

# Клиническая фармация на службе практического здравоохранения

**21-22** марта в г. Харькове проходил национальный конгресс «Клиническая фармация: 20 лет в Украине», в котором приняли участие клинические провизоры, фармацевты, практикующие врачи, ученые, ведущие специалисты фармацевтических компаний, научно-исследовательских учреждений из 20 стран ближнего и дальнего зарубежья.

В представленных докладах было уделено внимание вопросам безопасного использования лекарственных средств (ЛС), в особенности их комбинаций, приводились доводы в пользу широкого внедрения специальности «клинический фармацевт» в систему отечественного здравоохранения.



Ректор Национального фармацевтического университета (г. Харьков), член-корреспондент НАН Украины, доктор фармацевтических наук, профессор Валентин Петрович Черных представил видение проблемы безопасного применения ЛС с точки зрения клинического фармацевта.

Докладчик отметил, что на сегодня только в Украине зарегистрировано более 15 тыс. лекарственных препаратов, особенность действия которых врач физически не может изучить. Специалист узкого профиля должен прекрасно разбираться в клинике и диагностике определенного направления и в среднем применяет в своей практике до 50 ЛС, но при этом обладает недостаточными знаниями об их взаимодействии. В результате от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций являются потенциально опасными. В США более 50 тыс. человек ежегодно умирают вследствие негативных лекарственных взаимодействий. Большую роль в развитии лекарственных осложнений играет и фармацевтическая безграмотность населения. Например, в Украине до 80% лекарственных препаратов приобретаются без рецепта и используются неправильно.

Таким образом, назрела необходимость появления в медицинской отрасли нового специалиста — клинического фармацевта. Это человек, который, образно выражаясь, говорит на одном языке и с врачами, оказывая содействие в назначении оптимальной фармакотерапии, и с пациентами, помогая им успешно проходить лечение, а в случае появления побочных реакций или при отсутствии терапевтического эффекта — своевременно реагировать.

Согласно постановлению МЗ Украины в каждом лечебно-профилактическом учреждении на каждые 150 коек и 25 врачей, которые проводят амбулаторный прием, вводится одна должность клинического фармацевта. Круг обязанностей этого специалиста достаточно широк: клинический фармацевт должен осуществлять не только грамотное фармацевтическое сопровождение, но и учитывать индивидуальные особенности пациента. При фармацевтическом сопровождении клинический фармацевт должен учитывать:

- возможные взаимодействия ЛС;
- возраст пациента (детский, пожилой);
- особенности пациента (беременность, сопутствующие заболевания, особенности питания);
- гендерные характеристики (некоторые препараты демонстрируют различную эффективность у мужчин и женщин);
- хронофармакологию (изменения активности препаратов в зависимости от биоритмов);
- фармакокинетику (генетические особенности метаболизма).

Профессор В.П. Черных привел наиболее частые примеры неправильного сочетания ЛС, применяемых в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, подчеркнув, что возникновение подобных ошибок было бы невозможно при наличии в штате больниц клинических фармакологов. Одним из серьезных просчетов является назначение комбинации метопролола и верапамила, которая может приводить к фатальным осложнениям. Метопролол при метаболизме образует 7 активных метаболитов, а верапамил — 6, каждый из кото-

рых оказывает гипотензивный эффект. При совместном назначении данных препаратов возможно замедление сердечного ритма вплоть до полной остановки.

Если пациент с АГ принимает эналаприл вместе с индометацином или ацетилсалициловой кислотой, артериальное давление снижается недостаточно, что связано с особенностями лекарственного взаимодействия данных препаратов. В таком случае необходима замена одного из ЛС или коррекция их доз. Для коррекции уровня холестерина часто применяются статины и фибраты. Необходимо учитывать, что комбинация этих лекарственных средств повышает риск формирования камней в желчном пузыре, а также увеличивает опасность развития рабдомиолиза. Комбинация варфарина и ацетилсалициловой кислоты, назначаемая с целью тромбопрофилактики, повышает риск развития опасных кровотечений.

Для того чтобы уменьшить дозу препарата, сохранив его эффективность, пациентам индивидуально определяется время повышения артериального давления. При этом 50-70% суточной дозы препарата рекомендуется применять за 1,5-2 ч до индивидуального повышения артериального давления. При использовании хронотерапии стойкий гипотензивный эффект достигается в 2,5 раза быстрее, причем применяются меньшие дозы препаратов, что в 4-6 раз снижает частоту негативных эффектов.

Необходимо принимать во внимание и гендерные особенности действия ЛС. Назначая верапамил или нифедипин (блокаторы кальциевых каналов), следует учитывать их разную эффективность у мужчин и женщин. У последних выше активность фермента СYP3A4, субстратом для которого являются данные препараты, поэтому концентрация верапамила и нифедипина у лиц женского пола снижается быстрее и гипотензивный эффект выражен меньше.

Новым направлением фармакологического сопровождения является фармакогенетика. Известно, что около 20-90% эффективности и безопасности лекарственного средства определяется генетически, поэтому одной из причин низкой эффективности препарата является отсутствие необходимых ферментов, расщепляющих препарат до активных метаболитов. В развитых странах уже внедряется паспортизация населения по фенотипам метаболизирующих систем. Фармакогенетический паспорт позволит выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат в оптимальной дозе и снизить стоимость лечения.



Более подробно на вопросах нежелательных лекарственных взаимодействий остановилась профессор кафедры фармакотерапии Национального фармацевтического университета, доктор медицинских наук Людмила Витальевна Деримедведь.

Профессор Л.В. Деримедведь подчеркнула, что нежелательные лекарственные взаимодействия могут развиваться на разных этапах, начиная от всасывания и заканчивая элиминацией. Это необходимо обязательно учитывать врачу при назначении комбинаций препаратов.



**На этапе всасывания.** При использовании обволакивающих средств, сорбентов, секвестрантов желчных кислот эффект многих ЛС снижается. Препараты кальция, магния, железа и алюминия в просвете желудочно-кишечного тракта инактивируют антибиотики группы тетрациклина, образуя с ними хелатные соединения. Антациды замедляют всасывание слабых кислотных соединений (антикоагулянтов непрямого действия, бутадииона, некоторых сульфаниламидов и барбитуратов), а блокатор  $H_2$ -рецепторов циметидин за счет угнетения секреции соляной кислоты нарушает всасывание тетрациклина, ампициллина, триметоприма/сульфаметоксазола. Препараты, ускоряющие перистальтику, — антихолинэстеразные, холиномиметики, слабительные и др. — уменьшают поступление в кровь полярных, медленно всасывающихся ЛС (кортикостероидов, дигоксина, хинидина).

**На этапе распределения.** Конкуренция ЛС за связь с белками вызывает клинически значимые взаимодействия. Если связанная фракция больше 90%, фармакологическое действие препарата является сильным, а его терапевтическая широта — незначительной. На 90% с белками плазмы связываются  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол), фенитоин, НПВП, аминазин, трициклические антидепрессанты, флуоремид, глиценкламид. В клинической практике описан случай фатальной гипогликемии при вытеснении из комплекса с альбуминами производного сульфаниламидов глиценкламида под влиянием сульфаниламидов.

**На этапе метаболизма.** Большинство ЛС метаболизируются в печени, которая имеет для этого набор ферментативных систем большой мощности и относительно небольшой специфичности. Микросомальному окислению подвергаются прежде всего жирорастворимые вещества. Индукторы микросомального окисления в 3-4 раза ускоряют биотрансформацию этих веществ. К индукторам относятся фенобарбитал, противосудорожные препараты (бензобарбитал, фенитоин, карбамазепин), транквилизаторы, анаболические стероиды, тестостерон, антибиотики (гризеофульвин, рифампицин), пиоглитазон, кортикостероиды, нитроглицерин. Следует учитывать, что для индукции важен длительный прием (7-10 дней) препарата, тогда как для ингибирования, наоборот, принципиальна концентрация ЛС, а не длительность терапии (возможно и при однократном приеме). К ингибиторам относятся хлорамфеникол, циметидин, омепризол, фторхинолоны, изониазид, амиодарон, статины. Назначая индукторы или ингибиторы микросомального окисления, мы тем самым ускоряем или замедляем метаболизм других лекарственных препаратов.

**На этапе элиминации.** Бикарбонаты вызывают изменение рН мочи, что способствует быстрому выведению салицилатов и барбитуратов. Препараты могут конкурировать за канальцевый транспорт. Так, фуросемид в комбинации с  $\beta$ -лактамами приводит к удлинению периода полувыведения последних, способствуя увеличению их концентрации в крови. Аналогичный эффект отмечается при комбинированном применении дигоксина и спиронолактона, что приводит к увеличению концентрации первого из указанных ЛС.

**Фармакодинамическая несовместимость.** Антибиотики широкого спектра уменьшают продукцию витамина К кишечной микрофлорой, что усиливает эффект антикоагулянтов непрямого действия и повышает опасность геморрагий. Неселективные НПВП на 20-70% снижают гипотензивный и кардиопротекторный эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также усиливают гиперкалиемию.

Низкая информированность врачей о возможных лекарственных взаимодействиях способствует повышению риска побочного действия ЛС и совершению медицинских ошибок.

Подготовил Вячеслав Килимчук