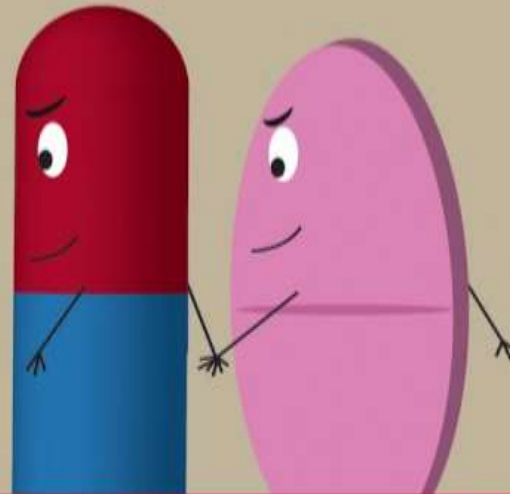
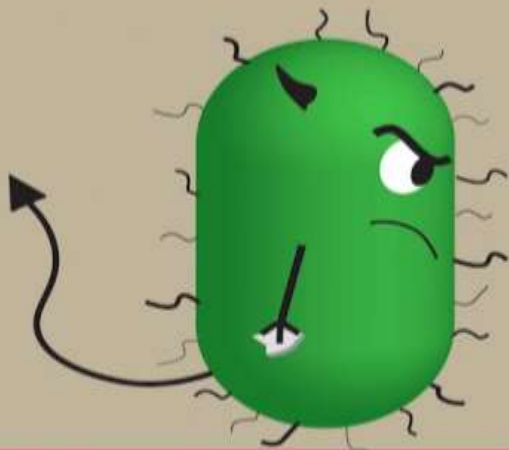


# Interakcije lekova

## S I N E R G I Z A M



Working together, these pairs are amazing.

**synergistic drug pairs**

They amplify each drug's effectiveness by at least **four times**.

sin(lat.) - zajedno  
ergon(lat.) - raditi

# INKOMPABILITET – IN VITRO INTERAKCIJA LEKOVA

---

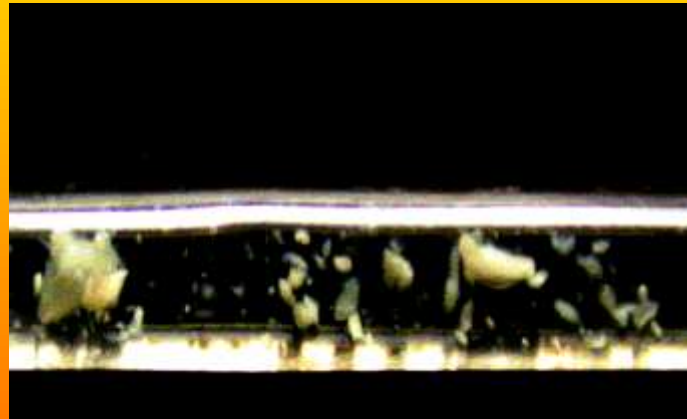
-pojava gde mešanjem dve ili više supstanci dolazi do promene fizičko-hemijskih svojstava leka

Posledice su: smanjenje ili pojačanje aktivnosti leka, promena oblika preparata ili pojava toksičnosti

Pravilo: **OBAVEZNO PRE PRIMENE PROČITATI  
UPUTSTVO ZA UPOTREBU LEKA ILI LEKOVITE  
SUPSTANCE !!!!!**

# Inkompatibilitet - *in vitro*

kombinovanja lekova u istoj brizgalici ili infuzionom sistemu



## Interakcije - *in vivo*

interakcija lekova u organizmu

sinergizam

antagonizam

Pojava kada se u organizmu dva ili više lekova dopunjuju u svom delovanju (*adicija*) ili jedan drugom pojačavaju ili produžavaju efekat (*potenciranje*) naziva se *sinergizam*, a takvi lekovi su *sinergisti*.

Postoje 2 vrste sinergizma:

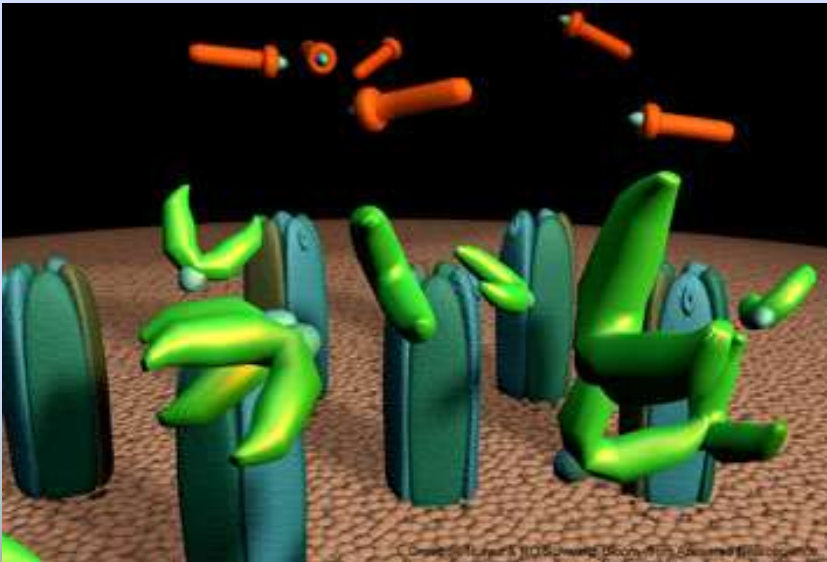
**I. ADITIVNI (sumirajući) SINERGIZAM**

**II. SUPRAADITIVNI (potencirajući) SINERGIZAM**

# ADITIVNI (sumirajući) SINERGIZAM

Aditivni sinergizam se postiže lekovima koji izazivaju isti efekat, na istom efektornom organu, pa se istovremenom primenom polovičnih doza oba leka može postići isti efekat kao kada bi se primenila cela doza jednog od njih.

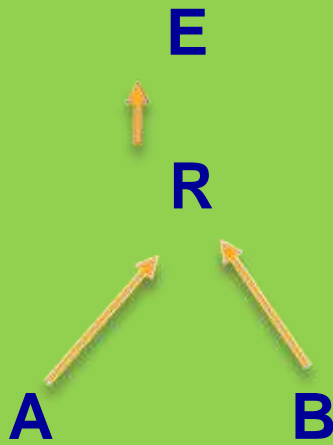
$$\frac{1}{2} A + \frac{1}{2} B = 1 A \text{ ili } 1 B$$



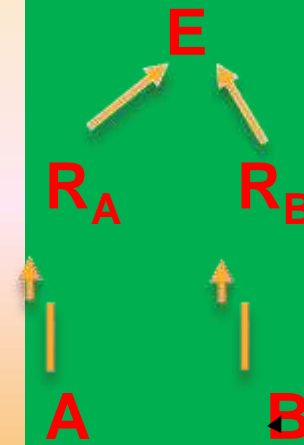
# ADITIVNI (sumirajući) SINERGIZAM

Sumacija efekta može da nastane na dva načina:

1. **Kompetitivni sinergizam** - kada sinergisti deluju preko istih receptora, na isti efektorni organ (kompeticija za iste receptore).
  - **primer**: adrenalin i noradrenalin na  $\alpha$ -adrenegričkim receptorima krvnih sudova → vazokonstrikcija.
2. **Nekompetitivni (funkcionalni) sinergizam** - kada sinergisti deluju preko različitih receptora, ali ostvaruju isti efekat na istom efektivnom organu.
  - **primer**: histamin ( $H_1$  receptori) i ACh ( $M_3$  receptori) na glatkim mišićima krvnih sudova → vazodilatacija.



**Aditivni  
KOMPETITIVNI  
sinergizam**



**Aditivni  
FUNKCIONALNI  
sinergizam**



DRUG INTERACTIONS

# SUPRAADITIVNI (potencirajući) SINERGIZAM

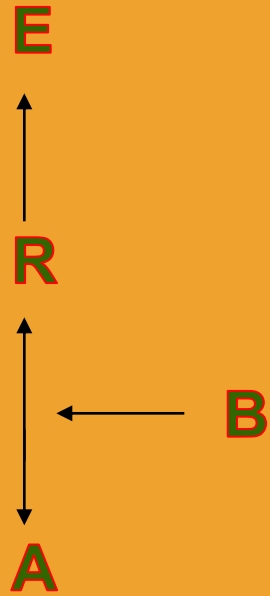
Zajednički efekat sinergista veći je od zbira njihovih pojedinačnih dejstava. To znači da se efekti lekova ne dopunjuju (ne sumiraju se), kao što je slučaj kod aditivnog sinergizma, već se *potenciraju*.

Postoji mogućnost da jedan lek bude nosilac glavnog dejstva, a da drugi lek u pogledu tog dejstva bude neaktivan, već da samo potencira glavno dejstvo leka. Ovo bi se moglo predstaviti relacijom  
 $1+0 > 1$ .

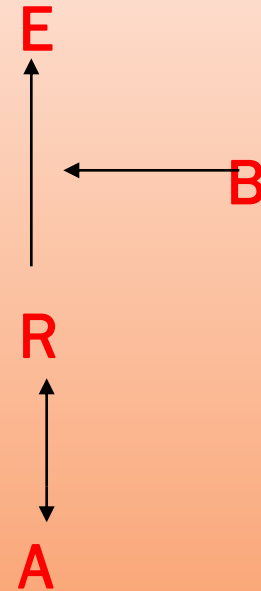
Druga mogućnost je da oba leka u kombinaciji imaju aktivnost i da se pri tome potenciraju. U ovakvim slučajevima bi važila relacija:  
 $1+1 > 2$ .

Potencirajući sinergizam je najčešće posledica inerakcije lekova u nekoj od faza farmakokinetike, ali se može javiti i u farmakodinamskoj fazi.





**Potencirajući  
sinergizam u  
farmakokinetičkoj  
fazi**



**Potencirajući  
sinergizam u  
farmakodinamskoj fazi**

# Potencirajući sinergizam u farmakokinetičkim fazama:

## ✓ resorpcija

lidokain + adrenalin = smanjena resorpcija lidokaina

## ✓ distribucija

fenilbutazon (NSAIL) + penicilini, sulfonamidi, salicilati, aminoglikozidi → istiskivanje nabrojanih lekova sa proteina krvne plazme

## ✓ biotransformacija

hloramfenikol → inhibira razgradnju kumarinskih antikoagulanasa  
dikumarol (dikumarinski antikoagulans) → smanjen metabolizam  
fenitoina (antiepileptik)

## ✓ eliminacija

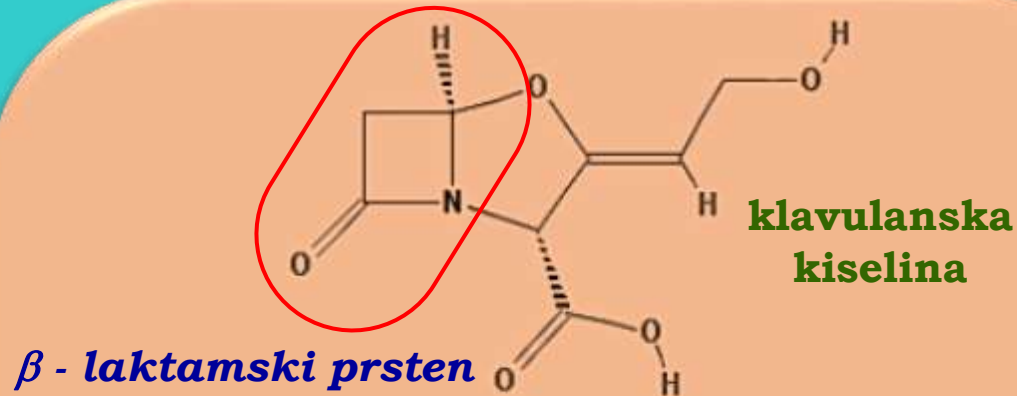
bazan urin = veća reapsorpcija baznih lekova (teofilin, morfin, antihistaminici)  SMANJENO IZLUČIVANJE

kiseo urin = veća reapsorpcija kiselih lekova (streptomycin, gentamicin, barbiturati, sulfonamidi, fenobarbiton)   
SMANJENO IZLUČIVANJE

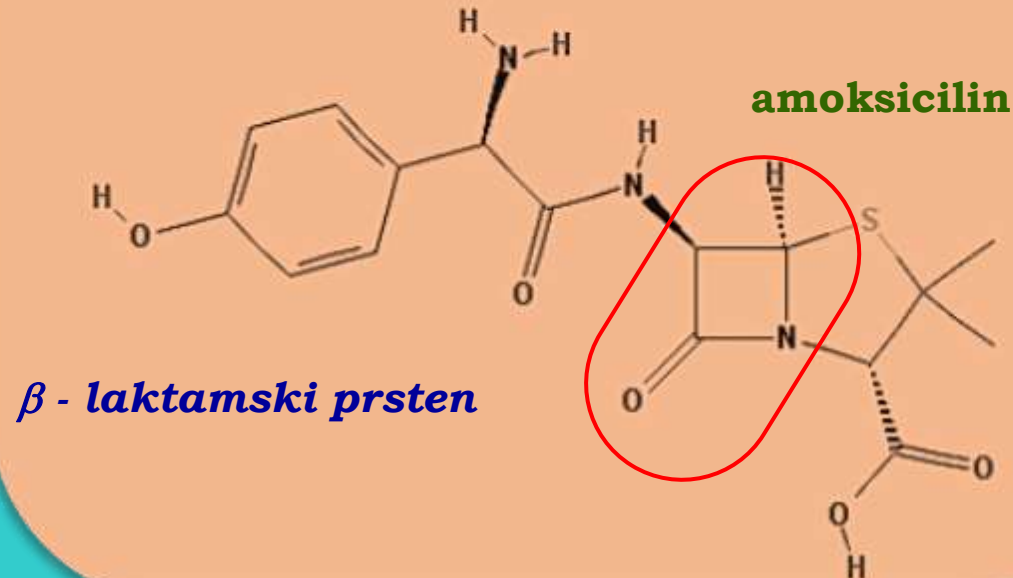
# Potencirajući sinergizam na nivou farmakodinamike:

Klavulanska kiselina se troši na vezivanje beta laktamaza a samostalno nema antimikrobni efekat

Klavulanska kiselina i amoksisilin poseduju praktično isti beta laktamski prsten



+



"1+0 > 1"

"1 + 1 > 2"

Pojačavanje efekta jedan drugom  
nekoliko desetina puta.



BAKTERIJE

Dihidropteridin

+  
*p*-aminobenzojeva kiselina

Dihidropteroat

+  
Glutaminska kiselina

Dihidrofolna kiselina

Tetrahidrofolna kiselina

Sulfonamidi

Dihidropteroat sintetaza

Blokada sinteze  
dihidropteroata

Trimetoprim

Dihidrofolat reduktaza

Blokada sinteze  
tetrahidrofolne kiseline

# ADITIVNI (sumirajući) SINERGIZAM

propranolol  
2000 nmol/kg

adrenalin  
10 nmol/kg

noradrenalin  
5 nmol/kg

$\frac{1}{2}$  adrenalin  
+  
 $\frac{1}{2}$  noradrenalin



ADRENALIN

NORADRENALIN

$\alpha$

$\alpha$

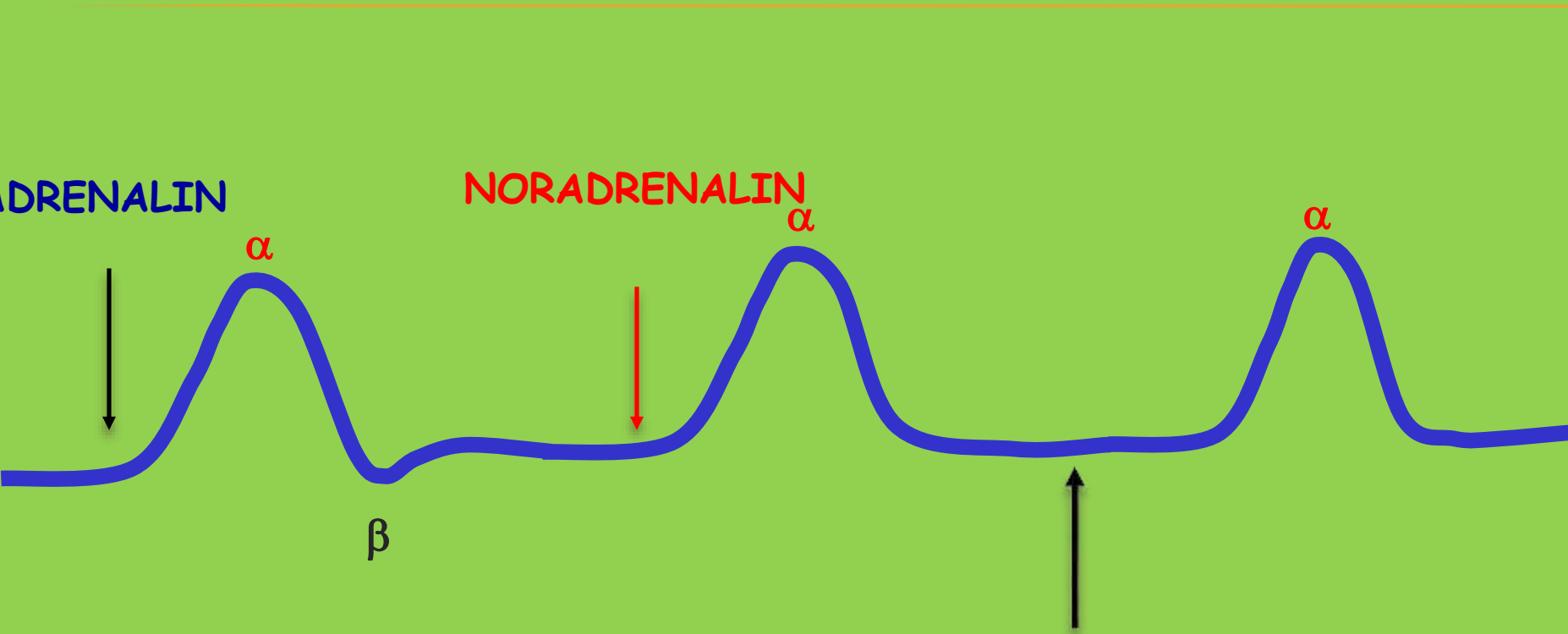
$\alpha$

$\beta$

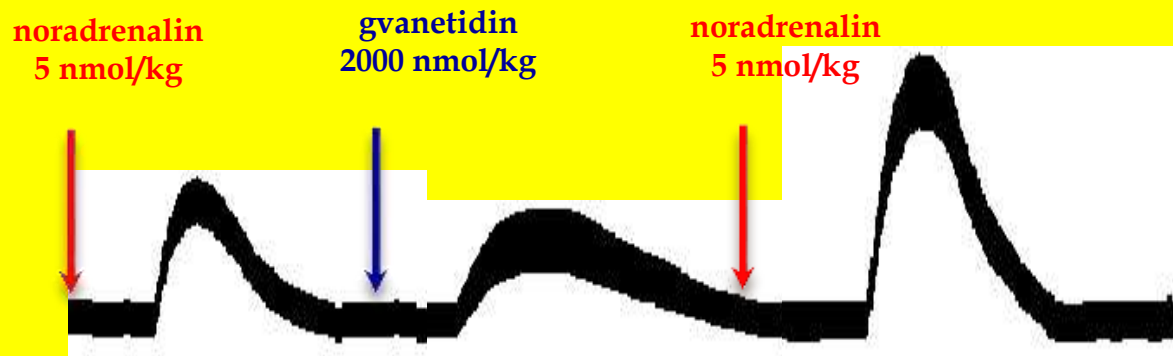
$\frac{1}{2}$  ADRENALINA

+

$\frac{1}{2}$  NORADRENALINA



# SUPRAADITIVNI (potencirajući) SINERGIZAM



NOR-VAZOKONSTRIKCIJA

GVANETIDIN-PRIMARNO VAZOKONSTRIKCIJA PA NAKON NEKOLIKO DANA VAZODILATACIJA



## Gvanetidin

*(blokator  $\alpha$ -adrenergičkih receptora)*  
blokira preuzimanje NOR-a iz sinaptičke pukotine u presinaptički nervni završetak i inicijalno potencira dejstvo NOR-a.