

ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

Кафедра военно-полевой терапии ВМедф в БГМУ

В настоящее время ведущей проблемой здравоохранения многих стран является сердечно-сосудистая патология. Заболевания сердечно-сосудистой системы, являясь первой причиной смерти в мире, уносят ежегодно свыше 16 миллионов человек и приводят к наибольшим экономическим потерям в различных странах. Удельный вес ишемической болезни сердца (ИБС) среди причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 43 – 88% и резко возрастает у лиц старше 45 лет. Артериальная гипертензия (АГ) считается одним из основных факторов риска смертельного исхода от сосудистых катастроф [5]. Распространенность этого состояния составляет от 15 до 80% среди лиц разных возрастных групп. На современном этапе многочисленное количество исследований посвящено изучению предрасполагающих развитию АГ факторов, выработке подходов к стратификации риска развития сосудистых событий, подходов к качественной диагностике и лечению. В настоя-

щее время успехи медицинской науки убедительно свидетельствуют о том, что вполне реально достичь эффективного контроля над АГ, снизив, таким образом, неблагоприятное действие столь грозного фактора риска сосудистой смерти. Однако уровень артериального давления (АД) находится под эффективным контролем лишь у 8%, страдающих АГ. Называются различные причины такой ситуации: низкая приверженность больных к лечению, отсутствие четких клинических симптомов повышенного АД, невозможность выполнять рекомендации из-за нарушений в когнитивной сфере или низкий культурный уровень пациентов и т.д. [8].

Следует обратить внимание еще на одну важную, с нашей точки зрения, причину неэффективного лечения АГ. Увеличение продолжительности жизни человека сопровождается появлением, как правило, не одной, а нескольких болезней. Развитие общества на современном этапе сопровождается увеличением

продолжительности жизни населения земного шара. Постарению населения сопутствует возрастание удельного веса различной соматической патологии в популяции. Проблема полиморбидности широко обсуждается в современной литературе. Контроль течения определенного заболевания предполагает зачастую назначение комбинированной медикаментозной терапии (несколько медикаментов). Наличие сопутствующих заболеваний побуждает врача к назначению нескольких медикаментозных средств. В настоящее время термин «полипрагмазия» (одновременное назначение 5 и более препаратов) звучит уже как «вынужденная полипрагмазия». По данным литературы, полипрагмазия встречается у 56% пациентов моложе 65 лет и у 73% старше 65 лет. Обладая определенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, лекарственные средства вступают во взаимодействие между собой в организме. При этом одни препараты могут повлиять на эффект и проявления побочных действий других. Врач, используя в своей практике различные препараты и зная основные их свойства, может определенно предположить характер взаимодействия двух препаратов. Однако как будет осуществляться метаболизм, выведение, действие трех, четырех, пяти или большего числа лекарственных средств, оценить довольно трудно. Прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% больных. При приеме 5 препаратов — частота возрастает до 50%. Прием 10 лекарственных средств доводит риск взаимодействия до 100% [1, 10]. Именно такие непрогнозируемые взаимодействия приводят к тому, что контроль над определенным заболеванием, в том числе АГ, снижается. К наиболее часто используемым средствам, используемым в современной кардиологии, относят:

1. β-адреноблокаторы (БАБ);
2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов первого типа к ангиотензину-2 (АРА);
3. Антагонисты медленных кальциевых каналов (АМКК);
4. Диуретики;
5. Антикоагулянты прямого и непрямого действия;
6. Антиагреганты;
7. Периферические вазодилаторы;
8. Нитраты;
9. Сердечные гликозиды.

Врачу в условиях ограниченности времени на прием пациента зачастую трудно учесть все аспекты взаимодействия всех лекарственных средств (ЛС), принимаемых больным, особенно при сочетании нескольких заболеваний. Однако это является обязательным условием повышения безопасности проводимой терапии.

Эффекты ЛС являются результатом их взаимодействия с организмом человека. В связи с этим рассматриваются не только основные свойства веществ, определяющие их физиологическую активность, но также зависимость эффекта от условий их применения и состояния организма, на который направлено действие лекарственных средств. В этой связи фармако-

логия рассматривает такие разделы, как фармакокинетика и фармакодинамика. Фармакокинетика определяется как раздел фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения ЛС в организме, их метаболизм и выведение. Фармакодинамика изучает механизмы действия и биологические эффекты, оказываемые ЛС на организм человека.

Под взаимодействием ЛС понимают изменение действия одного препарата под влиянием другого. Чаще это приводит к появлению побочных реакций, однако иногда может быть клинически выгодным. Препарат, который вызывает взаимодействие, называют провоцирующим, или **препаратом-индуктором**, а препарат, действие которого изменяется, — **объектом взаимодействия**. Хотя иногда при взаимодействии ЛС могут изменяться эффекты обоих препаратов [10].

Выделяют три основных вида взаимодействия ЛС:

1. Фармацевтическое — возникновение реакции при смешивании лекарств в одном шприце или месте введения.

2. Фармакокинетическое — на уровне связывания лекарств, вытеснение друг друга из связи с белками плазмы крови, изменение активности биотрансформации и скорости выведения ЛС с желчью, мочой и т.д.

3. Фармакодинамическое — на уровне механизма действия или фармакологических эффектов.

Взаимодействие лекарственных средств начинается уже на этапе всасывания (абсорбции) в организм при одновременном их приеме. Существенное значение при этом придается способности вещества растворяться в жирах и воде. Поскольку основным механизмом транспорта жирорастворимых ЛС из просвета кишечника в кровь является пассивная диффузия через мембрану энтероцитов по градиенту концентрации, то процессы всасывания таких веществ, как правило, изменяются при приеме богатой жирами пищи или сорбентов (в том числе на жировой основе). Всасывание же гидрофильных препаратов осуществляется по механизму активного транспорта с помощью белка-переносчика. При этом возможна конкуренция ЛС за переносчик, что сопровождается снижением всасывания ЛС.

В связи с тем, что системное действие ЛС развивается только после его попадания в кровоток, откуда оно поступает в ткани, введен термин «биодоступность». Биодоступность отражает количество неизменного вещества в плазме крови относительно исходной дозы препарата. Биодоступность препарата, введенного внутривенно, принимается за 100%. При энтеральном введении препарата величина биодоступности определяется потерями вещества при его всасывании и первом прохождении через печень (рис. 2). При использовании парентерального пути введения ЛС необходимо учитывать такие физико-химические свойства, как растворимость в воде, способность образовывать соли с местными анестетиками, кислотно-щелочные свойства раствора лекарственного вещества. Потеря биодоступности при этом может отмечаться из-за физико-химических взаимодействий ЛС в одном шприце (сочетание пенициллина и гентами-

Таблица 1

Лекарственные вещества, взаимодействующие с различными участками сывороточного альбумина

Билирубин-связывающий участок	Варфарин-связывающий участок	Индол-связывающий участок
Альдостерон	Билигност	Диазепам
Бромсульфалеин	Бромсульфалеин	Ибупрофен
Варфарин	Варфарин	Индометацин
Гидрокортизон	Кортизол	Оксазепам
Дезоксикортикостерон	Клофибрат	Производные пенициллина
Йодипамид	Производные гомопиримидазола	L - тироксин
Кортикостерон	Тестостерон	Хлордiazепоксид
Сульфаниламиды	Эндографин	Флупирпрофен
Эстрадиол		

цина) и замедленном всасывании из места введения (сочетание пенициллина и новокаина).

Попадая в кровь, ЛС распределяется между органами и тканями. Большинство из них распределяется неравномерно. Свойство жирно-и/или водорастворимости в этом процессе также играет существенную роль. Жирорастворимые ЛС хорошо проникают через клеточные мембраны, преодолевают гематотканевые барьеры, способны кумулировать в жировой ткани. Водорастворимые препараты распределяются в организме относительно равномерно и большей частью находятся в плазме крови и межклеточной жидкости. В клетки они могут проникать с помощью активного транспорта. Распределение ЛС с учетом факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем — объемом распределения. Это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного вещества, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови после однократного внутривенного введения. Объем распределения измеряется в л/кг. Если этот показатель для ЛС меньше 0,5 л/кг, то это вещество находится преимущественно в плазме крови и внеклеточной жидкости и выводится из организма преимущественно через почки. Если объем распределения более 1 л/кг, вещество распределяется преимущественно в липидах, мышцах. Метаболизм и выведение таких веществ осуществляется преимущественно печенью.

В процессе распределения ЛС в организме играет

роль способность связываться с белками плазмы, (главным образом, альбуминами), α_1 -гликопротеинами, липопротеинами, γ -глобулинами и сорбироваться на мембранах форменных элементов. Препараты, которые активно связываются с белками и вытесняют препарат-объект из комплекса с этими белками (ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды и др.). Белки (альбумины) являются универсальной транспортной системой лекарственных средств. В структуре транспортного белка имеется: участок, связывающий жирные кислоты, билирубин-связывающий участок, варфарин-связывающий участок, индол-связывающий участок. Участок, связывающий жирные кислоты, в меньшей степени участвует в транспорте ЛС, а большинство из них распределяется между тремя оставшимися участками. В таблице 1 представлен ряд примеров связывания различных препаратов с различными участками альбумина.

Известно, что терапевтический эффект препаратов, связывающихся с белками плазмы, реализуется за счет свободной фракции. Уменьшение связанной фракции лекарства на 10-20% приводит к увеличению свободной фракции на 50-100%, что имеет особое значение при использовании препаратов с малой шириной терапевтического диапазона. В итоге ЛС и эндогенные субстраты конкурируют за связь с одним и тем же участком, что приводит к увеличению свободной фракции и повышению токсичности. Это явление имеет место как при высоких дозах препаратов, так и при недостаточном количестве альбумина. Факторами, определяющими степень связывания ЛС с белками крови, являются:

1. Химическая структура лекарственного вещества;
2. Концентрация лекарственного вещества (ограниченная емкость транспортных систем);
3. Концентрация белка-переносчика в крови;
4. Наличие других ЛС, взаимодействующих с альбуминами (возможность вытеснения из связи с альбумином и изменение эффекта, а также развитие нежелательных эффектов);
5. Наличие веществ эндогенного происхождения, которые могут вытеснять ЛС из связи с альбуминами

Важнейшие фармакокинетические и фармакодинамические параметры, режим дозирования ингибиторов АПФ, применяемых в лечении артериальной гипертензии.

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Длительность действия, ч	Путь элиминации	Средние дозы, мг/сут.	Кратность приема
Каптоприл	75-90	25-30	2-6	8-12	почечный	50-100	2-3
Эналаприл	40	50	2-11.5	12-24	почечный	10-20	1-2
Фозиноприл	32	95	12-15	12-24	почечно-печеночный	10-40	1-2
Рамиприл	55-65	56	23-48	не более 24	почечно-печеночный	5-10	1-2
Лизиноприл	6-60	5-10	7-13	18-24	почечный	10-40	1
Квинаприл	30-50	95-97	1-3	не более 24	почечный	10-40	1-2
Беназеприл	17-28	95-97	21-22	не более 24	почечный	2,5-10	1-2
Спироприл	28-69	89	40	не более 24	печеночный	6-12	1
Периндоприл	65-95	20	27-33	24	почечный	2-4	1
Трандолаприл	40-60	80-94	16-24	более 24	почечно-печеночный	2-4	1

Таблица 2

(в первую очередь жирные кислоты и билирубин).

Таким образом, свободная и связанная фракции ЛС находятся в состоянии динамического равновесия. Степень связывания с белками плазмы влияет на объем распределения ЛС и скорость наступления терапевтического эффекта (табл. 2) [9].

При назначении лекарственных препаратов необходимо учитывать возможные причины гипоальбуминемии:

Примеры биотрансформации ЛС в активные метаболиты

Исходное ЛС	Метаболит
Аллопуринол	Алоксантин
Фенилбутазон	Оксифенилбутазон
Диазепам	Нордiazепам, Оксазепам
Рамиприл	Рамиприлат
Фенацетин	Ацетаминофен (парацетамол)
Эналаприл	Эналаприлат
Хинаприл (Квинаприл)	Хинаприлат
Фозиноприл	Фозиноприлат

- Снижение синтеза альбумина:
 - недостаточность питания (голодание);
 - нарушение всасывания (мальабсорбция);
 - заболевания печени.
- Увеличение объема распределения альбумина:
 - избыточная гидратация;
 - повышенная проницаемость капилляров;
 - беременность.
- Увеличение выведения или метаболизма альбумина:
 - нефротический синдром;
 - энтеропатии, сопровождающиеся потерей белка;
 - ожоги;
 - катаболические состояния (травма, лихорадка, сепсис).

Таким образом, уже на этапе транспорта ЛС очень много факторов способны повлиять на их эффективность и безопасность.

Лекарственные средства, которые могут стать объектом взаимодействия. Ими чаще становятся препараты, у которых высока зависимость эффекта от дозы и даже незначительное изменение дозы сопровождается существенным изменением терапевтического эффекта. Препараты с низким коэффициентом соотношения токсического и терапевтического действия (то есть такие медикаменты, у которых небольшое увеличение терапевтической дозы приводит к токсическому действию) также подвержены взаимодействию, вызывающему повышение их токсичности, как препарата-объекта. Все это относится к антикоагулянтам, гипотензивным препаратам, сердечным гликозидам и ряду других препаратов.

Процесс элиминации представляет собой удаление ЛС из организма путем **биотрансформации** и **экскреции**. Процессы биотрансформации основаны на том, что большинство ЛС являются ксенобиотиками, которые характеризуются разнообразной структурной вариабельностью. Любой препарат воспринимается организмом как чужеродное вещество и должен быть метаболизирован и выведен из организма. Различают две фазы биотрансформации (рис. 1):

1. Несинтетическая: из ксенобиотика (ЛС) путем окисления или, реже, восстановления и гидролиза образуются более полярные и менее активные метаболиты. Происходит это под влиянием монооксигеназной системы, основными компонентами которой являются цитохромы P₄₅₀ и НАДФ*.

2. Синтетическая: образование конъюгатов с остатками различных кислот – сульфатирование, метилирование, глюкуронизация, соединение с цистеином и глутатионом.

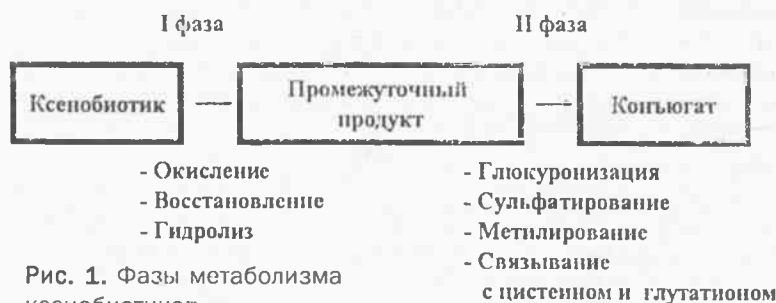


Рис. 1. Фазы метаболизма ксенобиотиков

Создание пролекарства есть ни что иное, как способ избежать метаболических процессов на действующее начало ЛС. Примеры биотрансформации пролекарства в действующее вещество приведены в таблице 3.

Многие ксенобиотики могут активно менять активность ферментов (индуцировать или ингибировать) не только для самих себя, но и для других ЛС. В этом случае скорость метаболизма соответствующих ЛС изменяется. Нелекарственными индукторами являются кофеин, этанол, пищевые добавки. Корвалол содержит сразу 2 мощных индуктора в 1 флаконе: этанол и фенobarбитал.

В большинстве случаев скорость переноса ЛС в гепатоциты высокая и не лимитирует их метаболизм. Установлено, что в норме существует 4 независимых транспортных системы, обеспечивающих поступление ксенобиотиков в гепатоциты. Емкость у взрослых транспортных систем как минимум в 10 раз превышает максимальные терапевтические дозы, поэтому данный вид транспорта не является насыщаемым. Транспорт же метаболитов ЛС из гепатоцитов энергозависим. Патологические состояния, приводящие к гипоксии или дистрофии печени, сопровождаются нарушениями выделения метаболитов ЛС с желчью. Ограниченная емкость выводящих транспортных систем может быть причиной их избыточного накопления в гепатоцитах и последующего токсического повреждения клеток. Поэтому при избыточном поступлении ксенобиотиков (ЛС) в организм возможна ситуация, когда они в большом количестве захватываются гепатоцитами, а продукты метаболизма не успевают выводиться и накапливаются в клетках, приводя к их токсическому перерождению. Необходимо отметить, что помимо ЛС гепатоциты постоянно метаболизируют ксенобиотики, поступающие из воздуха, воды, пищи. В этой связи большинство инструкций на лекарственные препараты указывают на необходимость контролировать функцию печени во время терапии. Таким образом, большое преимущество в процессе лечения имеют готовые ЛС, которые не подвергаются метаболизму и, минуя печень, сразу воздействуют на точку приложения. Ярким примером такого препарата служит иАПФ **лизиноприл** (диротон) [6, 9].

Основой процессов метаболизма ксенобиотиков является окисление, зависимое от



Рис. 2. Схема пресистемного метаболизма

присутствия НАДФН⁺ и гемсодержащего белка — цитохрома P₄₅₀. В настоящее время идентифицировано более 50 человеческих цитохромов (CYPs), из которых только несколько (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) ответственны за метаболизм большинства препаратов.

CYP3A4 является одним из самых важных, т.к. им трансформируется около 60% окисляемых лекарств. Хотя активность CYP3A4 широко варьирует, он не подвержен генетическому полиморфизму. Расположение CYP3A4 на апикальных энтероцитах тонкой кишки и гепатоцитах облегчает выполнение им важной роли метаболизма препаратов, предшествующего попаданию вещества в системный кровоток, что известно как пресистемный метаболизм (эффект первого прохождения, рис. 2). CYP3A4 играет важную роль в метаболизме ловастатина, симвастатина и аторвастатина. Так как ловастатин и симвастатин имеют исходно очень низкую пероральную биодоступность (5%), у этих препаратов наблюдается значительное (в 10 – 20 раз) повышение плазменной концентрации при совместном использовании амиодарона, дилтиазема, эритромицина и некоторых других препаратов (т.е. ингибиторов CYP3A4). У аторвастатина биодоступность более высокая и его концентрация при применении ингибиторов CYP3A4 увеличивается в 2 – 4 раза. В противоположность этим препаратам правастатин только в небольшой степени метаболизируется CYP3A4, а флувастатин метаболизируется CYP2C9 и может рассматриваться как альтернатива у пациентов, получающих ингибиторы CYP3A4 [1].

Другой цитохром CYP2D6 участвует в метаболизме 15-20% препаратов. Экспрессируется в основном в печени. В отличие от CYP3A4 его активность не столь подвержена влияниям. Однако существуют значительные индивидуальные различия в его активности. Большинство вариаций обусловлено генетическим полиморфизмом, в результате мутаций CYP2D6 существует в нескольких различных формах. Метаболизм с помощью CYP2D6 составляет основной путь элиминации для многих антиаритмических препаратов, β-блокаторов, трициклических антидепрессантов и др. пре-

паратов [2]. К примеру, метопролол и тимолол инактивируются с помощью CYP2D6. При назначении, например, с амиодароном (ингибитор CYP2D6) повышен риск значительной брадикардии (ЧСС менее 40 в мин.) и выраженной сонливости при назначении обычных клинических доз. Это актуально даже когда тимолол в виде глазных капель назначается для лечения глаукомы. Атенолол — это β-блокатор, который не подвер-

гается метаболизму. Он выводится из организма в неизменном виде и может применяться, когда назначение метопролола и тимолола приводит к лекарственным взаимодействиям.

Семейство цитохромов CYP2C у человека представлено в основном четырьмя ферментами. Из них CYP2C9 играет самую важную роль в метаболизме препаратов, что составляет, по крайней мере, 20% от всех белков печеночных цитохромов. В то время как это семейство цитохромов отвечает за метаболизм меньшего количества лекарственных препаратов, чем CYP3A4 и CYP2D6, о которых говорилось выше, CYP2C9 имеет особую важность, так как он метаболизирует варфарин. Варфарин — пероральный антикоагулянт, который все шире применяется для предупреждения тромбоэмболий. В то время как средняя суточная доза составляет около 5 мг, потребность в варфарине очень вариабельна и колеблется от 0,5 до 60 мг. Так как варфарин имеет узкий терапевтический индекс (небольшое повышение концентрации в плазме может приводить к значительному усилению эффекта препарата), уменьшение антикоагуляционного действия при применении индукторов (этанол, фенобарбитал и др.) или усиление при применении ингибиторов CYP2C9 (в частности, амиодарон, статины) является частой причиной неблагоприятных побочных эффектов во время длительной терапии варфарином [3, 4].

На рисунке 3 приведены основные изоформы цитохрома P₄₅₀ и некоторые примеры препаратов, которые метаболизируются с их помощью.

В таблице 4 приведено распределение ЛС по их способности взаимодействовать с CYP₄₅₀.

При низкой скорости метаболизма ЛС основным ферментом может наблюдаться его перекрестная (альтернативная) утилизация другим ферментом, что в ряде случаев приводит к появлению токсических соединений. При неэффективности одних систем метаболизма могут использоваться другие, альтернативные пути превращения лекарственных веществ.

В почках помимо выведения ЛС также могут наблюдаться процессы их метаболизма. В тканях почек

Таблица 4 обнаружены CYP₄₅₀ и другие ферменты. Как правило, эти ферменты не играют существенной роли в метаболизме ЛС, т.к. на них приходится не более 10% активности по сравнению с печенью. Однако в результате

Классификация ЛС по их способности взаимодействовать с CYP₄₅₀

Класс	Примеры	Результаты взаимодействия
Необратимое взаимодействие	Астемизол, эритромицин, бензодиазепины, варфарин, сердечные гликозиды, цефалоспорины	Резкое снижение метаболизма препаратов в печени, повышение риска развития токсических осложнений
Обратимое взаимодействие	Вальпроевая кислота, юларитромицин, теофиллин, эстрогены	Возможно замедление метаболизма препаратов, риск развития токсических осложнений
Нет взаимодействия с CYP ₄₅₀	Азитромицин, лизиноприл, соли лития	На уровне печени взаимодействия отсутствуют



Рис. 3. Изоформы цитохрома P₄₅₀ (Пересечения кружков означают перекрестную субстратную специфичность)

процессов внутрипочечного окисления могут образовывать нефротоксические соединения.

Взаимодействие на уровне печеночного метаболизма может быть связано с изменением не только активности ферментов печени, но и печеночного кровотока. Особенно это касается препаратов с высоким уровнем эффекта первого прохождения (пропранолол, метопролол, большинство иАПФ и др.). Замедление печеночного кровотока, например под влиянием β-адреноблокаторов, ухудшает метаболизм указанных препаратов.

Биотрансформация этанола может подвергаться модуляции под влиянием ЛС с образованием токсических веществ. В результате взаимодействия этанола с ЛС увеличивается возможность развития интоксикации и побочных эффектов [31].

Никотин также может оказывать негативное влияние на метаболизм ЛС. Входящие в состав сигарет ароматические углеводы и никотин метаболизируются с участием трех основных изоформ цитохрома P₄₅₀: 1A1, 1A2, 2E1 и являются индукторами печеночных ферментов. Поэтому у курильщиков снижена концентрация в плазме ряда препаратов, что снижает эффективность терапии с их применением. Никотин взаимодействует с большинством лекарственных веществ за счет индукции их метаболизма.

Таблица 5

Эффекты взаимодействия β-блокаторов

Взаимодействие
1. Блокируют способность нитратов, периферических вазодилататоров, блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда повышать ЧСС
2. Их применение повышает вероятность развития анафилактического шока у больных с аллергическими заболеваниями
3. Жирорастворимые β-блокаторы проникают в ЦНС и приводят к развитию депрессии, усталости, нарушению потенции. При комбинации с нейротропными препаратами (в т.ч. морфином) нарастает риск развития побочного действия как тех, так и других ЛС на ЦНС, ОД, ССС (брадикардия, бронхоспазм и т.д.)
4. Гипогликемия как результат блокады β-рецепторов жировой ткани и почек; при сочетании с сахароснижающими препаратами - еще и за счет блокады компенсаторного гликогенолиза
5. Индукторы цитохрома P ₄₅₀ повышают метаболизм жирорастворимых вблокаторов
6. Удлиняют действие непрямых антикоагулянтов
7. НПВС снижают гипотензивное действие БАБ
8. Снижают выведение лидокаина
9. Антациды понижают биодоступность БАБ
10. У курильщиков эффект β-блокаторов ниже
11. При сочетании с метилксантинами — повышение концентрации обеих групп препаратов
12. У неселективных блокаторов — атерогенное действие: повышение ЛПНП, ЛПОНП
13. Сочетаются с диуретиками — блокируют активность РААС, воздействуя на β-рецепторы в почке
14. Сочетание с амиодароном усиливает антиаритмическое и антиангинальное действие, но нарастает вероятность брадикардии и блокад
15. Сочетание со спиртом этиловым - ортостатический коллапс (спирт стимулирует выделение адреналина надпочечниками - возрастает его воздействие на β-рецепторы)
16. Сочетание с циметидином — замедляется печеночный метаболизм вблокаторов, улучшается всасываемость липофильных препаратов
17. Антагонизм с вадреномиметиками: β-блокаторы (особенно при их неселективности) снижают как побочное так и полезное их действие
18. Активаторы P ₄₅₀ (фенобарбитал, рифампицин) усиливают метаболизм липофильных β-блокаторов
19. Сочетание с антигистаминными, действующими на ЦНС — ослабление антигистаминного действия и потенцирование центральных эффектов
20. Сочетание с мерказолилом оптимально для лечения тиреотоксикоза

Никотин взаимодействует с большинством лекарственных веществ за счет индукции их метаболизма.

Прямые фармакодинамические взаимодействия возникают, когда два препарата действуют либо в одной точке (антагонизм или синергизм), либо на две разные точки, но с одинаковым конечным результатом:

1. Антагонизм в одном и том же месте приложения. Примеров такого взаимодействия много. Некоторые из них клинически выгодны, например, устранение действия варфарина викасолом.

2. Синергизм в одном и том же месте приложения. Например, верапамил и β-адреноблокаторы при их совместном

Таблица 6

Эффекты взаимодействия ингибиторов АПФ

Взаимодействие
1. Повышение натрийуреза и задержка калия — поэтому хорошо сочетаются с петлевыми и тиазидными диуретиками. При этом повышен риск нефропатии в случае гиповолемии. Гиперкалиемия в комбинации со спиронолактоном, препаратами калия (в т.ч. с бензилпенициллина калиевой солью)
2. Снижают инсулинорезистентность и повышают ЛПВП, снижают синтез триглицеридов — т.о. могут нивелировать действие β-блокаторов и антагонистов кальция
3. Чем выше липофильность препарата, тем больше сродство к тканевым рецепторам АТ ₁ , это необходимо учитывать при выраженной гипертрофии ЛЖ
4. Может развиваться холестаз при использовании иАПФ
5. НПВС снижают действие иАПФ. Добавление аспирина к иАПФ сопровождается меньшим снижением сердечно-сосудистой летальности, чем на одном иАПФ. Сочетание аспирина (в реологической дозе) с иАПФ допустимо у больных, перенесших инфаркт миокарда, но при этом доза иАПФ доводится до максимальной
6. Риск агранулоцитоза у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани
7. Риск агранулоцитоза при сочетании с аллопуринолом, цитостатиками, иммунодепрессантами
8. Повышает риск анафилактического шока у больных с аллергическими заболеваниями

использовании чаще вызывают развитие нарушений проводимости, чем когда они используются по одному. Это взаимодействие осуществляется в специализированной ткани проводящей системы сердца. Их комбинация увеличивает также риск сердечной недостаточности, поскольку оба они вызывают отрицательный инотропный эффект на сердечную мышцу.

3. Синергизм сходных действий в разных местах приложения. Любой препарат, который оказывает угнетающее влияние на ЦНС, может усиливать действие другого препарата со сходным эффектом, независимо от того, осуществляют ли оба эти препарата действие на один или разные рецепторы. Наиболее типичным примером является взаимодействие разных групп гипотензивных препаратов.

При непрямом фармакодинамическом взаимодействии фармакологический, терапевтический или токсический эффекты «провоцирующего» препарата изменяют терапевтический или токсический эффект препарата-объекта. Однако эти два эффекта между собой не связаны и не влияют друг на друга. Так, изменение водного или электролитного баланса может вторично оказать влияние на действие некоторых препаратов. Действие сердечных гликозидов усиливается при гипокалиемии, в то время как действие некоторых антиаритмических препаратов (лидокаина, хинидина, новокаинамида) уменьшается.

Однако существуют лекарственные средства, не вступающие в метаболические или транспортные взаимодействия, что резко повышает их безопасность в случае необходимости назначения для лечения пациента нескольких медикаментов. Так, лизиноприл (диротон) не изменяет и не ингибирует активность изофермента цитохрома P₄₅₀ и по этой причине его взаимодействия с другими ЛС не происходит. Следовательно, изменения клинического эффекта препарата в результате лекарственного взаимодействия часто происходит из-за нарушения активности механизмов, ответственных за элиминацию [9].

Удаление ксенобиотика (ЛС) из организма осуществляется печенью, почками, кишечником, легкими, железами внешней секреции. Главное значе-

ние имеют печень и почки. Печень экскретирует с желчью как неизменные соединения, так и образованные метаболиты. Глюкурониды, выделяемые с желчью, гидролизуются кишечными и/или бактериальными ферментами. При этом освобождаются липидорастворимые вещества, которые вновь реабсорбируются и попадают в кровь, поддерживая свою концентрацию. Так осуществляется энтерогепатическая

циркуляция. Выведение ЛС через почки оценивается с помощью расчета клиренса. Клиренс — это предполагаемый объем плазмы, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени. Эффективность всех путей выведения вещества из организма характеризует период полуэлиминации. Это время, за которое концентрация ЛС в крови снижается наполовину. Полное выведение лекарства из организма осуществляется в течение промежутка времени, равного пяти периодам полуэлиминации.

Взаимодействие ЛС может осуществляться также на этапе выведения. Вещества (сорбенты: активированный уголь, холестирамин; обволакивающие средства: субцитрат висмута), способные нарушать энтерогепатическую циркуляцию, усиливают выведение жирорастворимых ЛС, характеризующихся высоким объемом распределения (пропранолол, бисопролол). Различные влияния, изменяющие процессы фильтрации (периферический вазоспазм, использование мезатона, неселективных β-блокаторов, НПВС, а также иАПФ на фоне мочегонных), всасывания и секреции в почках, способны изменить скорость выведения ЛС по этому пути. Поэтому для успешной терапии кроме знания фармакокинетики препаратов необходимо учитывать условия функционирования больного организма.

Таким образом, в современных условиях, когда пациенты получают одновременно сразу несколько ЛС для лечения заболевания (заболеваний), проблема лекарственного взаимодействия представляется крайне важной для практического врача. Ведь неблагоприятные явления, возникшие вследствие лекарственного взаимодействия, могут приводить к потере терапевтического эффекта или усилению токсичности. Практикующему врачу крайне важно иметь представление об основных механизмах лекарственного взаимодействия, так как во многих случаях потенциальное взаимодействие можно предвидеть на основе знаний о препарате (пероральная биодоступность, механизм элиминации, выраженность токсичных эффектов).

Примеры основных эффектов взаимодействия β-блокаторов и иАПФ приведены в таблицах 5 и 6.

В помощь войсковому врачу ☆

Литература

1. Беляков, К.В. Взаимодействие алкоголя с лекарственными препаратами [Электрон. ресурс]. – 2005.-№5. – Режим доступа: <http://consilium-provisorum.com>.
2. Беляков, К.В. Взаимодействие лекарственных средств с антидепрессантами [Электрон. ресурс]. – 2006.-№5. – Режим доступа: <http://consilium-provisorum.com>.
3. Беляков, К.В. Взаимодействие лекарственных средств с ацетилсалициловой кислотой [Электрон. ресурс]. – 2006.-№3. – Режим доступа: <http://consilium-provisorum.com>.
4. Беляков, К.В. Взаимодействие лекарственных средств с фенобарбиталом [Электрон. ресурс]. – 2007.-№1. – Режим доступа: <http://consilium-provisorum.com>.
5. Джаиани, Н.А., Терещенко, С.Н. Фармакотерапевтические аспекты вторичной профилактики инфаркта миокарда [Электрон. ресурс]. – 2006.-№5. – Режим доступа: <http://consilium-medicum.com>.
6. Задионченко, В.С., Мациевич, М.В., Адашева, Т.В., Ли, В.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике: зофеноприл — но-

вые возможности и перспективы. — Consilium-medicum, т.11, №4, 2005.

7. Комисаренко, И.А., Михеева, О.М. Кардиология. Принципы терапии артериальной гипертензии у пациентов старших возрастных групп [Электрон. ресурс]. – 2004.-№12. – Режим доступа: <http://consilium-medicum.com>.

8. Лазебник, Л.Б. Старение и полиморбидность [Электрон. ресурс]. – 2005.-№12. – Режим доступа: <http://consilium-medicum.com>.

9. Лекарственные препараты в Беларуси. — Справочник Видаль. — 2007.

10. Остроумова, О.Д., Батутина, А.М., Зыкова, А.В. Лекарственное взаимодействие: существуют ли идеальные препараты для использования в условиях полипрагматии? — РМЖ, т.11, №21, 2003.

11. Преображенский, Д.В., Стеценко, Т.М., Тарыкина, Е.В. и др. Преимущества комбинированной терапии гипертонической болезни: свободные и фиксированные комбинации ингибитора АПФ и диуретика [Электрон. ресурс]. – 2006.-№5. – Режим доступа: <http://consilium-medicum.com>.