

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Л.А. Емельянова, Б.С. Гришин

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, Кафедра фармакологии, кафедра внутренних
болезней №1

В практической медицине широко используется комбинированная терапия. Врач нередко назначает пациенту от 2-3 до 6 и более препаратов одновременно. Предпосылками к этому являются наличие нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и безопасность монотерапии. Риск побочных эффектов лекарственных средств (ЛС) при этом значительно возрастает. При одновременном применении 2 и более препаратов возможно их взаимодействие в виде усиления эффектов или токсичности, ослабления или, реже, возникновения новых эффектов. Для безопасной и эффективной фармакотерапии выбор лекарственных препаратов необходимо проводить с учетом индивидуальных особенностей фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), соблюдая несколько принципов. Важно знать ферменты биотрансформации и транспортёры, принимающие участие в фармакокинетических процессах ЛС. Иметь чёткое представление о влиянии ЛС на ферменты биотрансформации и транспортёры: индукция/ингибирование и если пациент принимал ЛС, являющиеся индукторами/ингибиторами ферментов биотрансформации и транспортёров, важно оценить их активность. Эффективность и безопасность ЛС может также изменяться в результате их взаимодействия с пищей, алкоголем, компонентами табачного дыма, фитопрепаратами [1,2].

Фармакокинетические взаимодействия ЛС могут происходить при их всасывании, распределении, метаболизме и выведении. Механизмы фармакокинетического взаимодействия при всасывании. Образование комплексов и хелатных соединений (можно полностью избежать, увеличив интервал между приемом взаимодействующих ЛС до 4 и более часов). Изменение рН желудочного содержимого. Повышение рН желудочного содержимого (антациды, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса) будет приводить к усилению ионизации ЛС - слабых кислот и угнетать их всасывание, и снижению ионизации ЛС - слабых оснований и усиливать их всасывание. Изменение моторики ЖКТ может приводить к ускорению или к замедлению всасывания ЛС. Моторику ЖКТ могут усиливать эритромицин, слабительные ЛС, прокинетики. Удлиняют время прохождения ЛС по ЖКТ антихолинергические ЛС, наркотические анальгетики, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, фенотиазиновые антипсихотические ЛС. При этом замедление моторики

ЖКТ может привести к тому, что всасывание и биодоступность ЛС (сердечные гликозиды, препараты железа) увеличатся и повысится риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Влияние на активность гликопротеина-Р. Гликопротеин-Р препятствует всасыванию ксенобиотиков и способствует скорейшему их выведению, в том числе и ЛС [3]. Субстратами гликопротеина-Р являются сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы H₁-гистаминных рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, противовирусные препараты и др.. Ряд ЛС являются индукторами или ингибиторами гликопротеина-Р. Индукторы гликопротеина-Р способствуют угнетению всасывания ЛС (а также ускорению их выведения), приводя к снижению их концентрации и ослаблению фармакологических эффектов. Ингибиторы гликопротеина-Р повышают всасывание ЛС и угнетают их выведение, что приводит к повышению их концентрации и увеличению риска развития НЛР. Механизмы фармакокинетического взаимодействия при распределении. Вытеснение их связей с белками плазмы крови. Из связи с белками плазмы крови вытесняются следующие ЛС: диазепам, вальпроевая кислота, варфарин, карбамазепин, кетопрофен, метотрексат, фенитоин, толбутамид, хлорпропамид, цефтриаксон. Это повышает риск возникновения НЛР данных ЛС [4]. Влияние ЛС на активность гликопротеина-Р. Так хинидин (ингибитор гликопротеина-Р) способствует проникновению лоперамида (субстрат гликопротеина-Р) в ЦНС, при этом лоперамид вызывает, не характерные для него «морфиноподобные» эффекты (миоз, угнетение дыхательного центра) [5]. Механизмы фармакокинетического взаимодействия при биотрансформации. Индукция ферментов метаболизма ЛС. ЛС, повышающие активность ферментов метаболизма называются индукторами. Индуцируют все изоферменты цитохрома Р-450 рифампины и барбитураты. Ингибирование ферментов метаболизма ЛС. Ингибирует все изоферменты цитохрома Р-450 циметидин. Прогнозировать данный механизм фармакокинетического взаимодействия при метаболизме ЛС можно, учитывая информацию о субстратах и ингибиторах изоферментов цитохрома Р-450. Механизмы фармакокинетических взаимодействий ЛС при выведении включают изменение клубочковой фильтрации. Так дигоксин, при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, по мере достижения компенсации увеличивает скорость клубочковой фильтрации, увеличивая выведение ЛС в т.ч. фуросемида. Нефротоксичные ЛС (аминогликозиды) при длительном применении могут уменьшать количество функционирующих клубочков и снижать скорость клубочковой фильтрации, что приводит к накоплению в организме совместно применяющихся с ними ЛС. Изменение канальцевой реабсорбции. Реабсорбция отфильтрованных и секретированных ЛС происходит в дистальной части канальца и в собирательных трубочках, при этом реабсорбции подвергаются только неионизированные молекулы ЛС. Поскольку на степень ионизации ЛС большое влияние оказывает рН. Его изменение под действием других ЛС,

может существенно влиять на реабсорбцию ЛС. Так при снижении рН мочи (например при применении аскорбиновой кислоты) угнетается реабсорбция ЛС-слабых оснований, а при повышении рН мочи- ЛС-слабых кислот. Фармакодинамическое взаимодействие связано с изменением фармакологических эффектов одного ЛС под действием другого, без изменения его концентрации в плазме крови и на молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах т.д.). Угнетение канальцевой секреции. Многие ЛС активно секретируются в проксимальных почечных канальцах с участием специфических транспортных систем. Ингибирование этих специфических систем ЛС могут привести к повышению в крови концентраций других ЛС, основным путем выведения которых является канальцевая секреция. Механизмы фармакодинамических взаимодействий лекарственных средств: синергизм и антагонизм; прямое и косвенное фармакодинамическое взаимодействие. Прямое фармакодинамическое взаимодействие осуществляется когда оба ЛС действуют на один и тот же биосубстрат: специфические молекулы мишени (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.), систем «вторичных» посредников, транспортные медиаторные системы. Косвенное (непрямое) фармакодинамическое взаимодействие реализуется с включением разных биосубстратов и может осуществляться на уровне эффекторных клеток, органов и функциональных систем. Фармакодинамическое взаимодействие можно прогнозировать зная фармакологические эффекты совместно применяемых ЛС.

Таким образом, чем больше ЛС назначается одновременно, независимо от путей и способов введения, тем менее определенным будет их поведение в организме больного, тем менее управляемым будет процесс лечения, но тем больше вероятность развития побочных и токсических эффектов.

1. Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств: Под ред проф. Пальцева М.А., проф. Кукеса В.Г., проф. Фесенко В.П., 2004, 224с.
2. Клиническая фармакология: Под ред. Проф. Кукеса В.Г., 2008; 263-282.
3. Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. Drug Metab Rev 2002; 34:47-54.
4. MacKichan JJ. Protein binding drug displacement interactions fact or fiction? Clin Pharmacokinet 1989; 16:65-73.
5. Sadeque. Wandel, He, Shah, Wood. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. Clin Pharmacol Ther 2000;68:231-9.