

СПРАВОЧНИК

Барт Чернов

**Фармакотерапия
неотложных
состояний**

УДК 616-083.98:615.03

ББК 53.52

Ч49

Translated and published by Agreement with the Original Publisher, Williams & Wilkins, USA.

Подготовлено к печати по договору с издательством Williams & Wilkins, США.

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций и рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.**

Чернов Б.

Ч49 Фармакотерапия неотложных состояний: Справочник / Пер. с англ. под ред. д.м.н., проф. М. К. Кевры, к.м.н., доц. Ю. В. Алексеенко. — М.: Медицинская литература, 2021.— 363 с.: ил.

ISBN 978-5-89677-001-5

В популярном американском справочнике изложены основные понятия фармакокинетики, приведены наиболее значимые лекарственные взаимодействия, освещены некоторые разделы клинической фармакологии широко применяемых групп препаратов, даны рекомендации по фармакотерапии распространенных патологических состояний. Особую ценность и интерес представляют главы, посвященные особенностям фармакотерапии в условиях нарушения функций печени и почек.

Для терапевтов, реаниматологов, неврологов, педиатров и врачей других специальностей.

УДК 616-083.98:615.03

ББК 53.52

ISBN 978-5-89677-001-5

ISBN 0-683-01535-4 (англ.)

© Изд. Чернин Б.И., изд. Плешков Ф.И., перевод на русский язык, оформление, 2021

© Williams & Wilkins

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Авторы</i>	VI
<i>Предисловие</i>	X
<i>Список сокращений</i>	XII
1 Фармакокинетика	1
2 Взаимодействие лекарственных средств	11
3 Фармакотерапия при почечной недостаточности	37
4 Фармакотерапия при печеночной недостаточности	73
5 Фармакотерапия заболеваний легких	113
6 Фармакотерапия у детей	147
7 Седативная терапия, аналгезия, применение миорелаксантов	163
8 Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний	175
9 Фармакотерапия неврологических и психических расстройств	197
10 Фармакотерапия заболеваний желудочнокишечного тракта	223
11 Препараты для лечения инфекционных заболеваний	267
12 Фармакотерапия эндокринных и метаболических расстройств	301
<i>Предметный указатель</i>	313

Глава

1

Фармакокинетика^a

Одной из проблем фармакотерапии неотложных состояний является возможность токсических осложнений при использовании лекарственных препаратов. Это связано с тем, что пациенты в критических состояниях часто нуждаются в назначении большого числа медикаментов, имеют дисфункции многих органов и систем, и нередко получают препараты с достаточно узким терапевтическим диапазоном. В подобных обстоятельствах клиницисты обязаны защитить своих пациентов от побочного действия медикаментов. Чтобы достичь этой цели наилучшим способом, необходимо:

- Знать принципы фармакокинетики и использовать их при назначении лекарственной терапии
- Учитывать последствия возможного взаимодействия лекарственных препаратов
- Корректировать дозу и частоту назначения препаратов при нарушении функций различных органов и систем
- При необходимости мониторировать концентрацию препаратов в крови
- Контролировать физиологический и биохимический эффекты проводимой фармакотерапии

Необходимо помнить, что концентрация лекарственного вещества в исследуемом образце крови в конкретный момент времени определяется соотношением скорости появления препарата в крови (абсорбция), его распределения в тканях (объем распределения) и удаления препарата из крови (метаболизм, экскреция и др.).

Клинические фармакологи и фармацевты играют важную роль в работе отделения интенсивной терапии. Следует приветствовать их участие в клинических обходах и использовать их опыт в затруднительных случаях.

В таблицах и рисунках данной главы рассматриваются следующие ключевые вопросы:

^a Материалы данной главы подготовлены следующими авторами: табл. 1.1, 1.3, 1.6, 1.7, рис. 1.1 и 1.2 подготовлены Anita C. Rudy, Ph.D. и D. Craig Brater, M.D. для *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient, Third Edition*; табл. 1.2 подготовлена Joseph M. Scavone, M.S., Pharm.D.; табл. 1.4, 1.5 и рис. 1.3 подготовлены Bertil K. J. Wagner, Pharm.D., David M. Angaran, M.S., и David W. Fuhs, M.S., Pharm. D.

1. Взаимоотношения между дозой, концентрацией и действием лекарственного препарата (рис. 1.1).
2. Словарь фармакокинетических терминов (табл. 1.1).
3. Факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных веществ (табл. 1.2).
4. Клиническая иллюстрация основ фармакокинетики на примере дигоксина и лидокаина (табл. 1.3).
5. Оптимизация индивидуальной фармакотерапии (рис. 1.2).
6. Концентрация препаратов в плазме крови при внутривенном введении (рис. 1.3).
7. Параметры фармакокинетики и рекомендации по мониторингу наиболее распространенных в интенсивной терапии препаратов (табл. 1.4).
8. Изменения фармакодинамики лекарственных средств у пациентов в критических состояниях (табл. 1.5).
9. Препараты, у которых элиминация зависит от рН мочи (табл. 1.6).
10. Препараты с клинически значимым уменьшением концентрации при использовании метода гемосорбции (табл. 1.7).

ТАБЛ. 1.1. Словарь фармакокинетических терминов

$t_{1/2}$	Период полувыведения; время, за которое концентрация препарата в плазме уменьшается наполовину
k или k_e	Константа скорости выведения; определяется наклоном терминальной фазы графика логарифмической зависимости концентрация-время
k_a	Константа скорости абсорбции
k_r	Константа скорости почечной элиминации
k_{nr}	Константа скорости непочечной элиминации
V_d	Объем распределения; отношение концентрации препарата в плазме к его количеству в организме
Cl	Клиренс; количество крови, плазмы или сыворотки, из которого лекарственное вещество полностью удаляется за единицу времени
Cl_r	Компонент клиренса, обусловленный почечной элиминацией
Cl_{nr}	Компонент клиренса, обусловленный непочечной элиминацией
f_e	Фракция лекарственного вещества, выделяемая с мочой в неизменном виде
F	Биодоступность; фракция дозы, достигающая системного кровотока
δ	Временной интервал между дозами
$C_{p_{ss}}$	Равновесная концентрация; усредненная концентрация препарата в плазме крови при состоянии устойчивого динамического равновесия
$C_{p_{max}}$	Максимальная концентрация препарата в плазме крови при состоянии устойчивого динамического равновесия
$C_{p_{min}}$	Минимальная концентрация препарата в плазме крови при состоянии устойчивого динамического равновесия

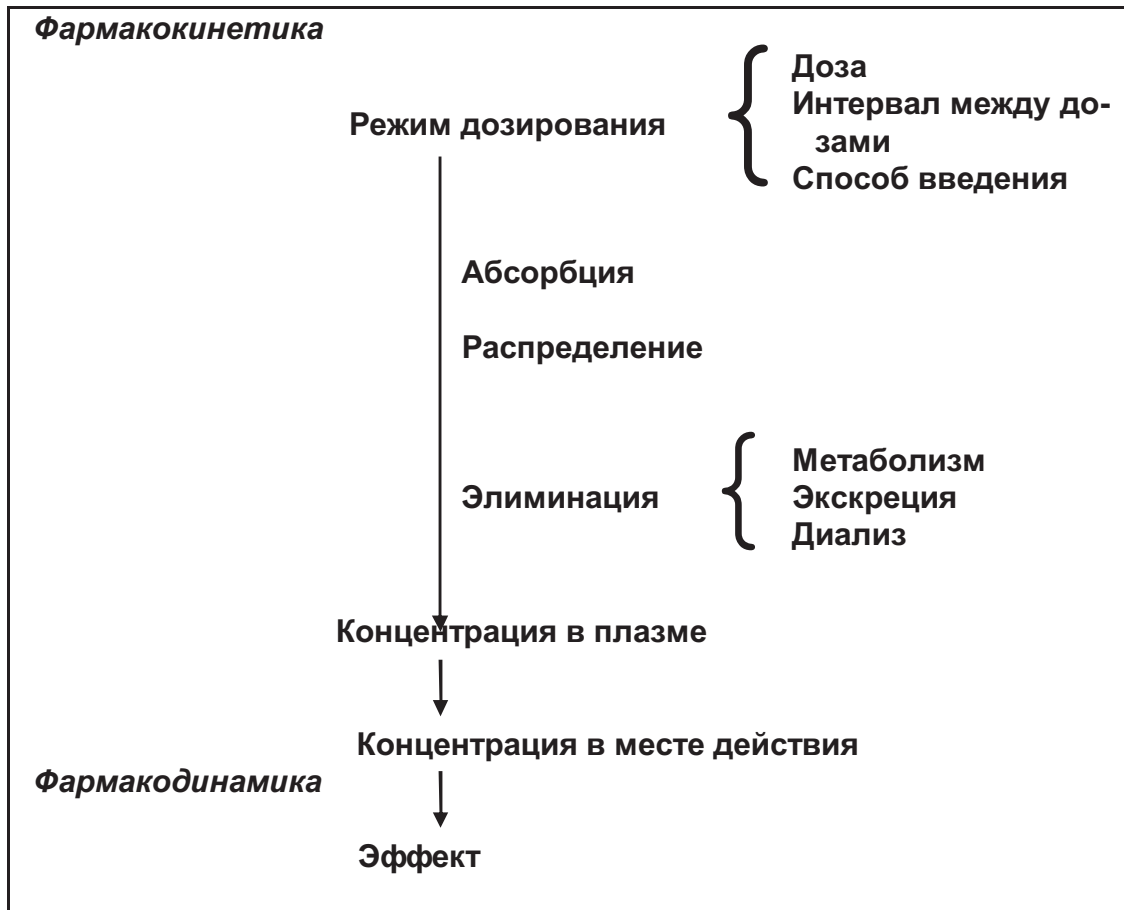


РИС. 1.1. Схема взаимоотношений между дозой, концентрацией и действием лекарственного препарата.

ТАБЛ. 1.2. Факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных веществ

<i>Индивидуальные особенности</i>	<i>Медицинские проблемы</i>
Возраст	Хроническая недостаточность кровообращения
Пол	Заболевания почек
Конституция	Цирроз печени
Масса тела	Гепатит
Наркомания	Лихорадка
Характер питания	Сепсис
Употребление алкоголя	Тяжелые ожоги
Табакокурение	Анемия
	Шок



РИС. 1.2. Оптимизация индивидуальной фармакотерапии.

ТАБЛ. 1.3. Клиническая иллюстрация основ фармакокинетики

Клинические условия	Кинетические параметры			Дозы		Время достижения
	V_d^a	Cl	$t_{1/2}$	Нагруз.	Поддер.	УДР
Дигоксин при легкой-умеренной почечной недостаточности	—	↓	↑	—	↓	↑
Дигоксин в терминальной стадии почечной недостаточности	↓	↓↓	↑	↓	↓↓	↑
Лидокаин при заболеваниях печени	—	↓	↑	—	↓	↑
Лидокаин при ХНК	↓	↓	—	↓	↓	—

^a V_d - объем распределения; Cl - клиренс; $t_{1/2}$ - полувыведение; *нагруз.* - нагрузочные; *поддер.* - поддерживающие; *УДР* - состояние устойчивого динамического равновесия.

ТАБЛ. 1.6. Препараты, элиминация которых зависит от pH мочи

Слабые кислоты (повышение pH мочи увеличивает экскрецию)

Фенобарбитал
Салицилаты
Сульфаниламиды (производные)

Слабые основания (понижение pH мочи увеличивает экскрецию)

Амфетамин
Эфедрин
Мексилетин
Псевдоэфедрин
Хинин
Токаирид

ТАБЛ. 1.7. Препараты с клинически значимым уменьшением концентрации при использовании метода гемосорбции

Барбитураты
Хлоралгидрат (трихлорэтанол)^a
Хлорохин
Гликозиды дигиталиса
Дизопирамид
Этхлорвинол
Глутетимид
Мепробамат
Метаквалон
N-дексметилметсуксимид
Фенилбутазон
Салицилаты
Теофиллин
Трициклические антидепрессанты

^a Трихлорэтанол - активный метаболит; предшественник - хлоралгидрат быстро трансформируется в метаболит.

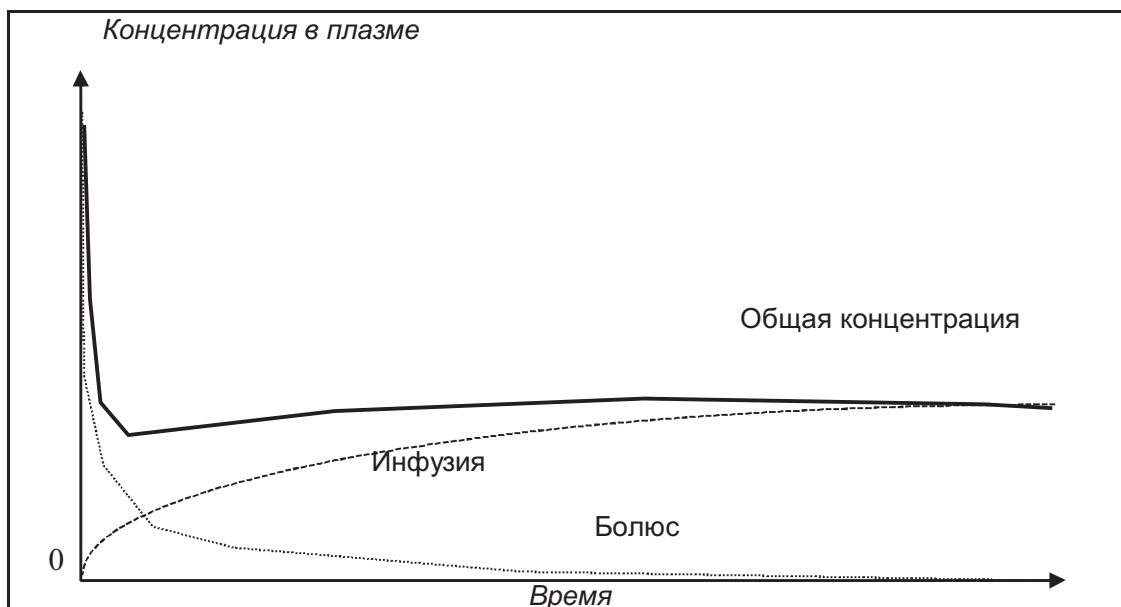


РИС.1.3. Концентрация препаратов в плазме крови при внутривенном введении (болюс и инфузия).

ТАБЛ. 1.4. Параметры фармакокинетики и рекомендации по мониторингу наиболее распространенных в интенсивной терапии препаратов

Препарат	СБП (%)	Активные метаболиты	Элиминация	Указания по мониторингованию
Антиаритмические препараты				
Лидокаин	70	Моноэтилглицил-ксилидин	Печень, почки (метаболит)	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 3-6 мкг/мл. Ранние признаки токсического действия: мышечные подергивания и возбуждение ЦНС. Токсические эффекты наиболее часты при ХНК
Дигоксин	25	Нет	Почки (60%), печень и желчь	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 0,8-2,5 нг/мл. Контролируйте ЭКГ (удлинение PQ, уплощение T, депрессия ST). Проблемой является дигоксиноподобная иммунореактивная субстанция
Прокаинамид	16	N-ацетил-прокаинамид	Печень, почки (метаболит)	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 4-12 мкг/мл. Контролируйте ЭКГ (уширение QRS, увеличение QT)
Антиконвульсанты				
Фенитоин	90	Нет	Печень	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 10-20 мкг/мл. Мониторите концентрацию свободного препарата (1-2 мг/мл) при уремии или гипоальбуминемии
Вальпроевая кислота	93	Нет	Печень	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 30-100 мкг/мл
Фенобарбитал	51	Нет	Печень	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 10-25 мкг/мл
Гипотензивные препараты				
Нитропруссид		Цианат, тиоцианат	Печень, почки (метаболит)	Поддержание сывороточной концентрации тиоцианата <10 мг/дл. Проводите мониторинг при почечной недостаточности и назначении препарата более 3 дней
Аналгетики и седативные средства				
Морфин	35	Морфин-6-глюкуронид	Печень, почки (метаболит)	Контролировать состояние ЦНС. У пациентов с ХНК, циррозом печени, почечной недостаточностью повышен риск токсического действия
Меперидин	58	Дисметил-меперидин	Печень, почки (метаболит)	Контролировать состояние ЦНС. У пациентов с почечной недостаточностью повышен риск эпилептических приступов

Диазепам	>95	Дисметилдиазепам	Печень	Избегать больших доз и длительной инфузии при заболеваниях печени. Быстрое введение вызывает апноэ и гипотензию
Мидазолам	>95	α -Гидрокси-мидазолам	Печень	Те же, что и для диазепам. Главной проблемой является развитие толерантности. При продолжительной инфузии возможна аккумуляция метаболита
Лоразепам	93	Нет	Печень	Быстрое введение вызывает апноэ и гипотензию
Галоперидол	92	Редуцированный галоперидол	Печень	Быстрое введение вызывает гипотензию. Аккумуляция метаболита не является проблемой при непродолжительном использовании
Пропофол	97-99	Нет	Печень	Титровать до желаемого уровня седативного эффекта. Мониторить АД и сердечный выброс. Мониторить липидный спектр при продолжительной инфузии
Бронхолитики				
Теofilлин	56	Нет	Печень	Терапевтическая концентрация в сыворотке крови 5-15 мг/мл. Признаки интоксикации включают тахикардию, гипертензию и эпилептические припадки
Антибактериальные средства				
Амино-гликозиды	<10	Нет	Почки	Нефро- и ототоксичны. $C_{p\max}$ в сыворотке крови 4-8 мг/мл (амикацин — 20-30 мкг/мл). Избегать $C_{p\min}$ ниже 2 и 4-8 мкг/мл соответственно
Ванкомицин	30	Нет	Почки	$C_{p\max}$ и $C_{p\min}$ в сыворотке крови 20-40 и <10 мкг/мл соответственно
Миорелаксанты				
Панкуроний	30	3-Гидрокси-панкуроний	Почки (35%), почки и желчь (метаболит)	Избегать высоких доз и продолжительной инфузии у пациентов с почечной недостаточностью. Контролировать мышечные подергивания пациента
Векуроний	30-90	3-Гидрокси-векуроний 3-Деацетил-векуроний	Желчь. Почки 20%	Те же, что и для панкурония
Препараты, применяемые для лечения язвенной болезни				
Блокаторы H_2 -рецепторов	20	Нет	Почки (65%)	Контролировать состояние ЦНС. Избегать высоких доз и продолжительной инфузии при почечной недостаточности

ТАБЛ. 1.5. Изменения фармакодинамики лекарственных средств у пациентов в критических состояниях

Препараты	Изменения фармакодинамики	Патологические состояния ^a	Причины	Рекомендации
Антиаритмические	Проаритмический эффект Внезапная смерть (?) ХНК	ХНК, ИБС, ИМ Злокачественная аритмия ХНК, ИМ	Увеличение чувствительности, СС-гипоксия, К ⁺ , Mg ²⁺	Применять с осторожностью. Контролировать уровень в сыворотке крови
Допамин/ добутамин	Ухудшение ДД, подвижности стенки, увеличение ЛКД, ишемия миокарда, изменения ST (Доп > Доб) Аритмогенный эффект Снижение сократительной способности миокарда, толерантность в течение 48-72 ч	ХНК, ИБС ХНК, ИБС, кардиомиопатия ХНК, ИБС, кардиомиопатия	Нарушение баланса между ДМО ₂ и ПМО ₂ , дисфункция ЛЖ Увеличение чувствительности, СС-гипоксия, ИБС, К ⁺ , Mg ²⁺ Снижение активности β-рецепторов, ДД	Использовать вазодилататоры. Избегать ЧСС×Сист.АД > 12 000 Избегать назначения или использовать самые малые дозы Интермиттирующая терапия, применение вазодилататоров
Дигоксин	Токсическое действие, смерть (?) Повышение ЛКД	ХНК, ИБС ХНК, ИБС	Прямое токсическое действие, не-прямая симпатическая стимуляция, СС-ИБС, СС-гипоксия, К ⁺ , Са ²⁺ , Mg ²⁺ Симпатическая активация. Прямое сосудосуживающее действие	Вначале применять вазодилататоры. Тщательно контролировать сопутствующие заболевания Избегать быстрого (<10 мин) внутривенного введения
β-Блокаторы	Увеличение СВ или УО Резкое снижение СВ	Связанная с ХНК ДД, ИБС ХНК, ИБС	Уменьшение недостаточности ЛЖ, связанной с ДД, обусловленной ишемией миокарда Снижение сократимости, β-блокада	Изменения фармакодинамики не прогнозируемы. Использовать с осторожностью Применять с осторожностью и тщательным наблюдением

Блокаторы кальциевых каналов	Снижение СВ	Тяжелая ХНК	Снижение сократимости	Использовать с осторожностью все препараты, включая нифедипин Возможно при использовании всех препаратов
	Увеличение СВ	ИБС	Уменьшение ДД	
Вазопрессорные средства Допамин Норадреналин	Неадекватное увеличение АД	Сепсис	Десенситизация α -рецепторов	Мониторирование, увеличение доз
Внутривенное введение растворов (увеличение преднагрузки)	Неадекватное увеличение СВ Некардиогенный отек легких	Сепсис, шок, РДСВ	Дисфункция ЛЖ, недостаточность ПЖ	Мониторирование ЦВД и ДЗЛА
		РДСВ	Повышение проницаемости капилляров легких	Стремиться к минимальному ЛКД, обеспечивающему максимально возможное поступление O_2 в кровь
Диуретики Фуросемид	Медленное развитие эффекта, снижение диуреза	Шок, ОПН, ХНК	Снижение почечного кровотока	Осторожное постепенное увеличение дозы, применение маннитола и/или допамина (малые дозы)
Варфарин	Увеличение ПВ	ХНК	Снижение метаболизма	Применение более малых доз. Тщательное мониторирование
Препараты для внутривенного питания	Увеличение $ОПО_2$, ухудшение соотношения $ОДО_2/ОПО_2$, гипергликемия	Шок, ХНК, ХОЗЛ, РДСВ	Передозировка, избыток углеводов, дыхательный коэффициент >1	Уменьшить калорийную нагрузку. Снизить введение углеводов, увеличить введение жиров
	Непереносимость жиров	Тяжелый сепсис	Метаболическая непереносимость	Уменьшить или прекратить введение жиров
Инсулин	Гипергликемия, резистентность к инсулину	Стресс-индуцированный СД, сепсис/шок	Изменения рецепторов инсулина, СС-стресс, применение стероидов, глюкагона, СТГ, катехоламинов	Минимальное применение экзогенной глюкозы

Препараты	Изменения фармакодинамики	Патологические состояния ^а	Причины	Рекомендации
Вазодилататоры Нитропруссид	Усугубление ишемии миокарда	ИМ, стенокардия, ИБС	Коронарное обкрадывание, дилатация емкостных и резистентных сосудов, дисбаланс между ДМО ₂ и ПМО ₂	Применение нитроглицерина
	Артериальная гипоксемия	РДСВ/шок	Усиление легочного шунтирования, дилатация легочных сосудов	Мониторирование. Оксигенотерапия
Нитроглицерин	Увеличение ФВ и СВ	ХНК, ИМ	Уменьшение недостаточности ЛЖ, связанной с ДД, обусловленной ишемией миокарда	
Н ₂ блокаторы Циметидин	Спутанность сознания, дезориентация.	Печеночная/почечная недостаточность	? Увеличение проницаемости СМЖ/ЦНС барьера	Снижение дозы или замена на препарат другой группы
	Гипотензия /остановка сердца/ брадиаритмия	ИМ, ХОЗЛ	Блокада Н ₂ рецепторов миокарда при высоких концентрациях	Уменьшение скорости внутривенного введения (>15 мин)
Ингибиторы АПФ	Гипотензия при первом применении	ХНК	Усиление при гипонатриемии, высокой концентрации АПФ	Начинать с малых доз, например, каптоприл 6,25 мг внутрь

^а АД - артериальное давление; АПФ - ангиотензин-превращающий фермент; ДД - диастолическая дисфункция; ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии; ДК - дыхательный коэффициент; ДМО₂ - доставка к миокарду кислорода; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ИМ - инфаркт миокарда; ЛЖ - левый желудочек; ЛКД - легочное капиллярное давление; ХНК - хроническая недостаточность кровообращения; ОДО₂ - общая доставка кислорода организму; ОПН - острая почечная недостаточность; ОПО₂ - общее потребление кислорода организмом; ПМО₂ - потребление миокардом кислорода; ПВ - протромбиновое время; ПЖ - правый желудочек; РДСВ - респираторный дистресс-синдром взрослых; СВ - сердечный выброс; СС - сопутствующие состояния; СТГ - соматотропный гормон; УО - ударный объем; ФВ - фракция выброса; ХОЗЛ - хронические обструктивные заболевания легких; ЧСС - частота сердечных сокращений.

Взаимодействие лекарственных средств^a

Взаимодействие лекарственных препаратов достаточно часто наблюдается у тяжелых больных, которые в процессе интенсивной терапии иногда получают более 10 препаратов одновременно. Взаимодействие между препаратами может иметь различные формы. Например, лекарственные средства, используемые как цитопротекторы слизистой оболочки желудка, изменяют всасывание других перорально принимаемых препаратов. Некоторые средства могут нарушать связывание с белками плазмы и, как следствие, изменять распределение других медикаментов в организме. Отдельные препараты могут увеличивать или уменьшать метаболическую активность печени или почек, удлиняя или укорачивая таким образом время действия других средств. Наконец, определенные медикаменты могут изменять способность ряда лекарственных препаратов к взаимодействию со специфическими рецепторами или ограничивать их физиологическое действие. Доза и фактор времени оказывают существенное влияние на взаимодействие лекарственных средств. В отдельных случаях взаимодействие лекарств может представлять потенциальную угрозу для жизни.

Невозможно избежать межлекарственного взаимодействия в условиях, когда тяжелые больные нуждаются в большом количестве медикаментов. Клиницисты должны быть осведомлены о возможности такого взаимодействия и представлять его возможные физиологические последствия. Следует учитывать, что характер взаимодействия лекарств зависит от физиологического состояния пациента. Например, если один препарат увеличивает печеночный метаболизм другого медикамента, то на фоне печеночной недостаточности это лекарственное взаимодействие будет ослаблено. С другой стороны, при увеличении одним препаратом концентрации другого препарата в крови за счет вытеснения из связи с белками плазмы, у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью наблюдается усиление взаимодействия, если метаболизм и экскреция обоих средств обеспечивается почками. Таким образом, при назначении

^a Материалы данной главы подготовлены: табл. 2.1 - 2.7 - Anita C. Rudy, Ph.D. и D. Craig Brater, M.D.; табл. 2.8 - Alan J. Rosenbloom, M.D., David J. Kramer, M.D., Keith L. Stein M.D. и Ake N.A. Grenvik M.D., Ph.D., F.C.C.M.

ТАБЛ. 2.1. Типы лекарственного взаимодействия**Фармакокинетика**

Абсорбция

Физико-химическое взаимодействие

Изменения желудочного pH

Изменения желудочнокишечной перистальтики

Действие на слизистую оболочку желудочнокишечного тракта

Действие на желудочнокишечную флору

Изменения пресистемного метаболизма

Распределение

Связывание с белками плазмы

Выведение

Метаболизм

Индукция

Ингибирование

Экскреция

Фармакодинамика

Взаимодействие на уровне специфических рецепторов

Взаимодействие физиологическое

Изменение условий в месте действия

Физико-химическое взаимодействие

медикаментов важно учитывать не только возможные фармакологические взаимодействия, но и принимать во внимание физиологическое состояние пациента.

В этой главе приведен перечень различных вариантов лекарственного взаимодействия. При анализе схемы лечения вашего больного будет полезно воспользоваться перечисленными таблицами:

1. Типы лекарственного взаимодействия (табл. 2.1).
2. Препараты, влияющие на всасывание других лекарственных средств (табл. 2.2).
3. Лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением из связи с белками плазмы (табл. 2.3).
4. Препараты, индуцирующие метаболизм других лекарственных средств (табл. 2.4).
5. Препараты, угнетающие метаболизм других лекарственных средств (табл. 2.5).
6. Органические кислоты, активно выделяемые почками (табл. 2.6).
7. Органические щелочи, активно выделяемые почками (табл. 2.7).
8. Взаимодействие различных лекарственных препаратов с циклоспорином (табл. 2.8).

ТАБЛ. 2.2. Препараты, влияющие на всасывание других лекарственных средств

<i>Предполагаемый механизм</i>	<i>Лекарство, подвергающееся воздействию</i>	<i>Лекарство, вызывающее эффект</i>	<i>Результат взаимодействия</i>	<i>Литература</i>	
<i>Физико-химическое взаимодействие</i>	Атенолол	Антациды	Снижение абсорбции	1	
	Бисгидроксикумарин	Антациды	Усиление абсорбции	2,3	
	Каптоприл	Антациды	Снижение абсорбции	1,4	
	Карбамазепин	Активированный уголь	Снижение абсорбции, ускорение выведения	5	
	Цефалексин	Холестирамин	Снижение абсорбции	6	
	Хлоротиазид	Холестирамин	Снижение абсорбции	7	
	Хлорпромазин	Антациды, циметидин	Снижение абсорбции	8,9	
	Дифлунизал	Антациды	Снижение абсорбции	10	
	Дигитоксин	Холестирамин	Снижение абсорбции, ускорение выведения	11, 12	
	Дигоксин	Активированный уголь	Антациды	Снижение абсорбции	13
			Холестирамин	Снижение абсорбции	14, 15
			Каолин-пектин	Снижение абсорбции	16
			Антациды	Снижение абсорбции	14, 17
			Антациды	Снижение абсорбции	18
	Изониазид	Железо	Снижение абсорбции	19	
	Леводопа	Железо	Снижение абсорбции	20	
	Метилдопа	Железо	Снижение абсорбции	20	
	Пеницилламин	Антациды	Снижение абсорбции	21	
	Фенобарбитал	Активированный уголь	Снижение абсорбции, ускорение выведения	5, 22, 23	
	Фенитоин	Активированный уголь	Снижение абсорбции	13	
	Пироксикам	Активированный уголь	Ускорение выведения	24	
	Пропранолол	Антациды	Холестирамин	Снижение абсорбции	25
			Холестирамин	Снижение абсорбции	26
			Холестирамин	Снижение абсорбции	26
	Хинин	Активированный уголь	Ускорение выведения	27, 28	
	Хинолоновые антибиотики	Антациды, содержащие алюминий или магний, сукралфат	Антациды	Снижение абсорбции	1, 9, 29, 30, 31
			Антациды	Снижение абсорбции	31
Ранитидин	Антациды	Снижение абсорбции	32		
Теноксикам	Активированный уголь	Ускорение выведения	24		

<i>Предполагаемый механизм</i>	<i>Лекарство, подвергающееся воздействию</i>	<i>Лекарство, вызывающее эффект</i>	<i>Результат взаимодействия</i>	<i>Литература</i>
	Тетрациклины	Антациды	Снижение абсорбции	33, 34
	Теофиллин	Активированный уголь	Снижение абсорбции, ускорение выведения	35
	Толбутамид	Активированный уголь	Снижение абсорбции	36
	Вальпроат	Активированный уголь	Снижение абсорбции	36
	Варфарин	Холестирамин	Снижение абсорбции, ускорение выведения	37, 38
<i>Изменение желудочного pH</i>	Циметидин	Антациды	Снижение абсорбции	39, 40
	Кетоконазол	Антациды, блокаторы H ₂ рецепторов, омепразол	Снижение абсорбции	41, 42
	Тетрациклины	Циметидин Натрия бикарбонат	Снижение абсорбции Снижение абсорбции	34 33
<i>Изменение желудочно-кишечной моторики:</i>				
<i>Усиление моторики</i>	Ацетаминофен	Метоклопрамид	Увеличение скорости абсорбции	43
	Хлоротиазид	Метоклопрамид	Увеличение скорости абсорбции	44
	Циметидин	Метоклопрамид	Снижение абсорбции	39, 45
	Дигоксин	Метоклопрамид	Снижение абсорбции	46
	Этиловый спирт	Метоклопрамид	Увеличение скорости абсорбции	47
	Литий	Метоклопрамид	Увеличение скорости абсорбции	48
<i>Ослабление моторики</i>	Ацетаминофен	Наркотические анальгетики Пропантелин	Уменьшение скорости абсорбции Уменьшение скорости абсорбции	49 43
	Бензодиазепины	Антациды	Уменьшение скорости абсорбции	50, 51
	Бисгидроксикумарин	Амитриптилин	Усиление абсорбции	52
	Хлоротиазид	Пропантелин	Уменьшение скорости абсорбции	44
	Дигоксин	Пропантелин	Усиление абсорбции	53
	Этиловый спирт	Пропантелин	Уменьшение скорости абсорбции	47
	Изониазид	Антациды	Уменьшение скорости абсорбции	18
	Литий	Пропантелин	Уменьшение скорости абсорбции	48
	Фенитоин	Антациды	Уменьшение скорости абсорбции	54, 55
	Пропранолол	Антациды	Уменьшение скорости абсорбции	25

<i>Влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта</i>	Аминогликозидные анти-биотики	Этиловый спирт	Усиление абсорбции вследствие повреждения слизистой	56	
	Дигоксин	Неомицин	Снижение абсорбции	57	
	Фуросемид	Сульфасалазин Фенитоин	Снижение абсорбции Снижение абсорбции	58 59	
<i>Влияние на желудочно-кишечную флору</i>	Дигоксин	Антибиотики широкого спектра действия	Усиление абсорбции	60	
<i>Изменения пресистемного метаболизма</i>	Усиление	Циклоспорин	Антиконвульсанты, рифампин	Уменьшение биодоступности	61
		Фелодипин	Антиконвульсанты	Уменьшение биодоступности	62
<i>Ослабление</i>	Бромокриптин Циклоспорин	Эритромицин	Увеличение биодоступности	63	
		Эритромицин, кетоконазол	Увеличение биодоступности	61, 64	
	Фелодипин Имипрамин Лабеталол Лидокаин Метопролол Нисолдипин Пропранолол Верапамил Меркаптопурин	Циметидин	Увеличение биодоступности	65, 66, 67	
		Аллопуринол, метотрексат	Увеличение биодоступности	68, 69	

ТАБЛ. 2.3. Лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением из связи с белками плазмы

<i>Вытесняемый препарат</i>	<i>Вытесняющий препарат</i>	<i>Литература</i>
Кумариновые антикоагулянты	Хлоралгидрат	70, 71
	Клофибрат	72
	Диазоксид	73
	Этакриновая кислота	73
	Мефенамовая кислота	73
	Налидиксовая кислота	73
	Фенилбутазон	74
	Фенитоин	75, 76
	Салицилаты	76, 77
Диазепам	Гепарин	78
	Вальпроевая кислота	79
Фенитоин	Фенилбутазон	80
	Салицилаты	77, 81
	Толбутамид	82
	Вальпроевая кислота	83, 84
Толбутамид	Фенилбутазон	85, 86
	Салицилаты	85, 87
Вальпроевая кислота	Салицилаты	77, 88

ТАБЛ. 2.4. Препараты, индуцирующие метаболизм других лекарственных средств

<i>Метаболизируемые препараты</i>	<i>Препараты, индуцирующие метаболизм</i>	<i>Литература</i>
Ацетаминофен	Оральные контрацептивы	89, 90
Карбамазепин	Фенитоин	91-93
Хлорамфеникол	Фенобарбитал	94
	Рифампин	95
Хлорпромазин	Фенобарбитал	96
Циметидин	Фенобарбитал	97
Клофибрат	Оральные контрацептивы	89
Клоназепам	Фенитоин	84, 92
Клозапин	Фенитоин	98
Циклоспорин	Антиконвульсанты, рифампин	61, 99
Дапсон	Рифампин	100
Диазепам	Фенитоин, рифампин	84, 92, 101
Дифлунисал	Оральные контрацептивы	89
Дигоксин	Рифампин	102
Дигитоксин	Фенобарбитал	103, 104
	Фенитоин	103, 104

<i>Метаболизируемые препараты</i>	<i>Препараты, индуцирующие метаболизм</i>	<i>Литература</i>
	Рифампин	103, 104
Дизопирамид	Антиконвульсанты	105
Доксициклин	Фенитоин	106
Флуконазол	Рифампин	107, 108
Флудрокортизон	Фенитоин	109
Глюкокортикоиды	Фенитоин	110, 111
	Рифампин	112
Гризеофульвин	Фенобарбитал	96
Галоперидол	Антиконвульсанты, Рифампин	113
Ловастатин	Пропранолол	114
Мепробамат	Длительный прием алкоголя (преимущественно за счет поражения печени)	115-118
Метадон	Фенитоин	84, 92
Метопролол	Рифампин	119
Мексилетин	Рифампин	120
Морфин	Оральные контрацептивы	89
Оральные антикоагулянты	Карбамазепин	76, 121, 122
	Длительный прием алкоголя	123, 124
	Глютетимид	76, 122
	Гризеофульвин	76, 122
	Фенобарбитал	76, 122, 124, 125
	Фенитоин	75, 76, 122
	Рифампин	126-128
Оральные контрацептивы	Антиконвульсанты, рифампин	89
Панкуроний	Фенитоин	129
Пефлоксацин	Рифампин	130
Пентобарбитал	Длительный прием алкоголя	115-118
Фенилбутазон	Фенобарбитал	96
Фенитоин	Карбамазепин	92, 93, 121
	Длительный прием алкоголя	115, 117, 131
	Фенобарбитал	132-134
	Рифампин	135
	Вигабатрин	136
Правастатин	Пропранолол	114
Хинидин	Фенитоин	137
	Рифампин	138
Салицилаты	Оральные контрацептивы	89
Темазепам	Оральные контрацептивы	89
Теofilлин	Курение сигарет	139
	Морицизин	140
	Фенобарбитал	141
	Фенитоин	142
	Рифампин	143, 144
Толбутамид	Длительный прием алкоголя	115, 117, 118, 123
	Рифампин	96, 145
Вальпроевая кислота	Антиконвульсанты	92, 93, 146, 147
Верапамил	Фенобарбитал	148

ТАБЛ. 2.5. Препараты, угнетающие метаболизм других лекарственных средств

<i>Препараты, угнетающие метаболизм</i>	<i>Ингибируемые препараты</i>	<i>Литература</i>
Ацетаминофен	Фенолдопам	149
Аллопуринол	6-Меркаптопурин	69, 150, 151
	Флекаинид	152
Амиодарон	Дигоксин	153
	Флекаинид	153
	Метопролол	153, 154
	Фенитоин	153, 155-157
	Прокаинамид	153, 158, 159
	Хинидин	153, 158
	Варфарин	153, 160-162
Бисгидроксикумарин	Толбутамид	76, 122
Блокаторы кальциевых каналов	Антипирин	163, 164
	Карбамазепин	165-168
Верапамил> дилтиазем>>	Циклоспорин	166, 168-171
Дигидропиридин (кроме никардипина и нисолдипина)	Дигитоксин	168
	Дигоксин	166, 168, 172
	Доксорубицин	168
	Метопролол	166, 168, 173
	Празозин	168
	Пропранолол	166, 168, 173, 174
	Хинидин	166, 175
	Теofilлин	176, 177
Хлорамфеникол	Карбамазепин	92, 178, 179
	Хлорпропамид	178, 179
	Оральные антикоагулянты	76, 122, 178, 179
	Фенобарбитал	178-180
	Фенитоин	92, 93, 178-180
	Толбутамид	178, 179, 181
Хлорпромазин	Фенитоин	92, 182
	Пропранолол	183
Дисульфирам	Бензодиазепины	184
	Фенитоин	185, 186
	Теofilлин	187
	Варфарин	76, 122, 188
Эритромицин	Алфентанил	189
	Карбамазепин	171, 190, 191
	Циклоспорин	61, 192
	Фелодипин	193
	Теofilлин	194-198
Этиловый спирт	Диазепам	199
	Мепробамат	115, 117, 118
	Пентобарбитал	115, 117, 118
	Фенитоин	92, 115, 117, 118
	Толбутамид	115, 181, 200
	Варфарин	76, 115, 122
Флекаинид	Декстрометорфан	201
	Пропранолол	174
Флуконазол	Хлорпропамид	202

<i>Препараты, угнетающие метаболизм</i>	<i>Ингибируемые препараты</i>	<i>Литература</i>
	Глибурид	202
	Глипизид	202
	Фенитоин	202, 203
	Толбутамид	202
	Варфарин	202
Флуоксетин	Карбамазепин	204
	Диазепам	205
Блокаторы H ₂ рецепторов:	Алпразолам	66
циметидин = этинтидин	Амитриптилин	206
>> ранитидин, незначительный эффект фамотидина, низатидина, роксатидина	Бензодиазепины	66, 207-213
	Карбамазепин	92, 214
	Хлорохин	215
	Клозапин	216, 217
	Дезипрамин	218
	Фелодипин	219-221
	5-Фторурацил	150, 222
	Имипрамин	66, 223, 224
	Лидокаин	66, 225-227
	Меперидин	66, 228
	Метронидазол	66
	Морицизин	140
	Метопролол	119, 229
	Нифедипин	66, 230
	Пентоксифиллин	231
	Фенитоин	66, 232-236
	Пироксикам	237
	Пропранолол	213, 217, 238, 239
	Хинидин	66
	Теofilлин	66, 217, 240-246
	Токаинид	247
	Толбутамид	248
	Триамтерен	249
	Варфарин	66, 122, 249a, 250
	Урапидил	251
Изониазид	Ацетаминофен	252
	Карбамазепин	253, 254
	Галоперидол	108
	Фенитоин	92, 255, 256
Кетоконазол	Циклоспорин	61
	Метилпреднизолон	257
	Преднизолон	149
	Терфенадин	258
Метилфенидат	Фенобарбитал	92, 259
	Фенитоин	92, 259
	Примидон	92, 259
Мексилетин	Теofilлин	260, 261
Омепразол	Диазепам	262-264
	Нифедипин	264
	Фенитоин	262-265
	Варфарин	266

<i>Препараты, угнетающие метаболизм</i>	<i>Ингибируемые препараты</i>	<i>Литература</i>
Оральные контрацептивы	Хлордiazепоксид	89
	Циклоспорин	89
	Диазепам	89, 267
	Имипрамин	268
	Метопролол	119
	Нитразепам	89
	Оральные антикоагулянты	76, 122, 269
	Преднизолон	89, 270
	Теofilлин	89, 271
Оксифенбутазон	Фенитоин	237
	Толбутамид	237
	Варфарин	237
Фенилбутазон	Фенитоин	237
	Толбутамид	237
	Варфарин	237
Пробенецид	Карпрофен	237
	Индометацин	237
	Кетопрофен	237
	Зидовудин	272
Пропафенон	Дигоксин	273
	Метопролол	273, 274
	Пропранолол	273
	Варфарин	273, 275
Пропоксифен	Карбамазепин	276
	Доксепин	277
	Фенитоин	92, 277
Пропранолол	Диазепам	278
	Флекаинид	174
	Лидокаин	279, 280
	Нифедипин	166
	Нисолдипин	166
	Дигитоксин	281
Хинидин через ингибиторы цитохрома P-450IID6	Дигоксин	282
	Дезипрамин	40
	Имипрамин	283
	Пропафенон	284
	Пропранолол	285
	Кофеин	20, 286-288
Хинолоновые антибиотики: эноксацин > ципрофлоксацин = пefлоксацин; незначительный эффект норфлоксацина и офлоксацина	Теofilлин	20, 286-297
	Варфарин	286, 287, 298
	Карбамазепин	178, 299
Сульфаниламиды	Фенитоин	92, 178, 299, 300
	Толбутамид	82, 178, 181, 300
	Варфарин	76, 122, 178, 300
	Варфарин	301
Сульфипиразон	Варфарин	302
Тамоксифен	Варфарин	302
Тимидин	5-Фторурацил	150
Тиклопидин	Теofilлин	303
Вальпроат	Карбамазепин	160, 304

ТАБЛ. 2.6. Органические кислоты, активно выделяемые почками^a

Ацетазоламид
<i>p</i> -Аминогиппурат
Каптоприл
Цефалоспорины (большинство)
Ципрофлоксацин
Дапсон
Дифиллин
Гепарин
Петлевые диуретики
Метотрексат
Нестероидные противовоспалительные препараты
Пенициллины
Пробенецид
Салицилаты
Сульфаниламиды
Сульфонилмочевина
Тиазидовые диуретики

^a Данные из источников 20, 77, 150, 288, 305-318.

ТАБЛ. 2.7. Органические щелочи, активно выделяемые почками^a

Ацекаинид (<i>N</i> -ацетилпрокаинамид)
Амантадин
Амилорид
Циметидин
Этамбутол
Флекаинид
Мекамиламин
Квинакрин
Метформин
<i>N</i> -Метилникотинамид
Прокаинамид
Псевдозэфедрин
Ранитидин
Тетраэтиламмоний
Триамтерен
Триметоприм

^a Данные из источников 66, 319-325.

ТАБЛ. 2.8. Взаимодействие лекарственных средств с циклоспорином (ЦС)^a

Увеличение уровня ЦС		Уменьшение уровня ЦС	Усиление нефротоксичности ЦС
Кетоконазол	Флуконазол	Фенитоин	Аминогликозиды
Норфлоксацин	Метоклопрамид	Фенобарбитал	Амфотерицин В
Эритромицин	Верапамил	Карбамазепин	Триметоприм
Дилтиазем	Никардипин	Вальпроевая кислота	Мелфалан
Метилпреднизолон	Преднизолон	Нафциллин	Ацикловир
Метилтестостерон	Левоноргестрел	Рифампин	Ганцикловир
Варфарин	Этиловый спирт		Доксорубицин
Имипенем / циластатин			Дигоксин
			Фуросемид
			Метолазон
			Индометацин

^a Адаптировано из *The New England Journal of Medicine*, Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321:1725-1738, 1989; Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Burckart GJ: Clinical pharmacokinetics of cyclosporine. *Clin Pharmacokinet* 11:107-132, 1986; и Rodighiero V: Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. Practical applications and limitations. *Clin Pharmacokinet* 16:23-37, 1989; с разрешения.