

**ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

Реферат на тему:

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
ПРЕПАРАТАМИ ДРУГИХ ГРУПП**

Выполнила: Ординатор 1 года Жуков А.В.

Красноярск 2020

Пациентам, во время проведения анестезиологического обеспечения оперативного вмешательства, назначается введение целого комплекса лекарственных препаратов для обеспечения компонентов анестезиологического пособия и лечения основного и сопутствующих заболеваний. Поскольку таким больным обычно назначают огромное количество лекарств, то вероятность их нежелательных взаимодействий намного выше. Другие факторы развития осложнений лекарственной терапии: тяжесть основного и сопутствующих заболеваний, развитие полиорганной недостаточности, возраст больного (детский или старческий), количество назначаемых препаратов и объем оперативного вмешательства.

На сегодняшний день в образовании анестезиологов существует один существенный пробел - а именно знания в области клинической фармакологии и взаимодействия лекарственных средств. Зная о том, какие могут быть взаимодействия между назначаемыми препаратами, врач может обезопасить себя и пациента от нежелательных последствий и обеспечить безопасное и оптимальное лечение больного в периоперационном периоде.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Взаимодействие лекарственных средств - это изменение фармакологического действия или его силы одного препарата при одновременном назначении другого препарата. Это может привести либо к усилению, либо к ослаблению действия препарата, появлению токсичности одного или обоих препаратов.

Лекарство - объект - это препарат, который меняет действие.

Лекарство - фактор - препарат, после назначения которого поменялось действие объекта.

Механизмов взаимодействия лекарственных средств (ВЛС) очень много. Существуют две основные их классификации: фармакокинетическая и фармакодинамическая.

Фармакокинетические взаимодействия - изменение одной или нескольких характеристик объекта: всасывания, распределения, метаболизма или экскреции. Такие типы взаимодействия обычно определяются следующими параметрами: концентрация в сыворотке, время полужизни, связывание с белками, количество в крови свободного препарата, и скорость и количество экскретируемого препарата.

Фармакодинамические взаимодействия - это изменение реакции организма больного на объект. Синергизм или антагонизм двух лекарственных средств - вот причина такого рода взаимодействий.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Изменения всасывания лекарственных средств

На всасывание лекарственных средств могут оказывать влияние многочисленные факторы.

- о Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и его содержимого - изменения объема, состава, вязкости и осмотического давления.
- о Физико-химические взаимодействия в желудочно-кишечном тракте - формирование комплексных соединений или хелатов.
- о Изменения проницаемости слизистой и активного транспорта, например, неомицин и колхицин оказывают токсическое действие на слизистую кишечника, что приводит к ухудшению всасывания дигоксина, препаратов железа, фолатов и витамина В12.
- о Изменения кровотока через желудочно-кишечный тракт. Лекарственные препараты могут менять кровоток через внутренние органы (обычно они его снижают).
- о Изменения метаболизма в системе воротной вены, пресистемного метаболизма в печени или в слизистой кишки, или в результате переработки лекарственного препарата кишечной флорой, изменения фракции препарата в системном кровотоке до и после прохождения через печень.

о Изменения рН жидкостей желудочно-кишечного тракта, обычно влияют на скорость абсорбции, но не на общее количество попавшего в кровь препарата.

о Изменения скорости опорожнения желудка - большинство препаратов плохо всасывается в желудке, поэтому замедление эвакуации содержимого из желудка может оказать определенное влияние на скорость всасывания.

о Изменения моторики желудочно-кишечного тракта - могут оказывать влияние как на скорость абсорбции, так и на количество препарата, попавшего в кровь. Усиление моторики обычно приводит к увеличению скорости всасывания, но это не распространяется на конечное количество попавшего в кровь препарата. Очень резкое усиление моторики, например, при поносах и назначении трудно всасывающихся лекарственных средств, может существенно снизить как скорость всасывания, так и концентрацию препарата в крови. Замедление моторики снижает скорость всасывания и не влияет на количество препарата, попавшего в кровь.

Лекарственные взаимодействия, изменяющие всасывание лекарственных средств, обычно не приводят к клинически значимым побочным или токсическим действиям, однако изредка влияют на фармакокинетические параметры. Возможность клинически значимых эффектов возрастает, если препарат имеет короткий период полужизни или для достижения его терапевтической активности требуется быстрое достижение пиковой концентрации в плазме, это, например, верно для анальгетиков и снотворных средств. Препараты с длинным временем полужизни обычно никак не меняют своих свойств, при изменениях всасывания, пока не будет значительно изменена биодоступность.

Существенное снижение биодоступности может вызвать клинически значимые изменения вследствие потери концентрации препарата. Изменения абсорбции могут быть вызваны связыванием препарата в просвете кишки, ускорением или замедлением перистальтики и сдвигами рН содержимого кишки. Связывание препаратов в просвете кишки может происходить, когда препарат принимают вместе с другими, имеющими способность инактивировать любые соединения, как например, активированный уголь и антациды, поскольку эти вещества имеют большую площадь поверхности и обволакивают стенку кишки. Часто назначаемые пациентам ОИТ антациды могут оказать существенное влияние на препараты, которые дают пациенту. Антациды образуют с лекарственными веществами нерастворимые комплексы, или хелаты. Один из примеров такого рода взаимодействия - тетрациклин связывается с множеством агентов, в том числе - любой пищей, антацидами, содержащими алюминий, кальций, цинк или магний, солями висмута, железа и со всеми двух- и трехвалентными катионами, образуя нерастворимые хелаты. Как известно, активированный уголь специально назначают при передозировке лекарственных средств. Ионообменные смолы, например, холестирамин и холестипол могут влиять на всасывание самых разнообразных лекарственных препаратов: антикоагулянтов, дигоксина, тиазидовых диуретиков, гормонов щитовидной железы и жирорастворимых витаминов, в результате чего их концентрация в крови может существенно снизиться. Этих видов взаимодействия можно избежать, если между приемом лекарственных препаратов сделать промежуток не менее 4 часов. Недавно проведенное исследование показало, что биодоступность левофлоксацина существенно снижается, если его принимают одновременно с сукральфатом. Если между приемами препаратов проходит два часа, то наблюдается только небольшое снижение абсорбции.

Нельзя забывать о способности пищи, в том числе и смесей для энтерального питания, вызывать взаимодействия и снижать абсорбцию. Исследование, проведенное на добровольцах, в котором изучалось действие обыкновенной еды на биодоступность фенитоина, показало, что при приеме фенитоина во время еды его абсорбция снижается практически вдвое, особенно если испытуемые ели пищу, в которой было много мяса.

Снижение абсорбции лекарства - объекта вследствие действия другого препарата или пищи может повлиять на абсорбцию, связывание или привести к образованию хелатов. Изменения моторики желудочно-кишечного тракта могут приводить либо к

ускорению, либо к замедлению всасывания лекарственных препаратов, однако редко влияют на количество всосавшегося препарата. В большинстве случаев, изменения моторики не вызывают клинически значимых взаимодействий. Разделение времени приема препаратов обычно не позволяют предотвратить системные взаимодействия. Увеличение скорости опорожнения желудка в большинстве случаев увеличивает скорость всасывания препаратов, поскольку лекарство быстрее достигает большой поверхности всасывания в тонкой кишке. Общая биодоступность обычно не меняется. Уровень циклоспорина в плазме возрастает примерно на 30%, когда его принимают вместе с метоклопрамидом, поскольку метоклопрамид - это прокинетики, который ускоряет опорожнение желудка. Обратное действие наблюдается если одновременно принимаются труднорастворимые препараты и прокинетики. Например, биодоступность медленно растворяющегося дигоксина снижается на 20%, если его дают одновременно с метоклопрамидом.

Если моторика желудочно-кишечного тракта еще более ускоряется, то препараты проходят по нему так быстро, что может наступить резкое снижение их всасывания и биодоступности. Моторику ЖКТ могут усиливать метоклопрамид, электролитный раствор полиэтилен-гликоля, цизаприд (мотилиум) и эритромицин. Один из клинических примеров такого рода взаимодействий – применение электролитного раствора полиэтиленгликоля для снижения биодоступности железа или плохо всасываемых медикаментов при их передозировке. Противоположное действие – удлинение времени опорожнения желудка приведет к замедлению всасывания большинства принимаемых через рот препаратов. Пример препаратов, могущих вызывать подобный эффект – это антихолинергические вещества и наркотические анальгетики. Степень всасывания может меняться при изменениях моторики в том случае, если препарат плохо всасывается и плохо растворяется в жидкостях, содержащихся в ЖКТ. В этом случае замедление моторики может привести к тому, что препарат сильнее растворяется и достигает места всасывания (тонкой кишки) в растворенном виде, что повышает его биодоступность.

Изменения нормальной кислотности желудка при использовании антацидов, антагонистов гистаминовых рецепторов второго типа, блокаторов протонной помпы и сукральфата также может влиять на биодоступность лекарственных препаратов, поскольку это меняет их растворимость в желудочном содержимом. Некоторые препараты, например, кетоконазол, практически не всасываются (90% препарата), если принимаются вместе с циметидином. В противоположность этому, увеличение pH желудочного содержимого при приеме антацидов повышают всасывание глибутида примерно на 25%. Препараты в форме кишечнорастворимых таблеток могут всасываться быстрее, когда pH желудочного содержимого увеличивается, так как растворение оболочки в такой среде наступает быстрее, до того, как препарат достигает тонкой кишки.

Опять же, возникновения взаимодействий такого вида можно избежать, если назначать подобного рода препараты с интервалом в два часа. Изменения бактериальной флоры, возникающие в результате действия антибиотиков, могут влиять на всасывание некоторых лекарственных средств, которые не полностью всасываются в тонкой кишке, или препаратов, которые после всасывания секретируются обратно в тонкую кишку. Так, например, могут взаимодействовать оральные контрацептивы и антибиотики. В результате может снижаться концентрация эстрогенов из-за того, что уменьшается количество бактерий, необходимых для кишечнорастворимой циркуляции эстрогенов.

Снижение бактериального синтеза витамин К при использовании некоторых антибиотиков также уменьшает антитромботическую активность варфарина. Изменения биодоступности препаратов, назначаемых парентерально, особенно важны, если речь идет о пациенте ОИТ. Изменения концентрации препаратов, вводимых внутривенно, обычно случаются при несовместимости лекарственных средств, например, при образовании нерастворимого осадка или потери активности лекарственного вещества в растворе для инъекции, который еще даже не ввели пациенту.

Один из хорошо известных феноменов – это формирование кальций – фосфатных преципитатов. Смешивание гепарина и антибиотиков из группы аминогликозидов приводит к формированию преципитатов, так же, как и при смешивании допамина и амфотерицина В. Большинство антибиотиков и других препаратов для внутривенного введения начинают разрушаться в присутствии других лекарственных средств, так как изменяется рН раствора или другие химические изменения. У пациентов ОИТ могут наблюдаться изменения всасывания препаратов, вводимых внутримышечно, подкожно, местно, и ректально из-за гемодинамических сдвигов и изменений нормального кровотока.

Изменения распределения

После того, как лекарство всосалось, оно должно добраться до рецепторов – мишеней в органах и тканях. Множество препаратов имеют высокое сродство к белкам. Если это препараты - кислоты, то они связываются с альбумином плазмы, а если это вещества – основания, то они в основном будут связываться с альфа – 1 кислым гликопротеином. Разрыв связи с белками происходит в том случае, если в крови оказывается препарат с более высоким сродством к белкам. Такой препарат вытеснит с белка своего конкурента, обладающего меньшим сродством к белкам. Этот относительно часто встречающийся вид взаимодействий лекарственных средств приводит к увеличению свободной, или активной фракции того препарата, который хуже связывается с белками, тем самым усиливая его действие. Возможность развития взаимодействия с отрицательным эффектом возрастает, когда один из препаратов имеет небольшой объем распределения, низкую терапевтическую дозу или начинает быстро действовать. Чем меньше объем распределения препарата, тем больше повышение его концентрации в плазме. Это взаимодействие обычно кратковременно, поскольку препарат быстро подвергается метаболизму и экскреции. Особенно важно, если такое взаимодействие влияет на ферменты. В качестве примера можно привести взаимодействие варфарина и фенилбутазона, при котором фенилбутазон вытесняет варфарин с белка и ингибирует метаболизм более мощного S- изомера варфарина, что приводит к удлинению протромбинового времени и повышает риск клинически значимого кровотечения. Вальпроевая кислота может также смещать фенитоин с белков плазмы и ингибировать его метаболизм, что может давать токсические концентрации фенитоина, особенно если пациент получает этот препарат в высоких дозах. Примеры препаратов, которые имеют очень высокое сродство к белкам: фенитоин – 90%, толбутамид 96% и варфарин – 99%.

Препараты, способные вытеснять их с белков – это сульфаниламиды, аспирин и фенилбутазон. Другой пример изменения распределения – это случай с хинидином, который назначают больному, получающему дигоксин. В результате значительно повышается концентрация дигоксина, поскольку хинидин вытесняет его из периферических тканей и снижает клиренс. В терапевтических целях в ОИТ такого рода взаимодействия используются, например, для снижения кардиотоксичности трициклических антидепрессантов с помощью бикарбоната натрия, поскольку это меняет распределение таких препаратов.

Изменения Метаболизма

Метаболизм или биотрансформация лекарственного препарата часто приводит к превращению жирорастворимых веществ в более полярные и наконец, водорастворимые. Эти метаболиты менее биологически активны, а биотрансформация облегчает их экскрецию с мочой или желчью. В метаболизм может происходить не только в печени, но и в стенке кишки, почках и легких. Некоторые вещества претерпевают биотрансформацию и становятся более активными, чем до нее. Итак, если взаимодействие приводит к ускорению метаболизма лекарства – объекта, то вероятнее всего уменьшится

время биологического действия препарата, однако если активен именно метаболит препарата, то точно такое же взаимодействие может вызвать усиление его действия.

Большинство процессов биотрансформации происходят в микросомах печени и являются несинтетическими реакциями, например, окисление, восстановление и гидролиз.

Некоторые немикросомальные печеночные ферменты, например алкоголь - и альдегид – дегидрогеназы, моноамин – и диамин – оксидазы и большое количество эстераз и амидаз также принимают важное участие в биотрансформации. Поэтому вероятность возникновения и выраженность взаимодействия зависит от количества и активности метаболических ферментов.

ТАБЛИЦА 1. ПРИМЕРЫ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПРАКТИКЕ ОИТ, ДАЮЩИХ АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ

ПРЕПАРАТ	МЕТАБОЛИТ
Адриаамицин (доксорубицин)	Адириаамицинол
Аллопуринол	Аллоксантин, оксипуринол
Амитриптилин	Нортриптилин
Амфетамин	Парагидроксиамфетамин
Карбамазепин	Карбамазепин-10-11-эпоксид
Цефалотин	Десацетилцефалотин
Хлорпромазин	7-гидроксихлорпромазин
Клоназепам	7-аминоклоназепам
Кодеин	Морфин, норкодеин
Диазепам	N-диметилдiazепам, оксазепам, N-метилоразепам
Дизопирамид	N-дезизопропилдизопирамид
Доксепин	Десметилдоксепин
Флуразепам	N-дезалкилфлуразепам, флуразепам N-1 этанол
Имипрамин	Дезипрамин
Лидокаин	Моноэтилглицинэксилдид, глицинэксилдид
Меперидин (промедол)	Нормеперидин
Нитропруссид	Тиоцианат
Преднизон	Преднизолон
Примидон	Фенобарбитал
Новокаионамид	N- ацетилновокаионамид
Пропранолол	4-гидроксипропранолол
Хинидин	2-Гидроксихинидин
Тиоридазин	Мезоридазин

Определенное влияние на такие взаимодействия оказывает активация или угнетение активности ферментов, возраст, имеющиеся болезни, и генетические особенности систем биотрансформации.

Большинство препаратов имеют первичный и вторичный метаболизм. Генетические или экологические факторы, которые угнетают или изменяют первичную биотрансформацию, могут привести к преобладанию вторичных или третичных путей метаболизма. Потенциальное действие генетических факторов можно проследить на хорошо изученном примере быстрых и медленных ацетилаторов. У таких людей имеются разные скорости метаболизма таких препаратов, как гидралазин, новокаионамид и изониазид. Группа медленных ацетилаторов имеет низкую активность печеночного фермента N-ацетилтрансферазы и у них время полужизни изониазида составляет примерно 100 часов. В группе быстрых ацетилаторов оно не превышает 40 часов. Поэтому у пациентов из группы медленных ацетилаторов чаще развивается изониазидовая периферическая полинейропатия и выше риск взаимодействия изониазида с такими препаратами, как фенитоин и рифампицин.

Система Цитохрома

Ферментные системы окислительного метаболизма обнаруживаются практически у всех живых организмов. Эти системы играют важную роль в детоксикации любых эндо- или экзогенных веществ. У млекопитающих такие эндогенные вещества, как жирорастворимые витамины, билирубин, тироксин и стероиды подвергаются окислительной биотрансформации. У человека система цитохрома Р-450 (далее просто цитохром) – самая важная и мощная система окисления. Самые высокие концентрации цитохрома обнаруживаются в эндоплазматическом ретикулуме или микросомах гепатоцитов, меньшие – в энтероцитах тонкой кишки и еще меньшие – во внепеченочных тканях (почках, легких и мозге). Система цитохрома Р-450 названа так потому, что при длительном применении фенобарбитала в печеночных клетках синтезируется большое количество пигмента красного цвета. Когда эти клетки подвергали действию окиси углерода (угарного газа), этот гем-содержащий пигмент поглощал свет длиной волны 450 нм. Так появился термин цитохром Р.- 450 – цито – (так как он находится в цитоплазме), хром (цвет), Р (пигмент) и длина поглощаемой волны (450). Наши знания об этой сложной системе значительно расширились в последние 10 лет, когда было выделено более 450 генов, кодирующих разные изоформы этого фермента у множества живых организмов, по крайней мере 50 таких генов обнаружено у человека. Только около 10 из этих 50 изоформ фермента существенно влияют на метаболизм лекарственных препаратов в организме человека. В настоящее время используется термин “цитохром”, отражающий наличие системы таких ферментов. Арабские цифры после названия обозначают семейства изоформ. Подсемейства обозначаются заглавными буквами а отдельные гены (или ферменты) – арабскими цифрами. Итак, цитохром 3А4 – основной фермент, обнаруживаемый в печени человека, составляет примерно 30% от общего количества цитохромов в организме. Этот фермент принимает участие в метаболизме примерно половины всех лекарственных препаратов. Он называется так, поскольку он относится к семейству цитохромов 3, подсемейству А и кодируется геном 4. Ферменты этой группы отвечают за возникновение взаимодействий практически во всех случаях, когда это касается индукции микросомальных ферментов или их ингибирования.

ИНДУКЦИЯ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Как уже говорилось, длительное применение фенобарбитала приводит к изменению пигментного метаболизма печени. Многие другие лекарственные препараты, лекарственные вещества, и продукты могут повышать активность цитохрома Р-450 и соответственно, изменять время полужизни лекарства - объекта. Примеры факторов, могущих вызывать клинически значимые взаимодействия: курение сигарет, хронический алкоголизм, прием рифампицина и некоторых противосудорожных лекарственных средств (барбитуратов, фенитоина, карбамазепина). Быстрота развития и обратимость

индукции ферментов зависит от индуктора и скорости синтеза новых ферментов. Этот адаптационный процесс относительно медленный и может занимать от нескольких дней до нескольких месяцев. Он также может ускорять метаболизм самого индуктора - это ауто-индукция.

Два препарата - индуктора широко применяются в практике отделения интенсивной терапии - это рифампицин и фенobarбитал. В отличие от фенobarбитала, развитие действия которого как индуктора требует по крайней мере, нескольких недель, рифампицин как индуктор действует быстро и такое его действие может быть обнаружено уже через 2-4 дня и достигать своего максимума через 6-10 дней. Индукция ферментов, вызванная рифампицином, может приводить к более выраженным взаимодействиям с варфарином, циклоспорином, глюкокортикоидами, кетоконазолом, теофиллином, хинидином, дигитоксидом и верапамилом, что требует пристального наблюдения за пациентом и частую коррекцию доз препарата - объекта. Цитохром может также индуцироваться противосудорожными препаратами, рифампицином, глюкокортикоидами и некоторыми антибиотиками из группы макролидов. Это также может приводить к появлению лекарственных взаимодействий.

ИНГИБИРОВАНИЕ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Ингибирование ферментов группы цитохромов - это самый частый механизм, ответственный за возникновение лекарственных взаимодействий в практике отделений интенсивной терапии. Если вещество угнетает цитохром, то оно изменяет и метаболизм препарата - объекта. Этот эффект заключается в удлинении времени полужизни лекарства-объекта и соответственно, повышать его концентрацию. Некоторые ингибиторы влияют сразу на несколько изоформ ферментов, это например макролидный антибиотик эритромицин. Для угнетения сразу нескольких изоформ ферментов могут потребоваться большие концентрации ингибитора. Флюконазол угнетает активность цитохрома 2-9 в дозе 100 мг в день, но если дозу повысить до 400 мг, то будет угнетаться активность цитохрома 3-4. Чем выше доза ингибитора, тем быстрее наступает его действие и тем больше оно выражено. Ингибирование вообще развивается быстрее, чем индукция, обычно его можно зарегистрировать уже через 24 часа от момента назначения ингибиторов. Время развития максимального угнетения активности ферментов зависит как от самого ингибитора, так и от лекарства - объекта. Поскольку изоформы фермента отличаются по генам, воздействию окружающей Среды, возраста человека, имеющихся заболеваний при воздействии одного и того же ингибитора степень угнетения активности фермента у разных пациентов может варьировать. Примерно 5% всех жителей США имеют генетический дефицит изоформы цитохрома 2-6, который участвует в метаболизме бета - блокаторов, нейролептиков и антидепрессантов. У этих пациентов не бывает ингибирования этой формы фермента хинидином, что наблюдается у всей остальной популяции. Ингибирование изоформы 3A встречается часто и вызывается большим количеством препаратов, часто применяющихся в практике отделения интенсивной терапии. Это могут быть : кетоконазол, флюконазол, циклоспорин, ритонавир, дилтиазем, нифедипин, нитроглицерин, флуоксетин, хинидин, верапамил и эритромицин. Это быстро обратимые ингибиторы. Путь введения лекарственного препарата влияет на скорость развития и выраженность угнетения активности фермента. Например, если препарат вводится внутривенно, то взаимодействие разовьется быстрее.

ИЗМЕНЕНИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ

Высокополярные вещества или растворимые в воде метаболиты жирорастворимых веществ выделяются почками, однако нельзя забывать, что в меньшей степени они выделяются печенью, с потом и грудным молоком. Водорастворимые вещества, находящиеся в крови, могут выделяться с мочой путем пассивной клубочковой

филтрации, активной канальцевой секреции или путем блокады активной, или чаще пассивной канальцевой реабсорбции.

Препараты, снижающие скорость клубочковой филтрации (СКФ) обычно снижают филтрационное давление либо вследствие уменьшения внутрисосудистого объема, либо снижения артериального давления, либо сосудистого тонуса почечных артерий. Снижение СКФ препаратом – объектом, например, фуросемидом, может, в свою очередь, ограничить пассивную филтрацию лекарства – мишени, например, аминогликозидов, что приводит к повышению их концентрации в крови. В это же самое время нефротоксичные препараты, такие, как те же аминогликозиды, могут уменьшать количество функционирующих нефронов и снижать СКФ, что приводит к накоплению в организме других препаратов, таких, как дигоксин, которые выводятся практически только почками. Хотя это – не прямое взаимодействие, оно имеет огромное значение для пациентов ОИТ, и его можно избежать путем тщательного подбора доз препаратов.

Многие растворимые в воде органические кислоты активно секретируются в первую очередь в проксимальной части канальца. Активный энергозависимый транспорт органических анионов и катионов – это уникальная система. Ингибирование этих специфических систем лекарственными препаратами могут привести к накоплению препарата – мишени. Конкуренция за транспортные системы эндогенными (например, мочевая кислота) и экзогенными веществами (пенициллинами, пробенецидом, нестероидными противовоспалительными препаратами, метотрексатом, сульфаниламидами и цефалоспоридами) может привести к развитию клинически значимых лекарственных взаимодействий. Примером такого взаимодействия можно проследить на примере хинидина и дигоксина. Как уже говорилось ранее, изменения метаболизма дигоксина в органах и тканях могут возникать при одновременном назначении этих двух препаратов. Происходит относительное изменение объема распределения препарата и одновременно взаимодействие другого рода – конкуренция за транспортные системы в почках. Снижение выведения дигоксина почками и одновременное изменение метаболизма препарата могут привести к удвоению концентрации препарата в крови. Этот тип лекарственного взаимодействия в прошлом использовался в терапевтических целях. Препарат пробенецид использовался для повышения концентрации в организме пенициллина. Реабсорбция отфильтрованных и выделенных лекарственных препаратов происходит в дистальной части канальца и в собирательных трубках. На этот процесс влияют изменения концентрации препаратов, объемная скорость диуреза, и pH мочи по сравнению с таковым для сыворотки крови. При изменении pH мочи в дистальной части канальцев изменяется транспорт органических оснований и кислот. Эти ионизированные вещества не проходят через мембрану канальцев почек напрямую, что увеличивает скорость их экскреции. Важный и клинически значимый пример таких взаимодействий – это использование бикарбоната натрия для ощелачивания мочи и ускорения выведения аспирина или салицилатов при отравлении этими веществами. Поскольку pH изменяется в логарифмической зависимости, при возрастании этого показателя на одну единицу приводит к ускорению почечной экскреции в десять раз. Урикозурический эффект пробенецида связан с блокированием препаратом активной реабсорбции эндогенной мочевой кислоты из проксимальной части почечных канальцев.

Аспирин также угнетает реабсорбцию мочевой кислоты, однако если его применять совместно с пробенецидом, то аспирин ликвидирует урикозурический эффект последнего. Непрямые лекарственные взаимодействия могут влиять как на механизмы экскреции, так и реабсорбции. Литий реабсорбируется в почках вместе с натрием, по одному и тому же механизму. При уменьшении внутрисосудистого объема, например, при использовании тиазидовых диуретиков, компенсаторно увеличивается реабсорбция натрия и лития в проксимальных канальцах, что в некоторых ситуациях может привести к накоплению в организме токсичных количеств лития.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фармакодинамические или фармакологические лекарственные взаимодействия исследованы гораздо хуже, чем фармакокинетические. Эти взаимодействия развиваются, когда одновременно назначается два лекарственных препарата с суммационным или антагонистическим эффектом на клеточном, физиологическом или физико-химическом уровне. Хотя этот тип взаимодействий часто используется в терапевтических целях, могут быть и нежелательные результаты.

Синергизм

Такой тип взаимодействия возникает при участии клеточных рецепторов. Как пример синергизма при участии одного клеточного рецептора можно привести одновременное применение двух агонистов бензодиазепиновых рецепторов, допустим, мидазолама и диазепама. Эти два препарата являются агонистами и усиливают эффекты друг друга. Таким же образом, одновременное использование такого препарата, как диазепам вместе с барбитуратами, например, фенобарбиталом, приводит к усилению депрессивного действия препаратов на ЦНС. Фармакодинамический механизм этого явления включает в себя стимуляцию нескольких видов рецепторов (бензодиазепиновых и барбитуровых), в итоге проявляется общее влияние этих рецепторов на хлоридные каналы. Возможны и другие механизмы. В качестве примера можно привести лекарственную гипогликемию. Гипогликемическое действие инсулина может значительно усиливаться пероральными противодиабетическими средствами группы сульфонилмочевины. И хотя иногда такого рода взаимодействия используются в терапевтических целях, они могут вызывать серьезные нежелательные реакции.

Комбинация теофиллина с бета-агонистами, например, альбутеролом, дает гораздо более сильное бронхолитическое действие, чем эти препараты по отдельности, но в то же самое время существенно увеличивает риск развития аритмии. Препараты, изменяющие микрофлору кишечника, также могут давать существенные побочные эффекты. Амфотерицин В, противогрибковый препарат, приводит к выраженной задержке натрия в организме, что увеличивает токсичность даже терапевтических доз дигоксина. Лекарственные взаимодействия такого рода встречаются так часто, что многие врачи просто не обращают на них никакого внимания, однако никогда нельзя забывать о том, что расплата за такое легкомыслие может быть жестокой.

Антагонизм лекарственных средств

Существует явление, противоположное фармакодинамическому синергизму – это фармакодинамический антагонизм. Клинических примеров такого рода взаимодействий множество. Например, антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил может очень быстро снять угнетение ЦНС, вызванное диазепамом. Таким же образом антагонист опиоидных рецепторов налоксон ликвидирует действие морфина. Конкуренция за специфические рецепторы зависит от времени полужизни, аффинитета и дозы лекарственных веществ. Нерепепторный антагонизм может возникать на разных уровнях. Гипогликемический эффект препаратов из группы сульфанилмочевины может быть нивелирован тиазидовыми диуретиками, что может привести к нежелательной гипергликемии. Другой вид фармакодинамических взаимодействий включает в себя изменение физико-химических механизмов. Например, антибиотики группы аминогликозидов нейтрализуются при смешивании их с пенициллинами в одном шприце, железо превращается в нерастворимое соединение при добавлении дефероксамина, а гепарин связывается с протамином.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При изучении лекарственных взаимодействий необходимо принимать во внимание существование большого количества факторов, влияющих на эти процессы. Это может быть время развития взаимодействия, дозы препаратов, длительность их действия, путь введения и присутствие активных метаболитов.

Время развития взаимодействия

Знать время развития взаимодействия – значит избежать его, разведя во времени введение двух разных препаратов. Если определить время максимального взаимодействия, то можно наблюдать за пациентом и предотвратить развитие нежелательных явлений. Время, необходимое для развития взаимодействия, может варьировать от нескольких минут до нескольких месяцев. Чем короче это время, тем более вероятно, что это взаимодействие нужно учитывать в ОИТ. В общем, взаимодействия, возникающие вследствие изменения всасывания или распределения, развиваются быстрее, поскольку начинаются еще до того, как лекарство достигло точки приложения. Когда взаимодействия появляются из-за конкурентного ингибирования ферментов, времени тоже нужно немного. С другой стороны, ингибирование ферментов может быть довольно долгим процессом, если это происходит в результате синтеза ингибиторных белков.

Взаимодействия вследствие изменения экскреции лекарственного препарата больше зависят от времени полужизни лекарств, однако обычно они возникают быстро.

Фармакодинамические взаимодействия – одни из самых быстрых, поскольку суммация или антагонизм развиваются практически сразу же после того, как агонист или антагонист попадают в кровь. В большинстве случаев время полужизни лекарства – объекта и провоцирующего фактора позволяют предсказать время развития. Большинство препаратов достигают постоянной концентрации в крови только после того, как пройдет три-пять периодов полужизни. Таким образом, вещества с коротким периодом полужизни проявляют свои фармакокинетические свойства быстрее, чем вещества с длинным периодом полужизни. Например, взаимодействие между фенobarбиталом и фенитоином развивается не раньше, чем через неделю, так как оба препарата имеют длительный период полужизни. А вот теофиллин, время полужизни которого невелико, обычно проявляет свои свойства во взаимодействиях в течение первых 48 часов после назначения.

Доза лекарственных препаратов

Для развития некоторых взаимодействий требуется определенная доза лекарственных средств. Если препарат-объект дается в дозе, близкой к высшей терапевтической, даже совершенно мизерные дозы препарата-провоцирующего фактора может изменить действие этих веществ. С другой стороны, если концентрация лекарства – объекта близка к низшей терапевтической дозе, то взаимодействие разовьется не так скоро или вообще не появится. Чем больше доза препарата, вызывающего взаимодействие, тем более оно будет выражено. Например, ингибирование омепразолом активности диазепама зависит от дозы. Это также наблюдается в случае циметидина, флюконазола, изониазида и верапамила.

Метаболиты

Как уже говорилось, большинство препаратов, используемых в практике ОИТ, имеют активные метаболиты, которые также могут вовлекаться в процессы лекарственных взаимодействий. Такого рода взаимодействия чаще всего бывают отсроченными. Время, необходимое для развития взаимодействия, тем больше, чем меньше скорость образования метаболита. Например, метаболиты эритромицина

вступают в реакцию с теофиллином, но клинические признаки этого взаимодействия появляются только через 2-3 дня.

Путь введения

Путь введения также может влиять на время и степень выраженности взаимодействия. Если препараты даются через рот, что взаимодействие обычно развивается довольно-таки медленно. А вот если их вводят внутривенно, да еще и они обладают высокой биодоступностью, то взаимодействие возникает практически мгновенно.

Последовательность назначения лекарственных средств также имеет определенное значение при изучении лекарственных взаимодействий. Если пациент уже принимает лекарство – провоцирующий фактор, то при назначении лекарства объекта возможность взаимодействия нужно держать в голове и после отмены первого препарата. Например, если пациент постоянно принимает циметидин, а ему назначают еще и варфарин, взаимодействие не проявится. Однако, как только отменят циметидин, потребуется увеличение дозы варфарина, так как исчезнет потенцирующее действие циметидина. Если же вначале больной принимал варфарин, то назначение циметидина так замедлит его метаболизм, что это будет видно клинически.

ФАКТОРЫ РИСКА

Как известно, группы пациентов, получающих тот или иной лекарственный препарат, неоднородны, поэтому на развитие лекарственных взаимодействий в таких группах могут оказывать влияние сразу несколько факторов. Это могут быть, например, возраст, тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания, количество принимаемых больных лекарственных препаратов, и сами эти препараты.

Возраст

Взаимодействия чаще случаются в так называемых “крайних” возрастных группах, то есть у стариков и у младенцев. Это можно объяснить с точки зрения особенностей метаболизма и экскреции лекарств в этих возрастных группах. Механизмы биотрансформации у недоношенных детей несовершенны, а у стариков эти процессы замедлены – у них хуже почечный клиренс, функция печени и синтез белка. Также у пациентов пожилого возраста повышен рН желудочного содержимого и замедлена его эвакуация. Их центральная нервная система более чувствительна к наркотикам и бензодиазепинам, а кишечник и мочевой пузырь – к антихолинергическим препаратам. У таких пациентов также больше сопутствующих заболеваний и больше количество назначаемых медикаментов. В связи с этим у стариков и младенцев необходимо более тщательное наблюдение, чтобы не пропустить развитие опасных нежелательных лекарственных взаимодействий.

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания также могут влиять на развитие лекарственных взаимодействий. Существует три основных вида таких влияний:

1. Сама по себе болезнь может повлиять на развитие взаимодействия (непосредственное действие)
2. Болезнь может влиять на дозу и продолжительность действия препарата
3. Если препарат обладает несколькими терапевтическими воздействиями, то он может влиять сразу на несколько болезней, а соответственно, изменять действие и других препаратов, (фармакологическая селективность)

Непосредственный эффект наблюдается тогда, когда препарат-объект подвергается метаболизму в печени до неактивных веществ, а препарат – фактор изменяет активность печеночных ферментов. В результате, если фермент ингибирован, повышается концентрация активного препарата-объекта в организме, что может повлечь за собой передозировку. Если, однако, то же самое происходит у больного с печеночной патологией, то действие препарата – фактора практически нивелируется. Такой тип взаимодействия лекарственных средств встречается очень часто и врач должен всегда иметь их в виду.

Примером второго типа взаимодействий может служить, например, изменение длительности действия рифампицина. Когда его используют в качестве профилактического средства при менингококковом менингите, рифампицин обычно не дает никаких взаимодействий из-за краткости своего действия. Если же рифампицином лечат долго, как это делают у больных туберкулезом, возникает максимальная индукция микросомальных ферментов печени. Пример фармакологической селективности – большие дозы салицилатов ингибируют урикозурическое действие пробенецида, но не ингибируют почечную экскрецию пенициллинов. Вдобавок, существуют некоторые болезни, при которых весьма высока вероятность развития лекарственных взаимодействий. И их очень много: это судорожные синдромы, болезни сердца, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, соединительной ткани, инфекционные и психические заболевания, а также хронические обструктивные болезни легких.

Полипрагмазия

Риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий особенно высок при назначении сразу нескольких медикаментов. Если больному назначено два препарата, то вероятность развития взаимодействия колеблется от 3 до 5%, а если десять препаратов – то она будет не менее 20%. Причиной может быть все: от простой химической реакции до сложного взаимодействия из нескольких ступеней. Например, если больному, принимающему варфарин, назначили ципрофлоксацин, или циметидин, это вряд ли приведет к появлению клинически значимого взаимодействия. Если же назначены все три вышеперечисленных препарата, то резко усилится действие варфарина, а это чревато кровотечениями. Также повысится и концентрация ципрофлоксацина, который тоже действует на метаболизм варфарина, в результате чего результатом непременно будет передозировка варфарина.

Терапевтическая широта лекарственного средства

Вероятность развития опасного лекарственного взаимодействия больше, если препарат имеет небольшую терапевтическую широту, – то есть чем меньше разброс от высшей терапевтической до токсической дозы. Примеры такого рода препаратов: аминогликозиды, дигоксин, циклоспорин, литий, фенитоин, теофиллин, варфарин и трициклические антидепрессанты. Если пациенту необходима высшая терапевтическая доза такого лекарства, то врачу нужно быть особенно осторожным с назначением лекарства – фактора. Если же доза лекарства – объекта низкая, то ничего страшного, в принципе, случиться не должно. Существуют также препараты, при незначительном изменении дозы которых можно получить существенное усиление их эффекта. Это, например, стероиды, карбамазепин, хинидин, оральные контрацептивы и рифампицин.

Пациент отделения интенсивной терапии

Ко всему вдобавок, у пациентов ОИТ риск развития лекарственных взаимодействий особенно высок. Быстрые изменения в органах и системах больного, находящегося в критическом состоянии, влияют на все процессы, происходящие с лекарственным средством в организме. Нестабильность гемодинамики, вызванная, например, шоком или сепсисом, изменения волемического статуса, функции печени,

сердца и почек, а также белкового спектра плазмы оказывают существенное воздействие на объем распределения лекарственного препарата, клиренс, органную перфузию и особенно функцию органов. Всасывание в желудочно-кишечном тракте у таких пациентов замедлено из-за перераспределения кровотока и изменения моторики ЖКТ. Скорость всасывания при внутримышечном введении может изменяться из-за снижения периферического кровотока и перфузии мышц. Внутривенное введение препаратов предпочтительнее всего, однако и тут врачи могут подстергаться неожиданности в виде изменений белкового спектра крови и концентрации альфа-1 гликопротеина. ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха снижает печеночный кровоток и сердечный выброс, что серьезно влияет на метаболизм препаратов в системе цитохрома Р-450. Поэтому нужно иметь в виду, что вероятность развития лекарственных взаимодействий у пациента ОИТ гораздо выше, чем у любого другого.

Ниже будет приведена таблица нежелательных сочетаний лекарственных средств. Пользуясь ею, практический врач сможет снизить вероятность развития неблагоприятных реакций. Чтобы избежать развития отрицательных лекарственных взаимодействий, нужно:

- о *Знать механизмы и время их развития*
- о *Хорошо знать фармакодинамические свойства и побочные действия лекарственных средств, распознавать нежелательные и токсические реакции*
- о *Если предполагается развитие побочного действия или взаимодействия, проводить мониторинг концентрации препаратов в крови.*
- о *Добавлять препараты к уже назначенным только в случае крайней необходимости (особенно у стариков и пациентов в критическом состоянии)*
- о *Использовать медикаменты в наименьшей эффективной дозе и сразу же прекращать их использование, если оно не дает эффекта.*
- о *Четко регистрировать в истории болезни все назначения, даже однократные, а также фиксировать в ней все необычные реакции*
- о *Желательно иметь компьютерную программу, которая учитывает взаимодействия лекарственных средств, особенно при полипрагмазии*

Этап метаболизма лекарственного препарата	Специфические реакции	Механизм взаимодействия	Фактор/объект
Всасывание	Предотвращение всасывания	Образование комплексов или хелатов	Антациды/дигоксин Антациды/варфарин Антациды/фенотиазины Антациды/пропранолол Пища/фенитоин Сукральфат/ фторхинолоны
	Снижение всасывания	Изменение pH желудочного содержимого, ионизации и диссоциации лекарственных средств.	Антациды/циметидин Антациды/ранитидин Гистаминоблокаторы/кетоконазол
	Снижение максимального всасывания	Замедление моторики желудка	Опиаты/парацетамол
	Увеличение максимального всасывания	Ускорение моторики желудка	Церукал/парацетамол
Распределение	Изменение связывания с белками плазмы	Замещение одного препарата другим в связях с белками плазмы, увеличение свободной или	Лидокаин/дитилин Фенилбутазон/варфарин Фенитоин/салицилаты Фенитоин/вальпроевая кислота

		несвязанной фракции препарата в крови	Салицилаты/вальпроевая кислота Вальпроевая кислота/ диазепам
	Изменения распределения	Конкуренция за тканевые рецепторы и снижение объема распределения	Хинидин/дигоксин Спиринолактон/ дигоксин
Собственно метаболизм	Ускорение метаболизма	Индукция ферментов	Барбитураты/варфарин Барбитураты/дигитоксин Барбитураты/фенитоин Барбитураты/кортизон Барбитураты/теофиллин Карбамазепин / варфарин Карбамазепин/фенитоин Фенитоин/хинидин Рифампицин/варфарин Рифампицин/ циклоспорин Рифампицин/ глюкокортикоиды Рифампицин/ кетоконазол Рифампицин/метадон Рифампицин/фенитоин Рифампицин/верапамил
	Замедление метаболизма	Ингибирование ксантиноксидазы	Аллопуринол/азатиоприн Левомецитин/ фенобарбитал Левомецитин/ толбутамид
	Замедление метаболизма	Ингибирование ферментов или снижение печеночного кровотока	Циметидин/теофиллин Циметидин/варфарин Циметидин/диазепам Циметидин/пароксетин Ципрофлоксацин/ теофиллин Дилтиазем/циклоспорин Эритромицин/ карбамазепин Эритромицин/теофиллин Этанол/фенобарбитал Метопролол/лидокаин Кетоконазол/цизаприд Кетоконазол/мидазолам Метронидазол/варфарин Никардипин/ циклоспорин Пропранолол/лидокаин Пропранолол/теофиллин Пропоксифен/ диоксепин Пропоксифен/фенитоин Ранитидин/теофиллин Сульфтиамин/ карбамазепин Тиобендазол/теофиллин Тиоридазин/фенитоин
Экскреция	Ускорение экскреции, предотвращение реабсорбции	Окисление мочи, выведение ионов или органических оснований	Хлорид аммония/амитриптилин Хлорид аммония/ амилорид Хлорид аммония/ циметидин
	Снижение экскреции	Снижение скорости клубочковой фильтрации,	Фуросемид/гентамицин
		Влияние на механизмы почечного клиренса	Тиазиды/литий Пробенецид/метотрексат Пробенецид/пенициллин Салицилаты/метотрексат Циметидин/ новокаионамид Ранитидин/новокаионамид Хинидин/дигоксин

Фармако - динамика	Лекарственный синергизм	Неспецифическое потенцирование на клеточном уровне	Этанол/барбитураты Амфотерицин В/ диуретики Аминогликозиды/ панкуроний Аминигликозиды/ петлевые диуретики Барбитураты/ бензодиазепины Декстраны/гепарин Верапамил/пропранолол Литий/дидилин
		Агонизм на уровне одного и того же рецептора	Морфин/промедол Диазепам/клоназепам
	Лекарственный антагонизм	Неспецифический антагонизм на клеточном уровне	Витамин К/варфарин Тиазидовые диуретики/толбутамид Кортизол/толбутамид
		Антагонизм на уровне рецептора и синапса	Флумазенил/ бензодиазепины Налоксон/морфин Физостигмин/атропин Пропранолол/ норадреналин
	Физико- химические комплексы	Нейтрализация или образование хелатов	Дефероксамин/железо Протамин/гепарин

Взаимодействие лекарственных средств во время анестезии

Полифармация включает в себя понятие использования комбинации нескольких препаратов, конечный результат которых может быть больше или меньше, чем сумма эффектов, когда препарат используется отдельно. Расширение возрастных пределов хирургических вмешательств, увеличение количества пожилых пациентов, нуждающихся в анестезиологическом пособии, увеличивает процент полифармации. На сегодняшний день увеличилось количество больных, которые уже до операции принимают большое количество различных препаратов. Во время анестезии к ним прибавляют 5- 10 наименований необходимых для проведения обезболивания. Безусловно, все это приводит к взаимодействию множества медикаментов. Всю палитру клинически важных лекарственных взаимодействий трудно представить. Возникновение неблагоприятных реакций пропорционально количеству использованных препаратов. Предугадать эти реакции не всегда легко, поскольку взаимодействие лекарств определяется рядом факторов, такими как: продолжительность действия, наличие сопутствующих заболеваний, возраста, веса, сердечного выброса, генетических особенностей, уровня энзимной активности, диеты и т.д.

В анестезиологии существует большое количество значимых взаимодействий различных медикаментов. Применяемые препараты могут угнетать или потенцировать действие других, а в некоторых случаях возможны качественные изменения конечного результата. Иногда взаимодействие препаратов обладает благоприятным влиянием (например, увеличение изофлюраном действия мышечных релаксантов). Или наоборот очень опасным (меперидин в комбинации с ингибиторами МАО). Очень важным являются знания возможности взаимодействия препаратов до их введения и применения, которые основываются только на понимании механизмов этих реакций. Препараты могут взаимодействовать на фармацевтической, фармакокинетической и фармакодинамической основах.

Лекарственные взаимодействия могут начинаться уже когда препараты смешаны в шприце или инфузионном растворе. Фармацевтические взаимодействия включают в себя химическую и физическую несовместимость (барбитураты и мышечные релаксанты выпадают в осадок при смешивании). Такие случаи обычно не представляют трудностей для распознавания. Необходимо избегать смешивания нескольких препаратов в одном инфузионном растворе. В качестве растворителей, как наиболее безопасных, могут рекомендоваться 0,9% хлорид натрия и 5% глюкоза, для этих целей не следует применять бикарбонат натрия, декстран, маннитол, кровь и растворы для парентерального питания. Наиболее часто бываю не совместимыми 2-х валентные катионы. Все добавки сразу же маркируются и отмечаются на флаконах с растворителем. Чистота растворов, то есть отсутствие осадка, должна быть проверена непосредственно перед началом инфузии.

Фармакокинетические воздействия подразумевают влияние на поглощение, распространение, биотрансформацию и экскрецию. На распространение препаратов влияет множество факторов, среди которых путь попадания медикаментов играет немаловажную роль. Сердечный выброс, центральный и региональный кровоток оказывает влияние на альвеолярную концентрацию газов, содержание внутривенных анестетиков в крови. Конкурентная связь медикаментов с компонентами крови так же может повлиять на взаимодействие лекарств.

Многие жирорастворимые вещества, такие как барбитураты, карбамазепин, а также этанол, вызывают стимуляцию метаболизма лекарств путем усиления активности печеночных микросомальных ферментов. Использование этих препаратов вызывают стимуляцию не только их собственного метаболизма, но и многих независимых от них препаратов, которые являются субстратами для микросомальных ферментов, причем стимуляция может продолжаться в течение нескольких дней или недель. В связи с тем, что внутривенные анестетики используются преимущественно для вводного наркоза, стимуляция ферментов не имеет особого влияния на их фармакокинетику. Внутривенный анестетик пропофол, используемый для продленной инфузии, является препаратом с высоким уровнем экстракции, на его элиминацию стимуляция ферментов также не влияет.

Высоко экстрагирующие (метаболизирующие) препараты (лидокаин, пропранолол) имеющие экстракционное отношение 0,7-0,8 или более (это 70-80% препарата метаболизируется при первом пассаже через печень). Для таких препаратов печеночный кровоток является достаточно лимитированным фактором в общем печеночном клиренсе. Клиренс может снижаться или изменяться под влиянием веществ снижающих печеночный кровоток, например β – блокаторы, циметидин, изофлюран, гипотензия.

Клиренс этих быстро метаболизирующихся веществ минимально чувствителен к изменениям энзимной активности.

Низкоэкстрагирующие препараты, такие как диазепам, альфентанил или мепивакаин имеют показатель экстракционного темпа около 0,3 и меньше. Для этих препаратов печеночная энзимная активность в нормальных условиях снижена. Стимуляция или подавление энзимной активности может оказать значительное влияние на всю фармакокинетику.

Ряд лекарственных взаимодействий проявляется через возникновение и торможение печеночных энзимов. Биотрансформация лекарств в печени состоит из двух фаз: I фаза реакции включает оксидазную редукцию или гидролиз; II фаза реакции – конъюгация с водорастворимыми лигандами (глюкуронид или сульфат). Взаимодействие препаратов обычно происходит в первой фазе, где главным медиатором являются энзимы

цитохрома р450. Известно, что существует более 60 изоформ цитохрома р450, которые классифицируются в три семейства CYP1, CYP2, CYP3. Одной из важных изоформ является CYP 3A4, которая метаболизирует более 65 различных лекарств, включающих мидазолам и альфентанил. Подавление в печени цитохромного фермента р450 оказывает серьезные клинические эффекты.

Почечная элиминация некоторых препаратов может быть увеличена или уменьшена в результате изменения рН. Если пациент получает кислые препараты, такие как салицилаты или барбитураты, увеличение рН мочи будет поддерживать относительно высокую ионизацию этих средств и не допускать их реабсорбции. И наоборот, щелочные препараты, такие как квинидин и амфетамин могут более активно экскретироваться с кислой мочой. Модификация рН мочи может значительно изменять фармакокинетику препаратов у которых относительно небольшой уровень распространения, и которые являются слабыми кислотами и основаниями.

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия оказывают огромное влияние на формирование современной "сбалансированной" анестезии. Препараты, действующие на один рецептор, могут конкурировать между собой, т.к. одно вещество может обладать большим сродством к рецептору, чем другое. Если имеется более слабая активность, то действие этого вещества может нивелироваться (взаимодействие между налоксоном и наркотиками, антихолинэргическими и антихолинэстеразными препаратами). Одновременное действие препаратов на одну физиологическую систему может как усиливать, так и ослаблять ее (например, действие тиопентала и пропофола усиливается наркотическими анальгетиками, бензодиазепинами, антигистаминными препаратами и др.).

Изменение электролитного баланса могут влиять на эффекты некоторых препаратов, особенно тех, местом приложения которых является нейромышечный синапс (усиление токсичности сердечных гликозидов при гипокалиемии, вызванной диуретиками, продленный нейромышечный блок в условиях гипокалиемии).

Симпатическая нервная система.

Пациенты пожилого возраста в большинстве случаев в дооперационном периоде принимают антигипотензивные и сердечные препараты, что обязательно необходимо учитывать во время проведения анестезии. Поскольку механизм действия этих препаратов связан с функционированием СНС, знания нормальной и патологической ее физиологии могут помочь понять взаимодействие целого ряда препаратов во время анестезии.

Норадреналин является трансмиттером постганглионарных нервных окончаний, где он синтезируется. Все эти процессы зависят от выработки ферментов, которые чувствительны к веществам их нейтрализующих или стимулирующих. Известно, что норадреналин накапливается в пузырьках и реализуется при достижении действия разности потенциалов конечных пластинок.

Восстановление пула норадреналина осуществляется за счет обратного его захвата. Часть норадреналина метаболизируется и весь этот процесс может изменяться под влиянием медикаментов:

- 1. Вытеснение из везикул (гуанитидин, метараминол, амфетамин)*
- 2. Подавление захвата НА (кокаин, триглицериды, антидепрессанты, кетамин)*
- 3. Ингибция катаболических ферментов (МАО ингибиторы)*

4. Ингибция пре- и постсинаптических адренергических рецепторов (альфа- и бета - блокаторы)

Поскольку, функционирование СНС под влиянием многих препаратов изменяется, вот уже много лет идет дискуссия о том, что часть из них должна быть отменена до проведения анестезии, поскольку считается, что пациенты в периоперативном периоде должны контролировать ответы на операционный стресс.

Однако некоторые исследователи считают, что антигипертензивные и сердечно - сосудистые средства должны назначаться вплоть до начала хирургического вмешательства, в противном случае возможны серьезные осложнения ССС в периоперативном периоде. Они считают, что симпатическая блокада редко бывает полной и изменения артериального давления происходят гораздо реже у леченных больных, чем у не леченных. Случаи интраоперационной ишемии миокарда также заметно ниже у пациентов с ИБС, если они до операции получали блокаторы СНС. Более того, нельзя забывать, что при острой отмене антигипертензивной терапии может развиваться «синдромом отмены» со значительной гипертензией. Исключением из этого правила являются ингибиторы АПФ, которые рекомендуют отменять перед хирургическим вмешательством, поскольку опыт показал, что когда пациенты получают терапию ингибиторами АПФ непосредственно до начала анестезии, то они нуждаются в вазопрессорах в периоперативном периоде.

Специфические взаимодействия:

Антигипертензивные препараты влияющие на аккумуляцию и реализацию норадреналина (резерпин и альфа- метилдофа) могут снижать минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков. Ганглиоблокирующие препараты (Арфонад), снижая кровоток в скелетных мышцах и ингибируя псевдохолинэстеразу, уменьшают чувствительность нейромышечной постганглионарной мембраны.

Альфа-адренергические препараты (фентоламин, феноксibenзамин, минипресс) блокируют вазоконстрикторные возможности пациента в ответ на гиповолемию. Блокада альфа- рецепторов сразу же начинает стимулировать бета- эффекты с эндогенной реализацией катехоламинов. Клонидин и альфа 2- агонисты снижают минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков и обладает анальгетическим эффектом при введении в спинномозговой канал. Тяжелая «рикошетная» гипертензия может возникнуть при острой отмене этих препаратов, которые необходимо применять практически до начала операции.

Бета-агонисты могут вызвать нарушение ритма и гипертензию во время анестезии, спровоцировать миокардиальные депрессивные эффекты анестетиков или других кардиодепрессивных препаратов (блокаторов кальциевых каналов). С другой стороны, периоперативное применение бета- антагонистов может помочь предотвратить опасный подъем частоты сердечных сокращений и артериального давления, снижают печеночный клиренс других лекарств, как за счет энзимной ингибции, так и влияя на печеночный кровоток.

Антипаркинсонические препараты (Леводопа) повышают дефицит накопления допамина в базальных ганглиях, ингибиторы моноаминоксидазы типа В могут вызвать угрожающие жизни реакции при сочетании с меперидином.

Вазодилатационные препараты (Изосорбит, Гидролазин, Диазоксид) в достаточной степени провоцируют гипотензивные эффекты анестетиков и пролонгируют мышечную блокаду возможно за счет снижения мышечного кровотока.

Ингибиторы моноаминоксидазы (Паргилин, Фенилзин, Транцилпромин, Изокарбоксазид) в сочетании с симпатическими стимуляторами могут привести к гипертензионному кризу, гиперперексии, усиленному потоотделению и

субарахноидальному кровоизлиянию, опосредованно действие вазопрессоров может вызывать опасную гипертензию. Тяжелая гипертензия, дыхательная недостаточность, кома и смерть описаны во время анестезии, в связи с чем, терапию ингибиторами моноаминоксиды рекомендуется прекратить, по крайней мере, за две недели до предполагаемой операции. Хотя имеются несколько сообщений утверждающих, что анестезия не является опасной у пациентов применяющих ингибиторы моноаминоксидазы. И тем не менее, поскольку потенциальная возможность осложнений реальна, ими нельзя пренебрегать. Рекомендации для анестезии у пациентов принимающих ингибиторы моноаминоксидазы следующие: использование фентанила или его дериватов предпочтительно Мепиридину; лечение гипертензии необходимо проводить прямыми вазодилататорами; лечение гипотензии предпочтительно осуществлять объемом или прямыми вазопрессорами (норадреналин); необходимо избегать применения ингибиторов моноаминоксидазы и конкурентов агонист/антагонистов серотонина.

Диуретики: калий несберегающие диуретики могут быть причиной нарушения ритма во время анестезии, они повышают токсичность сердечных гликозидов и усиливают действие недеполяризующих релаксантов. Петлевые диуретики (этакриловая кислота, фуросемид) пролонгируют недеполяризующий мышечный блок, возможно, за счет прямого эффекта на нейромышечное соединение и повышения ренальной токсичности некоторых антибиотиков.

Блокаторы кальциевых каналов (Верапамил, Дилтиазем, Нифедипин, Норваск) имея фармакологические эффекты схожие с анестетиками, обладают вазодилиатирующим эффектом, миокардиальной депрессией, удлиняют А-V проводимость. Поэтому они могут усиливать кардиоваскулярные депрессорные эффекты анестетиков и бета- антагонистов. Блокаторы кальциевых каналов снижают активность микросомальных энзимов печени и повышают биологическое накопление некоторых препаратов (бензодазепины).

Трициклические антидепрессанты (Амитриптилин, Дисипрамин, Нортриптилен) повышают адренергический тонус, снижают антихолинэргические эффекты и блокируют захват норадреналина и серотонина в пресинаптических окончаниях. При постоянном применении трициклические антидепрессанты не обладают серьезным аритмогенным воздействием, хотя считается, что пациенты могут быть резистентными к нормальным дозам вазопрессоров, тем не менее, считается, что нет необходимости в их отмене перед операцией.

Эффект Кокаина подобен трициклическим антидепрессантам поскольку также ингибирует поглощение норадреналина. Следовательно, пациенты, использующие Кокаин, имеют риск нарушения ритма и у них усилен ответ на вазопрессоры. Помимо этого Кокаин обладает местноанестезирующим действием. При кокаиновой зависимости разумно уменьшить симпатический тон, исключить аритмогенные препараты (галотан, панкуроний) и введение других симпатомиметических средств. Смерть пациентов при передозировке кокаина наступает от аритмогенных нарушений.

Опиоиды снижают минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков и увеличивают действие внутривенных анестетиков через двойной механизм: фармакокинетический и фармакодинамический. Предварительное введение хлорпрокаина в эпидуральное пространство будет снижать длительность и интенсивность анальгезии при последующем эпидуральном введении фентанила или морфина.

Антиаритмические средства могут потенцировать действие мышечных релаксантов, вызывать бради- дисритмии, снижать сердечный выброс и артериальное давление во время анестезии. Необходимо помнить, что период полураспада некоторых из них (кордарон) составляет около 60 дней, поэтому отмена этих препаратов за сутки до операции будет не эффективна.

Антагонисты Н-2 рецепторов снижают клиренс лекарственных веществ метаболизирующихся в печени. Этот механизм двойкий: снижение печеночного

кровотока, понижение энзимной активности. Лечение H₂ блокаторами может увеличивать уровень в крови бензодиазепинов, опиоидов, местных анестетиков, бета антагонистов, теофилина и противосудорожных средств. Одноразовое предоперационное введение H₂ блокаторов не обладает каким либо значительным эффектом взаимодействия с другими препаратами.

Агонисты/антагонисты серотонина назначаются для различных целей, включающие карциноидный синдром, ожирение, мигрень, тошнота и рвота, как антидепрессант и для лечения боли. Серотонин является нейротрансмиттером и нейромодулятором большого числа различных рецепторов и поэтому обладает разнообразными фармакологическими действиями. Препараты, которые активизирующие серотонин являются агонистами (ингибиторы обратного захвата) или антагонисты (ингибиторы высвобождения). Передозировка ингибиторов обратного захвата серотонина или параллельное применение ингибиторов моноаминоксидазы или меперидина может привести к так называемому «серотониновому синдрому» характеризующегося возбуждением, гипертермией, гиперрефлексией и обильным потоотделением. За исключением некоторых наблюдений при комбинации этих препаратов с анестетиками частых побочных эффектов не наблюдалось. Ингибиторы обратного захвата снижают клиренс бензодиазепинов. Рекомендуется пациентам продолжать прием ингибиторов перед операцией для исключения возникновения острого синдрома отмены.

Противорвотные средства, являясь антагонистом допамина, стимулируют экстрапирамидальные симптомы. За счет ингибции плазменной холинэстеразы они пролонгируют действие сукцинилхолина и снижают дозы тиопентала и пропофола необходимые для индукции в анестезию. Вследствие высвобождения эндогенных катехоламинов эти препараты не рекомендуются применять в комбинации с ингибиторами моноаминоксидаз.

Пациенты, применяющие оральные гипогликемические средства, имеют жизнеугрожающий риск развития лактатного ацидоза в периоперативном периоде, усиливающийся при почечной недостаточности и шоке. Раньше были рекомендации по отмене этих препаратов за 48 часов до анестезии, в настоящее время, однако, их прием отменяется за сутки до операции или утром в день операции, с последующим продолжением в послеоперационном периоде при нормализации почечных функций.

Период полураспада этих препаратов у пациентов с нормальной функцией почек менее 6 часов.

Иммуносупрессанты (циклоsporин) потенцируют действие недеполяризующих мышечных релаксантов и пролонгируют барбитуровый наркоз.

Хорошо известны потенцирующие эффекты антибиотиков типа «mycin» на недеполяризующие мышечные релаксанты.

При злоупотреблении алкоголем необходимо помнить, что он является анестетиком, и острая интоксикация будет снижать потребность в анестетиках. Хроническое употребление алкоголя повышает потребности в ингаляционных анестетиках при отсутствии толерантности к тиопенталу. Чувствительность ЦНС к алкоголю у этих больных значительно повышена за исключением респираторных и кардиоваскулярных центров. При курении частота легочных повреждений достаточно высока, значительно снижается кислородная емкость легких вследствие продукции карбонмонооксида, а миокардиальная ишемия, наблюдаемая во время анестезии у курильщиков, развивается вследствие симпатической стимуляции никотиновой смолы.

Неиммунологическое освобождение гистамина.

Многие различные молекулярные структуры применяемых препаратов в периоперативном периоде дегранулируют тучные клетки с высвобождением гистамина дозозависимым неиммунологическим способом. Внутривенное введение морфина, атракуриума, ванкомицина высвобождает гистамин, вызывающий вазодилатацию и покраснение по ходу вены, в которую они вводились. Хотя кардиоваскулярные эффекты

высвобождения гистамина могут быть эффективно нивелированы объемом и катехоламинами, ответы на эту реализацию различны и индивидуальны. Новейшие мышечные релаксанты (такие как рокурониум и цизатракуриум) полностью лишены эффекта высвобождения гистамина. Хотя механизмы неиммунологического высвобождения гистамина плохо изучены, явно одно, что в этих процессах четко представлена дегрануляция многих клеток, но не базофилов. Спектр различных молекулярных структур реализует гистамин посредством клеточной активации, а также активации фосфолипазы в тучных клетках.

Наличие у пациентов аллергического анамнеза необходимо тщательно оценить и исключить применение того класса препаратов, которые уже давали аллергию в анамнезе, их следует заменить на альтернативные. Проблема появляется, когда одновременно вводятся различные типы лекарств, особенно, при сочетании с мышечными релаксантами, когда возникает риск перекрестных реакций в присутствии четвертичных ионов аммония в молекуле. В этой ситуации кожный тест может показать насколько безопасно будет применение препарата.

Серьезной проблемой в периоперативном периоде оказалась сенситизация к латексу, который широко представлен в операционных. Многочисленные исследования показали, что этот тип аллергии связан с латекс- специфическим IgE, который положителен у анестезиологов. Необходимо применить любые варианты по снижению латексной экспозиции, как у работников здравоохранения, так и у пациентов. Однако, поскольку латекс является вездесущим экзогенным антигеном, исключение его бывает порой невозможным, то его воздействие является угрожающим. Помимо выявления латексной анафилаксии, необходимо учитывать, что множество других агентов, включающих в себя антибиотики, медикаменты используемые для индукции в анестезию, мышечные релаксанты, нестероидные противовоспалительные средства, протамин, коллоиды и препараты крови могут быть дополнительными этиологическими агентами, ответственными за развитие анафилаксии у хирургических пациентов.

В литературе по анестезиологии гиперчувствительные реакции рассматриваются как жизнеугрожающие потому, что они встречаются у пациентов с аллергическим анамнезом, наследственными факторами или астмой. Однако, таким пациентам не обязательно назначать антигистаминные и кортикостероидные препараты в качестве предварительного лечения, так как нет точных литературных данных об их эффективности. Существует факт, что проведение профилактических мер может ошибочно внушить врачам чувство безопасности. В дальнейшем, даже, несмотря на применение больших доз кортикостероидов, могут развиваться жизнеугрожающие анафилактические реакции.

У пациентов определенных групп риск возникновения аллергических реакций возрастает в связи с применением специфических лекарств, например, при сахарном диабете использование пролонгированного инсулина или протамина инсулина в 10-30 раз увеличивается риск развития анафилактических реакций на тот протамин, который используется для нейтрализации гепарина. Одним из важных моментов в предотвращении анафилаксии является исключение попадания антигена, что не всегда возможно. В этом случае альтернативой является отмена препарата.

Таким образом, хотя лекарственные взаимодействия и аллергические реакции представляют собой важную причину лекарственной токсичности, они были недостаточно изучены как фармакологами, так и некоторыми клиницистами. Из всего того, что представлено по этому поводу в литературе, важность многих лекарственных взаимодействий и побочных эффектов в значительной мере остается неизвестной. Проблема состоит в том, что действие некоторых препаратов трудно оценить в клинических условиях и взаимодействие можно распознать, когда они вызовут уже нежелательные эффекты. Риск неблагоприятных реакций порой бывает неизбежным. В большинстве случаев ожидаемые неблагоприятные реакции лекарств связаны с их

токсичностью, либо прямо зависят от количества нахождения веществ в организме (при передозировке), либо появляются вследствие небрежного способа применения. Побочные эффекты в большинстве случаев и являются неблагоприятными реакциями, нежелательными и довольно часто неизбежными, к сожалению, которые могут проявляться в обычно используемых дозировках.

Если врач обладает определенными знаниями фармакологии, понимает механизм действия и элиминации используемых им препаратов, большинства нежелательных лекарственных взаимодействий, аллергических реакций можно избежать. Анестезиолог должен быть особенно внимателен при осуществлении анестезиологического пособия пациента, получавшего препараты с высокой степенью риска возникновения нежелательного взаимодействия, аллергических и неблагоприятных реакций лекарств.

Периоперативное применение лекарственных средств

Общие положения

Предоперационное голодание: во время наркоза риск аспирации желудочного содержимого повышен и в случае плановой операции как правило применяется режим голодания с полуночи перед операцией. В то время, как по вопросу приема пищи разногласий как правило нет, по последним данным нет необходимости в ограничении приема жидкостей до 2 часов перед операцией. Было показано, что у больных после приема жидкостей (вода, чай, сок без мякоти) за 2 часа до операции объем желудочного содержимого не превышал таковой у больных, которые не принимали ничего в течение 9 часов. Поэтому считается, что разумно разрешать прием по крайней мере небольших количеств воды до 2 часов перед операцией.

Взаимодействие лекарственных препаратов с препаратами, применяемыми во время анестезии: существует значительное количество потенциально серьезных взаимодействий между вышеуказанными группами препаратов. Однако следует прекращать прием только относительно небольшого количества из них. Полный лист таких взаимодействий опубликован в *European Journal of Anaesthesiology*, 1998,15,172 - 189. В контексте данной работы необходимо упомянуть только наиболее важные: энфлюран может вызывать судороги у больных, принимающих трициклические антидепрессанты, петидин и другие опиаты могут приводить к фатальным реакциям у больных, принимающих МАО; антихолинэстеразные препараты (неостигмин при миастении) удлиняют эффект деполяризующих мышечных релаксантов (сукцинилхолин, дитилин); серотонинэргические препараты (петидин) способны вызывать серотониновый синдром у больных, принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (современные антидепрессанты группы прозака). Для снижения вероятности таких взаимодействий следует обращать внимание на детальный фармакологический анамнез.

Стресс-реакция на операцию: операционный стресс сопровождается высвобождением катехолических гормонов (кортизол), катехоламинов и цитокинов.

Степень такого ответа зависит от степени хирургической травмы. Рекомендуют обращать особое внимание на больных с надпочечниковой недостаточностью и сахарным диабетом.

Кровотечения и тромбоэмболические нарушения: повышенный риск кровоточивости наблюдается у больных, принимающих антикоагулянты и препараты, угнетающие функции тромбоцитов (аспирин и другие противовоспалительные средства). Более серьезный риск представляют собой венозные тромбозы, которые развиваются в результате вынужденного постельного режима, повышения свертываемости крови после операции; наиболее вероятно развитие таких осложнений у больных, принимающих оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию (менопауза).

Продолжать медикаментозную терапию или прекратить ее?

В связи с вышеупомянутыми взаимодействиями между периоперативной медикаментозной терапией, препаратами для наркоза и самой операцией необходимо принять решение - какие лекарства можно принимать в периоперационном периоде, а прием каких должен быть прекращен. Во время предоперационного осмотра может возникнуть необходимость в изменении рутинного медикаментозного режима задолго до операции. Принятие подобных решений особенно сложно в случае экстренной операции, поэтому важно предвидеть последствия, например, прекращения приема обычно принимаемых препаратов.

Препараты, прием которых рекомендуется продолжать:

Некоторые препараты желательно продолжать принимать до и после операции для предотвращения обострения состояния, для лечения которого они применялись или во избежание развития синдрома отмены. Продолжение приема может означать введение препарата самыми различными путями или переключение на другой препарат со сходными свойствами. Выбор альтернативных препаратов должен производиться с осторожностью, так как даже небольшие изменения могут сопровождаться серьезными нарушениями в биодоступности препарата,

Таблица 1. Препараты, прием которых необходимо продолжать.

Группа препаратов	Альтернативная терапия	Замечания
Антиэпилептические	Применение внутривенных или ректальных препаратов. Жидкости можно вводить через назогастральный зонд	Биодоступность препаратов различна, при переключении на другой препарат проверьте дозы. Желателен контроль уровня в крови. При использовании внутривенного фенитоина необходим кардиомониторинг.
Препараты для лечения гипертензии, стенокардии и аритмий	Используйте в/венное введение при отсутствии орального приема. Возможен переход на другой препарат	Мониторинг АД. Внутривенные препараты обладают различной биодоступностью – проверьте дозировки
Препараты для лечения болезни Паркинсона	Оральные препараты перед операцией, затем переход на жидкие формы или растворимые таблетки, возможно через назо-гастральный зонд	Существует небольшой риск развития аритмий и гипотензии у больных, принимающих леводопа/ингибиторы допаминкарбоксилазы. Некоторые антиэметики могут повысить уровень леводопы или ухудшить течение болезни
Антипсихотики и анксиолитики	Некоторые препараты доступны в виде инъекций, сиропов или свечей	Нет необходимости в замене при использовании депо-препаратов. Антипсихотики могут снизить потребности в анестетиках и потенцировать аритмии

Кортикостероиды	Необходим режим заместительной терапии (обычно в/в гидрокортизон) во избежание развития адреналовой недостаточности	
Препараты для лечения астмы	Обычные препараты даются перед операцией, затем терапия продолжается в виде ингаляций	Необходимо добиться наилучшего по возможности состояния больного перед операцией
Иммунодепрессанты	Для больных с пересаженными органами кортикостероиды, азатиоприн, циклоспорины имеются в виде инъекций	Необходима консультация специалиста по пересадке органов. Азатиоприн в инъекциях используется редко – раздражает стенку вены при введении. Циклоспорины не используются у больных с аллергией к касторовому маслу
Селективные ингибиторы захвата серотонина	Некоторые препараты имеются в виде сиропа	Помните о возможности серотонинового синдрома и избегайте серотонинэргических препаратов – петидин и пентазоцин

Препараты, прием которых необходимо прекратить: есть небольшое количество препаратов, прием которых в идеале следует прекратить в периоперационном периоде: Диуретики : прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон) следует прекратить, так как снижение перфузии почек в послеоперационном периоде может привести к развитию гиперкалиемии. Тиазидные и другие диуретики не включены в эту группу и их прием можно продолжать (необходима предоперационная коррекция возможной гипокалиемии).

Антикоагулянты : прием варфарина обычно прекращают за несколько дней до операции по очевидным причинам. В качестве заменителя используют гепарин в предоперационном и раннем послеоперационном периоде до тех пор, пока не возобновляют оральный прием варфарина.

Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты : аспирин может увеличивать кровопотерю в результате нарушения функции тромбоцитов, поэтому рекомендуют приостановить прием его за 7 дней до плановой операции для нормализации тромбоцитарной функции. Вышеуказанное относится к больным с нестабильной стенокардией. Прием других нестероидных противовоспалительных средств необходимо приостановить за 1 день до операции для короткодействующих препаратов, и за 3 дня - для препаратов длительного действия.

Оральные контрацептивы и заместительная терапия женскими половыми гормонами: их прием обычно прекращают за несколько недель до операции для снижения риска послеоперационного веноз тромбоза.

Литий : рекомендуется прекратить прием лития за 24 часа до операции. При условии нормального водно-электролитного баланса прием лития можно и нужно возобновить в ближайшем послеоперационном периоде.

Ингибиторы МАО : их прием прекращают за две недели до операции. При необходимости эта группа препаратов может быть замещена обратимыми ингибиторами МАО (моклобемид). Если такой возможности нет, то прием ингибиторов МАО продолжают, но тогда не применяют препараты, с которыми возникают нежелательные взаимодействия - петидин, пентазоцин.

Применение стероидов в периоперационном периоде

Влияние операции: операционная травма вызывает увеличение концентрации в плазме адренокортикотропного гормона и кортизола. После небольшой операции (грыжесечение) увеличение секреции кортизола минимально. В случае серьезной операции (например, гемиколэктомия) секреция кортизола может увеличиваться с 30 мг/день до 75 - 150 мг/день. Однако у больных, регулярно принимающих стероиды по тем или иным причинам гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН) может серьезно изменить свою активность под влиянием экзогенных стероидов, а соответственно изменится и естественный ответ на травму. Это означает, что подобные больные подвержены риску гипoadреналового криза, сопровождающегося сердечно-сосудистым коллапсом и шоком. Аналогичным образом нарушен нормальный стрессовый ответ и у больных, принимающих стероиды вследствие надпочечниковой недостаточности (болезнь Адисона).

Когда необходимо назначать стероиды?

Общепринято, что у больных с повышенным риском депрессии надпочечников, а также у больных с уже известной гипofункцией их, дополнительные количества стероидов должны назначаться в пред- и послеоперационном периоде. Однако далеко не у всех больных, получающих стероиды, наблюдается подавление функции надпочечников; это зависит от дозы стероидов и длительности приема. Не было найдено никаких признаков подавления функции надпочечников при приеме 5 мг и менее преднизолона в день. На практике считается, что дополнительное назначение стероидов в периоперативном периоде необходимо только тогда, когда доза принимаемого до операции преднизолона превышает 10 мг в день (в последнее время эту дозу снизили до 7,5 мг). Не следует забывать, что подавление функции надпочечников может возникать при применении высоких доз стероидов в виде ингаляторов, например, беклометазон 1, 5 мг в день.

Депрессия функции надпочечников может развиваться всего через неделю от начала приема стероидов. Основываясь на более ранних исследованиях эксперты полагают, что у больного, прекратившего прием стероидов меньше чем за 3 месяца до операции, все же может оставаться некоторая степень адренокортикальной недостаточности. Такие больные нуждаются в заместительной терапии в зависимости от тяжести операционного стресса. Режимы заместительной терапии:

В свое время были предложены самые разнообразные режимы заместительной терапии. Наиболее ранняя (50-е годы) заключалась в введении примерно 4-кратно увеличенной обычной дозы. Однако существуют опасения, что такие высокие дозы не нужны и могут даже приводить к нежелательным осложнениям, задерживая заживление ран, увеличивая длительность лечения, увеличивая число послеоперационных осложнений.

Более современный режим заместительной стероидной терапии принимает во внимание дозу и длительность стероидной терапии, характер оперативного вмешательства - соответственно, размер операционного стресса. В настоящее время существует 2 таких режима:

1. Пациенты, подвергающиеся большим или средних размеров оперативным вмешательствам получают обычную оральную дозу преднизолона утром перед операцией. Затем внутривенно они получают 25 мг гидрокортизона на вводимом наркозе с последующей инфузией 100 мг гидрокортизона в течение 24 часов. Инфузию прекращают

через 24 часа в случае операции средней травматичности (например, абдоминальная гистерэктомия) или продолжают до 72 часов (кардиохирургия). После этого переходят к обычному для больного режиму стероидной терапии. В случае операции небольшой травматичности (грыжесечение) больной утром перед операцией принимает орально обычную дозу стероидов либо получает 25 мг гидрокортихона при вводимом наркозе.

2. При этом режиме используется болюсное введение стероидов в отличие от длительной инфузии. При травматичных вмешательствах больные, принимающие высокие (до 40 мг в день) дозы преднизолона перед операцией орально получают 40 мг преднизолона, а затем 50 мг гидрокортизона вводится внутривенно каждые 8 часов послеоперации в течение 24 - 72 часов.

В случаях травматичной операции у больного, принимающего до 5 мг преднизолона в день, ему в премедикацию орально назначают 5 мг преднизолона, а затем внутривенно вводят 25 мг гидрокортизона во время операции и с 8-часовым интервалом в послеоперационном периоде в течение до 48 часов после нее.

Исследований, посвященных сравнительной оценке обеих методик в настоящее время нет. Чисто теоретически более предпочтительной кажется инфузионная методика, так как она позволяет избежать резких колебаний уровня стероидов в плазме, что наблюдается при болюсном введении.

Сахарный диабет и хирургия

Потенциальные проблемы у больных диабетом:

Стресс-ответ на операцию вызывает высвобождение гормонов, повышающих уровень сахара в крови. У больных диабетом 1 типа (инсулинзависимый) это может привести к серьезной гипергликемии, кетоацидозу, повышению катаболизма протеинов, водно-электролитным нарушениям. У больных диабетом 2 типа (неинсулинзависимый) эти изменения выражены меньше, но тем не менее в отсутствие адекватной терапии и у этих больных может возникать значительная гипергликемия и катаболизм белка.

При постоянно повышенном уровне сахара нарушается заживления операционной раны и повышается риск раненой инфекции. С другой стороны гипогликемия вследствие режима натошак или неправильной дозировки инсулина также представляет реальную опасность во время операции. Так как наркоз маскирует признаки гипогликемии, то рекомендуют регулярно определять уровень гликемии во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде.

Предоперационное обследование:

Следует обращать внимание на режим медикаментозной терапии, степень контроля гликемии, осложнения диабета и сопутствующие заболевания (ИБС, гипертензия, нефропатия, нейропатии), а также выяснить вопрос о течении предыдущих операций. Важно достичь адекватного контроля диабета в предоперационном периоде, основываясь на измерении уровня гликозилированного гемоглобина в крови. Обычно нет необходимости в ранней госпитализации больного для плановой операции при условии удовлетворительного контроля диабета и отсутствии водно-электролитных нарушений.

Также не рекомендуют отменять операцию на основании единичного обнаружения высокого уровня сахара в крови, если предыдущий контроль диабета был удовлетворительным. В случаях экстренной операции зачастую нет времени для полной оптимизации состояния больного, однако контроль уровня глюкозы может быть быстро достигнут при помощи инфузии глюкозо-инсулиновой смеси (см. ниже). По возможности операции больных диабетом, особенно 1 типа, должны проводиться в первую очередь.

Это позволяет сократить время предоперационного голодания, а также при возникновении проблем в послеоперационном периоде имеется время для их решения с присутствием наиболее опытного персонала в клинике.

Предоперационная медикаментозная терапия диабета 1 типа

Если больной получает инсулин короткого и средней длительности действия 2 раза в день, то такой режим продолжают вплоть до утра операции. Если же больной получает эти же типы инсулина, но 3 раза в день с введением инсулина средней длительности вечером, некоторые авторы предлагают эту вечернюю дозу не вводить. С другой стороны существует распространенное мнение, что это увеличивает риск гипергликемии и кетоацидоза. В любом случае, длительнодействующие препараты инсулина перед операцией заменяют на средне- и короткодействующие.

Диабет 2 типа:

Если диабет этого типа контролируется только при помощи диеты, то никаких специфических приготовлений к операции не требуется. Больные, принимающие длительнодействующие препараты сульфанилмочевины (глибенкламид) должны перейти на более короткодействующие препараты этой же группы (глипизид, гликазид, толбутамид) за 3 дня до операции во избежание послеоперационной гипогликемии. Прием метформина, который может вызвать лактат-ацидоз при нарушении функции почек, чаще всего прекращают за 48 - 72 часов до операции. Если больному предстоит небольшая операция, которая вряд ли скажется на функции почек, продолжение приема метформина скорее всего безопасно, однако как правило его отменяют. Для всех оральных гипогликемических препаратов - утренняя доза перед операцией отменяется. Если при предоперационном обследовании выявляется, что контроль диабета у таких больных при помощи оральных препаратов недостаточен, то переключаются на подкожное введение и ведение таких больных основывается на режиме для больных с инсулинзависимым диабетом.

Использование инсулина во время операции

Диабет 1 типа : во время операции предпочтительнее вводить инсулин внутривенно, а не подкожно. Используются 2 альтернативных подхода. При первом режиме производится раздельное внутривенное переливание инсулина, глюкозы и хлористого калия. Другая методика предполагает смешивание всех трех компонентов. Каждая из методик имеет свои преимущества и недостатки. Раздельная инфузия позволяет большую гибкость в контроле уровня глюкозы. Однако если блокируется одна из инфузионных линий, то продолжающаяся инфузия двух остальных компонентов представляет собой реальную угрозу развития гипо- или гипергликемии. Кроме того, при перевозке больного из операционной в послеоперационный блок риск ошибки установки скорости инфузии по 3 параметрам выше, чем по одному.

Широко распространена методика внутривенной инфузии инсулина по так называемой скользящей шкале. Суть ее заключается в том, что инфузионное устройство (как правило это специальные шприцы-инфузора для инсулина емкостью 5 мл) используются для вариабельной инфузии инсулина в зависимости от уровня гликемии. Параллельно производится внутривенное же вливание 5% глюкозы. Методика достаточно проста и удобна. Существует несколько вариантов такой скользящей шкалы, ниже приводится наиболее распространенный вариант:

Скользящая шкала инфузии инсулина:

Гликемия	Скорость инфузии
<4 ммол/л	0.5 ед/час
4 - 15 ммол/л	2 ед/час
15 - 20 ммол/л	4 ед/час
>20 ммол/л	индивидуально

Другой вариант при отсутствии специального оборудования - так называемый режим Альберти, суть которого заключается в применении инфузии инсулина и 5% раствора глюкозы со скоростью 100 мл/час. Раствор для инфузии в классическом

вариантесостоит из 1 литра 5% глюкозы, 16 единиц инсулина и 10 ммоль/л хлорида калия. Скорость инфузии поддерживается постоянной, количество инсулина меняется в зависимости от гликемии. Ниже будет обсуждаться именно этот режим в его более современной модификации.

Режим Альберти более гибок, при его использовании риск развития осложнений меньше. Однако для изменения дозировки необходимо менять весь раствор. Хотя исследований на эту тему мало, небольшое по числу больных исследование, проведенное в Новой Зеландии, показало, что применение отдельной инфузии дает более стабильный контроль гликемии в периоперативном периоде. Диабет 2 типа: больные этой формой диабета должны быть переведены на внутривенное введение инсулина в случае средних или крупных операций даже если оральные препараты осуществляют хороший контроль гликемии. Там, где контроль осуществляется с помощью только диеты, также возможна необходимость перехода на внутривенный инсулин если уровень контроля недостаточен. Такие больные с уровнем глюкозы менее 11 ммоль/л натощак обычно не нуждаются в каких-либо специальных мерах кроме регулярного измерения уровня глюкозы.

Потребности в инсулине, глюкозе и хлориде калия
У больных диабетом 1 и 2 типов оптимальный метаболический контроль включает в себя достаточное количество инсулина для предотвращения гипергликемии, липолиза и протеолиза, а также достаточное количество глюкозы во избежание гипогликемии. Глюкоза обычно используется в виде 5% раствора, скорость инфузии - 100 мг в час. При использовании 5% глюкозы инсулин вводится в дозе 1,5-2,0 единиц в час (0,3 - 0,4 ед. на грамм глюкозы). Однако у больных с ожирением, инфекционными процессами, нарушением функции печени или при длительном приеме стероидов возможно развитие резистентности к инсулину и потребность в нем может быть выше (0,4 - 0,8 ед. на грамм вводимой глюкозы). Потребность в инсулине может быть еще выше при кардиохирургии с использованием АИК (до 1,2 ед.)

Во избежание гипокалиемии на каждый литр преливаемого раствора добавляют 10 - 20 ммоль хлорида калия. При повышении скорости инфузии инсулина выше 0,4 ед/кг/час необходима дополнительная доза калия. Обычно измерение уровня калия в плазме производится каждые 4- 6 часов.

Периоперативный мониторинг уровня глюкозы
Четкого соглашения о том, как часто необходимо измерять уровень глюкозы в настоящее время нет, хотя существует общее правило - чем хуже контроль гликемии, тем чаще следует проводить измерения. Обычный рекомендуемый уровень - 5-10 ммоль/л. При этом существует мнение, что не следует добиваться очень жесткого контроля гликемии, уровень ниже 10 ммоль считается вполне приемлемым. Обычного веса больной с хорошо контролируемым диабетом 1 типа перед плановой операцией нуждается в почасовом определении уровня гликемии. В то же время у подобного больного во время гипотермической фазы АИК определение уровня глюкозы проводят каждые 30 минут.

Переход к обычному режиму поддерживающей терапии

Для больных диабетом 1 и 2 типа, получавших инсулин, переход на обычный режим терапии должен осуществляться с осторожностью. Первый легкий завтрак после операции обычно проводится еще на фоне инфузии глюкозы с инсулином для проверки переносимости еды. Больные обычно получающие инсулин подкожно, получают его обычную дозу за 30 минут до обеда. Инфузия инсулина с глюкозой продолжается еще час (или до завершения обеда). Больным, получающим инсулин 2 раза в день, обычную дозу вводят перед ужином. Если после перехода на обычный режим введения инсулина контроль гликемии не восстанавливается, больного снова переводят на внутривенный режим с обязательной консультацией эндокринолога.

Больные диабетом 2 типа, получавшие оральные препараты, но во время операции, переведенные на внутривенное введение инсулина, могут нуждаться в дополнительном

введении инсулина подкожно до того, как контроль гликемии будет достигнут при помощи обычного режима. После же небольших операций прием оральных препаратов начинается вместе с приемом пищи.

Гормональные контрацептивы и заместительная терапия женскими половыми гормонами

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы или заместительную гормональную терапию имеют повышенный риск венозного тромбоза с последующей тромбоэмболией. Операция сама по себе является фактором риска с точки зрения ТЭ, частота которой варьирует в зависимости от вида операции. Оперативное вмешательство приводит к повреждению сосудистой стенки, больной довольно длительное время остается в вынужденном положении после операции, повышаются свертываемость крови в результате травмы - таковы факторы риска для развития флеботромбоза. Дополнительно называют такие факторы, как пожилой возраст, ожирение, беременность, варикозные вены, опухоли, введение экзогенных эстрогенов.

Послеоперационный венозный тромбоз наиболее вероятен в случае крупных операций. В отсутствие тромбопрофилактики частота венозного тромбоза при общехирургических вмешательствах составляет 25 - 33%, достигая 45 - 70% при эндопротезировании тазобедренного сустава. При этом частоты эмболии легочной артерии составляет 0,1 - 0,8% при плановой общехирургической операции, 1 - 3% при плановом эндопротезировании тазобедренного сустава, 4 - 7% при экстренном протезировании. Гормональная контрацепция и операция:

Оральные контрацептивы : частота спонтанного флеботромбоза у здоровых, небеременных женщин не принимающих оральные контрацептивы, составляет 5 на 100 000 в год. Риск повышен у тех, кто принимает комбинированные оральные контрацептивы, особенно препараты 3 поколения, содержащих прогестогены дезогестрел и гестодин. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют оценить частоту венозного тромбоза для препаратов 2 поколения (содержащих левоноргестрел) 15 на 100 000 в год, для 3 поколения - 25 на 100 000.

Риск венозного тромбоза особенно повышен у женщин с наследственной мутацией фактора V Лейден (наиболее распространенная форма тромбофилии). В этом случае риск повышен до 285 на 100 000.

Изменение факторов свертывания:

Механизмы, при помощи которых оральные контрацептивы увеличивают риск венозного тромбоза не совсем ясны. У женщин, принимающих такие препараты, отмечается повышение активности прокоагулянтов : факторов 7,10 и фибриногена, что сочетается со снижением активности антитромбина. Активность указанных факторов возвращается к норме через 8 недель после прекращения приема.

Исследования показывают, что сама операция представляет собой дополнительный фактор риска для развития венозного тромбоза. По некоторым данным частота этого осложнения была в 2 раза выше у женщин, принимающих оральные контрацептивы по сравнению с контрольной группой при абдоминальных операциях. Имеющиеся к настоящему времени данные позволяют утверждать, что контрацептивы, содержащие только прогестерон (этинодиол ацетат, норэтистерон, левоноргестрел, гидроксипрогестерон ацетат, норгестрел) не повышают риск венозного тромбоза.

Периоперативное ведение

Опубликованные к настоящему времени рекомендации о прекращении или продолжении приема оральных контрацептивов перед операцией противоречат друг другу. Общая рекомендация производителей этих препаратов предлагать прекратить их прием по крайней мере за 4 – 6 недель до операции или до предполагаемой длительной иммобилизации. Кроме того, рекомендуется начать прием этих препаратов только через 2 недели после восстановления нормальной двигательной активности после операции. Эти

рекомендации не касаются небольших операций (например, лапароскопическая стерилизация).

С другой стороны группа специалистов, изучавших вопрос, пришла к выводу, что у женщин с повышенным риском вено тромбоза, должна применяться тромбопрофилактика на индивидуальном уровне. Другими словами, риск вено тромбоза и продолжение приема препаратов должны быть взвешены против риска нежелательной беременности. Так каковы же суммарные рекомендации в этом случае? Женщины, принимающие препараты, основанные на прогестогене, могут не прерывать их прием и продолжать его в послеоперационном периоде. В случае комбинированных оральных контрацептивов следует оценить риск вено тромбоза в случае продолжения приема, риск нежелательной беременности и пожелания самой женщины.

Общая рекомендация в случае большой плановой операции - прием комбинированных контрацептивов должен быть прекращен и должна быть начата тромбопрофилактика (низкомолекулярный гепарин, эластичные чулки и так далее). Альтернативно рекомендуется переключиться на препараты, содержащие только прогестоген за 4 недели до операции. Какой бы подход ни был избран, его необходимо обсудить с пациенткой.

Гормонозаместительная терапия

При приеме заместительной терапии (менопауза, гистероофорэктомия) риск вено тромбоза повышается в 2 - 4 раза.

Ситуация здесь аналогична вышеописанной. Производители препарата рекомендуют прекратить его прием за 4 недели до плановой операции (особенно ортопедической или интраабдоминальной), несмотря на то, что возможно возвращение симптомов менопаузы.

Группа специалистов, изучавших вопрос, считает что рутинное прекращение приема гормонозаместительной терапии не имеет под собой достаточной основы. По их мнению, женщины, принимающие эту терапию в силу возраста уже имеют целый ряд факторов, повышающих риск вено тромбоза, что обуславливает необходимость применения тромбопрофилактики. На основании этих 2 точек зрения современные рекомендации - в случае большой операции прием заместительной терапии рекомендуется продолжать, сочетая его с тромбопрофилактикой. В случае небольших операций необходимость в тромбопрофилактике отпадает.

Препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему

Для больных, принимающих препараты этой группы, очень важно детальное предоперационное обследование. Кроме подробного фармакологического анамнеза необходима информация о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы, детали предыдущих операций, включая информацию об аномальной кровоточивости, органических нарушениях. В программу предоперационного обследования включают сердечно-сосудистые факторы риска (диабет, повышенный уровень холестерина, ожирение и так далее). Полученная информация позволяет количественно оценить степень риска для таких больных.

У больных с пейсмекерами как правило не возникает серьезных проблем, но некоторые типы пейсмекеров чувствительны к электромагнитным помехам, возникающим при использовании диатермии.

При поражениях клапанного аппарата необходимо тщательное предоперационное обследование; при необходимости должна применяться антибиотикопрофилактика эндокардита.

В предоперационном периоде необходимо принять решение о том, какие лекарства следует продолжать принимать, а прием каких прекратить. В идеале, состояние сердечно-сосудистой системы должно быть оптимизировано насколько это возможно перед операцией. Однако основанием для отмены операции может служить только тот факт, что

активное лечение сопутствующего (в данном случае - сердечного) заболевания позволит улучшить прогноз оперативного лечения.

Варфарин : у больных, принимающих варфарин, при внезапном прекращении его приема повышается риск тромбоза. С другой стороны при продолжении приема повышена угроза послеоперационного кровотечения. Существует небольшое количество работ, указывающих, что прием варфарина можно безопасно продолжать в случае предстоящей небольшой операции (на коже, экстракции зубов, некоторые операции в офтальмологии). Британский комитет стандартов в гематологии рекомендует проводить вышеуказанные небольшие оперативные вмешательства при условии, что INR (эквивалент протромбинового индекса) не превышает 2,5. Однако в большинстве случаев прием варфарина прекращают примерно за 4 дня до операции с тем, чтобы INR снизился до 1,5 и ниже. Для замещения варфарина рутинно используется внутривенная инфузия гепарина, продолжающаяся до 6 часов до начала операции; скорость поддерживается на основании данных АРРТ (активированное частичное протромбиновое время) в пределах 1,5 - 2,5. Если после операции требуется полная антикоагуляция, то инфузию гепарина начинают через 12 часов после ее (операции) окончания с проверкой АРРТ каждые 4 - 6 часов. Прием варфарина начинают тогда, когда больной может принимать оральные препараты. Альтернативой внутривенному введению гепарина служит подкожное введение низкомолекулярного гепарина. Однако следует иметь в виду, что длительность действия такого гепарина выше обычной.

Венотромбоз: после первого эпизода венотромбоза или эмболии легочной артерии обычно назначают варфарин на 3 – 6 месяцев. Прекращение приема препарата может вызывать ретромбоз. Поэтому где это возможно, желательно отложить операцию для того, чтобы завершить курс варфарина. По крайней мере длительность приема должна составить не меньше месяца. Если операцию отложить нельзя, используют вышеуказанную схему с гепарином в зависимости от сроков предполагаемой операции. Если операция предстоит в течение месяца после венотромбоза, то желательно использовать внутривенное введение гепарина как до, так и после операции. При операции на 2-й или 3- месяц гепарин можно вводить только в послеоперационном периоде.

Больные, принимавшие варфарин не менее 3 месяцев, обычно не нуждаются в предоперационном введении гепарина, но должны получать его в послеоперационном периоде до тех пор, пока не начнется прием и действие варфарина.

Артериальный тромбоз: рекомендуется избегать плановых операций в первый месяц после тромбоза; если же это невозможно, следует использовать гепарин, как описано выше. Послеоперационное введение гепарина применяют только если риск кровотечения низок.

У больных с фибрилляцией предсердий, не имевших недавних эпизодов эмболии, риск тромбоза считается не таким высоким, чтобы использовать внутривенное введение гепарина как до, так и после операции. Рекомендуется использовать подкожное введение низкомолекулярного гепарина в послеоперационном периоде.

Механические протезы клапанов сердца : такие больные обычно регулярно принимают антикоагулянты, без которых частота ТЭ составляет 9 из 100 случаев в течение года.

Рекомендации в этом случае варьируют, но в общем сводятся к совету прекратить варфарин за 4 дня до операции и начать введение низкомолекулярного гепарина. В послеоперационном периоде гепарин применяется только у больных с протезированием митрального клапана (высокий риск ТЭ).

Экстренная операция: когда нет времени ждать прекращения эффекта варфарина в операционную бригаду рекомендуют включать гематолога. Применяется переливание свежзамороженной плазмы (10 - 15 мл/кг) и внутривенное введение витамина К (1 - 2 мг) чтобы снизить INR до 1,5. Однако после введения витамина К возможны в последующем проблемы с достижением антикоагуляционного эффекта.

Аспирин : низкие дозы аспирина (75 - 150 мг/день) в настоящее время широко применяются как основное средство профилактики у больных с атеросклеротическим поражением сосудов. Данных о том, прекращать или продолжать прием аспирина нет. Если принято решение прекратить прием, то делать это нужно за 7 - 9 дней до операции - время, необходимое для восстановления функции тромбоцитов.

На основании имеющихся к настоящему времени данных рекомендуют прекратить прием аспирина больным, которым предстоит резекция простаты. У больных с АКШ продолжение приема аспирина увеличивает риск кровотечения, но улучшает проходимость шунта.

Перед небольшими операционными вмешательствами (на коже, в офтальмологии) необходимости в прекращении приема аспирина нет. Общая рекомендация - прием аспирина следует прекратить в случаях, когда последствия кровотечения очень серьезны (операции на сетчатке глаза, нейрохирургия). Эти рассуждения должны быть взвешены с точки зрения возможных осложнений при прекращении приема, особенно у больных с нестабильной ИБС.

Другие сердечно-сосудистые препараты : общее правило - препараты для лечения гипертензии, ИБС, аритмий должны продолжаться в периоперативном периоде. Это позволяет предотвратить развитие периоперационных сердечно-сосудистых осложнений и избежать развития синдрома отмены.

Бета-блокаторы : у больных гипертонической болезнью анестезия и операция могут вызвать тахикардию и повышение артериального давления. Бета-блокаторы помогают по меньшей мере сгладить эти эффекты. В ряде исследований было доказано, что периоперативный прием, например, атенолола, существенно снижал летальность в послеоперационном периоде.

Диуретики : рекомендуют прекращение приема калийсберегающих диуретиков из соображений, что операционный стресс снижает перфузию почек с последующей послеоперационной гиперкалиемией. Прием тиазидных диуретиков и препаратов группы фуросемида можно продолжать, имея ввиду что они могут вызвать гипокалиемию, которая должна быть диагностирована и скорректирована перед операцией.

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента : четких доказательств в ту или иную сторону нет. Возможно, что у больных, принимающих эти препараты, может развиваться большая гипотензия при вводимом наркозе, чем обычно. Некоторые кардиоанестезиологи считают, что АСЕ-ингибиторы повышают риск гипотензии и в ближайшем послеоперационном периоде, но это мнение активно оспаривается. Поэтому рекомендуется продолжать прием этих препаратов, но с осторожностью.

Антиаритмические препараты : прием препаратов этой группы в периоперативном периоде рекомендуют продолжать. Некоторые из препаратов (дезоптрамид, прокаинамид, хинидин) могут продлевать действие недеполяризующих мышечных релаксантов, хотя некоторое снижение дозы последних обычно решает проблему. При применении амиодарона были описаны такие осложнения, как периоперативная брадикардия, глубокая вазодилатация, резкое снижение сердечного выброса, иногда – с летальным исходом.

Однако прекращать его прием не рекомендуют, так как прием необходимо прекращать за несколько месяцев перед операцией, а это существенно повышает риск возвращения аритмии.

Прием дигоксина в периоперационном периоде рекомендуется продолжать, при необходимости переходя на его внутривенное введение. У таких больных желательно определять уровень дигоксина в крови, а также мониторировать уровень калия в течение всего пребывания в госпитале.

Региональная анестезия : региональные блоки (включая эпидуральный и спинальный) у больных, принимающих варфарин или аспирин, увеличивают риск развития эпидуральной гематомы. Риск наиболее высок во время введения и удаления катетера.

Потенциально опасные типы лекарственного взаимодействия при применении психотропных средств

Из разных типов лекарственного взаимодействия психотропных препаратов немногие из них потенциально опасны. Большинство из них являются фармакодинамическими, т. е. возникают вследствие дополнительного или антагонистического действия на рецепторы либо вследствие разных механизмов действия в одной и той же ткани. Большинство типов фармакокинетического взаимодействия обусловлены влиянием на метаболизм или на почечную экскрецию. Главные ферменты, участвующие в метаболизме, относятся к системе цитохрома Р450 (СУР). Генетическая изменчивость системы СУР позволяет выделить группы людей, у которых в процессе обмена веществ лекарственные препараты преобразуются “медленно”, “быстро” и “сверхбыстро”. Опасные взаимодействия чаще возникают вследствие ингибирования ферментов, но вероятность взаимодействия зависит от первоначального уровня активности ферментов и наличия альтернативных метаболических путей для выведения лекарственных препаратов. В настоящее время вызывает интерес взаимодействие с участием уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы и Р-гликопротеиновой системы клеточного переноса, однако их значимость еще предстоит определить. Наиболее опасные взаимодействия с психотропными препаратами вызывают глубокую седацию, интоксикацию центральной нервной системы, существенные изменения кровяного давления, желудочковые аритмии, повышают риск опасных побочных эффектов или обуславливают слабый терапевтический эффект одного из взаимодействующих лекарственных препаратов.

Потенциально опасное взаимодействие чаще возникает с лекарственными препаратами, которые имеют узкий терапевтический индекс и у пациентов с нарушенной печеночной или почечной функций.

Особенно большое значение имеет взаимодействие при одновременном приеме нескольких препаратов, у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами, и в странах, в которых широко распространено самолечение и неконтролируемый или неэтичный с профессиональной точки зрения отпуск лекарственных препаратов.

Серьезные клинические последствия лекарственного взаимодействия

Воздействие на центральную нервную систему:

1. Глубокая гиперседация

Выраженная седация, обусловленная аддитивным действием (суммация) лекарственных препаратов с седативными свойствами, — особая проблема в лечении лиц пожилого возраста и дряхлых людей, поскольку возможны падения и травмы (особенно перелом шейки бедра). У пациентов с чрезмерной сонливостью также повышается риск венозной тромбоэмболии и, если жизнь больного ограничивается постелью, застойной пневмонией. У лиц, управляющих транспортными средствами, чрезмерная седация, вызванная лекарственным взаимодействием, соответственно обуславливает повышенный риск дорожно-транспортных происшествий. Именно пациент несет ответственность за

управление транспортным средством, если из-за лекарственных препаратов он не способен делать это безопасно, независимо от того, назначены они врачом или нет. Управление транспортным средством, когда реакция нарушена лекарственными препаратами, может привести к судебному преследованию.

Глубокая и пролонгированная седация может быть вызвана ингибированием фермента CYP3A4, который участвует в метаболизме анксиолитических и седативных средств. Это происходит тогда, когда ингибирующие протеазу антивирусные соединения ампренавир, индинавир и ритонавир одновременно вводятся с каким-либо из следующих препаратов: альпразоламом, клоразепатом, диазепамом, флуразепамом и золпидемом. В каждом из этих случаев ингибирование метаболизма способствует повышению концентрации анксиолитических и снотворных веществ в плазме крови.

2. Серотониновый синдром и интоксикация центральной нервной системы

Интоксикация центральной нервной системы относится к широкому спектру токсических эффектов, вызываемых лекарственными препаратами, включая возбуждение и неусидчивость; тремор, мышечную ригидность и миоклонию; повышенную температуру тела с чрезмерным потоотделением и покраснением лица; флюктуирующие показатели жизненно важных функций; делирий. Эти проявления могут прогрессировать до ступора, комы и в самом плохом случае до смерти.

Возможно и развитие так называемого серотонинового синдрома, при котором, как считают, интоксикация обуславливается усиленным действием биогенных аминов, особенно серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ). Интоксикация может также возникать при совместном приеме лекарственных препаратов, которые активируют нейротрансмиттерную передачу моноаминов. Примером может служить интоксикация вследствие одновременного назначения ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими и родственными с ними антидепрессантами, триптофаном или настойкой зверобоя. Интоксикация может также возникать в случае, если какое-либо из этих лекарств одновременно назначают с:

- клозапином;
- антибактериальным препаратом линезолидом группы оксазолидинов (который является обратимым неселективным ингибитором МАО);
- угнетающим аппетит сибутрамином (ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина);
- антимигренозными агонистами 5-НТ (ризатриптан, суматриптан и золмитриптан);
- тетрабеназином (чье действие у пациентов с двигательными расстройствами может быть обусловлено истощением дофамина и серотонина в нервных окончаниях);
- энтакапоном и селегелином (ингибируют расщепление моноаминов);
- анальгетиками декстрометорфаном и петидином (механизм неизвестен).

3. Судорожные припадки

Припадки могут возникать вследствие аддитивного эффекта двух или большего количества препаратов, снижающего порог судорожной активности (например, когда флувоксамин или мапротилин назначают пациентам, принимающим клозапин). Они могут

также возникать вследствие ингибирования метаболизма лекарственного препарата, обладающего эпилептогенными свойствами. Например, когда эритромицин назначают пациенту, получающему клозапин, антибиотик подавляет CYP3A4, тем самым снижая метаболизм антипсихотического препарата и повышая концентрацию его в плазме крови. Это повышает риск развития судорожных припадков. С другой стороны, припадки могут возникать у людей с эпилепсией из-за сниженной концентрации противосудорожного препарата в плазме крови вследствие индукции ферментов. Например, зверобой может повышать метаболизм карбамазепина и фенитоина и таким образом снижать их концентрацию в плазме крови, что приводит к ненадлежащему лечению эпилепсии.

4. Артериальная гипотензия

Хотя артериальную гипотензию часто считают незначительным нежелательным эффектом психотропных препаратов, она может быть опасной, особенно у лиц пожилого возраста. Как и при чрезмерном седативном действии препаратов, снижение кровяного давления может вызывать падения и травмы. Изредка возможно развитие ишемии головного мозга и инсульта, спутанности органического происхождения или ишемии миокарда (которая может провоцировать инфаркт миокарда).

Артериальная гипотензия — общепризнанный антиадренергический эффект многих фармакологических средств. Она чаще возникает (как следствие суммации) в случаях комбинации лекарственных препаратов, которые оказывают гипотензивное действие, например когда ИМАО назначают одновременно с такими препаратами, как:

- гипотензивные препараты;
- петидин;
- неопиоидный анальгетик нефопам;
- селегилин.

При назначении нефопама кровяное давление может снижаться больше, поскольку ингибирование его метаболизма способствует повышению концентрации анальгетика в плазме крови.

5. Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия является серьезным нежелательным эффектом психотропных препаратов. Чаще всего она возникает при приеме ИМАО — особенно при “сырной реакции”. Ингибирование моноаминоксидазы в стенке кишечника и в печени приводит к повышению концентрации аминов (особенно тирамина) в плазме крови, которые содержатся в определенных продуктах. Ингибиторы МАО также подавляют пресинаптическую митохондриальную моноаминоксидазу (что является терапевтическим способом их действия) с последующим повышением концентрации норадреналина в пресинаптических пузырьках и синаптической щели. Вследствие этих действий ИМАО, принимаемые совместно с перечисленными ниже лекарственными препаратами, могут вызывать артериальную гипертензию:

- трициклические и родственные с ними антидепрессанты (в этом случае кровяное давление может повышаться или снижаться);

- оксипертин;
- буспирон;
- бупропион (амфебутамон);
- дофаминергические препараты (энтакапон, леводопа и селегилин).

Опубликованы также сведения о реакции пациента, связанной с одновременным назначением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селегилина (ингибитора МАО-В). Наиболее серьезные последствия гипертонических кризов — внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, кома и смерть.

6. Желудочковые аритмии

Наиболее серьезные из всех побочных эффектов психотропных препаратов со стороны сердечно-сосудистой системы — аритмии. Назначение одновременно нескольких лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT на электрокардиограмме, потенциально опасно. Такой же риск существует в случае, если лекарственный препарат, который вызывает удлинение интервала QT, назначают одновременно с соединением, угнетающим его метаболизм. Риск выше у людей, на которых воздействуют факторы риска, приведенные во вставке 3. Удлинение интервала QT увеличивает период уязвимости миокарда, во время которого желудочковые аритмии — особенно нерегулярная широкая сложная желудочковая тахикардия, известная как “пируэтная”, или двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия (torsade de pointes или “twisting of the pointes”), — могут быть спровоцированы желудочковыми экстрасистолами.

Удлинение интервала QT предопределяется несколькими факторами, особенно блокадой быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (IKr), ответственного за реполяризацию клеток Пуркинье сердца и кардиомиоцитов в более поздней стадии потенциала действия сердца (O’Brien & Oyebode, 2003). Многие лекарственные препараты, включая некоторые антипсихотические препараты и антидепрессанты, связываются с этими калиевыми каналами и таким образом снижают выведение калия, ответственного за желудочковую реполяризацию. Отдельные антипсихотические лекарственные препараты — особенно дроперидол, пимозид, сертиндол и тиоридазин — по сравнению с другими обладают более выраженным свойством вызывать блокаду (IKr) (Glassman & Bigger, 2001; Taylor, 2003). Некоторые из них также блокируют каналы других ионов, усугубляя таким образом сложность их электрофизиологических эффектов. Если эти соединения назначаются людям, которые уже имеют пролонгированную реполяризацию, например вызываемую многими антиаритмическими лекарственными препаратами, риск возникновения желудочковых аритмий повышается.

- Установлено, что высокие дозы антипсихотических препаратов и(или) антидепрессантов влияют на калиевые каналы.
- Лечение дроперидолом, пимозидом, сертиндолом или тиоридазином.
- Одновременный прием лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT.
- Заболевания сердца:

- ишемия миокарда;
- дисфункция или дистрофия левого желудочка;
- “пируэтная”, или двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия в прошлом;
- отклонения на ЭКГ, включая брадикардию, желудочковую экстрасистолию и сердечную блокаду.
- Печеночная или почечная недостаточность.
- Алкогольное поражение печени.
- Низкая концентрация калия, кальция или магния.
- Преклонный возраст
- Женский пол.

Другие серьезные эффекты

Лекарственное взаимодействие может повышать риск возникновения серьезных побочных эффектов совместно принимаемых препаратов. Последствия взаимодействия повышенного риска:

- агранулоцитоз вследствие лечения клозапином, когда его концентрация в плазме крови повышается из-за одновременного приема лекарственных препаратов, которые ингибируют СYP-ферменты, например ритонавира, разных антидепрессантов или циметидина;
- токсичность лития обусловлена повышенной концентрацией этого вещества в плазме крови, вызванной уменьшением его выделения в том случае, если совместно вводятся в организм калийсберегающие мочегонные (например, амилорид или спиронолактон) и мочегонные средства тиазидной структуры, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента и нестероидные противовоспалительные препараты.

Снижение терапевтического эффекта вследствие лекарственного взаимодействия наблюдается в разных сферах лекарственной терапии. Зверобой может способствовать снижению концентрации разных антибактериальных, противовирусных препаратов, антикоагулянтов и иммунодепрессантов, а также теофиллина, который в свою очередь может снижать их эффективность.

Профилактические меры включают избегание ненужной или непродуманной полипрагмазии, осведомленность о предикторах тяжелого взаимодействия (например, преклонный возраст, нарушение функций печени и почек, а также политоксикомания), более высокий уровень знаний у врачей и фармацевтов об известных и потенциальных типах взаимодействия, а также высокое качество мониторинга безопасности лекарственных препаратов, направленного на выяснение новых типов взаимодействия.

Литература:

1. Okkola KT, Schwilden H. Quantitation of the interaction between atracurium and succinylcholine using closed- loop feedback control of infusion of atracurium. *Anesthesiology* 1990; 73: 614- 618.;
2. Wood M. Pharmacokinetic drug interaction in anesthetic practice. *Clin Pharmacokinet* 1991;21:285- 307.;
3. Rosow CE: Anesthetic drug interactions: an overview. *J Clin Anesth* 9 (Suppl): 27S- 32S, 1997.;
4. Merin RG: Calcium Channel Blocking Drugs and Anesthetics: Is the Drug Interaction Beneficial or Detrimental? *Anesthesiology* 66: 111, 1987;
5. Katoh T, Ikeda K: The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 88: 18, 1998;

6. Fisher M, Baldo BA: Anaphylaxis during anesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J of Anaesth* 11: 263-284, 1994.;
7. Veien M, Szlam F, Holden JT, Yamaguchi K, et al. Mechanisms of nonimmunological histamine and tryptase release from human cutaneous mast cells. *Anesthesiology* 2000: 92; 1074- 81.
8. Йен Смит, Пол Уайт. Тотальная внутривенная анестезия. Клиническое руководство.— М.: Бином, 2002.
9. Китиашвили И. З. Компоненты и методы общей анестезии при малых хирургических операциях и травматичных манипуляциях. Дис. канд. мед наук.— М., 1997.
10. Короткоручко А. А. Диприван — современный внутривенный анестетик.— Киев: Книга плюс, 2000.— 190 с.
11. Мизиков В. М. Диприван (пропофол): фармакокинетика, фармакодинамика, применение. *Вестн. интенс. терапии. «Диприван» (приложение к журналу)*.— М., 1995.— С. 4–5.
13. Осипова Н. А. Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии.— Л.: Медицина, 1988.— 250 с.
14. Свищенко Е. П. Рациональное комбинирование антигипертензивных препаратов//
15. Журнал практического врача. – 2003. – № 6. – С. 52–57.
16. *Drug and Therapeutics Bulletin*, vol 37, N 8, 1999, p 62
17. *Drug and Therapeutic Bulletin*, vol 37, N9, 1999, p 68
18. *Drug and Therapeutic Bulletin*, vol 37, N10, 1999, p 78
19. *Drug and Therapeutic Bulletin*, vol 37, N12, 1999, p 89
20. Carson, S. W., Ousmanou, A. D. & Hoyler, S. L. (2002) Emerging significance of P-glycoprotein in understanding drug disposition and drug interactions in psychopharmacology. *Psychopharmacology Bulletin*, 36, 67–81.
21. Edwards, J. G. (2004) Unwanted effects of psychotropic drugs: 2. Drug interactions, effects during pregnancy and breast-feeding, pharmaco-vigilance and medico-legal considerations. *Seminars in Clinical Psychopharmacology* (2nd edn) (ed. D. J. King), pp. 601–660. London: Gaskell.
22. Glassman, A. H. & Bigger, J. T. (2001) Antipsychotic drugs: prolonged QTC interval, torsade de pointes, and sudden death. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1774–1782.
23. Johnson, M. D., Newkirk, G. & White, J. R. (1999) Clinically significant drug interactions. *Postgraduate Medicine*, 105, 193–195.
24. Kiang, T. K. L., Ensom, M. H. H. & Chang, T. K. H. (2005) UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug–drug interactions. *Pharmacology and Therapeutics*, 106, 97–132.
25. Kim, R. B. (2002) Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors and inducers. *Drug Metabolism Reviews*, 34, 47–54.
26. Nelson, D. R., Koymans, L., Kamataki, T., et al (1996) P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*, 6, 1–42.
27. Norton, R. M. (2001) Clinical pharmacogenomics: applications in pharmaceutical R&D. *Drug Discovery Today*, 6, 180–185.
28. O'Brien, P. & Oyeboode, F. (2003) Psychotropic medication and the heart. *Advances in Psychiatric Treatment*, 9, 414–423.
29. Rogers, J. F., Nafziger, A. N. & Bertino, J. S. (2002) Pharmacogenetics affects dosing, efficacy and toxicity of cytochrome p450 metabolized drugs. *American Journal of Medicine*, 113, 746–750.
30. Taylor, D. M. (2003) Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109, 85–95.
31. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема. Методичний посібник. – К., 2002.

32. Внутрішні хвороби/ За ред. проф. І. М. Ганджі, проф. В. М. Коваленка. – К.: Здоров'я, 2002.
 33. Дзяк Г. В., Васильева Л. И., Ханюков А. А. Артериальная гипертензия. Принципы и тактика лечения. – Днепропетровск, 2000.
 34. Мареев В. Ю. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на разных уровнях// Практикующий врач. – 2000. – № 18. – С. 23–24.
 35. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Маренич А. В. и др. Современная терапия артериальной гипертензии (Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003)// Кардиология. – 2003. – № 12. – С. 91–103.
 36. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2001.
 37. Свищенко Е. П. Рациональное комбинирование антигипертензивных препаратов// Журнал практического врача. – 2003. – № 6. – С. 52–57.
 38. Свищенко Е. П., Безродная Л. В., Мищенко Л. А. и др. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в кардиологии. – К., 2002.
 39. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Часть третья. Ингибиторы АПФ и блокаторы AT1-ангиотензиновых рецепторов. – М., 2001.
 40. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія. – К.: Моріон, 2001.
 41. Стан здоров'я народу України у зв'язку з хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення/ За ред. проф. В. М. Коваленка. – К., 2004.
 42. Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy// New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 861–869.
 43. Dahlof B., Devereaux R. B., Kjeldsen S. E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol// Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
 44. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension// J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
 45. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - М.: "Универсум Паблишинг" - 1997г;
 46. Сергеев П.В., Галенко - Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии. - М.: РЦ "Фармединфо", 1996г.
 47. European Journal of Anaesthesiology, 1998,15,172 - 189.
- Для подготовки данной работы были использованы материалы с сайта <http://med-lib.ru/>, <http://www.medlinks.ru/>, <http://www.rus.anaest.com>

РЕЗЮМЕ

Взаимодействие лекарственных средств во время анестезии.

Полифармация включает в себя понятие использования комбинации нескольких препаратов, конечный результат которых может быть больше или меньше, чем сумма эффектов, когда препарат используется отдельно. Расширение возрастных пределов хирургических вмешательств, увеличение количества пожилых пациентов, нуждающихся в анестезиологическом пособии, увеличивает процент полифармации. На сегодняшний день увеличилось количество больных, которые уже до операции принимают большое количество различных препаратов. Во время анестезии к ним прибавляют 5- 10 наименований необходимых для проведения обезболивания. Безусловно, все это приводит к взаимодействию множества медикаментов. Всю палитру клинически важных лекарственных взаимодействий трудно представить. Возникновение неблагоприятных

реакций пропорционально количеству использованных препаратов. Предугадать эти реакции не всегда легко, поскольку взаимодействие лекарств определяется рядом факторов, такими как: продолжительность действия, наличие сопутствующих заболеваний, возраста, веса, сердечного выброса, генетических особенностей, уровня энзимной активности, диеты и т.д.

В анестезиологии существует большое количество значимых взаимодействий различных медикаментов. Применяемые препараты могут угнетать или потенцировать действие других, а в некоторых случаях возможны качественные изменения конечного результата. Иногда взаимодействие препаратов обладает благоприятным влиянием (например, увеличение изофлюраном действия мышечных релаксантов). Или наоборот очень опасным (меперидин в комбинации с ингибиторами МАО). Очень важным являются знания возможности взаимодействия препаратов до их введения и применения, которые основываются только на понимании механизмов этих реакций. Препараты могут взаимодействовать на фармацевтической, фармакокинетической и фармакодинамической основах.

Лекарственные взаимодействия могут начинаться уже когда препараты смешаны в шприце или инфузионном растворе. Фармацевтические взаимодействия включают в себя химическую и физическую несовместимость (барбитураты и мышечные релаксанты выпадают в осадок при смешивании). Такие случаи обычно не представляют трудностей для распознавания. Необходимо избегать смешивания нескольких препаратов в одном инфузионном растворе. В качестве растворителей, как наиболее безопасных, могут рекомендоваться 0,9% хлорид натрия и 5% глюкоза, для этих целей не следует применять бикарбонат натрия, декстран, маннитол, кровь и растворы для парентерального питания. Наиболее часто бываю не совместимыми 2-х валентные катионы. Все добавки сразу же маркируются и отмечаются на флаконах с растворителем. Чистота растворов, то есть отсутствие осадка, должна быть проверена непосредственно перед началом инфузии.

Фармакокинетические воздействия подразумевают влияние на поглощение, распространение, биотрансформацию и экскрецию. На распространение препаратов влияет множество факторов, среди которых путь попадания медикаментов играет немаловажную роль. Сердечный выброс, центральный и региональный кровоток оказывает влияние на альвеолярную концентрацию газов, содержание внутривенных анестетиков в крови. Конкурентная связь медикаментов с компонентами крови так же может повлиять на взаимодействие лекарств.

Многие жирорастворимые вещества, такие как барбитураты, карбамазепин, а также этанол, вызывают стимуляцию метаболизма лекарств путем усиления активности печеночных микросомальных ферментов. Использование этих препаратов вызывают стимуляцию не только их собственного метаболизма, но и многих независимых от них препаратов, которые являются субстратами для микросомальных ферментов, причем стимуляция может продолжаться в течение нескольких дней или недель. В связи с тем, что внутривенные анестетики используются преимущественно для вводного наркоза, стимуляция ферментов не имеет особого влияния на их фармакокинетику. Внутривенный анестетик пропофол, используемый для продленной инфузии, является препаратом с высоким уровнем экстракции, на его элиминацию стимуляция ферментов также не влияет.

Высоко экстрагирующие (метаболизирующие) препараты (лидокаин, пропранолол) имеющие экстракционное отношение 0,7-0,8 или более (это 70-80% препарата метаболизируется при первом пассаже через печень). Для таких препаратов печеночный кровоток является достаточно лимитированным фактором в общем печеночном клиренсе. Клиренс может снижаться или изменяться под влиянием веществ снижающих печеночный кровоток, например β – блокаторы, циметидин, изофлюран, гипотензия.

Клиренс этих быстро метаболизирующихся веществ минимально чувствителен к изменениям энзимной активности.

Низкоэкстрагирующие препараты, такие как диазепам, альфентанил или мепивакаин имеют показатель экстракционного темпа около 0,3 и меньше. Для этих препаратов печеночная энзимная активность в нормальных условиях снижена. Стимуляция или подавление энзимной активности может оказать значительное влияние на всю фармакокинетику.

Ряд лекарственных взаимодействий проявляется через возникновение и торможение печеночных энзимов. Биотрансформация лекарств в печени состоит из двух фаз: I фаза реакции включает оксидазную редукцию или гидролиз; II фаза реакции – конъюгация с водорастворимыми лигандами (глюкуронид или сульфат). Взаимодействие препаратов обычно происходит в первой фазе, где главным медиатором являются энзимы цитохрома р450. Известно, что существует более 60 изоформ цитохрома р450, которые классифицируются в три семейства CYP1, CYP2, CYP3. Одной из важных изоформ является CYP 3A4, которая медирует метаболизм более 65 различных лекарств, включающих мидазолам и альфентанил. Подавление в печени цитохромного энзима р450 оказывает серьезные клинические эффекты.

Почечная элиминация некоторых препаратов может быть увеличена или уменьшена в результате изменения рН. Если пациент получает кислые препараты, такие как салицилаты или барбитураты, увеличение рН мочи будет поддерживать относительно высокую ионизацию этих средств и не допускать их реабсорбции. И наоборот, щелочные препараты, такие как квинидин и амфетамин могут более активно экскретироваться с кислой мочой. Модификация рН мочи может значительно изменять фармакокинетику препаратов у которых относительно небольшой уровень распространения, и которые являются слабыми кислотами и основаниями.

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия оказывают огромное влияние на формирование современной "сбалансированной" анестезии. Препараты, действующие на один рецептор, могут конкурировать между собой, т.к. одно вещество может обладать большим сродством с рецептором, чем другое. Если имеется более слабая активность, то действие этого вещества может нивелироваться (взаимодействие между налоксоном и наркотиками, антихолинэргическими и антихолинэстеразными препаратами). Одновременное действие препаратов на одну физиологическую систему может как усиливать, так и ослаблять ее (например, действие тиопентала и пропофола усиливается наркотическими анальгетиками, бензодиазепинами, антигистаминными препаратами и др.).

Изменение электролитного баланса могут влиять на эффекты некоторых препаратов, особенно тех, местом приложения которых является нейромышечный синапс (усиление токсичности сердечных гликозидов при гипокалиемии, вызванной диуретиками, продленный нейромышечный блок в условиях гипокалиемии).

Симпатическая нервная система.

Пациенты пожилого возраста в большинстве случаев в дооперационном периоде принимают антигипотензивные и сердечные препараты, что обязательно необходимо учитывать во время проведения анестезии. Поскольку механизм действия этих препаратов связан с функционированием СНС, знания нормальной и патологической ее физиологии могут помочь понять взаимодействие целого ряда препаратов во время анестезии.

Норадреналин является трансмиттером постганглионарных нервных окончаний, где он синтезируется. Все эти процессы зависят от выработки энзимов, которые чувствительны к веществам их нейтрализующих или стимулирующих. Известно, что норадреналин накапливается в пузырьках и реализуется при достижении действия разности потенциалов конечных пластинок.

Восстановление пула норадреналина осуществляется за счет обратного его захвата. Часть норадреналина метаболизируется и весь этот процесс может изменяться под влиянием медикаментов:

1. Вытеснение из везикул (гуанитидин, метараминол, амфетамин)
2. Подавление захвата НА (кокаин, триглицериды, антидепрессанты, кетамин)
3. Ингибция катаболических энзимов (МАО ингибиторы)
4. Ингибция пре- и постсинаптических адренергических рецепторов (альфа- и бета - блокаторы)

Поскольку, функционирование СНС под влиянием многих препаратов изменяется, вот уже много лет идет дискуссия о том, что часть из них должна быть отменена до проведения анестезии, поскольку считается, что пациенты в периоперативном периоде должны контролировать ответы на операционный стресс.

Однако некоторые исследователи считают, что антигипертензивные и сердечно - сосудистые средства должны назначаться вплоть до начала хирургического вмешательства, в противном случае возможны серьезные осложнения ССС в периоперативном периоде. Они считают, что симпатическая блокада редко бывает полной и изменения артериального давления происходят гораздо реже у леченных больных, чем у не леченных. Случаи интраоперационной ишемии миокарда также заметно ниже у пациентов с ИБС, если они до операции получали блокаторы СНС. Более того, нельзя забывать, что при острой отмене антигипертензивной терапии может развиваться «синдромом отмены» со значительной гипертензией. Исключением из этого правила являются ингибиторы АПФ, которые рекомендуют отменять перед хирургическим вмешательством, поскольку опыт показал, что когда пациенты получают терапию ингибиторами АПФ непосредственно до начала анестезии, то они нуждаются в вазопрессорах в периоперативном периоде.

Специфические взаимодействия:

Антигипертензивные препараты влияющие на аккумуляцию и реализацию норадреналина (резерпин и альфа- метилдофа) могут снижать минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков. Ганглиоблокирующие препараты (Арфонад), снижая кровоток в скелетных мышцах и ингибируя псевдохолинэстеразу, уменьшают чувствительность нейромышечной постганглионарной мембраны.

Альфа-адренергические препараты (фентоламин, феноксифензамин, минипресс) блокируют вазоконстрикторные возможности пациента в ответ на гиповолемию. Блокада альфа- рецепторов сразу же начинает стимулировать бета- эффекты с эндогенной реализацией катехоламинов. Клонидин и альфа 2- агонисты снижают минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков и обладает анальгетическим эффектом при введении в спинномозговой канал. Тяжелая «рикошетная» гипертензия может возникнуть при острой отмене этих препаратов, которые необходимо применять практически до начала операции.

Бетта-агонисты могут вызвать нарушение ритма и гипертензию во время анестезии, спровоцировать миокардиальные депрессивные эффекты анестетиков или других кардиодепрессивных препаратов (блокаторов кальциевых каналов). С другой стороны, периоперативное применение бета- антагонистов может помочь предотвратить опасный подъем частоты сердечных сокращений и артериального давления, снижают

печеночный клиренс других лекарств, как за счет энзимной ингибиции, так и влияя на печеночный кровоток.

Антипаркинсонические препараты (Леводопа) повышают дефицит накопления дофамина в базальных ганглиях, ингибиторы моноаминоксидазы типа В могут вызвать угрожающие жизни реакции при сочетании с меперидином.

Вазодилатационные препараты (Изосорбит, Гидролазин, Диазоксид) в достаточной степени провоцируют гипотензивные эффекты анестетиков и пролонгируют мышечную блокаду возможно за счет снижения мышечного кровотока.

Ингибиторы моноаминоксидазы (Паргилин, Фенилзин, Транцилпромин, Изокарбоксазид) в сочетании с симпатическими стимуляторами могут привести к гипертензионному кризу, гиперперексии, усиленному потоотделению и субарахноидальному кровоизлиянию, опосредованно действие вазопрессоров может вызывать опасную гипертензию. Тяжелая гипертензия, дыхательная недостаточность, кома и смерть описаны во время анестезии, в связи с чем, терапию ингибиторами моноаминоксидазы рекомендуется прекратить, по крайней мере, за две недели до предполагаемой операции. Хотя имеются несколько сообщений утверждающих, что анестезия не является опасной у пациентов применяющих ингибиторы моноаминоксидазы. И тем не менее, поскольку потенциальная возможность осложнений реальна, ими нельзя пренебрегать. Рекомендации для анестезии у пациентов принимающих ингибиторы моноаминоксидазы следующие: использование фентанила или его дериватов предпочтительно Мепиридину; лечение гипертензии необходимо проводить прямыми вазодилататорами; лечение гипотензии предпочтительно осуществлять объемом или прямыми вазопрессорами (норадреналин); необходимо избегать применения ингибиторов моноаминоксидазы и конкурентов агонист/антагонистов серотонина.

Диуретики: калий несберегающие диуретики могут быть причиной нарушения ритма во время анестезии, они повышают токсичность сердечных гликозидов и усиливают действие недеполяризующих релаксантов. Петлевые диуретики (этакриловая кислота, фуросемид) пролонгируют недеполяризующий мышечный блок, возможно, за счет прямого эффекта на нейромышечное соединение и повышения ренальной токсичности некоторых антибиотиков.

Блокаторы кальциевых каналов (Верапамил, Дилтиазем, Нифедипин, Норваск) имея фармакологические эффекты схожие с анестетиками, обладают вазодилатирующим эффектом, миокардиальной депрессией, удлиняют А-V проводимость. Поэтому они могут усиливать кардиоваскулярные депрессорные эффекты анестетиков и бета- антагонистов. Блокаторы кальциевых каналов снижают активность микросомальных энзимов печени и повышают биологическое накопление некоторых препаратов (бензодазепины).

Трициклические антидепрессанты (Амитриптилин, Дисипрамин, Нортриптилен) повышают адренергический тонус, снижают антихолинэргические эффекты и блокируют захват норадреналина и серотонина в пресинаптических окончаниях. При постоянном применении трициклические антидепрессанты не обладают серьезным аритмогенным воздействием, хотя считается, что пациенты могут быть резистентными к нормальным дозам вазопрессоров, тем не менее, считается, что нет необходимости в их отмене перед операцией.

Эффект Кокаина подобен трициклическим антидепрессантам поскольку также ингибирует поглощение норадреналина. Следовательно, пациенты, использующие Кокаин, имеют риск нарушения ритма и у них усилен ответ на вазопрессоры. Помимо этого Кокаин обладает местноанестезирующим действием. При кокаиновой зависимости разумно уменьшить симпатический тон, исключить аритмогенные препараты (галотан, панкуроний) и введение других симпатомиметических средств. Смерть пациентов при передозировке кокаина наступает от аритмогенных нарушений.

Опиоиды снижают минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков и увеличивают действие внутривенных анестетиков через двойной механизм:

фармакокинетический и фармакодинамический. Предварительное введение хлорпрокаина в эпидуральное пространство будет снижать длительность и интенсивность анальгезии при последующем эпидуральном введении фентанила или морфина.

Антиаритмические средства могут потенцировать действие мышечных релаксантов, вызывать бради- дисритмии, снижать сердечный выброс и артериальное давление во время анестезии. Необходимо помнить, что период полураспада некоторых из них (кордарон) составляет около 60 дней, поэтому отмена этих препаратов за сутки до операции будет не эффективна.

Антагонисты H-2 рецепторов снижают клиренс лекарственных веществ метаболизирующихся в печени. Этот механизм двоякий: снижение печеночного кровотока, понижение энзимной активности. Лечение H2 блокаторами может увеличивать уровень в крови бензодиазепинов, опиоидов, местных анестетиков, бета антагонистов, теофилина и противосудорожных средств. Одноразовое предоперационное введение H2 блокаторов не обладает каким либо значительным эффектом взаимодействия с другими препаратами.

Агонисты/антагонисты серотонина назначаются для различных целей, включающие карциноидный синдром, ожирение, мигрень, тошнота и рвота, как антидепрессант и для лечения боли. Серотонин является нейротрансмиттером и нейромодулятором большого числа различных рецепторов и поэтому обладает разнообразными фармакологическими действиями. Препараты, которые активизирующие серотонин являются агонистами (ингибиторы обратного захвата) или антагонисты (ингибиторы высвобождения). Передозировка ингибиторов обратного захвата серотонина или параллельное применение ингибиторов моноаминоксидазы или меперидина может привести к так называемому «серотониновому синдрому» характеризующегося возбуждением, гипертермией, гиперрефлексией и обильным потоотделением. За исключением некоторых наблюдений при комбинации этих препаратов с анестетиками частых побочных эффектов не наблюдалось. Ингибиторы обратного захвата снижают клиренс бензодиазепинов. Рекомендуются пациентам продолжать прием ингибиторов перед операцией для исключения возникновения острого синдрома отмены.

Противорвотные средства, являясь антагонистом допамина, стимулируют экстрапирамидальные симптомы. За счет ингибиции плазменной холинэстеразы они пролонгируют действие сукцинилхолина и снижают дозы тиопентала и пропофола необходимые для индукции в анестезию. Вследствие высвобождения эндогенных катехоламинов эти препараты не рекомендуются применять в комбинации с ингибиторами моноаминоксидаз.

Пациенты, применяющие оральные гипогликемические средства, имеют жизнеугрожающий риск развития лактатного ацидоза в периоперативном периоде, усиливающийся при почечной недостаточности и шоке. Раньше были рекомендации по отмене этих препаратов за 48 часов до анестезии, в настоящее время, однако, их прием отменяется за сутки до операции или утром в день операции, с последующим продолжением в послеоперационном периоде при нормализации почечных функций. Период полураспада этих препаратов у пациентов с нормальной функцией почек менее 6 часов.

Иммуносупресанты (циклоспорин) потенцируют действие недеполяризующих мышечных релаксантов и пролонгируют барбитуровый наркоз.

Хорошо известны потенцирующие эффекты антибиотиков типа «mycin» на недеполяризующие мышечные релаксанты.

При злоупотреблении алкоголем необходимо помнить, что он является анестетиком, и острая интоксикация будет снижать потребность в анестетиках. Хроническое употребление алкоголя повышает потребности в ингаляционных анестетиках при отсутствии толерантности к тиопенталу. Чувствительность ЦНС к алкоголю у этих больных значительно повышена за исключением респираторных и

кардиоваскулярных центров. При курении частота легочных повреждений достаточно высока, значительно снижается кислородная емкость легких вследствие продукции карбонмонооксида, а миокардиальная ишемия, наблюдаемая во время анестезии у курильщиков, развивается вследствие симпатической стимуляции никотиновой смолой.

Неиммунологическое освобождение гистамина.

Многие различные молекулярные структуры применяемых препаратов в периоперативном периоде дегранулируют тучные клетки с высвобождением гистамина дозозависимым неиммунологическим способом. Внутривенное введение морфина, атракуриума, ванкомицина высвобождает гистамин, вызывающий вазодилатацию и покраснение по ходу вены, в которую они вводились. Хотя кардиоваскулярные эффекты высвобождения гистамина могут быть эффективно нивелированы объемом и катехоламинами, ответы на эту реализацию различны и индивидуальны. Новейшие мышечные релаксанты (такие как рокурониум и цизатракуриум) полностью лишены эффекта высвобождения гистамина. Хотя механизмы неиммунологического высвобождения гистамина плохо изучены, явно одно, что в этих процессах четко представлена дегрануляция многих клеток, но не базофилов. Спектр различных молекулярных структур реализует гистамин посредством клеточной активации, а также активации фосфолипазы в тучных клетках.

Наличие у пациентов аллергического анамнеза необходимо тщательно оценить и исключить применение того класса препаратов, которые уже давали аллергию в анамнезе, их следует заменить на альтернативные. Проблема появляется, когда одновременно вводятся различные типы лекарств, особенно, при сочетании с мышечными релаксантами, когда возникает риск перекрестных реакций в присутствии четвертичных ионов аммония в молекуле. В этой ситуации кожный тест может показать насколько безопасно будет применение препарата.

Серьезной проблемой в периоперативном периоде оказалась сенситизация к латексу, который широко представлен в операционных. Многочисленные исследования показали, что этот тип аллергии связан с латекс- специфическим IgE, который положителен у анестезиологов. Необходимо применить любые варианты по снижению латексной экспозиции, как у работников здравоохранения, так и у пациентов. Однако, поскольку латекс является вездесущим экзогенным антигеном, исключение его бывает порой невозможным, то его воздействие является угрожающим. Помимо выявления латексной анафилаксии, необходимо учитывать, что множество других агентов, включающих в себя антибиотики, медикаменты использующиеся для индукции в анестезию, мышечные релаксанты, нестероидные противовоспалительные средства, протамин, коллоиды и препараты крови могут быть дополнительными этиологическими агентами, ответственными за развитие анафилаксии у хирургических пациентов.

В литературе по анестезиологии гиперчувствительные реакции рассматриваются как жизнеугрожающие потому, что они встречаются у пациентов с аллергическим анамнезом, наследственными факторами или астмой. Однако, таким пациентам не обязательно назначать антигистаминные и кортикостероидные препараты в качестве предварительного лечения, так как нет точных литературных данных об их эффективности. Существует факт, что проведение профилактических мер может ошибочно внушить врачам чувство безопасности. В дальнейшем, даже, несмотря на применение больших доз кортикостероидов, могут развиваться жизнеугрожающие анафилактические реакции.

У пациентов определенных групп риск возникновения аллергических реакций возрастает в связи с применением специфических лекарств, например, при сахарном диабете использование пролонгированного инсулина или протамина инсулина в 10-

30 раз увеличивается риск развития анафилактических реакций на тот протамина, который используется для нейтрализации гепарина. Одним из важных моментов в предотвращении анафилаксии является исключение попадания антигена, что не всегда возможно. В этом случае альтернативой является отмена препарата.

Таким образом, хотя лекарственные взаимодействия и аллергические реакции представляют собой важную причину лекарственной токсичности, они были недостаточно изучены как фармакологами, так и некоторыми клиницистами. Из всего того, что представлено по этому поводу в литературе, важность многих лекарственных взаимодействий и побочных эффектов в значительной мере остается неизвестной. Проблема состоит в том, что действие некоторых препаратов трудно оценить в клинических условиях и взаимодействие можно распознать, когда они вызовут уже нежелательные эффекты. Риск неблагоприятных реакций порой бывает неизбежным. В большинстве случаев ожидаемые неблагоприятные реакции лекарств связаны с их токсичностью, либо прямо зависят от количества нахождения веществ в организме (при передозировке), либо появляются вследствие небрежного способа применения. Побочные эффекты в большинстве случаев и являются неблагоприятными реакциями, нежелательными и довольно часто неизбежными, к сожалению, которые могут проявляться в обычно используемых дозировках.

Если врач обладает определенными знаниями фармакологии, понимает механизм действия и элиминации используемых им препаратов, большинства нежелательных лекарственных взаимодействий, аллергических реакций можно избежать. Анестезиолог должен быть особенно внимателен при осуществлении анестезиологического пособия пациента, получавшего препараты с высокой степенью риска возникновения нежелательного взаимодействия, аллергических и неблагоприятных реакций лекарств.