

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Основные механизмы токсичности и непереносимости лекарственных средств в гастроэнтерологической практике

Давно известно, что лекарственные средства (ЛС) имеют токсический потенциал, который может причинять организму человека значительный вред. Еще в 1870-х годах были сформированы несколько специальных комитетов для исследования случаев потенциальной токсичности некоторых ЛС. Например, в 1870 году один из первых таких комитетов изучал случаи внезапной смерти, вызванной действием хлороформа. В 1922 году другой комитет изучал случаи желтухи у пациентов, которые принимали сальварсан. Знаковое исследование было проведено в 1937 году, когда в США сульфаниламид привел к смерти 107 человек. Позже было установлено, что причиной этих смертей был растворимый диэтиленгликоль. После этого инцидента, а также многих других случаев зарегистрированных токсичности ЛС правительство США учредило Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Подобные организации сейчас существуют практически во всех странах мира.

Побочные реакции на ЛС являются неумышленными вредными событиями, которые могут возникать при применении доз, используемых как для терапии, так и профилактики любого состояния. Необходимо осознавать, что нет ни одного ЛС без потенциальной токсичности. Следовательно, все наши терапевтические вмешательства требуют взвешивания соотношения риска и пользы для каждого конкретного препарата. Особенно часто побочные реакции на ЛС встречаются у госпитализированных пациентов. Так, проведенный метаанализ реакций на ЛС показал, что в среднем серьезные побочные реакции составляют 6,7 случая, фатальные — 0,3 на 100 госпитализированных пациентов. Подсчитано, что побочные реакции на ЛС в США ежегодно приводят к смерти до 100 тыс. человек. Считается, что среди ведущих причин смерти побочные реакции на ЛС занимают 4-6-е место.

При медикаментозном лечении желудочно-кишечных расстройств перечень лечебных средств, доступных современному практическому врачу, в последние годы резко возрос. Например, биологические агенты для лечения воспалительных заболеваний кишечника или противовирусные препараты для лечения гепатитов привели к революционным изменениям в лечении этих заболеваний. Однако, хотя эти препараты и приводят к существенному и очень желаемому улучшению жизни пациентов, к сожалению, они имеют и негативную сторону — высокий потенциал серьезной токсичности. Такая токсичность основана как на естественном вредном для пациента потенциале новых препаратов, так и на постоянно возрастающей возможности нежелательных и потенциально опасных лекарственных взаимодействий. Ниже рассмотрено взаимодействие ЛС, сопровождающееся потенциальным и значительным токсическим эффектом, а также приведены примеры, иллюстрирующие наиболее важные механизмы взаимодействия препаратов, которые могут встречаться в практике врача-гастроэнтеролога.

## Классификация токсичности лекарственных препаратов

Большинство побочных реакций на лекарственные препараты можно классифицировать как внутренние реакции типа А, которые связаны с основным фармакологическим действием ЛС. При этих реакциях токсичность является результатом прямого расширения фармакологического действия препарата или его метаболитов, может отмечаться уже при применении средней дозы и по мере ее увеличения возрастает, то есть эти реакции являются дозозависимыми. Такие реакции являются прогнозируемыми, обратимыми, и обычно их предотвращают, снижая дозу препарата, который их провоцирует.

Другим, более редким видом побочных реакций на ЛС являются непрогнозируемые реакции типа Б, при которых токсичность ЛС обусловлена особенностями

организма, но не зависит от дозировки препарата. Такие побочные реакции называются идиосинкразическими, их часто провоцируют метаболиты исходного ЛС или другие непрямые механизмы. Наиболее распространенной формой идиосинкразической токсичности лекарственных препаратов является медикаментозная аллергия.

## Взаимодействие лекарственных препаратов

Современный этап развития медицины характеризуется огромным прогрессом в фармакотерапии различных заболеваний, который привел к увеличению средней ожидаемой продолжительности жизни. Поскольку все больше и больше людей с хроническими заболеваниями доживают до преклонного возраста, существенно увеличивается и частота полипрагмазии, то есть одновременного применения нескольких препаратов для лечения сочетанной патологии. Очевидно, по мере дальнейшего старения населения полипрагмазия будет возрастать и в будущем. Исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о том, что количество выписанных рецептов увеличивается, например в США пациентам в возрасте свыше 80 лет в среднем выписывается 22 рецепта в год на более чем пять различных препаратов.

Полипрагмазия, безусловно, необходима, если у больного наблюдается сразу несколько серьезных заболеваний. Однако во многих случаях необходимости в полипрагмазии нет. Поэтому очень важно, чтобы думающие врачи всегда это осознавали и при возможности всегда упрощали или рационализировали фармакотерапию у всех пациентов, особенно у пожилых людей, которые подвержены высокому риску возникновения побочных реакций на ЛС. Одним из наиболее важных видов медикаментозной токсичности является неблагоприятный результат взаимодействия нескольких лекарственных препаратов. В практической гастроэнтерологии существует множество примеров лекарственного взаимодействия, которое может быть потенциально опасным для пациентов. Несколько таких примеров приведены ниже.

## Ингибиторы протонной помпы (ИПП) и препараты, для всасывания которых требуется кислая среда (итраконазол, кетоконазол, дигоксин)

Пациенты, принимающие омепразол или другие ИПП, имеют риск снижения биологической усвояемости итраконазола и кетоконазола — имидазольных противогрибковых препаратов, применяемых при лечении серьезных диссеминированных грибковых инфекций, особенно у пациентов с иммунной недостаточностью, а также дигоксина — основного сердечного гликозида для лечения сердечной недостаточности и мерцательной аритмии. Такое взаимодействие препаратов является примером того, как один препарат блокирует всасывание другого, приводя к снижению его уровня в крови. Это происходит из-за

того, что данные препараты требуют кислой среды для всасывания.

## ИПП и препараты, метаболизирующиеся системой CYP

ИПП могут изменять метаболизм других препаратов путем индукции или ингибирования ферментов системы CYP, таких как CYP2C19, 2D6 и 1A2, осуществляющих печеночный окислительный метаболизм многих ЛС. Это особенно важно учитывать в случае с пациентами, которые одновременно с ИПП принимают препараты с узким терапевтическим окном, такие как диазепам, фенитоин и варфарин. Феномен полиморфизма ферментов CYP имеет по крайней мере два клинически значимых эффекта. Во-первых, он может определять генетически обусловленную индивидуальную вариабельность фармакологического эффекта некоторых препаратов, взаимодействующих с указанными ферментами (об этом будет сказано ниже). Во-вторых, если два или более препаратов метаболизируются одним из этих ферментов, то это неизбежно приведет к их взаимодействию и, возможно, к взаимному антагонизму, что может вызвать повышение концентрации препарата в сыворотке крови, увеличить период его полураспада и в худшем случае — привести к побочным действиям.

Установлено, что омепразол, эзомепразол и лансопризол обладают большим потенциалом нежелательных лекарственных взаимодействий с такими группами препаратов, как антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты (например, фенитоин, мефенитоин, диазепам, флунигразепам, фенобарбитал, гексобарбитал, мефобарбитал и кариспродол). К еще более важным субстратам CYP2C19 относятся многие антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин и моклобемид), а также некоторые другие лекарства, например тетропринол, варфарин, прогестерон, тестостерон и циклофосфамид. В отличие от омепразола, эзомепразола и лансопризола пантопризол демонстрирует более низкий потенциал лекарственного взаимодействия, чем прочие ИПП, и наиболее хорошо изучен в этом отношении.

Важные клинические данные о потенциале лекарственных взаимодействий ИПП наиболее подробно изучены на примере омепразола и пантопризола. В частности, установлено, что омепразол и эзомепразол не только ингибируют свой собственный, опосредованный CYP2C19 метаболизм, но и могут влиять на особенности деградации других препаратов, метаболизм которых опосредован изоферментом CYP2C19. С клинической точки зрения одним из самых важных примеров лекарственного взаимодействия, индуцированного омепразолом, является пример снижения на 25±50% клиренса диазепама по причине конкурентного ингибирования CYP2C19. Также необходимо помнить



С.М. Ткач

о возможном взаимодействии омепразола с другими бензодиазепинами, которые метаболизируются при участии системы цитохрома CYP, в частности это касается алпразола, хлордиазепоксида, клоназепама и мидазолама. Поэтому пациентам, которые длительно получают терапию препаратами из группы бензодиазепинов, омепразол и эзомепразол назначать нельзя, в таких случаях препаратом выбора является пантопризол (в Украине применяется под торговой маркой Контролок®).

За исключением стандартных для ИПП взаимодействий с другими препаратами, которые связаны с повышением pH желудочного сока (взаимодействие с кетоконазолом, итраконазолом и дигоксином), в отношении пантопризола отмечены только единичные примеры лекарственного взаимодействия. В отличие от омепразола пантопризол (Контролок®) не вызывает взаимодействия при одновременном введении с фенитоином, варфарином, диазепамом и другими препаратами, метаболизирующимися с участием CYP2C19 и CYP3A4, и поэтому при необходимости их сочетанного применения с ИПП он рассматривается как препарат выбора.

## Клопидогрель и ИПП

В последнее время в центре внимания кардиологов и гастроэнтерологов оказались появившиеся сведения о негативном влиянии ИПП на антиагрегантное действие клопидогреля — антиагреганта, который применяется для лечения пациентов с острым коронарным синдромом. Клопидогрель назначается после острого инфаркта миокарда или постановки коронарного стента, при этом очень часто для профилактики гастроинтестинального кровотечения назначаются ИПП. Однако некоторые ИПП (омепразол, лансопризол) ингибируют цитохромный изофермент CYP2C19, который участвует в биоактивации клопидогреля. В исследованиях по фармакодинамике у пациентов, которые принимали клопидогрель, омепразол вызывал повышение маркеров сердечно-сосудистых событий (индекс тромбоцитарной реакционной способности, фосфорилирование стимулированного вазодилататором фосфопротеина). В нескольких обсервационных исследованиях сообщалось о повышении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности среди пациентов, одновременно принимающих клопидогрель и ИПП. Так, в исследовании 8205 ветеранов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, смерть вследствие повторной госпитализации была отмечена у 615 (20,8%), получавших клопидогрель без ИПП, и у 1561 (29,8%), получавших клопидогрель в сочетании с ИПП, что повышало риск смерти или повторной госпитализации (дополнительный относительный риск 1,25). Крупное ретроспективное исследование стентированных пациентов, в течение года получавших клопидогрель, показало большую частоту развития острого коронарного синдрома у 4521 больного, принимавшего клопидогрель и ИПП, чем у 9862 больных, принимавших клопидогрель как монотерапию

Продолжение на стр. 4.



С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Основные механизмы токсичности и непереносимости лекарственных средств в гастроэнтерологической практике

Продолжение. Начало на стр. 3.

(32,5 против 21,2%). В другом ретроспективном исследовании было показано, что у 13 636 пациентов, которым клопидогрель назначался после выписки из больницы, где они находились по поводу острого инфаркта миокарда, дополнительное назначение ИПП в течение 30 дней ассоциировалось с повторными инфарктами. Было отмечено также, что только назначение пантопразола, который не ингибирует изофермент CYP2C19, не ассоциировалось с повторными инфарктами.

В двойном слепом клиническом исследовании с двойной имитацией фазы III «Клопидогрель и оптимизация событий со стороны желудочно-кишечного тракта» (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events, COGENT) пациенты с коронарными нарушениями получали двойную антиагрегантную терапию комбинацией аспирина и клопидогреля; участники исследования были рандомизированы в группу приема ИПП (омепразол в дозе 20 мг) либо в группу приема плацебо. 3863 пациента приняли участие в исследовании, досрочно завершено по решению спонсора. Предварительные данные исследования показали, что применение омепразола в сочетании с клопидогрелем снижало риск развития желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с комбинацией клопидогреля и плацебо и не приводило при этом к повышению риска событий со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако в письме от имени другой группы ученых (Southworth и соавт.) относительно этого исследования говорилось о том, что клинические условия и конечные точки по сердечно-сосудистым явлениям, которые оценивались в исследовании COGENT, необходимо считать несостоятельными и ограничивающими возможность интерпретировать полученные данные. Авторы письма предположили, что необходимо избегать совместного назначения клопидогреля и омепразола, о чем говорится в инструкции по применению клопидогреля.

Поэтому FDA недвусмысленно «напоминает общественности о своем постоянном предупреждении о невозможности совместного применения клопидогреля и омепразола, поскольку такой комбинированный прием может вызвать значительное снижение уровней активных метаболитов клопидогреля и его антиагрегантной активности». Говоря о препаратах из группы ИПП, необходимо учесть, что данная рекомендация касается только омепразола, а не всех ИПП. Не все ИПП обладают одинаковым ингибирующим эффектом на изофермент CYP2C19, который играет решающую роль в преобразовании клопидогреля в его активную форму. В качестве альтернативного препарата из группы ИПП в данном случае следует рассматривать пантопразол (в Украине известен как Контролок®). Это слабый ингибитор фермента CYP2C19, он оказывает менее существенный, чем омепразол, эффект на фармакологическую активность клопидогреля.

### Метотрексат и ибупрофен

Метотрексат все чаще используется при лечении болезни Крона. Он подвергается незначительному метаболизму, и 90% препарата выводится с мочой в неизменном виде. У пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ибупрофен, выведение метотрексата с мочой может значительно снижаться, что приводит к

повышению его уровня в крови до токсических концентраций. Это пример лекарственного взаимодействия, когда один препарат снижает выведение другого, что приводит к появлению токсических эффектов вследствие повышения уровня последнего в крови.

### Циклоспорин и грейпфрутовый сок

Циклоспорин остается одним из основных препаратов, применяющихся для предотвращения отторжения трансплантированных органов, в том числе печени. Было доказано, что грейпфрутовый сок приводит к заметному увеличению в крови уровня циклоспорина и усилению его токсичности. Такое лекарственно-пищевое взаимодействие происходит в результате блокады грейпфрутовым соком активности интестинальных эпителиальных клеток и цитохромного изофермента CYP3A4. В норме этот изофермент осуществляет экстенсивный метаболизм циклоспорина при первом прохождении через печень. Однако в присутствии грейпфрутового сока метаболизм циклоспорина замедляется, что приводит к повышению его уровня в крови до токсических концентраций.

### Азатиоприн и аллопуринол

Азатиоприн обычно используется для длительного лечения воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунного гепатита. Когда он применяется совместно с аллопуринолом, последний значительно повышает риск токсичности азатиоприна. Такое неблагоприятное взаимодействие препаратов происходит в результате блокады аллопуринолом ксантиноксидазы, которая является одним из метаболических путей для азатиоприна. Когда ксантиноксидаза блокируется аллопуринолом, большее количество азатиоприна, являющегося пролекарством, переходит на путь синтеза активных метаболитов, что приводит к повышению риска дозозависимой токсичности.

### Варфарин и аспирин

Варфарин применяется в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе распространенной мерцательной аритмии. У пациентов, принимающих варфарин, повышен риск гастроинтестинального кровотечения, который существенно усиливается, если пациенты одновременно принимают аспирин. В таком случае взаимодействие препаратов происходит не в результате изменения уровня одного из препаратов в крови, а из-за того, что аспирин провоцирует развитие НПВП-гастропатии, включая развитие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, которые с гораздо большей вероятностью будут кровоточить у пациентов, принимающих варфарин, чем у тех, кто его не принимает. Это пример фармакодинамического взаимодействия препаратов, при котором уровень препарата в крови не меняется.

### Селегилин и петицид

Селегилин, ингибитор моноаминоксидазы, применяется для лечения рефрактерной болезни Паркинсона. Пациенты, принимающие селегилин или другой ингибитор моноаминоксидазы, подвержены риску развития сильной идиосинкразической реакции на препарат, вводимый совместно с петицидом — синтетическим опиоидом, широко используемым в медицине как обезболивающее средство. Это может привести к фатальному синдрому гипертензии, лихорадке и неконтролируемым эпилептическим приступам. Такое взаимодействие препаратов является

идиосинкразическим и до настоящего времени полного объяснения не имеет.

Таким образом, существует два основных механизма взаимодействия препаратов. Первый представляет собой фармакокинетическое взаимодействие, при котором один препарат может менять концентрацию другого препарата в крови или в месте действия. Чаще всего такие взаимодействия происходят в результате конкурентного ингибирования ферментов, ответственных за метаболизм препарата. То есть, когда совместно применяются два субстрата, метаболизирующихся одним определенным ферментом, например каким-либо изоферментом CYP, метаболизм препарата со сниженной аффинностью к этому изоферменту будет значительно замедлен, что приведет к снижению его выведения и повышению уровня в крови, если доза препарата не будет уменьшена. Этот механизм хорошо изучен, и в настоящее время всегда учитывается в процессе разработки новых ЛС.

Второй механизм взаимодействия препаратов состоит из фармакодинамического взаимодействия. При этом ни один взаимодействующий препарат не влияет на концентрацию другого, но их фармакологическое действие либо взаимно усиливается, либо уменьшается. Это взаимодействие менее распространено, чем фармакокинетическое, но клинически может быть очень серьезным.

### Изучение токсичности ЛС в эру геномики

Эра геномики уже предоставила нам огромный объем информации о полиморфизме различных аллелей многочисленных генов. В частности, изоферменты CYP, а также другие ферменты, участвующие в метаболизме ЛС, кодируются генами с достаточно высоким уровнем полиморфных различий. Область фармакогенетики изучает влияние изменений последовательности ДНК (единичных нуклеотидных полиморфизмов) на реакцию пациента на какой-либо препарат. Эти факторы обычно являются наследуемыми и могут оказывать существенное влияние на эффективность приема некоторых препаратов.

Классическим примером фармакогенетики, который имеет отношение к практической гастроэнтерологии, является влияние активности изофермента CYP2C19 на эффективность терапии ИПП. Существует такое понятие, как полиморфизм CYP. Его смысл заключается в различном генетическом контроле активности некоторых ферментов CYP в разных популяциях. Этот феномен обуславливает различную ферментативную активность этой системы у разных людей. К полиморфным энзимам относят CYP2C19, 2D6 и 1A2. В случае использования лекарств с узким терапевтическим окном, метаболизирующихся этими ферментами, их генетически обусловленная сниженная активность может приводить к повышению уровня препарата в крови, экстремальному изменению картины крови и неконтролируемым фармакологическим воздействиям.

В настоящее время наиболее изученный пример этого феномена — полиморфизм фермента CYP2C19, определяющий выраженные индивидуальные и межэтнические колебания в фармакокинетических показателях ИПП. В разных этнических группах с различной частотой отмечаются генетические полиморфизмы CYP2C19. Так, чаще всего этот феномен фиксировался у японцев (15–22,5%) и китайцев (13–20%), а также у жителей островного государства Вануату, что в Меланезии (70%).

CYP2C19\*1 представляет собой аллель дикого типа и считается нормальным. Дефицит CYP2C19 наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и в настоящее время известны несколько его мутантных аллелей. У так называемых медленных метаболиторов чаще всего встречаются две аллели: сплайсинг-дефект экзона 5

(CYP2C19\*2; замена одного основания G>A) и преждевременный стоп-кодон в позиции 636 экзона 4 (CYP2C19\*3; замена одного основания G>A). В обеих аллелях («нулевых» аллелях) преждевременный стоп-кодон приводит к появлению урезанного белка и неактивности фермента. Аллель CYP2C19\*2 почти исключительно встречается только у европеоидов, в то время как мутация CYP2C19\*3 отмечена преимущественно у азиатов.

Исходя из скорости метаболизма субстратов CYP2C19, можно выделить три группы пациентов в зависимости от их генотипа. В целом, быстрым метаболитором (с повышенной ферментативной активностью) называют пациента с комбинацией \*1/\*1, промежуточным метаболитором (с умеренной ферментативной активностью) — с сочетанием \*1/\*2 и \*1/\*3 и медленным метаболитором (со сниженной ферментативной активностью) — с \*2/\*2, \*2/\*3 и \*3/\*3. У пациентов, которых принято считать медленными метаболиторами, могут выявляться повышенные концентрации ИПП в плазме крови, тогда как у быстрых метаболиторов плазменные концентрации препаратов могут отличаться на уровне ниже оптимальных. Поэтому, как это ни странно, у медленных метаболиторов с дефектным полиморфизмом CYP2C19 кислотоснижающий эффект ИПП, применяемых в стандартных дозах, и их терапевтическая эффективность всегда выше. По данным исследований, проведенных в конце 90-х годов, во всех изученных популяциях большинство пациентов относилось к группе быстрых метаболиторов, и только меньшинство принадлежало к медленным метаболиторам. Так, считается, что в европеоидной популяции частота индивидуумов с медленным метаболизмом CYP2C19 находится в пределах 2,3–8,5%, тогда как распространенность медленных метаболиторов среди китайцев и японцев оценивается на уровне 8–23%. Таким образом, огромный сегмент пациентов из подгруппы быстрых метаболиторов CYP2C19 не реагирует или плохо реагирует на лечение стандартными дозами ИПП, у них отмечается только частичное облегчение симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, более частые неудачи в радикационном лечении инфекции H. pylori и пониженные показатели заживления гастродуоденальных язв.

В заключение необходимо отметить, что всестороннее понимание побочных эффектов ЛС крайне важно для практических врачей, поскольку лечение пациентов с применением постоянно появляющихся новых препаратов все время усложняется. Токсичность лекарственных препаратов в гастроэнтерологии и гепатологии остается существенной проблемой, которая, по всей видимости, будет возрастать, поскольку продолжительность жизни пациентов увеличивается, и они все чаще лечатся с применением большого количества препаратов. Значительное количество возникающих побочных эффектов ЛС можно объяснить взаимодействием препаратов. Некоторые фармакокинетические взаимодействия ЛС основываются на конкурентном ингибировании скорости процесса метаболизма одного из препаратов, что приводит к его ненамеренной повышенной концентрации в крови. В других случаях взаимодействие происходит по механизму, при котором одно или больше ЛС, применяемых совместно, усиливают действие друг друга без изменения уровня препаратов в крови, которое называется фармакодинамическим взаимодействием.

В настоящее время возрастание токсичности и непереносимости ЛС находится в центре внимания регулирующих органов во всем мире. Основные надежды на решение этой проблемы в будущем связаны с дальнейшим развитием и внедрением в клиническую практику фармакогенетических исследований.