

## Какие препараты нельзя назначать вместе. Перечень межлекарственных взаимодействий от клинфармаколога

*Герман Кнорринг, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, к. м. н.*

### Примеры межлекарственных взаимодействий

Подавляющее большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) принимают комбинированную лекарственную терапию [1–3]. Это связано со сложным патогенезом ССЗ и коморбидностью. Под межлекарственным взаимодействием понимают изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другими препаратами. Эффективность и безопасность ЛС может также изменяться в результате их взаимодействия с пищей, БАДами, алкоголем, компонентами табачного дыма, фитопрепаратами.

Взаимодействие ЛС при применении нерациональных и потенциально опасных комбинаций называется нежелательным. Чаще всего причиной развития реакций взаимодействия ЛС бывает полипрагмазия – необоснованное применение у одного пациента большого количества ЛС, как правило, более пяти.

Для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии необходимо учитывать межлекарственное взаимодействие препаратов, поскольку их сочетание может быть нерациональным и даже опасным. Кроме того, многие пациенты склонны к самолечению и не рассказывают об этом врачу. В таких условиях вероятность возникновения НПР на лекарственные средства очень велика.

К факторам риска нежелательного взаимодействия ЛС относят возраст, сопутствующие заболевания, полипрагмазию, небольшую терапевтическую широту ЛС. Также риск межлекарственных взаимодействий возрастает при увеличении дозы препаратов и нарушении функции органов, участвующих в метаболизме и выведении препаратов, — печени и почек.

### Межлекарственные взаимодействия кардиологических препаратов.

Полный перечень препаратов, которые вступают в межлекарственные взаимодействия, смотрите в таблице. Так, тикагрелор нельзя назначать вместе с мощными ингибиторами фермента СYP3A4, например, противогрибковым препаратом кетоконазолом, антибиотиком кларитромицином, поскольку они замедляют метаболизм препарата и увеличивают его концентрацию. Это может привести к геморрагическим осложнениям.

При лечении дигидропиридиновыми антагонистами кальция пациентам не следует пить грейпфрутовый сок, поскольку компонент грейпфрута (6,7-дигидрокси-бергамотин) длительно ингибирует фермент СYP3A4 в кишечнике и в печени, в результате чего резко возрастает биодоступность этих препаратов. Это приводит к гипотонии и рефлекторной тахикардии.

*Таблица. Межлекарственные взаимодействия препаратов из арсенала кардиолога (фрагмент)*

Препараты	Результаты комбинации
<b>β-адреноблокаторы</b>	
Центральные симпатолитики, антихолинергические средства	Возможна значительная активация парасимпатических влияний, что может привести к угнетению работы сердца с нарушением ритма, к повышению тонуса бронхов и другим вагусным реакциям
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Высокий риск значительной брадикардии, АВ-блокады и резкого ослабления сократимости миокарда, особенно при парентеральном введении
Сердечные гликозиды	Повышение риска кардиотоксического действия сердечных гликозидов
Сахароснижающие ЛС	Потенцирование гипогликемического действия
Трициклические антидепрессанты	Усиление кардиотоксичности
<b>Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АТ II (сартаны)</b>	
Соли калия, калийсберегающие диуретики, циклоспорин	Высокий риск гиперкалиемии
НПВС	Снижение антигипертензивного действия и АПФ у пациентов с АГ, ухудшение функции почек с повышенным риском развития острой почечной недостаточности, увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек и у пожилых
Петлевые и тиазидные диуретики (высокие дозы)	Гиповолемия и обезвоживание, вызываемые диуретиками, повышают угрозу развития острой почечной недостаточности
Циклоспорин, аминогликозиды	Повышение риска нефротоксичности
Эстрогены	Ослабление гипотензивного эффекта и АПФ из-за способности эстрогенов задерживать воду
Наркотические анальгетики, общие анестетики	Усиление гипотензивного действия
<b>Антагонисты кальция</b>	
НПВС, диазепам, сульфаниламиды, дигоксин, непрямые антикоагулянты, амиодарон, дизопирамид, лидокаин, пропafenон, фенитоин	Антагонисты кальция в значительной степени связываются с белками крови, вытесняют указанные ЛС из белковой связи, в результате чего возможно увеличение свободной фракции этих веществ и более быстрое и выраженное проявление их побочного действия. При одновременном назначении возможно развитие синусовой брадикардии, АВ-блокады (верапамил, дилтиазем). Усиление проаритмогенного эффекта антиаритмических препаратов
β-адреноблокаторы	Опасно совместное в/в введение верапамила и β-адреноблокаторов в связи с усилением кардиодепрессивного действия, появлением выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, нарушений АВ-проводимости
Сок и плоды грейпфрута	Компонент грейпфрута (6,7-дигидрокси-бергамотин) длительно ингибирует изофермент цитохрома P-450 (CYP3A4) в кишечнике и в печени, в результате чего резко возрастает биодоступность дигидропиридиновых БКК (нифедипин, никардипин, фелодипин), что приводит к избыточному снижению АД, выраженной тахикардии

## Статистика

По данным литературы, около 20% назначаемых врачами комбинаций лекарственных средств (ЛС) потенциально опасны, при этом в реальной клинической практике частота подобных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) ниже, так как многие из них выражены слабо [4]. В одной из работ в многопрофильном стационаре среди пациентов, получающих более пяти ЛС одновременно, в 57% случаев назначали потенциально опасные комбинации [5]. Риск межлекарственного взаимодействия возрастает при большом количестве принимаемых препаратов [4]. Так, например, при применении пяти и менее препаратов частота неблагоприятных побочных реакций (НПР) составляет менее 5%, при применении шести и более ЛС она резко увеличивается до 25% и достигает 100% при использовании восьми и более препаратов [6]. НПР как результат межлекарственных взаимодействий составляют 19,8% от всех спонтанных сообщений, полученных Росздравнадзором, из них 72,6% были серьезными [7]. Кроме того, НПР, возникающие при применении опасных комбинаций, представляют собой также и серьезную экономическую проблему, так как расходы на их лечение составляют около половины затрат на терапию всех лекарственных осложнений [8].

## Механизмы межлекарственных взаимодействий

В клинической практике встречаются следующие виды взаимодействия ЛС:

- фармацевтическое;
- фармакокинетическое;
- фармакодинамическое [9, 10].

Фармацевтическое взаимодействие происходит до поступления ЛС в организм пациента, в его основе лежат физико-химические реакции между ЛС. Наибольшее клиническое значение имеют фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия ЛС. Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия могут происходить по разным механизмам, знание которых позволяет врачу избегать применения нерациональных и потенциально опасных комбинаций и в то же время выбирать рациональные комбинации ЛС.

**Механизмы фармакодинамического взаимодействия.** Их клиническим проявлением может быть антагонизм или синергизм. Синергичное или антагонистичное фармакодинамическое взаимодействие в зависимости от механизма, лежащего в его основе, может быть прямым и косвенным — непрямым, в частности, на уровне функциональных систем [8–10].

Например, пациенту с фибрилляцией предсердий, получающему варфарин, провели стентирование коронарных артерий, после вмешательства назначили тройную антитромботическую терапию: ацетилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел + варфарин, при которой возможно фармакодинамическое синергичное взаимодействие на уровне системы гемостаза. Результатом этого может быть клинически значимое кровотечение. В этом случае следует дозу АСК снизить до 75 мг/сут, удерживать МНО в диапазоне 2–2,5 с более частыми измерениями.

### Как снизить риск межлекарственных взаимодействий

Два наиболее действенных способа снижения риска нежелательных и опасных лекарственных взаимодействий — предупреждение самолечения и полипрагмазии. Кроме того, в кардиологии есть большой спектр хорошо исследованных, клинически доказанных фиксированных комбинаций лекарств, подчас — в структуре одной таблетки (концепция «полипилл»). Способы предупреждения нежелательных взаимодействий при назначении ЛС смотрите в памятке.



#### Способы снижения риска межлекарственных взаимодействий

- Учитывать потенциальное взаимодействие назначаемых ЛС
- Учитывать уже назначенные препараты, в том числе БАДы, и согласовывать назначение ЛС с разными специалистами
- Избегать полипрагмазии
- Включать в программы обучения врачей и провизоров вопросы взаимодействия ЛС
- Информировать пациентов о вреде самолечения, опасности возникновения нежелательных взаимодействий и риске НПР
- Использовать готовые фиксированные комбинации лекарств с доказанной эффективностью

### Где можно проверить межлекарственное взаимодействие препаратов

Информацию о взаимодействии ЛС можно найти в специально созданных компьютерных программах. Некоторые из них размещены в свободном доступе в интернете и

функционируют в режиме онлайн. Они позволяют ввести ЛС, которые нужно назначить пациенту, и получить возможные нежелательные взаимодействия.

1. Модуль **«Взаимодействие»** для прогнозирования нежелательных взаимодействий ЛС (по данным раздела «Взаимодействие» инструкции) в составе комплексного программного продукта для клинических фармакологов.

2. Интернет-сервис справочника РЛС, раздел **«Аптечка для проверки взаимодействия»**.

3. Раздел **«Interactions checker»** сайта (функционирует при поддержке Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США), с помощью которого можно не только прогнозировать взаимодействия ЛС, но и получить практические рекомендации по их профилактике. Ресурс регулярно обновляется и доступен бесплатно.

4. **Программа Medscape**, обобщающая известные факты НПВ и позволяющая прогнозировать взаимодействия ЛС «у постели пациента». Программу можно скачать на мобильные устройства бесплатно с сайта.

5. Обновляемая информация о ЛС-субстратах, ингибиторах и индукторах изоферментов цитохрома Р-450 для прогнозирования взаимодействия ЛС на уровне биотрансформации.

#### **Список литературы:**

1. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy*. 2009; 55 (4): 215–20.
2. Тарловская Е.И., Козиолова Н.А., Чесникова А.И. Проблема лекарственного взаимодействия в кардиологической практике: что должен учитывать врач? *Российский кардиологический журнал*. 2015, 12 (128): 91–101
3. Ковальская Г.Н., Жукова Д.Я., Михалевич Е.Н. Взаимодействие лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 36-42.
4. Отделенов В.А., Новакова А.Н., Карасев А.В. и др. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре. *Клин. фармакология и терапия*. 2012; 5: 81–5.
5. Thong B., Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71 (5): 684–500.
6. Лепяхин В.К., Казаков А.С., Астахова А.В. Фармакоэпидемиологическое исследование нежелательных реакций, связанных с взаимодействием лекарственных средств. *Клин. фармакология и терапия*. 2013; 4: 92–6.
7. Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11 (1): 83–94.
8. Сычев Д.А., Отделенов В.А. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога. *Справочник поликлинического врача*. 2014; 12:18-21
9. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Учебник. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008; с. 151–185.
10. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Под ред. И.М. Перцева. Харьков: Мегаполис, 2001.
11. Приказ Минздравсоцразвития России от 22.11.2010 № 1022н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Клиническая фармакология”». URL: <http://www.rg.ru/2010/12/31/farmakologia-dok.html>