**Лекарственное взаимодействие: существуют ли "идеальные" лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии?**

Профессор О.Д. Остроумова, А.М. Батутина, А.А. Зыкова, МГМСУ имени Н.А. Семашко

Артериальная гипертензия (АГ) считается одним из основных по частоте факторов риска смерти в мире. Распространенность АГ прогрессивно увеличивается с возрастом. В Российской Федерации у лиц старших возрастных групп частота АГ превышает 80%. Только 16% из них получают лечение, а уровень артериального давления (АД) находится под контролем лишь у 8%. Одним из главных аспектов рекомендаций ВНОК (2001 год) является стремление контролировать уровень АД на цифрах менее чем 140/90 мм рт.ст. у большинства пациентов (включая пожилых) и менее чем 130/85 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом. Уровня менее 125/75 мм рт.ст. необходимо достигать у пациентов с нарушением функции почек и протеинурией более 1 г/сут. Так как назначение одного гипотензивного препарата снижает уровень АД в среднем на 10/5 мм рт.ст., для достижения целевого уровня АД часто требуется назначение нескольких препаратов с различным механизмом действия. Применение нескольких препаратов в средних дозах часто более эффективно и безопасно, чем увеличение дозы одного лекарства до максимальной. Эта позитивная сторона использования сочетаний препаратов с целью осуществления более полноценного контроля над заболеванием хорошо известна. Сочетание гипотензивных препаратов используют также и для предотвращения появления токсических эффектов. Например, антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1 типа (АРА) могут вызвать повышение уровня калия в плазме крови, а тиазидные диуретики – его снижение. Поэтому комбинация АРА + тиазидный диуретик является одной из самых оптимальных.

Однако следует помнить, что лекарственное взаимодействие может приводить к очень серьезным неблагоприятным последствиям. По имеющимся данным, в результате взаимодействия ЛС развивается около 50% побочных реакций на препараты и среди пациентов, умерших в результате побочных реакций от лекарств, приблизительно 30% умерли в результате взаимодействия препаратов.

Поэтому наиболее перспективными являются комбинации препаратов с наименьшей степенью взаимодействия – с целью снижения формирования неблагоприятных эффектов, снижения эффективности одного из них и/или обоих.

Необходимо также учитывать зависимость между возрастом и подверженностью лекарственным взаимодействиям. Так как пожилым пациентам чаще назначают различные препараты, потенциальная возможность лекарственных взаимодействий у этой группы населения достаточно высока. К примеру, исследования на пожилых пациентах показали, что дигидропиридины вызывают у них более выраженное снижение АД по сравнению с молодыми людьми, что связано с их пониженной способностью к компенсаторным реакциям. Таким образом, для многих препаратов встает проблема индивидуального подбора дозы для пациентов пожилого возраста. В условиях приема нескольких препаратов у пациентов данной группы целесообразным представляется выбор лекарственного средства с более выгодным фармакокинетическим профилем. Так, АРА – эпросартан (Теветен) активнее всасывается у больных пожилого возраста, что выражается в удвоении максимальных концентраций в сыворотке крови и сокращении времени их достижения. Однако в ходе клинических исследований не наблюдалось никаких изменений в переносимости и эффективности препарата, что позволяет избежать необходимости индивидуального подбора дозы.

Еще одной особенностью данной возрастной категории является снижение автономных реакций из–за снижения чувствительности барорецепторов, что приводит к повышению риска развития гипотонии в ответ на введение среднетерапевтической дозы препарата. Для группы антагонистов рецепторов ангиотензина II степень подобного риска определяется обратимостью связывания с артериальными рецепторами ангиотензина II. Так, валсартан, ирбесартан, кандесартан и активный метаболит лозартана характеризуются неконкурентной кинетикой, и их связывание с рецепторами является необратимым, тогда как для эпросартана (Теветена) блокада зависит от дозы, что свидетельствует о конкурентной связи с артериальными рецепторами. Такое обратимое связывание означает, что если организм произведет повышенное количество ангиотензина II (в ответ на падение артериального давления), то эпросартан (Теветен) может быть вытеснен из мест его связывания.

Исходя из этого становится очевидной значимость оценки возможных лекарственных взаимодействий при подборе терапии на современном этапе развития фармакологии. Необходимо учитывать постоянный рост числа пациентов старше 65 лет, которые требуют одновременного назначения нескольких препаратов, что приводит к увеличению процента неблагоприятных лекарственных взаимодействий. К сожалению, на данный момент не существует адекватных мер слежения за этим процессом. Полипрагмазия встречается у 56% пациентов моложе 65 лет и у 73% старше 65 лет. Прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов. Прием 5 препаратов увеличивает их частоту до 50%. При приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 100%. В одном из исследований было продемонстрировано, что среднее количество препаратов, принимаемых пациентами (как назначенных докторами, так и принимаемых самостоятельно), составляет 10,5, при этом в 96% случаев доктора не знали точно, что принимают их пациенты.

Таким образом, проблема взаимодействия лекарственных препаратов в современных условиях является одной из наиболее актуальных проблем практической медицины. Знания об основных лекарственных взаимодействиях позволят врачу повысить безопасность проводимой терапии.

Под взаимодействием лекарственных средств (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.

Лекарственные препараты, которые склонны провоцировать взаимодействия. К ним относятся, например, препараты, которые активно связываются с белками и вытесняют препарат–объект из комплекса с этими белками (ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды и др.).

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 совсем небольшое увеличение терапевтической дозы приводит к токсическому действию) также подвержены взаимодействию, вызывающему повышение их токсичности, как препарата–объекта. Все это относится, в частности, к антикоагулянтам, гипотензивным препаратам, сердечным гликозидам и ряду других препаратов.

Различают несколько видов взаимодействия лекарственных средств – фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое. Фармацевтические взаимодействия – это физико–химические взаимодействия препарата с раствором для внутривенных вливаний или двух препаратов в одном растворе. Такие взаимодействия приводят к потере активности препарата–объекта. Чтобы избежать этого, по возможности необходимо вводить в/в препараты по одному. Фармакокинетические взаимодействия возникают, когда абсорбция (всасывание), распределение или выделение (метаболизм или выведение) препарата–объекта изменяется другим препаратом, индуцирующим взаимодействие.

Наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие во время метаболизма препарата (чаще всего в печени). Такое взаимодействие наблюдается, если метаболизм препарата–объекта ингибируется либо ускоряется другим препаратом («провоцирующий» препарат). Основой процессов метаболизма является окисление, зависимое от присутствия НАДФН+ и гемсодержащего белка – цитохрома Р450. Всего идентифицировано более 50 человеческих CYPs, из которых только несколько (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) ответственны за метаболизм большинства препаратов.

CYP3А4 является одним из самых важных, т.к. им трасформируется, по крайней мере, частично, около 60% окисляемых лекарств. Хотя активность CYP3А4 широко варьирует, он не подвержен генетическому полиморфизму. Расположение CYP3А4 на апикальных энтероцитах тонкой кишки и гепатоцитах облегчает исполнение им важной роли метаболизма препаратов, предшествующего попаданию вещества в системный кровоток, что известно, как пресистемный метаболизм (эффект первого прохождения). CYP3А4 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 CYP3А4). У аторвастатина биодоступность более высокая и его концентрация при применении ингибиторов CYP3А4 увеличивается в 2–4 раза. В противоположность этим препаратам правастатин только в небольшой степени метаболизируется CYP3А4, а флувастатин метаболизируется CYP2С9 и может рассматриваться, как альтернатива у пациентов, получающих ингибиторы CYP3А4.

Другой цитохром CYP2D6 вовлечен в метаболизм от 15 до 20% препаратов. Экспрессируется в основном в печени. В отличие от CYP3А4 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 (аллелях). Метаболизм с помощью CYP2D6 составляет основной путь элиминации для многих антиаритмических препаратов, b-блокаторов, трициклических антидепрессантов и др. препаратов. 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 b-блокатор, который не подвергается метаболизму. Он выводится из организма в неизмененном виде и может применяться, когда назначение метопролола и тимолола приводит к лекарственным взаимодействиям.

Семейство цитохромов CYP2С у человека представлено в основном четырьмя участвующими в метаболизме препаратов ферментами, из них CYP2С9 играет самую важную роль в метаболизме препаратов и составляет, по крайней мере, 20% белков печеночных цитохромов. В то время как это семейство цитохромов отвечает за метаболизм меньшего количества лекарственных препаратов, чем CYP3А4 и CYP2D6, о которых говорилось выше, CYP2С9 имеет особенную важность, так как он метаболизирует варфарин. Варфарин – пероральный антикоагулянт, который все более широко 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 CYP2С9 (в частности, амиодарон, статины) является частой причиной неблагоприятных побочных эффектов во время длительной терапии варфарином.

Еще один вид фармакокинетического взаимодействия – это взаимодействие на транспортном уровне. Все больше внимания уделяется роли транспортных белков в распределении и достижении клинического эффекта препаратов. Лучше всего изучены свойства Р–гликопротеида, который транспортирует множество структурно различных препаратов. Расположен на поверхности эпителиальных клеток тонкой кишки, мембране желчных канальцев печени, проксимальных канальцах почек и эпителиальных клетках, входящих в состав гематоэнцефалического и гематотестикулярного барьеров. Р–гликопротеин влияет на распределение препаратов за счет ограничения их абсорбции в кишечнике, облегчая их выделение путем секреции с желчью и мочой и уменьшая их проникновение в головной мозг и яички.

Так, дигоксин в организме человека не подвергается метаболизму и экскретируется в неизмененном виде через почки и с желчью. Несколько клинических исследований показали, что при одновременном назначении ингибиторов Р–гликопротеина (верапамил, амиодарон) концентрация дигоксина в плазме увеличивалась на 50–300%. Это может происходить в результате ингибирования экскреции дигоксина через кишечник, почки или печень и часто приводит к симптомам гликозидной интоксикации.

При фармакодинамических взаимодействиях «провоцирующий» препарат изменяет действие препарата–объекта в точке его приложения.

Прямые фармакодинамические взаимодействия. 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 b-адреноблокаторы при их совместном 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.

Непрямые фармакодинамические взаимодействия. 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 и лекарственные средства, не вступающие в метаболические или транспортные взаимодействия, что резко повышает их безопасность в случае необходимости назначения для лечения пациента нескольких медикаментов.

Так, АРА II элиминируются различными путями. Лозартан элиминируется в результате метаболизма CYP3A4 или CYP2С9, кандесартан и ирбесартан с помощью CYP2С9, а телмисартан секретируется с желчью посредством Р–гликопротеина, тогда как эпросартан (Теветен) и валсартан не подвергаются метаболизму. Необходимо отметить, что эпросартан (Теветен) подвергается лишь незначительной биотрансформации. Только около 2% введенной внутрь дозы препарата трансформируется до конъюгата с глюкуроновой кислотой, а остальная часть выводится в неизмененном виде с калом и мочой без значимой кумуляции. Эпросартан (Теветен) не изменяет и не ингибирует активность изоферментов цитохрома Р450, и по этой причине его взаимодействия с другими лекарственными средствами не происходит.

Следовательно, изменения клинического эффекта препарата в результате лекарственного взаимодействия часто происходит из–за нарушения активности механизма (–ов), ответственного за элиминацию препарата. Это включает в себя, в частности, индукцию и ингибирование процессов, ответственных за метаболизм препарата с помощью цитохромов печени Р450 и/или транспорта препарата (Р–гликопротеина).

Таким образом, в современных условиях, когда пациенты получают одновременно сразу несколько средств для лечения их 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 (передозировке). 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).

Однако существуют и более простые пути решения данной проблемы. Так, взаимодействие может быть предотвращено за счет отказа от одновременного назначения взаимодействующих препаратов, поскольку часто бывают доступны и другие терапевтические стратегии. Примером является использование рациональных комбинаций гипотензивных препаратов (в частности, АРА и тиазидный диуретик), что позволяет не только избежать побочных эффектов, но и усилить эффективность терапии. Кроме того, необходимо более широко использовать препараты, которые в силу своих фармакокинетических свойств практически не вступают в лекарственные взаимодействия и, следовательно, сочетаются с целом рядом других медикаментов.