

Лекарственные взаимодействия

учесть нельзя забыть.

В предыдущих публикациях на страницах тематического номера

«Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология» (№ 1, февраль; № 2, апрель; № 3, сентябрь 2010 года) в рамках специального проекта

«Профессиональный диалог» обсуждалась интересная и актуальная для практических врачей тема лекарственных взаимодействий, которые нередко отмечаются у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы и другой сопутствующей патологией. Ведущие специалисты-гастроэнтерологи вели конструктивный диалог с коллегами — кардиологами, эндокринологами, терапевтами.

Сегодня мы предлагаем вашему вниманию обсуждение практических аспектов ведения больных, вынужденных в силу сочетанной патологии принимать несколько лекарственных средств, назначенных гастроэнтерологом и неврологом. Этот диалог интересен еще и тем, что именно гастроэнтерология среди всех терапевтических специальностей наиболее приближена к психиатрии и неврологии, поскольку пищеварительный тракт является достаточно уязвимой зоной для проявления различных заболеваний.

В обсуждении участвуют авторитетные ученые нашей страны — директор Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак и главный специалист МЗ Украины по специальности «Неврология», руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко.

Слово гастроэнтерологу



— Олег Яковлевич, насколько необходимы практикующему врачу-гастроэнтерологу знания о наиболее распространенных психопатологических синдромах (психовегетативном, астеническом, депрессивном и др.), чтобы при осмотре больного определить вероятность психосоматического расстройства?

— Между гастроэнтерологическими заболеваниями и психическими расстройствами существует тесная и сложная взаимосвязь. Психические расстройства, в первую очередь депрессия, могут как провоцировать развитие гастроэнтерологической патологии, так и, наоборот, быть ответной реакцией на нее. В любом случае наличие психической патологии оказывает неблагоприятное влияние на течение и прогноз заболеваний пищеварительного тракта и затрудняет лечение больного. Поэтому гастроэнтеролог должен владеть знаниями о наиболее распространенных синдромах, характерных для расстройств психической сферы; при осмотре больного с патологией органов пищеварения уметь определять основные психические расстройства. При необходимости следует направить пациента на консультацию к психиатру.

Поскольку психологический профиль больных с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта существенно отличается от такового у пациентов с органическими гастроэнтерологическими заболеваниями, то определение психологического профиля личности с применением простых и доступных методов очень актуально. Использование таких методов позволяет врачу-гастроэнтерологу выявить вероятность психического расстройства, оценить его вклад в состояние больного. Верификация таких расстройств и отклонений может быть выполнена с помощью специальных шкал и тестов, например с использованием ММРІ-теста (Миннесотского личностного теста), который является одним из самых простых и доступных.

Особенно актуально выявление психических расстройств у больных с такими функциональными заболеваниями, как синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, функциональные билиарные расстройства, функциональная абдоминальная боль, функциональная изжога, которые, как правило, в большинстве случаев являются психосоматическими нарушениями.

— Нередко наличие у пациентов сочетанной патологии приводит к полипрагмазии, что повышает риск возникновения побочных реакций вследствие лекарственного взаимодействия. Поскольку психосоматические заболевания часто проявляются обострениями желудочных и дуоденальных язв, эрозий пищевода и т. д., приоритетными в назначениях врачей являются антисекреторные средства, а именно ингибиторы протонной помпы (ИПП). Беря за основу именно эту группу препаратов, какими, на Ваш взгляд, должны быть врачебные назначения с позиций безопасности, патогенетического обоснования и эффективности?

— Проблема лекарственного взаимодействия в последнее время уделяется все больше внимания, и это не случайно. Изменение фармакологического действия одного препарата при одновременном назначении другого может привести к усилению или ослаблению их действия, появлению токсичности.

На всасывание лекарственных средств могут оказывать влияние многочисленные факторы, обусловленные состоянием желудочно-кишечного тракта. К ним можно отнести изменения метаболизма препарата в слизистой кишечника, печени и системном кровотоке.

Существенное уменьшение биодоступности может вызвать клинически значимые изменения вследствие снижения концентрации препарата. Изменения абсорбции могут быть вызваны связыванием препарата в просвете кишки, ускорением или замедлением перистальтики, сдвигами pH содержимого кишки, а также одновременным приемом нескольких лекарств. Например, антациды ослабляют всасывание многих препаратов в желудочно-кишечном тракте и таким образом снижают их биодоступность при приеме внутрь. Таких взаимодействий можно избежать, если принимать лекарственные средства с интервалом не менее 4 ч.

ИПП — препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний, большинство из которых являются психосоматическими по своей природе. Результаты многочисленных сравнительных рандомизированных исследований показали преимущества этой группы препаратов в способности блокировать продукцию соляной кислоты, увеличивать скорость рубцевания эрозивных и язвенных дефектов, снижать частоту рецидивов кровотечений при пептических язвах, а также повышать эффективность эрадикационной терапии при инфекции *H. pylori*. Препараты группы ИПП отличаются друг от друга радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Доказано, что различия фармакокинетики ИПП во многом обусловлены особенностями их взаимодействия с системой цитохрома P450. С клинической точки зрения, помимо кислотосупрессивного эффекта, важными свойствами, которые должны учитываться при выборе ИПП, являются низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными средствами и отсутствие кумулятивного эффекта при длительном применении. ИПП слабо ингибируют ферменты цитохрома P450 (2C9, 2C19, 2D6, 3A4), что обуславливает риск лекарственного взаимодействия с субстратами этих ферментов, к которым относятся диазепам, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Поскольку все ИПП имеют сходный профиль взаимодействия с изоформами цитохрома P450,

но в то же время различаются значениями констант комплексообразования, то выбор максимально безопасного ИПП должен осуществляться с учетом его ингибирующего потенциала. Такой потенциал каждого из пяти оригинальных ИПП был подробно изучен *in vitro* с использованием рекомбинантного CYP2C19 и микросомальных препаратов печени человека.

Наименьшее ингибирующее свойство было выявлено у пантопразола ($K_i=14-69$ мкмоль/л), тогда как другие препараты демонстрировали более низкие значения константы ингибирования (1-10 мкмоль/л). Таким образом, среди различных ИПП пантопразол характеризуется более низкой вероятностью лекарственного взаимодействия с субстратами CYP2C19 (диазепамом, трициклическими антидепрессантами, СИОЗС). Учитывая это, пациентам с кислотозависимыми заболеваниями психосоматической природы целесообразно назначать пантопразол (Контролок).

Дополнительным аргументом в пользу назначения пантопразола является его наибольшая по сравнению с другими ИПП pH-селективность. Он быстро активируется при низких значениях pH и практически прекращает превращение в активное вещество при pH 5, что ограничивает возможное нежелательное влияние на SH-группы тканей, не имеющих отношения к секреции соляной кислоты. Эта особенность фармакокинетики пантопразола делает его наиболее безопасным для пациента при длительной терапии.

— Какие лекарственные средства, назначаемые гастроэнтерологическим больным с сопутствующей неврологической патологией, могут иметь негативное воздействие на состояние слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта? Какова в данной ситуации должна быть правильная стратегия ведения больного гастроэнтерологом?

— В данной ситуации правильная стратегия ведения больного — предупредительная. Гораздо проще не допустить токсического влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта или, по крайней мере, его минимизировать. Например, если пациент должен длительно принимать нестероидные противовоспалительные препараты, то может быть целесообразным их прием под «прикрытием» ИПП, например пантопразола. В любом случае главное правило врача — «Не навреди!» — должно быть приоритетом в подборе лекарственных средств.

Слово неврологу



— Тамара Сергеевна, насколько важен в неврологической практике вопрос лекарственного взаимодействия и в чем проявляется его актуальность на современном этапе?

— В последние несколько десятилетий во всем мире и в Украине отмечается неуклонный рост количества пациентов, страдающих неврологической патологией и требующих постоянного медикаментозного сопровождения. В настоящее время отмечают тенденцию к выявлению сочетанных нарушений нервной и других систем, в частности пищеварительной.

Количество коморбидных состояний увеличивается с возрастом, и часто мы наблюдаем ситуацию, когда один пациент среднего или пожилого возраста имеет ряд заболеваний, требующих постоянного приема 3-5 лекарственных средств (ЛС). К таким пациентам относятся больные с последствиями инсульта, пожилые пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией, пациенты с рассеянным склерозом, эпилепсией, болезнью Паркинсона, деменцией, заболеваниями периферической нервной системы и др. Зачастую они принимают целый ряд ЛС, которые назначаются как неврологами, так и другими специалистами. При этом, как правило, врачи редко предварительно согласовывают возможность одновременного назначения пациенту нескольких ЛС; каждый специалист хорошо осведомлен о механизмах действия тех препаратов, которые он назначает, но его знания о ЛС, назначенных коллегой, могут быть ограниченными. В этой ситуации существенно возрастает риск полипрагмазии: невролог назначит 2-3 ЛС, гастроэнтеролог и кардиолог — еще по 2-3; общее количество составит 6-10 наименований, а риск развития лекарственных

В реальной клинической практике:

Где же поставить запятую?

взаимодействий будет стремиться к 100%. Изменение особенностей фармакодинамики и фармакокинетики ЛС приводит к усилению или ослаблению ожидаемого терапевтического эффекта, а иногда — к появлению нежелательного действия. Именно поэтому во всем мире значительное внимание уделяется вопросам лекарственного взаимодействия.

Доминирующую роль в лекарственном взаимодействии отводят процессам биотрансформации ЛС, происходящим при активном участии системы ферментов цитохрома СYP. Продукты метаболизма ЛС могут активизировать систему СYP или, наоборот, угнетать ее. Поэтому ускорение метаболизма КС приводит к снижению терапевтического эффекта, а замедление — обуславливает накопление активных метаболитов и развитие токсического действия.

Значимость лекарственных взаимодействий в неврологической практике может быть рассмотрена на примере виртуального пациента, перенесшего ишемический инсульт и страдающего язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными Европейской инициативой по инсульту, Американской ассоциацией инсульта и Американской академией неврологии, а также национальными рекомендациями, такому пациенту необходимо назначить несколько ЛС, среди которых особое место занимают антитромбоцитарные (клопидогрель) и гиполипидемические (статины) препараты. С целью уменьшения риска желудочно-кишечных осложнений антитромбоцитарной терапии этому больному должен быть рекомендован ингибитор протонной помпы (ИПП). Все указанные ЛС метаболизируются системой СYP: в окислении клопидогреля принимают участие энзимы СYP3A4 и СYP2C19, статинов — СYP3A4, ИПП — СYP2C19, СYP2C9 и СYP3A4. Можно предположить, что конкуренция за один фермент — СYP3A4 (между клопидогрелем и статинами) — может отразиться на эффективности этих ЛС. Однако, несмотря на теоретическую обоснованность потенциального негативного взаимодействия одновременного приема клопидогреля и статинов, результаты исследования CHARISMA (2007) не выявили клинически значимых взаимодействий между этими ЛС. Так, у пациентов, принимавших клопидогрель и статины, метаболизирующиеся преимущественно СYP3A4 (аторвастатин, ловастатин, симвастатин), по сравнению с больными, получавшими клопидогрель и статины, метаболизм которых происходит без участия СYP3A4 (правастатин, флувастатин), не было зафиксировано достоверной разницы в достижении первичной конечной точки (инсульта, кардиоваскулярной смерти). В то же время лекарственные взаимодействия между клопидогрелем и некоторыми представителями из группы ИПП оказались настолько клинически значимыми, что вынудили FDA рекомендовать избегать одновременной комбинации препаратов, содержащих клопидогрель и омепразол/эзомепразол.

Пантопразол (Контролок) — ИПП, обладающий минимальной аффинностью к СYP2C19 и СYP3A4, что позволяет минимизировать риск лекарственных взаимодействий с клопидогрелем. Это положение было подтверждено результатами широкомасштабного популяционного исследования (D. Juurlink, 2009), авторы которого рекомендовали назначение именно пантопразола в целях профилактики развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов, принимающих клопидогрель. Кроме того, зная особенности метаболизма статинов и пантопразола (отсутствие конкурентного антагонизма за ферменты системы СYP), мы не ожидаем появления каких-либо значимых взаимодействий между этими ЛС. Таким образом, нашему виртуальному пациенту мы можем рекомендовать одновременный прием клопидогреля, статина и пантопразола, не опасаясь развития лекарственных взаимодействий или снижения ожидаемого антитромбоцитарного или гиполипидемического эффектов.

— Известно, что при широком спектре заболеваний, в частности невралгиях, миалгиях, головных болях и другой неврологической патологии, используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Значительный рост потребления этих ЛС привел к увеличению частоты встречаемости их побочных эффектов. Одной из важнейших проблем, связанных с применением НПВП, является их негативное воздействие на желудочно-кишечный

тракт. Какой в данной ситуации должна быть правильная тактика ведения пациентов неврологом?

— Хорошо известно, что прием НПВП сопровождается развитием симптоматических эрозивно-язвенных повреждений верхнего отдела ЖКТ у каждого седьмого пациента пожилого возраста и у каждого двадцатого пациента молодого или среднего возраста, что в 30% случаях является причиной госпитализации больных. Кроме того, ежегодно НПВП-гастропатию диагностируют у 2,0-4,5% пациентов, принимающих эти ЛС; риск развития желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), перфорации у таких больных составляет 0,2-1,9%. При комбинированном приеме НПВП и АСК ежегодный риск развития неблагоприятных событий со стороны верхних отделов ЖКТ возрастает до 7,5% (при использовании коксибов — до 5,6%). Как свидетельствуют данные обсервационных исследований, одновременный прием НПВП и низких доз АСК приводит к увеличению риска развития неблагоприятных событий со стороны ЖКТ в 2-4 раза (риск ЖКК на фоне приема низких доз АСК составляет 0,6%, а при комбинации НПВП и низких доз АСК он возрастает до 1,4%). Поэтому при необходимости длительного назначения НПВП для лечения невралгий, миалгий неврологи руководствуются рекомендациями междисциплинарного согласительного документа Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов и Американской коллегии гастроэнтерологов по уменьшению желудочно-кишечного риска НПВП. В нем значится: «Применение любого ЛС из группы НПВП, включая ЦОГ-2-селективные препараты, сопровождается риском язвенного поражения ЖКТ, что требует назначения гастропротекторной терапии у пациентов высокого риска... Наиболее эффективными препаратами в лечении и профилактике НПВП-гастропатий являются ИПП». Поэтому при наличии в анамнезе упоминаний о перенесенном эпизоде ЖКК, язвенной болезни перед назначением НПВП на длительный срок пациенту показана консультация гастроэнтеролога для определения инфицированности H. pylori, при необходимости — проведения эрадикационной терапии. Молодым пациентам из группы низкого риска краткий курс НПВП может быть назначен без опасений, с обязательным предоставлением больному информации о возможных побочных гастроинтестинальных действиях препарата. Пациентам, имеющим один из факторов риска (возраст >60 лет, прием кортикостероидов, наличие симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, одновременный прием антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов), показано профилактическое назначение ИПП. Значимых клинических взаимодействий между НПВП и ИПП в настоящее время не отмечено. Быстрота достижения кислотосупрессивного эффекта на фоне длительного приема НПВП не является определяющим фактором выбора ИПП.

— Одним из наиболее часто назначаемых препаратов в клинической практике невролога для вторичной профилактики ишемического инсульта является АСК. По данным многих исследований, у большинства пациентов польза от приема низких доз АСК в целях снижения риска повторного ишемического инсульта превышает риск развития осложнений со стороны ЖКТ. Больным с высоким риском таких осложнений, нуждающимся во вторичной профилактике инсульта низкими дозами АСК, целесообразно назначать ИПП с целью гастропротекции. Существуют ли значимые лекарственные взаимодействия между этими препаратами?

— Использование низких доз АСК в качестве вторичной профилактики инсульта ассоциировано с повышением риска развития осложнений со стороны ЖКТ в 2-4 раза. Дополнительное назначение ИПП позволяет снизить риск негативного влияния АСК на слизистую ЖКТ. Этот факт хорошо известен и имеет значительную доказательную базу, и ни в одном рандомизированном исследовании не было зафиксировано значимых клинических взаимодействий между АСК и ИПП. Но хотелось бы немного шире осветить этот вопрос. Некоторым пациентам, перенесшим инсульт, может быть показано проведение более агрессивной, так называемой двойной антитромбоцитарной терапии, включающей прием АСК и клопидогреля. Ее назначение может быть целесообразно больным с высоким риском повторных кардио- и/или цереброваскулярных событий (например, пациент до развития ишемического

инсульта перенес инфаркт миокарда). Хорошо известно, что комбинация клопидогреля и любого НПВП, в том числе АСК в низких дозах, замедляет заживление бессимптомного эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, приводит к повышению риска серьезных ЖКК. Вполне логичным в этой ситуации представляется назначение наиболее эффективных препаратов в отношении гастропротекции — ИПП. Однако, как оказалось, комбинация АСК, клопидогреля и некоторых представителей ИПП может ухудшить прогноз основного заболевания. Ретроспективный анализ крупномасштабного исследования CREDO зафиксировал более частое развитие инсульта, инфаркта миокарда или смерти на фоне однодневного комбинированного приема двойной антитромбоцитарной терапии и ИПП по сравнению с пациентами, не получавшими ИПП (ОР 1,5; p=0,012). После публикации этих данных было высказано предположение, что конкурентный антагонизм с клопидогрелем — классовое свойство всех ИПП, и, возможно, надо пренебречь риском развития ЖКК на фоне двойной анитромбоцитарной терапии, но предотвратить повторный инсульт или инфаркт и не назначать таким больным ИПП. Однако в ряде исследований было показано, что одномоментное назначение АСК, клопидогреля и ИПП может не сопровождаться возрастанием риска кардиоваскулярных событий при условии применения ИПП, не оказывающего ингибирующего воздействия на СYP2C19, а именно пантопразола. Таким образом, пациентам, перенесшим инсульт и имеющим высокий риск развития повторного кардио- и/или цереброваскулярного события, нуждающимся в проведении двойной антитромбоцитарной терапии, показано назначение пантопразола в целях гастропротекции.

— Если говорить о депрессивных расстройствах, которые в неврологической практике часто встречаются у больных после перенесенного ишемического инсульта, а в гастроэнтерологической — нередко провоцируют обострение со стороны ЖКТ, каковы особенности тактики ведения таких пациентов?

— По данным проведенных эпидемиологических исследований, депрессивный синдром встречается у 25-35% пациентов через год после перенесенного инсульта. С одной стороны, депрессия оказывает негативное влияние на когнитивные функции и значительно замедляет качество реабилитационного лечения, с другой — когнитивные расстройства, развивающиеся после инсульта, затрудняют диагностику постинсультной депрессии, так как больные не могут самостоятельно описать свои эмоции, сформулировать жалобы. Иногда депрессия после инсульта протекает в скрытой, атипичной форме, маскируясь разнообразными психовегетативными или соматическими проявлениями поражения гастроинтестинальной системы.

В настоящее время для лечения постинсультных депрессий чаще используют СИОЗС. Рассматривая применение СИОЗС у больных с сопутствующей гастроэнтерологической патологией, необходимо упомянуть об особенностях их действия. Препараты этой группы, воздействуя на транспорт серотонина, ингибируют его захват в нервной ткани, а также воздействуют на тромбоциты, снижая их агрегацию и процессы уплотнения тромба за счет уменьшения в них уровня серотонина. Поэтому назначение СИОЗС одновременно с АСК может привести к усилению антитромбоцитарного действия последней и спровоцировать ЖКК.

В последние годы в литературе появились подобные сведения. По данным D.J. Bjorkman (2009), риск развития ЖКК на фоне приема СИОЗС сопоставим с таковым при использовании НПВП (ОР для СИОЗС 1,43; ОР для НПВП 2,62). При этом одновременный прием СИОЗС и НПВП не сопровождается повышением риска ЖКК (ОР 1,21). Необходимо подчеркнуть, что такие публикации единичны; в инструкциях к СИОЗС нет данных о связи между их приемом и развитием ЖКК; в стандартах ведения постинсультных больных отсутствуют указания на нежелательность приема СИОЗС или необходимость уменьшения дозы СИОЗС или АСК. Необходимо подчеркнуть, что в исследовании D.J. Bjorkman (2009) дополнительное назначение ИПП пациентам, получавшим СИОЗС, способствовало уменьшению риска ЖКК по сравнению с больными, принимавшими только СИОЗС (ОР 0,39). Поэтому до появления результатов крупных рандомизированных исследований, которые могли бы подтвердить или опровергнуть указанные данные, пациентам, страдающим постинсультной депрессией и имеющим высокий риск развития ЖКК, может быть показано дополнительное назначение ИПП.

Подготовили Эльвира Сабадаш и Лада Матвеева

