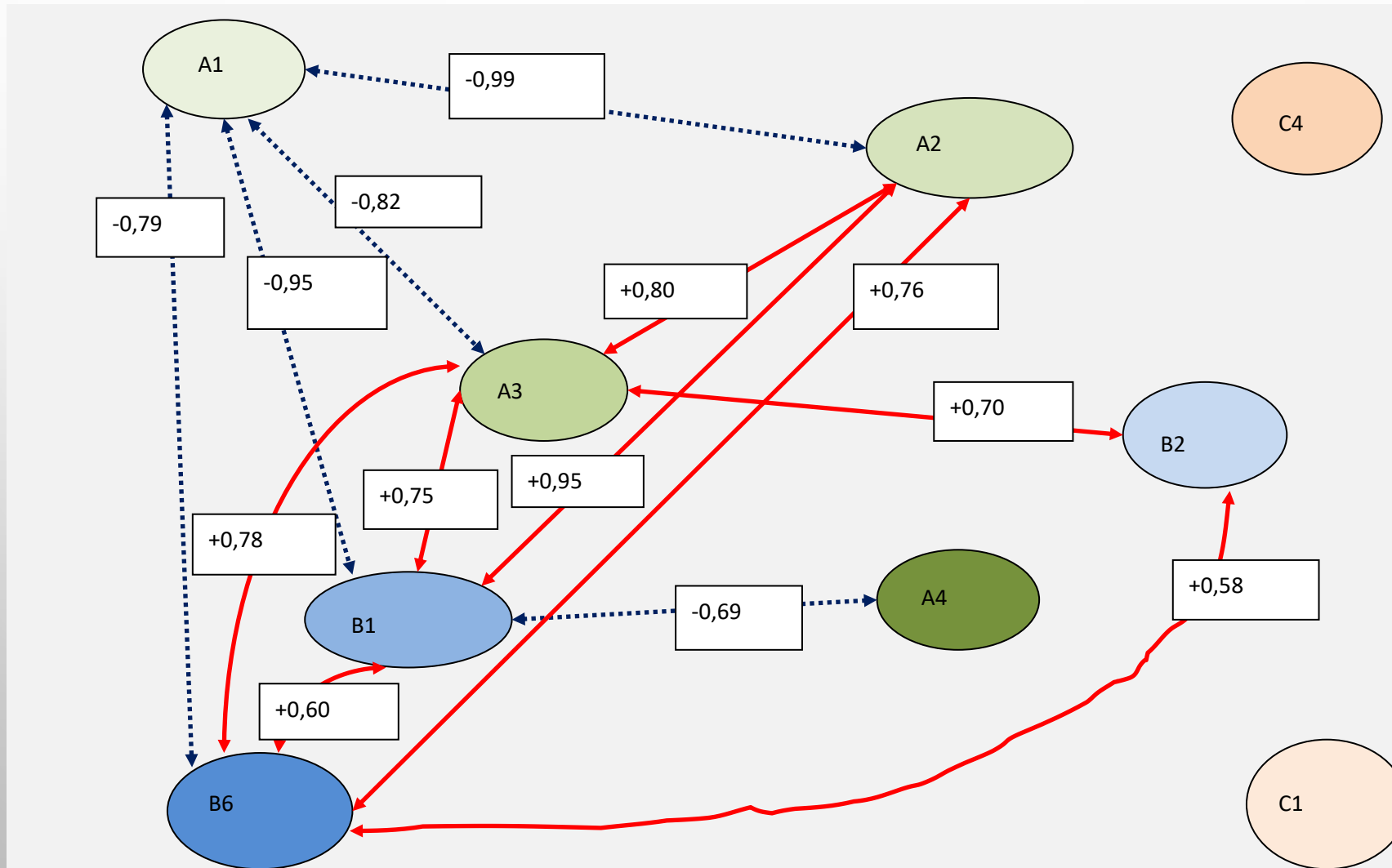


МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ВЫБОР ПОКАЗАТЕЛЯ, В ОТНОШЕНИИ КОТОРОГО БУДЕТ ОЦЕНИВАТЬСЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ.

- ДЛЯ ЭТОГО ПРОВОДИТСЯ СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОСТОВЕРНОСТИ РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИСХОДНОГО (БЕЗ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ) И ПРИ ПРИЕМЕ ПРЕПАРАТОВ ПО ОТДЕЛЬНОСТИ. ВЫЯВЛЯЕТСЯ КАК ПРЕПАРАТ, ОКАЗЫВАЮЩИЙ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЙ ЭФФЕКТ (ИМЕННО ПО ОТНОШЕНИЮ К НЕМУ БУДУТ ОЦЕНИВАТЬСЯ ЭФФЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ), ТАК И ПОКАЗАТЕЛИ, ДЛЯ КОТОРЫХ РАЗЛИЧИЯ ЯВЛЯЮТСЯ СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНЫМИ.
- ПРИОРИТЕТНЫМ БУДЕТ ВЫБОР НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМОГО С ТОЧКИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ПРЯМОГО, ОДНОЗНАЧНО ИНТЕРПРЕТИРУЕМОГО ПОКАЗАТЕЛЯ, А ТАКЖЕ КЛЮЧЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ (ПОКАЗАТЕЛЯ, С КОТОРЫМ БУДЕТ ВЫЯВЛЯТЬСЯ МАКСИМАЛЬНОЕ ЧИСЛО КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ).

ОТБОР ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ АНАЛИЗА



МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ОТОБРАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОДВЕРГАЮТСЯ ДВУХФАКТОРНОМУ ДИСПЕРСИОННОМУ АНАЛИЗУ. ПРИ ЭТОМ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ЗНАЧИМОСТЬ (КОЭФФИЦИЕНТ ДЕТЕРМИНАЦИИ D , УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ P) ВЛИЯНИЯ ФАКТОРА A , ФАКТОРА B , ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ $A*B$, И НЕКОНТРОЛИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ.

КОЭФФИЦИЕНТ ДЕТЕРМИНАЦИИ ПОКАЗЫВАЕТ, КАКАЯ ЧАСТЬ ВАРИАТИВНОСТИ ИССЛЕДУЕМОГО ПОКАЗАТЕЛЯ МОЖЕТ БЫТЬ СВЯЗАНА С ВЛИЯНИЕМ СООТВЕТСТВУЮЩЕГО ФАКТОРА (A , B , $A+B$)

ОЦЕНКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: ЛАМИНАРИЯ + ПОЛИПРЕНОЛЫ (ДВУХФАКТОРНЫЙ ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ)

Показатель	Компонент 1 (Л)		Компонент 2 (П)		Взаимодействие (Л*П)		Случайные
	D=	p=	D=	p=	D=	p=	
Лей							0,80
Эритро							0,95
Гемогл							0,90
Лимф			0,50	0,0001			0,45
Ретикул			0,21	0,03			0,77
СпГем	0,26	0,004			0,22	0,01	0,51
ОсмР					0,27	0,007	0,59
ПерР							0,76
ВГ							0,74
МДА			0,34	0,003			0,59
ДК			0,29	0,005	0,12	0,048	0,56

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- ДЛЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ. ДЛЯ КОТОРЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ А*В ЯВЛЯЕТСЯ ЗНАЧИМЫМ, РАССЧИТЫВАЕТСЯ ИНДЕКС АДДИТИВНОСТИ (ИА) ПО СЛЕДУЮЩЕЙ ФОРМУЛЕ:

$ИА = \frac{ЭА*В}{ЭА+ЭВ}$, ГДЕ ЭА*В – ЭФФЕКТ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ А И В, ЭА И ЭВ – ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПО ОТДЕЛЬНОСТИ.

ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ КАК ОТНОШЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ В СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ГРУППЕ К ЗНАЧЕНИЮ В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ (А0В0).

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- ХАРАКТЕР ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПО ЗНАЧЕНИЮ ИНДЕКСА АДДИТИВНОСТИ (ИА), ЗНАЧЕНИЕ КОТОРОГО СООТНОСЯТСЯ СО СЛЕДУЮЩИМИ КРИТЕРИЯМИ:
 - **0,1 И МЕНЕЕ – ПОЛНЫЙ АНТАГОНИЗМ,**
 - **0,11 – 0,5 – ЧАСТИЧНЫЙ АНТАГОНИЗМ,**
 - **0,51 – 0,9 – ДОПОЛНЯЮЩЕЕ (АДДИТИВНОЕ) ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ,**
 - **0,91 – 1,1 – СУММАЦИОННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ,**
 - **1,11 И БОЛЕЕ – СВЕРХСУММАЦИОННОЕ (СУПРААДДИТИВНОЕ) ДЕЙСТВИЕ (ПОТЕНЦИРОВАНИЕ).**

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Показатель	Эффект компонента А	Эффект компонента В	Сумма эффектов А+В	Эффект комплекса АВ	Индекс аддитивности	Характер взаимодействия
Ламинария + икра морского ежа						
ПОР	-0,053	-0,095	-0,148	-0,015	0,10	антагонизм
ДК	0,431	0,246	0,677	0,039	0,06	антагонизм
СОД	1292	-1843	-551	20	-0,04	антагонизм
ГТ	-6,41	-7,53	-13,94	-20,20	1,45	потенцирование
ГП	15,657	11,557	27,214	1,890	0,07	антагонизм
ДНК-комет	0,66	0,73	1,39	-0,03	-0,02	антагонизм