

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Северный государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
С ФИТОПРЕПАРАТАМИ, ВИТАМИНАМИ,  
АЛКОГОЛЕМ, НИКОТИНОМ**

Учебное пособие

Архангельск  
2023

УДК 615.015.2  
ББК 52.81  
В 40

**Авторы:**

*А.Т. Бурбелло*, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по клинической фармакологии Северо-Западного федерального округа МЗ РФ, врач-клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ; *А.С. Федоренко*, к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе, зав. отделением клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск; *М.В. Покладова*, врач-клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; *Н.А. Воробьева*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск

**Рецензенты:**

*А.С. Колбин*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; *И.А. Крылов*, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и фармации СГМУ

Печатается по решению редакционно-издательского совета  
Северного государственного медицинского университета

**Взаимодействие лекарственных средств с фитопрепаратами, витаминами, алкоголем, никотином:** учебное пособие / А.Т. Бурбелло и др. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2023. – 79 с.

ISBN 978-5-91702-500-1

В учебном пособии представлена актуальная информация по взаимодействию лекарственных препаратов с фитопрепаратами, витаминами, алкоголем, никотином. Подробно рассмотрены эффекты взаимодействия с позиции метаболизма в системе цитохрома Р450, несовместимости, а также вопросы профилактики возможных нежелательных эффектов.

Пособие предназначено для обучающихся по образовательным программам 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 33.05.01 «Фармация», 31.05.03 «Стоматология», изучающих дисциплину «Клиническая фармакология».

**УДК 615.015.2  
ББК 52.81**

**ISBN 978-5-91702-500-1**

© Коллектив авторов, 2023  
© Северный государственный  
медицинский университет, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| Список используемых сокращений .....  | 4  |
| Введение .....  | 5  |
| Глава 1. Совместимость и несовместимость лекарственных средств.                             |    |
| Виды взаимодействия .....   | 6  |
| Глава 2. Взаимодействие лекарственных средств<br>с фитопрепаратами, компонентами пищи ..... | 51 |
| Глава 3. Взаимодействие лекарственных средств<br>с табачным дымом, этиловым спиртом .....   | 57 |
| Глава 4. Взаимодействие лекарственных средств<br>с витаминами и микроэлементами .....       | 67 |
| Контрольные вопросы .....   | 72 |
| Список литературы .....   | 76 |

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АД – артериальное давление  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
БАД – биологически активная добавка  
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
ГКС – глюкокортикоиды  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЛС – лекарственное средство  
НЛР – нежелательные лекарственные реакции  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
НЯК – неспецифический язвенный колит  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ПАУ – полициклические ароматические углеводы  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 $T_{1/2}$  – период полувыведения  
ФОС – фосфороганические соединения  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭПР – эндоплазматический ретикулум  
ADH – алкогольдегидрогеназа  
ALDH – альдегиддегидрогеназа  
pgP – гликопротеин Р  
 $pK_a$  – константа ионизации  
CYP450 – цитохром Р450

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время медицина располагает различными видами воздействия на организм больного человека, но наиболее распространенным является воздействие с использованием лекарственных средств. В связи с широким распространением фармацевтических фирм, выпускающих множество лекарственных средств (в том числе новых), частных аптек, безрецептурной продажи лекарств и распространенным самолечением нередко прием лекарственных препаратов оказывается бесконтрольным и нерациональным. Особо остро проблема совместимости лекарственных препаратов и их взаимодействия встает при одновременном назначении нескольких лекарственных препаратов. Отдельно стоит отметить лекарственное взаимодействие между лекарственными препаратами и растительными компонентами, как в качестве продуктов питания, так и в составе фитопрепаратов. Учитывая высокое распространение табакокурения и неуменьшающийся объем употребления этилового спирта, взаимодействие с лекарственными препаратами и никотином, алкоголем также требует отдельного обсуждения.

Не всегда при подборе лекарственных препаратов учитываются возможности их сочетания между собой, в результате чего появляются нерациональные и несовместимые прописи как химически, так и по фармакологическому действию. Такие назначения могут привести к отрицательным последствиям, появлению нежелательных реакций, вплоть до летального исхода. Кроме того, в связи с развитием нежелательных лекарственных реакций, применение потенциально опасных комбинаций приводит к ухудшению качества жизни больного и увеличению стоимости лечения. Конечно, это значимо и для межлекарственного взаимодействия и взаимодействия с растительными компонентами, никотином и алкоголем. Однако, нельзя забывать о положительных аспектах взаимодействия лекарственных средств с растительными препаратами. Правильный подбор лекарственных средств не только приводит к повышению эффективности фармакотерапии, но и увеличивает ее безопасность. Такой подход лежит в основе рациональной комбинации лекарств.

# ГЛАВА 1. СОВМЕСТИМОСТЬ И НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Существует два очень схожих понятия: совместимость или несовместимость лекарственных препаратов и их взаимодействие.

Под несовместимостью лекарственных веществ подразумеваются разрушение или инактивацию веществ; ослабление, потерю или извращение лечебного эффекта лекарственных средств, либо усиление их побочного и токсического эффекта при совместном применении. Однако чаще всего под несовместимостью имеют в виду химическое взаимодействие веществ – их разрушение. Несовместимость может быть фармацевтической и фармакологической. Под фармацевтической несовместимостью понимают нежелательные изменения состава и свойств лекарственных веществ, обусловленные физическим, химическим взаимодействием этих веществ, возникающих в процессе их изготовления по нерациональным прописям или при длительном хранении готовых лекарственных форм. Разновидностью фармацевтической несовместимости является взаимодействие лекарственных веществ при смешивании лекарственных препаратов в одном шприце или системе для парентерального введения. Под фармакологической несовместимостью подразумеваются отрицательные, нежелательные изменения действия лекарств, при совместном или последовательном введении в организм двух и более лекарственных препаратов, вследствие их фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия. Фармакологическая несовместимость лекарств, основанная на многих физиологических закономерностях, является составной частью обширной области исследований под общим названием взаимодействие лекарств. В связи с широким распространением БАДов, различных фитопрепаратов, определенных компонентов питания возрастает интерес не только к взаимодействию лекарство–лекарство, но и к взаимодействию лекарство–фитопрепарат (зверобой), лекарство–пищевой компонент (чеснок, грейпфрут).

Взаимодействие лекарственных средств – понятие, свидетельствующее об изменении фармацевтических или фармакологических свойств одного препарата при одновременном применении другого.

го препарата. Совместное применение препарата может привести к усилению или ослаблению действия препарата, появлению или усилению токсичности одного или обоих препаратов, т.е. усиливать или ослаблять как положительные, так и отрицательные свойства. Положительное взаимодействие используется для рационального комбинирования лекарственных препаратов, отрицательное – усиливает нежелательные побочные реакции и обуславливает несовместимость лекарственных препаратов, и их совместное применение противопоказано.

Взаимодействие лекарств может быть физическим, химическим, фармакокинетическим и фармакодинамическим. Физическое и химическое взаимодействие лекарств (совместимость) чаще всего происходит экстракорпорально – в лекарственных формах, изготавляемых в стационарах (смеси для инфузий), в аптеке, по врачебной прописи. В официальных комбинациях при изготовлении лекарственных форм на фармацевтическом производстве все лекарственные средства проверяют на химическую совместимость ингредиентов. При подготовлении комбинированных лекарственных форм и смесей (растворы для инфузий, порошки, таблетки и др.) взаимодействие лекарственных веществ происходит экстракорпорально (вне организма), а при введении их в организм – интракорпорально (внутри организма). Для экстракорпорального взаимодействия значимым является их химическая совместимость, для интракорпорального – более значимы фармакологическое взаимодействие – фармакокинетическое и фармакодинамическое, однако физическое и химическое взаимодействие веществ возможно и во внутренних средах организма.

## **Фармацевтическая (физико-химическая) совместимость лекарственных препаратов и их взаимодействие**

Физико-химическое взаимодействие лекарственных препаратов может быть физическим и химическим.

### **Физическая совместимость и взаимодействие веществ**

Физическое взаимодействие возникает при изготовлении лекарственных композиций, при хранении различных лекарственных форм

и связано с изменением физических свойств лекарственного средства. Причинами физической несовместимости могут быть нерастворимость лекарственных препаратов, в том числе и условия, ухудшающие растворимость ЛС; отсыревание и расплавление сложных порошков, адсорбционные явления в лекарствах, коагуляция коллоидных систем и растворов, расслоение эмульсий (явления несовместимости растворов) и пр. (И.А. Муравьев, В.Д. Козьмин, А.Н. Кудрин, 1978 г.).

Влияние на терапевтическую активность комбинации лекарств может оказывать и феномен адсорбции. Адсорбция подразделяется на физическую и химическую (хемосорбцию). В основе физической адсорбции лежит образование слабых Ван-дервальсовых, ион-дипольных и, частично, водородных связей. При физической адсорбции молекулы адсорбирующего вещества сохраняют свою индивидуальность, при хемосорбции образуются химические соединения с адсорбентом. При адсорбции могут образоваться комплексы, лишенные фармакологической активности. Высоким сорбционным потенциалом обладают многие лекарственные прописи, включающие в себя части растений (листья, корни, корневища) и изготовленные из них порошки; или же лекарственные комбинации с включением нерастворимых сорбентов (наиболее выражены сорбционные свойства у активированного угля, гидрат окиси алюминия, силикагеля, в меньшей степени у талька, висмута нитрат основного). В этом случае прием лекарств и адсорбентов должен быть разграничен по времени, во избежание снижения эффективности применяемых совместно лекарственных препаратов.

### **Химическая совместимость веществ и их взаимодействие**

Химическое взаимодействие лекарств может происходить как интракорпорально в желудочно-кишечном тракте при одновременном применении нескольких лекарственных веществ, так и экстракорпорально, в процессе изготовления различных лекарственных форм. Химическое взаимодействие между компонентами лекарства может происходить во всех лекарственных формах, но чаще всего в жидкких, так как растворенное состояние ЛС улучшает их взаимодействие. Такое химическое взаимодействие может встречаться при введении комбинации лекарств в одном шприце или в системе. В результате химического взаимодействия происходят различные типы химических

реакций (окисление, восстановление, реакции обменного разложения, нейтрализация, гидролиз и др.), что в конечном итоге может привести к образованию новых химических соединений с появлением токсических свойств или, наоборот, с потерей активности, т.е. происходит нивелирование терапевтических эффектов лекарственной композиции.

Химически несовместимые сочетания могут проявляться выпадением осадка, изменением цвета и запаха лекарств, выделением газа, кроме этого, возможно протекание химических реакций без видимых изменений (наиболее неблагоприятный тип взаимодействия, в связи с тем, что композиция не изменяет внешний вид, и непригодность заподозрить трудно).

Многие лекарственные средства, несовместимые в виде растворов, вполне совместимы в виде порошков (щелочные вещества и соли алкалоидов).

В некоторых случаях химическая несовместимость является относительной, в связи с тем, что неблагоприятное взаимодействие лекарственных компонентов проявляется только при определенных условиях. Поэтому несовместимость можно предупредить путем использования определенных технологических приемов (изменение технологии изготовления лекарства, количественного соотношения ингредиентов, изменение pH среды, лекарственной формы, введение антиоксидантов, вспомогательных средств, замена лекарственного препарата в комбинации на фармакологически равноценный). Иначе обстоит дело при смешивании нескольких лекарственных препаратов в одном шприце, когда пациенту может быть введено токсическое, несовместимое сочетание лекарств или фармакологически неактивные вещества.

## **Фармакологическое взаимодействие и совместимость**

Фармакологическое взаимодействие может быть фармакокинетическим и фармакодинамическим.

### **Фармакокинетическое взаимодействие и совместимость лекарственных средств**

Фармакокинетическое взаимодействие имеет место тогда, когда один препарат изменяет концентрацию в плазме крови другого препа-

рата за счет нарушения его всасывания, распределения, связывания с белками крови и тканей, метаболизма или выведения. Было показано, что фармакокинетическое взаимодействие между ЛС может происходить на всех вышеуказанных уровнях, что, несомненно, отражается на терапевтическом эффекте взаимодействующих препаратов. Фармакокинетика вещества, являясь количественной категорией, влияет на качественную сторону фармакологической реакции. При фармакокинетическом взаимодействии может быть три вида действий: отсутствие реакции, лечебный эффект и токсический эффект. Поэтому рассмотрение фармакокинетического взаимодействия лекарственных веществ между собой является обязательным при рассмотрении фармакологической несовместимости. Резюмируя вышесказанное, фармакокинетическое взаимодействие лекарственных препаратов обусловлено влиянием одного ЛС на процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения другого.

#### *Взаимодействие лекарственных средств при всасывании из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)*

Значительные нарушения всасывания наблюдаются в тех случаях, когда одно лекарственное средство, связываясь с другим, образует нерастворимые или плохо растворимые соединения или вещества разрушаются. В пищеварительном тракте могут происходить *физико-химические взаимодействия ЛС*, разрушение одного вещества под воздействием другого, формирование комплексных плохо растворимых соединений, хелатов. К хелатообразователям относят препараты, содержащие ионы кальция, магния, алюминия, висмута, цинка и железа. Препараты железа ухудшают всасывание тетрациклинов.

Необходимо помнить и о взаимодействии ЛС с продуктами питания, богатыми кальцием (молоко); данное взаимодействие приводит к ослаблению антибактериального эффекта тетрациклина, левомицетина, фторхинолонов. Образование комплексов тетрациклина с препаратами железа, приводит как к снижению эффективности антибактериальной терапии, так и к ослаблению терапевтических эффектов препаратов железа.

В снижении терапевтического эффекта ЛС определенное значение имеет и диета. Так, жирная пища замедляет всасывание ЛС в результате активации эндогенного полипептида — энтерогастрона,

который подавляет секреторную и моторную функции ЖКТ. Молоко, молочные и кальцийсодержащие продукты значительно снижают эффективность пенициллинов, фторхинолонов и тетрацикличес, вследствие образования хелатных соединений с кальцием (см. выше). Известно, что кальций молока связывает около 40 % кофеина чая или кофе. Поэтому чай или кофе с молоком практически лишены возбуждающих эффектов кофеина.

Процесс усвоения и всасывания лекарственных веществ в значительной степени зависит от  $pH$  среды и прежде всего  $pH$  содержимого желудка. В желудочно-кишечном тракте  $pH$  варьирует в значительных пределах: в желудке она колеблется от 1,5 до 4,5, в верхних отделах кишечника составляет 6,8, в нижних отделах – 7,6. В организме  $pH$  поддерживается на уровне 7,4±0,04, поэтому только ЛС, не ионизированные при этом  $pH$ , растворимы в жирах, проникают через тканевые барьеры и распределяются по всему организму. В моче  $pH$  варьирует от 4,6 – 8,2, поэтому количество ЛС, реабсорбируемого из просвета почечного канальца путем пассивной диффузии, будет зависеть от  $pH$  мочи. Все лекарственные вещества характеризуются определенной величиной  $pK_a$  (константа ионизации, равная значению  $pH$  среды, при котором 50 % молекул диссоциированы). Известно, что повышение или снижение кислотности содержимого желудочно-кишечного тракта приводит к изменению ионизации молекул ЛС и изменению их всасывания. Поскольку большинство ЛС являются либо слабыми кислотами, либо слабыми основаниями, то процесс диссоциации в желудке зависит от их кислотности. Увеличение  $pH$  среды ведет к диссоциации кислот, снижение  $pH$  – к диссоциации оснований. Подкисление среды, если лекарство является слабой кислотой, ведет к увеличению концентрации нейтральных молекул и усиливает процесс всасывания. Так, например: если при  $pH$  желудочного содержимого равном 1,3 и концентрация не-диссоциированных молекул ацетилсалициловой кислоты выше чем диссоциированных ( $pK_a=3,5$ ), это свидетельствует об увеличении абсорбции молекул ацетилсалициловой кислоты на высоте пищеварения. Подщелачивание желудочного содержимого, ведущее к повышению  $pH$ , препятствует всасыванию ацетилсалициловой кислоты из желудка и снижает её активность. Из сказанного следует, что нецелесообразно одновременно принимать ЛС, являющиеся слабыми кислотами, с основаниями. В то же время известно, что для улучшения всасывания ЛС

слабые основания рекомендуется запивать слабыми щелочными растворами (щелочные минеральные воды, содовой водой и т.д.), тогда как слабые кислоты – кислыми растворами (кислая минеральная вода). Лекарственные средства, влияющие на pH желудочного сока (антациды, ингибиторы  $H^+-K^+$ -АТФазы, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов), будут ухудшать усвоение ЛС слабых кислот и усиливать слабых оснований при одновременном применении. Антациды не следует принимать одновременно с лекарственными препаратами, в том числе растительного происхождения; они уменьшают их всасывание и снижают активность. Антациды следует принимать через 1,5–2 часа после приема ЛС, являющихся слабыми кислотами. В то же время на фоне антацидов усиливается всасывание хинидина, глибутида, леводопы и других веществ, являющихся основаниями, и возрастаает риск их передозировки.

При применении ЛС, выпускаемых в виде кишечнорастворимых таблеток, растворение оболочки возрастает при увеличении pH (при совместном приеме антацидов, антисекреторных препаратов, щелочных растворов) и может происходить в желудке до поступления препарата в тонкий кишечник. Раннее растворение оболочки способствует более быстрому всасыванию препаратов и усилиению их действия вплоть до передозировки.

Таким образом, для предупреждения лекарственных взаимодействий, обусловленных изменением pH содержимого ЖКТ, необходимо либо увеличивать интервал между приемом лекарств не менее чем в 4 часа, либо изменять последовательность их приема (например, антациды через 2 часа после препаратов, разрушающихся в щелочной среде) (Кукес В.Г. и соавт., 2004 г.).

На pH желудка, влияют не только лекарственные препараты, но и различные компоненты пищи. Фруктовые соки, газированные напитки, кофеин-содержащие напитки способствуют закислению pH желудочного сока, что способствует уменьшению всасывания ЛС-оснований (например, полусинтетических пенициллинов). И наоборот, молочные продукты способствуют ощелачиванию желудочного сока, и соответственно, снижают всасывание слабых кислот (противогрибковые препараты).

Таблица 1

**Лекарственные средства,  
являющиеся слабыми кислотами или слабыми основаниями**  
(Бертрам Г. Катцунг, 2007 г., с дополнениями)

| Слабые кислоты            | pKa        | Слабые основания | pKa        | Слабые основания | pKa        |
|---------------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|
| Ампициллин                | 2,5        | Адреналин        | 8,7        | Прокаинамид      | 9,2        |
| Ацетазоламид              | 7,2        | Альбутерол       | 9,3        | Промазин         | 9,4        |
| Аскорбиновая кислота      | 4,5        | Аллопуринол      | 9,4; 12,3* | Пропранолол      | 9,4        |
|                           |            | Аминазин         | 9,3        | Псевдоэфедрин    | 9,8        |
| Ацетилсалициловая кислота | 3,5        | Амфетамины       | 9,8        | Скополамин       | 8,1        |
|                           |            | Атенолол         | 9,6        | Стрихнин         | 8,0; 2,3*  |
| Бензилпенициллин          | 2,8        | Ацебутолол       | 9,4        | Тербуталин       | 10,1       |
|                           |            | Гидралазин       | 7,1        | Тиоридазин       | 9,5        |
| Варфарин                  | 5,0        | Глибенкламид     | 7,8        | Трициклические   | 8–9,7      |
| Гидрохлоротиазид          | 6,8        | Гуанетидин       | 11,4; 8,3* | антидепрессанты  |            |
|                           |            | Дезипримин       | 10,2       | Фенилэфрин       | 9,8        |
| Ибuproфен                 | 4,4; 5,2*  | Диазепам         | 3,0        | Фенциклидин      | 9,4        |
| Индометацин               | 4,5        | Дифенгидрамин    | 8,8        | Физостигмин      | 7,0; 1,8*  |
| Карбенициллин             | 2,6        | Имипримин        | 9,5        | Хинидин          | 8,5; 4,0*  |
| Кромогликат натрия        | 2,0        | Канамицин        | 7,2        | Хлорохин         | 10,8; 8,4* |
| Леводопа                  | 2,3        | Клонидин         | 8,3        | Хлорфенирамин    | 9,2        |
| Метилдопа                 | 2,2; 9,2*  | Кодеин           | 8,2        | Эфедрин          | 9,6        |
| Метотрексат               | 4,8        | Лидокаин         | 7,9        |                  |            |
| Пеницилламин              | 1,8        | Мексилетин       | 9,0        |                  |            |
| Пилокарпин                | 1,4; 6,9*  | Метилдопа        | 10,6       |                  |            |
| Салицилаты                | 3,5        | Метопролол       | 9,8        |                  |            |
| Сульфаниламиды            | 6,5        | Морфин           | 7,9        |                  |            |
| Теофиллин                 | 8,8        | Норадреналин     | 8,6        |                  |            |
| Толбутамид                | 5,3        | Пентазоцин       | 7,9        |                  |            |
| Фенобарбитал              | 7,4        | Пиндолол         | 8,8        |                  |            |
| Фуросемид                 | 3,9        |                  |            |                  |            |
| Фенитоин                  | 8,3        |                  |            |                  |            |
| Хлордиазепоксид           | 4,6        |                  |            |                  |            |
| Хлорпропамид              | 5,0        |                  |            |                  |            |
| Ципрофлоксацин            | 6,09; 8,7* |                  |            |                  |            |
| Этакриновая кислота       | 2,5        |                  |            |                  |            |

*Примечание:* \* – более одной ионизированной группы.

Биоусвояемость лекарственных веществ во многом зависит от моторики ЖКТ. Изменение моторики ЖКТ влияет на скорость прохождения ЛС по пищеварительному тракту и время контакта ЛС с рецепторами-переносчиками, что может как увеличивать, так и уменьшать всасывание препаратов. Повышение моторики желудка ускоряет переход его содержимого в кишечник, где происходит наиболее интенсивное всасывание некоторых ЛС. Усиление всасывания вещества приводит к быстрому развитию терапевтического эффекта, но в то же время и к увеличению частоты возникновения нежелательных реакций. Моторику верхнего отдела ЖКТ усиливают прокинетики. Наиболее известные растительные прокинетики: фенхель обыкновенный; ромашка аптечная; бузина черная; укроп; душица; пустырник; одуванчик; мелисса; сушеница болотная; подорожник большой; крушина ольховидная. Существуют и зарегистрированные растительные лекарственные препараты, содержащие набор из различных растительных компонентов, обладающих прокинетическим действием, например препараты Иберогаст, Плантацид. Учитывая влияние растительных прокинетиков на биоусвояемость, необходимо учитывать их совместное применение с другими лекарственными препаратами.

Моторика при приеме слабительных препаратов или при заболеваниях кишечника, сопровождающихся поносами, возрастает, лекарственные препараты проходят через желудочно-кишечный тракт так быстро, что просто не успевают всосаться. Такая скорость прохождения резко снижает биодоступность препаратов и, соответственно, эффективность фармакотерапии. Растительные слабительные можно подразделить на несколько подклассов, в зависимости от механизма действия, но основной их эффект при совместном приеме с другими лекарственными препаратами скажется на биодоступности ЛС.

Средства, раздражающие слизистую оболочку кишечника и поэтому стимулирующие его двигательную активность, – корень ревеня, кора крушины, плоды жостера, листья сенны, сабур, анисовое и касторовое масло.

Средства, увеличивающие объем и разжижающие содержимое кишечника, раздражают определенные рецепторы в стенке кишечника,

усиливают перистальтику и ускоряют эвакуацию каловых масс – морская капуста, льняное семя, агар-агар, отруби.

Из зарегистрированных лекарственных препаратов растительного происхождения, обладающих слабительным действием, стоит отметить препараты сенны (торговые наименования сеннаде, сенадексин), препарат Подорожника овального или блошного семена (мукофальк), которые продаются без рецепта и принимаются в качестве самона-значений пациентами.

Всасывание ЛС зависит также от *микрофлоры кишечника*. Антибактериальные препараты особенно широкого спектра (тетраци-клин, хлорамфеникол) вызывают дисбактериоз и могут изменять всасывание некоторых ЛС (дигоксин, эстрогены). За счет влияния на нормальную микрофлору кишечника нарушается энтерогепатическая рециркуляция лекарственных средств, которые после всасывания в печени подвергаются первичному метаболизму с образованием конъюгатов и затем, в виде конъюгатов, с желчью вновь попадают в кишечник. В кишечнике под влиянием микрофлоры они распадаются и вновь всасываются в кровь. К таким веществам относятся сердечные гликозиды, пероральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол, и др. При совместном применении с антибиотиками при развитии дисбактериоза эффективная контрацепция данных препаратов значительно снижается. От состояния микрофлоры зависит всасывание некоторых витаминов: витаминов группы В, пантотеновой кислоты, фолиевой кислоты, витамина К. Антибиотики, оказывая свое влияние на нормальную микрофлору кишечника, нарушают синтез витамина К, тем самым потенцируют действие непрямых антикоагулянтов (варфарин), которые являются антагонистами витамина К. Также можно рассмотреть и обратную ситуацию, когда применения БАДов, приводящих к дисбалансу микрофлоры, ответственной за синтез витамина К. Так известно, что витамин К продуцируется протеобактериями, пропионобактериями и бактероидами, применение монокомпонентных пробиотиков (ча-сто выпускаемых в виде БАДов, о применении которых пациенты нередко умалчивают) будет приводить к уменьшению популяции микрофлоры, которая ответственна за выработку витамина К.

*Особое внимание в настоящее время уделяется взаимодействию ЛС на уровне белков-переносчиков.* Переносчики обычно переносят ионы и большие водорастворимые молекулы, которые сами не могут преодолеть мембрану. Переносчики связываются с веществом на наружной стороне мембранны, переносятся внутрь клетки, диссоциируют с этим веществом, связываются с молекулой второго вещества на внутренней поверхности мембранны и переносят его в обратном направлении, или же переносчик возвращается сам. Доказано, что мембранные транспортеры участвуют в процессах всасывания, распределения и выведения лекарств. Транспорт лекарственных веществ с помощью переносчиков может быть облегченным (обменная диффузия) и активным транспортом, с использованием метаболической энергии АТФ. При обменной диффузии молекулы не могут переноситься против градиентов концентраций и при наличии электростатических взаимодействий, кроме того, при обменной диффузии система транспортировки ЛС с помощью белков-переносчиков имеет тенденцию к насыщению. При повышении концентрации вещества после наступления насыщения переносчика наблюдается фаза плато, этому максимуму соответствует максимальная скорость транспорта.

Выделено несколько групп мембранных переносчиков, имеющих значение для фармакокинетических процессов и транспорта эндогенных субстратов. К настоящему времени известно около 250 ABC-транспортеров (АТФ-связывающие переносчики, ATP-BINDING CARRIES – ABC), называемых также транспортными АТФазами, из них около 50 идентифицированы у человека, однако это не конечное число и в будущем, вероятно, будут выявлены новые структуры. ABC-суперсемейство осуществляет транспорт различных субстратов, включая ионы сахара, аминокислоты, пептиды, фосфолипиды, токсины, некоторые антибиотики, гидрофобные лекарства и др. По сходству аминокислотных последовательностей ABC-переносчики объединяют в несколько подсемейств. У человека определены 4 больших подсемейства: MRP/CFTR (10 членов), MDR/TAP (11 членов), ALD (4 члена), ABC I (11 членов) и четыре небольших группы: White (7 членов), ANSA (2 члена), ABC 50 (1 член) и RNAI (1 член). Из них в транспорте ксенобиотиков участвуют MRP/CFTR, MDR/TAP подсе-

мейства. Наиболее изученным в настоящее время является белок-переносчик гликопротеин Р (P-gp), продукт гена MDR1 (Серединин С.Б., 2004). Это мембранный протеин, функцией которого является АТФ-зависимое выведение ксенобиотиков из клетки. Р-гликопротеин экспрессируется во многих органах и тканях, выполняющих экскреторную функцию: в печени – на поверхности гепатоцитов, обращенной к желчным протокам, на апикальной поверхности малых билиарных протоков; в тонком и толстом кишечнике – на апикальной поверхности эпителиальных клеток; в почках – на мембране проксимальных канальцев; определяется на апикальной поверхности малых протоков поджелудочной железы; в клетках коры надпочечников; эндотелиальных клетках капилляров ЦНС, в субапикальной поверхности эпителия, образующего барьер; кровь – спинномозговая жидкость, в капиллярах, образующих гематоэнцефалический барьер; в синцитиобластах плаценты; в семенниках – гематотестикулярный барьер; в клетках периферической крови – лейкоцитах, лимфоцитах больше всего в CD56<sup>+</sup>. Функцией Р-гликопротеина является выведение субстратов из клеток эпителия в просвет соответствующего органа, препятствие поступлению ксенобиотиков в организм, а при их попадании – скорейшее выведение. Он играет главную защитную роль в секреции ксенобиотиков и различных метаболитов в просвет кишечника, в желчь, мочу; и в защите головного мозга от чрезмерного накопления токсических лекарств и метаболитов (рис. 1). Установлено, что Р-гликопротеин транспортирует большое число структурно несвязанных гидрофобных, амфифильных и препаратов смешанной растворимости. Таким образом, гликопротеин-Р представляет собой адаптационный механизм, возникший в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков. Гликопротеин-Р также связан с транспортом гормонов и репродуктивной функцией, экспрессируется в надпочечниках, матке, плаценте.

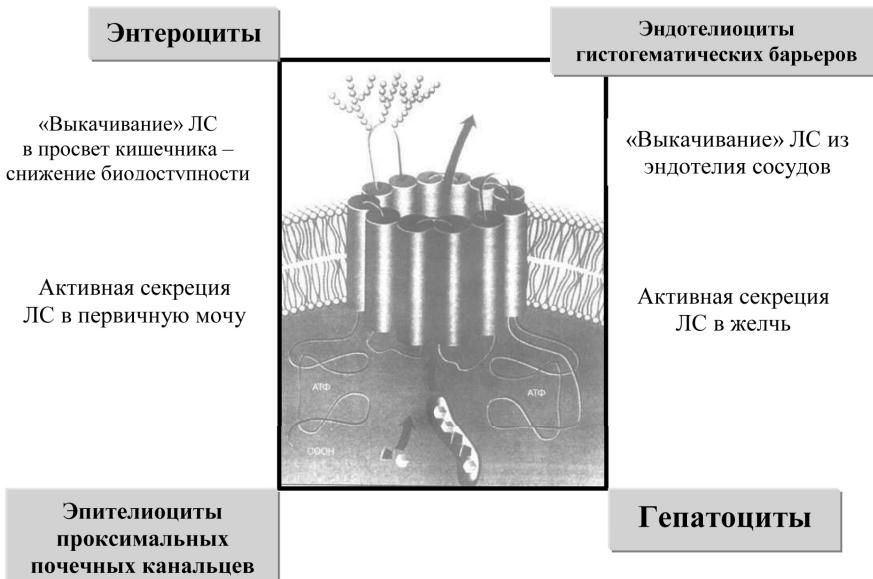


Рис. 1. Механизм функционирования и локализации гликопротеина-Р (транспортера, «выкачивающего» липофильные ЛС из клетки)

Гликопротеин-Р играет значимую роль в транспорте и «эффлюксе» широкого диапазона лекарственных препаратов, при этом одна часть препаратов является только субстратами гликопротеина-Р; другая – только ингибиторами или индукторами, и наконец, некоторые препараты могут быть и субстратами и ингибиторами (например: хинидин, циклоспорин А); субстратами, индукторами и одновременно ингибиторами (нелфинавир, индинавир) (табл. 2).

Таблица 2

**Субстраты, ингибиторы и индукторы гликопротеина-Р**  
 (М.А. Пальцев, В.Г. Кукес, В.П. Фисенко, 2004 г., с изменениями)

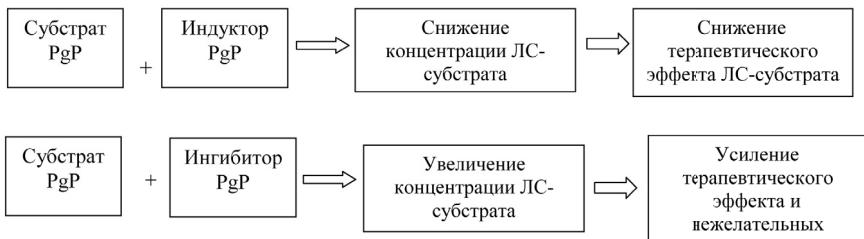
| Группа ЛС  | Субстрат   | Ингибитор  | Индуктор   |
|--|--|--|--|
| Гормоны, гормоноподобные ЛС                              | Дексаметазон<br>Кортизол<br>Метилпреднизолон   | Бромокриптин<br>Прогестерон<br>Спиронолактон       | Дексаметазон                                       |
| Противоопухолевые и сопутствующие препараты              | Винblastин<br>Винクリстин<br>Даунорубицин<br>Иринотекан<br>Паклитаксел<br>Такролимус<br>Циклоспорин<br>Ондансетрон<br>Митомицин С<br>Митоксантрон<br>Топотекан<br>Тенипозид<br>Микофенолоновая кислота | Такролимус<br>Циклоспорин                          |  |
| Блокаторы медленных кальциевых каналов                   | Верапамил<br>Дилтиазем   | Верапамил<br>Никардипин                            |  |
| β-блокаторы  | Талинолол<br>Целипролол  | Карведилол   |  |
| Антиаритмические ЛС                                      | Хинидин  | Амиодарон<br>Пропафенон<br>Хинидин                 |  |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II                     | Лозартан   |  |  |
| Сердечные гликозиды                                      | Дигоксин   |  |  |
| Статины  | Аторвастатин   | Аторвастатин                                       |  |
| Противоретровирусные препараты (ингибиторы HIV-протеазы) | Индинавир<br>Саквинавир<br>Ритонавир<br>Нелфинавир   | Индинавир<br>Саквинавир<br>Ритонавир<br>Нелфинавир | Индинавир<br>Саквинавир<br>Ритонавир<br>Нелфинавир |
| Антибиотики  | Левофлоксацин<br>Рифамицин<br>Спарфлоксацин<br>Эритромицин<br>Тетрациклин  | Кларитромицин<br>Эритромицин                       | Рифамицин  |

Продолжение таблицы 2

|   |   |   |                                  |
|---|---|---|----------------------------------|
| Противогрибковые препараты                | Инtrakоназол                                | Инtrakоназол<br>Кетоконазол                             |                                  |
| Антидепрессанты, нейролептики, седативные | Амитриптиллин<br>Пароксетин<br>Фенобарбитал | Пароксетин<br>Хлорпромазин<br>Сертралин<br>Флуоксетин   |                                  |
| Опиаты                                    | Морфин                                      | Метадон   | Морфин                           |
| Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов      | Ранитидин<br>Циметидин                      |   |                                  |
| Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов      | Терфенадин<br>Фескофенадин                  |   |                                  |
| ЛС, влияющие на моторику ЖКТ              | Домперидон<br>Лоперамид                     |   |                                  |
| Препараты различных групп                 | Колхицин<br>Актиномицин D<br>Фенитоин       | Резерпин<br>Дипиридамол<br>Пентазоцин<br>Эметин         | Ретиноевая кислота<br>Фенотиазин |
| Растительные средства                     |   | Сок апельсина<br>Сок мандарина<br>Грейпфрут<br>Лимонник | Зверобой<br>Клевер<br>луговой    |

Совместное применение субстрата с ингибитором или индуктором гликопротеина-Р соответственно может изменить концентрацию субстрата в организме человека. При сочетании субстрата и ингибитора – выведение субстрата замедляется, что приводит к повышению его концентрации и, как следствие, развитию симптомов передозировки, при сочетании субстрата и индуктора, скорость выведения субстрата возрастает, его концентрация уменьшается, что приводит к ослаблению или отсутствию эффекта. Понимание принципов взаимодействия субстратов, индукторов и ингибиторов гликопротеина-Р позволяет избежать снижения эффективности лечения и предотвратить возникновение нежелательных лекарственных реакций и подобрать более рациональную фармакотерапию.

Таким образом, для прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии можно пользоваться схемой взаимодействия между лекарственными средствами с субстратами и индукторами/ингибиторами гликопротеина-Р (схема 1):



Приведем клинический пример московских коллег из ММА им. И.М. Сеченова В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева, Т.В. Бруслик, Р. Хиловой, Н.А. Гасанова, С. Серебровой, М. Савельевой, И.В. Игнатьева:

«....Женщине 25 лет, страдающей сезонным аллергическим ринитом, в связи с его обострением назначен H1-блокатор III поколения фексоференадин в дозе 120 мг/сут. Однако эффекта не было. Лечащий врач увеличивает дозу фексоференадина до максимальной – 180 мг/сут. Но и эта доза оказалась неэффективной. Лечащий врач обратился к нам за консультацией. Мы определили минимальную равновесную концентрацию фексоференадина в плазме крови больной – 240 нг/мл, в то время как минимальная эффективная концентрация фексоференадина – 500 нг/мл. То есть у больной концентрация фексоференадина в плазме крови была крайне низкой, из-за чего он и не дал эффекта даже в максимально допустимой дозе. При детальном опросе пациентки выяснилось, что она в течение 1 мес. принимает экстракт зверобоя (негрустин), со слов больной, «для борьбы с депрессией», причем она продолжала принимать негрустин и во время лечения фексоференадином. Мы порекомендовали отменить экстракт зверобоя, одновременно снизив дозу фексоференадина до 120 мг/сут. Это привело к полному устранению симптомов обострения аллергического ринита в течение 3 дней, а минимальная равновесная концентрация фексоференадина повысилась до 845 нг/мл.

Значит, экстракт зверобоя вызывал снижение концентрации фексоференадина. Это можно было бы объяснить индукцией ферментов биотрансформации под действием экстракта зверобоя, но фексоференадин вообще не подвергается биотрансформации и в основном

*выводится в неизмененном виде. Следовательно, экстракт зверобоя повлиял на другие системы, определяющие концентрацию фексофенадина в плазме крови, а именно на транспортеры ЛС...»* (Журнал «Русский врач», № 5, 2007 г.; статья «Изучение транспортеров лекарственных средств как новая возможность персонализации фармакотерапии»).

Гены, кодирующие транспортеры ЛС, в частности гликопротеин-Р полиморфны. Полиморфизм генов, кодирующих гликопротеин-Р, широко распространен в популяции; что существенно влияет на фармакокинетику ЛС, а значит, на их эффективность и безопасность. Для прогнозирования характера фармакологического ответа на препарат, являющийся субстратом гликопротеина-Р для каждого больного (для «персонализации» терапии), в настоящее время используют достижения фармакогенетики (фено- и генотипирование). Так, фенотипирование гликопротеина-Р позволяет оценить его активность по фармакокинетике специфического субстрата – фексофенадина, что может использоваться в качестве скринингового теста перед генотипированием. Идентификация аллельных вариантов, ассоциирующихся с изменением фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛС-субстратов гликопротеина-Р у пациента, позволит повысить эффективность и безопасность фармакотерапии (за счет индивидуальной коррекции дозы, кратности введения и пр.).

В настоящее время изучено много полиморфных маркеров в гене MDR1, но предпочтение согласно результатам исследования, отдается трем из них (C1236T, G2677T/A и C3435T). Наиболее хорошо изучен полиморфный маркер C3435T – замена в нуклеотидной последовательности ДНК цитидилового нуклеотида на тимидиловый в положении 3435 в гене MDR1, кодирующем гликопротеин-Р. Известно, что у лиц – носителей данных полиморфных аллелей отмечается низкая экспрессия гена MDR1, в результате чего у них снижены количество и активность гликопротеина-Р в кишечнике, печени, почках и эндотелии ГЭБ. У таких пациентов, применение средних терапевтических доз ЛС, являющихся субстратами гликопротеина-Р (например: дексаметазон, дилтиазем, доксирибуцин, пароксетин), или субстратами и одновременно ингибиторами может создавать более высокие концентрации ЛС в плазме крови из-за более полного вса-

сывания из ЖКТ и угнетения выведения почками и печенью. Повышение концентрации препарата в крови приводит к передозировке и увеличению риска развития нежелательных реакций (как например: хинидин – усиление антиаритмического действия, брадикардия, головокружение и другие нежелательные реакции), поэтому данной категории пациентов требуется назначение препаратов в меньшей дозе. Назначение таким пациентам препаратов-субстратов совместно с ингибиторами гликопротеина-Р или препаратов, являющихся субстратами и ингибиторами переносчика, также может привести к развитию серьезных побочных реакций (аторвастатина с дигоксином; верапамила – субстрат и ингибитор; хинидина – субстрат и ингибитор, циклоспорин – субстрат и ингибитор).

Таким образом, изучение индивидуальных генетических различий, лежащих в основе вариабельности ответа организма на тот или иной препарат, приобретает первостепенное значение для оптимизации фармакотерапии, особенно, комбинированной. Данный аспект приобретает особую важность при подборе ЛС пациентам различных этнических групп. Так, по данным И.В. Игнатьева (2007 г.), частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера C3435T гена MDR1 существенно различались между русским и коренным населением Чукотского АО. Результаты работы показали, что частота встречаемости генотипа TT (гомозиготы по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1) составляет 26,6 % для русских и 42,4 % для коренного населения Чукотского АО.

*Фармакокинетическое взаимодействие на уровне биотрансформации ЛС*

Метаболизм, или биологическая трансформация (биотрансформация), – это общее понятие, отражающее химические изменения, которым подвергаются лекарственные вещества в организме. Изменение препаратов происходит по двум направлениям: а) снижение растворимости в жирах и увеличение растворения в воде б) снижение их биологической активности.

Метаболические процессы, направленные на снижение растворимости в жирах и повышение растворимости в воде, способствуют выведению ксенобиотиков («ксенос» – чужой, «биос» – жизнь) из организма с мочой. Кроме того, при метаболизме происходит изменение

биологической активности. Конечный результат метаболизма направлен на снижение биологической активности и образование фармакологически неактивного вещества.

Возможны различные этапы этого процесса:

- а) фармакологически активное вещество превращается в фармакологически неактивное (для большинства ЛС);
- б) фармакологически активное вещество на первом этапе превращается в другое фармакологически активное вещество (амитриптилин – нортриптилин);
- в) фармакологически неактивное вещество превращается в организме при первичном прохождении в фармакологически активное вещество (ингибиторы АПФ).

Биотрансформация ЛС происходит в два этапа (фазы). В результате I фазы метаболизма (окисление, восстановление, гидролиз) происходит образование более гидрофильных соединений. Реакции II фазы являются синтетическими и представляют собой конъюгацию ЛС и/или метаболитов с полярными (растворимыми в воде) эндогенными молекулами. В результате биотрансформации образуются полярные, растворимые в воде вещества (конъюгаты), которые легко выводятся из организма с мочой или с калом. Конъюгация может происходить с образованием глюкоронидов, сульфатов, соединений с глутатионом, в процессе ацетилирования. Реакции I и II фаз метаболизма происходят с участием различных ферментов (цитохром Р450 (I фаза), УДФ-глюкуронилтрансфераза (II фаза) и др.), большинство из которых находится в эндоплазматическом ретикулуме, некоторые ферменты находятся в митохондриях и цитозоле клеток печени и других тканей. В настоящее время изучено множество ЛС, которые способны влиять на активность ферментов метаболизма как I, так и II фазы метаболизма. Подвергаясь метаболизму, лекарственные средства способны сами изменять активность ферментов, они способны как индуцировать ферменты метаболизма, так и ингибировать их.

Известно, что наиболее клинически значимые лекарственные взаимодействия реализуются на уровне ферментов, участвующих в реакциях метаболизма I фазы, в основном на уровне цитохрома Р450. По химическому строению все изоферменты СУР450 — гемопротеины. Они имеют уникальный активный центр — железо-протопорфириновый комплекс. Изоформы цитохрома Р450 отличаются субстрат-

ной специфичностью и различными индукторами и ингибиторами их активности. Содержание изоформ цитохрома P450 в печени и других тканях и органах различно. Различные цитохромы разделены на семейства, подсемейства и специфические ферменты по степени сходства аминокислот. Первая арабская цифра обозначает семейство, латинские заглавные буквы – подсемейства, отдельные цитохромы – арабскими цифрами. Отдельные изоферменты обозначаются так: арабская цифра (семейство), латинская буква (подсемейство), арабская цифра (изофермент). Цитохромы, принадлежащие к одному семейству, имеют 40 % идентичной последовательности аминокислот, подсемейства имеют более чем 50 % идентичности.

Для определения разных аллельных вариантов, за номером следует звездочка (\*).

|           |              |            |   |
|-----------|--------------|------------|---|
| CYP       | 2            | C          | 9 |
|           | ↑            | ↑          | ↑ |
| семейство | подсемейство | изофермент |   |

Цитохром P450 – надсемейство ферментов, присутствующих в основном в печени, но также во внепеченочных тканях, таких как почки, тонкий кишечник, легкие. Они отвечают за биотрансформацию как экзогенных, так и эндогенных субстратов, таких как арахидоновая кислота, витамины, гормоны и желчные кислоты. Цитохромы имеются не только у млекопитающих, но и у рыб, и в растениях.

Когда около 2,5 миллионов лет назад стала увеличиваться концентрация атмосферного кислорода, живые организмы должны были защищать себя от окислительного стресса, частично это было достигнуто благодаря древним цитохромам. Позднее у животных система цитохромов развила больше в связи с необходимостью детоксифицировать вредные вещества, которые присутствовали в растениях, употребляемых животными в пищу. В процессе эволюции растения и животные успешно адаптировались, появились новые генетические варианты, существовала прямая связь между составом изоферментов цитохромов и составом пищевой диеты. Соответственно, в качестве эволюционного приспособления возникли различия в субстрат-специфичности цитохромов. У человека известно 57 функциональных генов, кодирующих цитохромом P450. В целом, функциональная значи-

мость цитохрома не коррелирует с его количеством в печени. Наиболее важные цитохромы, метаболизирующие ЛС, принадлежат к семействам CYP1, CYP2 и CYP3. Ферменты CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7) метаболизируют почти 50 % всех ЛС, окисляющихся в печени. Количественно они составляют примерно 30 % всего количества CYP. CYP2D6 – второй по значимости цитохром – 25 % всех ЛС; CYP2C9 – 20 % всех цитохромов, 10 % всех ЛС. В метаболизме ЛС имеют значение изоферменты 1, 2, 3 семейств, из них основные 1A1, 1A2, 2B6, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 и 3A4.

Механизм гидроксилирования ЛС представлен на рисунке 2.

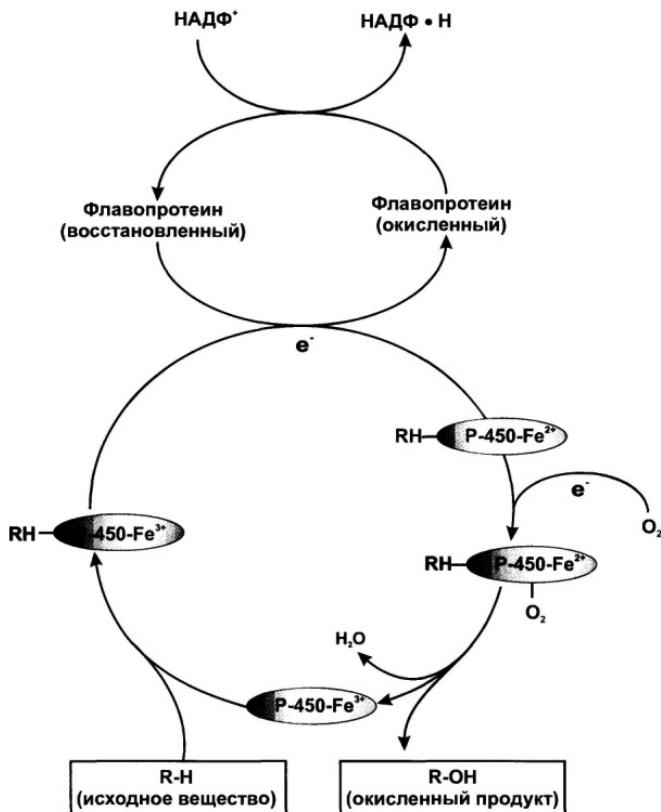


Рис. 2. Цикл цитохрома P450 в окислении лекарств  
(Берtram Г. Катцунг, Базисная и клиническая фармакология, 2007)

В настоящее время разработаны методы фенотипирования, которые основаны на субстратной специфичности определенных изоферментов цитохрома Р-450. При этом у одного изофермента цитохрома Р450 может быть несколько так называемых «маркерных» субстратов, по фармакокинетике которых и измеряют активность цитохрома Р450. Для этого необходимо измерить в сыворотке или плазме крови концентрацию неизмененного вещества (маркерного субстрата) и его метаболита, образовавшегося в результате метаболизма с помощью определенной изоформы цитохрома Р450. Примерами таких маркерных субстратов могут послужить: антипирин, кофеин (CYP1A2); омепразол (CYP2C19); лосартан (CYP2C9); декстрометорфан, метопролол (CYP2D6). Для CYP3A4 выделить маркерный субстрат оказалось сложнее всего, ни один из кандидатов (нифедипин, кортизол, эритромицин, тестостерон, мидазолам и др.) не обладал достаточной специфичностью, это связано с тем, что этот изофермент цитохрома Р450 обладает низкой специфичностью и берет на себя альтернативный путь метаболизма многих ЛС, им осуществляется метаболизм большинства лекарственных препаратов.

Немаловажное значение имеет и генотипирование изоферментов цитохрома Р450. Известно, что каждый изофермент цитохрома Р450 кодируется определенным геном, установлено, что существует 53 гена изоферментов цитохрома Р450, которые находятся в разных хромосомах и занимают в них разные локусы. Например, локализация CYP3A4 – 7q22,1; CYP2D6 – 22 q13.1. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) производят идентификацию генов соответствующих изоферментов, выполняя, таким образом, генотипирование изоферментов.

Генетические различия по способности метаболизировать лекарства разделили популяции на 3 типа:

- «Экстенсивные» метаболизаторы (extensive metabolism, EM) – нормальная скорость;
- «Медленные» метаболизаторы (poor metabolism, PM) – сниженная скорость;
- «Сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы (ultraextensive metabolism, UM) – повышенная скорость.

Выявление таких различий способствовало регистрации необычных эффектов препаратов, применяемых в стандартной дозе. Снижение скорости метаболизма приводит к накоплению ЛС и явлениям передозировки, тогда как у «сверхактивных» или быстрых метаболизаторов не удается достичь эффекта при применении ЛС даже в высоких дозах.

Данные по фено- и генотипированию различных изоферментов цитохрома Р40 позволяют персонализировать терапию, путем подбора дозы препаратов, кратности введения для каждого индивидуально, данные о субстратспецифичности позволяют избежать нежелательных лекарственных реакций, возникающих в результате взаимодействия субстратов, индукторов и ингибиторов цитохрома Р450.

Механизм лекарственных взаимодействий, связанный с изменением активности цитохрома Р 450 представлен на схеме 2.



Схема 2

ЛС ингибируют или индуцируют различные изоферменты цитохрома P450 и поэтому нарушают метаболизм только тех препаратов, которые подвергаются метаболизму с помощью этих изоформ.

Рассмотрим подробнее механизмы индукции и ингибирования цитохрома P450.

Индукция ферментов метаболизма — абсолютное увеличение их количества и активности вследствие воздействия на них ЛС и других химических соединений. В связи с тем, что большинство метаболизирующих ферментов располагается на мемbrane эндоплазматического ретикулума, индукция ферментов метаболизма сопровождается гипертрофией ЭПР.

Время наступления и окончания индукции ферментов зависит от периода полужизни фермента, но, как правило, для развития индукции требуется несколько дней, а для ее окончания — 2–3 недели после прекращения воздействия индуцирующего агента. Важно и то, что индукторами усиливается не только метаболизм лекарств в печени, но и их выведение с желчью. Под влиянием индукторов процессы печеночного метаболизма ускоряются в 2–4 раза.

ЛС-индукторы CYP450 не являются структурно схожими, но при этом обладают схожими физико-химическими свойствами: липофильны, в большинстве случаев являются субстратами ферментов, которые они индуцируют; обладают более длительным периодом полувыведения. ЛС могут влиять на активность различных изоферментов цитохрома P450. Кроме того, существуют значимые межиндивидуальные различия в интенсивности индукции ферментов метаболизма. Один и тот же индуктор может повышать активность фермента у различных индивидуумов в диапазоне от 15 до 100 раз.

Основными механизмами индукции являются (Кукес В.Г., Катцунг Г. Берtram, Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н., Michalets E.L.):

1. Непосредственное воздействие молекулы-индуктора на регуляторную область гена, ответственного за синтез данного фермента. Этот механизм наиболее характерен для аутоиндукции, когда увеличение активности фермента, метаболизирующего ксенобиотик, происходит под действием самого ксенобиотика. Аутоиндуция рассматривается как адаптивный механизм, выработанный в процессе эволюции для инактивации ксенобиотиков, в том числе и растительного происхож-

дения. Так, аутоиндуцией по отношению к цитохромам подсемейства ПВ обладает фитонцид чеснока — диалил сульфид. Типичными аутоиндукторами среди ЛС являются барбитураты.

2. Стабилизация молекулы изофермента вследствие образования комплекса с некоторыми ксенобиотиками (этанол, ацетон). Так, этанол индуцирует изофермент цитохрома Р-450 2Е1 на всех этапах его образования от транскрипции до трансляции. С этим же связывают процесс индукции изофермента цитохрома Р-450 2Е1 при голодании и сахарном диабете, в данном случае в качестве индукторов выступают кетоновые тела.

3. Индукция изоферментов цитохрома Р-450 1А1, 3А4, 2В6 опосредована взаимодействием молекулы индуктора со специфическими рецепторами, которые относятся к классу белков – регуляторов транскрипции (CAR, PXRh др.).



Схема 3. Индуцирующее действие зверобоя (St John's Wort)

Следует подчеркнуть, что при отмене индуктора CYP450, дозу ЛС – субстрата Р450 следует снижать, так как происходит увеличение его концентрации в крови. Так, в 14 % случаев при лечении непрямыми антикоагулянтами причиной кровотечений является отмена ЛС-индукторов ферментов метаболизма.

Стоит обратить внимание, что очень много БАДов, продающихся на самых известных маркетплейсах, содержат зверобой, при этом указания на возможные лекарственные взаимодействия в приложенном описании просто отсутствуют.

Процесс индуцирующих действий БАД может проявляться по-разному.

Во-первых, он может изменить фармакологический эффект. Например, как было показано выше: антикоагулянтный эффект варфа-

рина зависит от стабильной элиминации препарата, связанной с его метаболизмом; назначение рифампицина или фенобарбитала (сильного индуктора) ускорит его разрушение и приведет к снижению антикоагулянтного эффекта с риском развития тромбоза, если индуцирующий фактор устраняется, а доза варфарина не корректируется, то появляется риск кровотечения, так как элиминация препарата замедляется.

Во-вторых, может развиться толерантность к лекарственной терапии, так как эффективная доза на фоне индукторов становится субоптимальной, недостаточной. Например, противоэpileптического средства на фоне рифампицина.

В-третьих, повышение токсичности лекарственных средств. Например: при хроническом алкоголизме повышается токсическое воздействие парацетамила на печень, вследствие усиления его метаболизма и выработки токсических метаболитов.

В-четвертых, повышается вариабельность реакции пациентов на лекарственные средства. Например: у «злостных» курильщиков и при хроническом алкоголизме терапевтические дозы многих лекарственных средств оказываются неэффективными, вследствие усиленного их метаболизма.

Ингибиование ферментов метаболизма ЛС – угнетение активности ферментов метаболизма под действием ЛС и других ксенобиотиков. Ингибиование ферментов имеет еще более важное значение, чем индукция, так как в результате его нарушается процесс инактивации вещества, увеличивается его концентрация в крови и повышается риск передозировки, токсического действия. Ингибиование ферментов ЛС происходит более избирательно, чем индукция. Одним из первых препаратов, у которых была обнаружена способность угнетать ферменты печени, был хлорамфеникол (левомицетин). Его взаимодействие с дифенилгидантоином (дифенин) приводило к значительным изменениям фармакокинетики последнего. Вследствие ингибиции фермента и угнетения метаболизма период полувыведения дифенина увеличивался с 10,5 до 22 ч, а концентрация в плазме крови с 2 мкг/мл возрастала до 10 мкг/мл. Дифенилгидантоин имеет узкий терапевтический диапазон и увеличение концентрации вызывает нежелательные побочные реакции (неврологические нарушения).

Выделяют несколько механизмов угнетения ферментов метаболизма (Метаболизм лекарственных препаратов под ред. проф. Кукса В.Г., проф. Фисенко В.П., 1997):

1. Связывание с геном, регулирующим синтез определенных изоферментов цитохрома Р-450 (циметидин, флуоксетин, омепразол).
2. Прямая инактивация изоферментов цитохрома Р-450 (гастоден) и угнетение взаимодействия цитохрома Р-450 с НАДФ-Н-цитохром Р-450 редуктазой (флавоноиды).
3. Конкурентное метаболическое взаимодействие. Некоторые препараты, обладающие высоким аффинитетом (сродством) к определенным ферментам (верапамил, нифедипин, иерадипин, хинидин), ингибируют метаболизм препаратов с более низким аффинитетом к этим ферментам.

Примерами широко применяемых ЛС - ингибиторов ферментов метаболизма являются макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), антидепрессанты ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин). Вероятность развития миозита при приеме статинов возрастает при их совместном применении с фибраратами, макролидами, циклоспорином, метаболизм которых связан с CYP3A4 (Шевченко О.П. и соавт., 2003). При сочетании метопролола и пароксетина, ингибитора CYP2D6, концентрация метопролола повышается, могут развиваться явления передозировки (значительное снижение частоты сердечных сокращений), что, соответственно, требует коррекции дозы метопролола (Горячкина К.А. и соавт., 2007).



Схема 4. Ингибирующее действие дерезы китайской (ягоды годжи)\* [10]

Актуальность совместного применения повышается в связи с тем, что ягоды годжи – один из активных компонентов китайской медицины, которую многие пациенты используют совместно с традиционной медициной, забывая о возможностях взаимодействия.

Некоторые ЛС могут угнетать активность сразу нескольких изоформ цитохрома Р450, например, флуконазол может ингибировать CYP2C9 и CYP3A4, но этот эффект дозозависим. Так, в дозе 100 мг флуконазола в сутки происходит ингибиование лишь CYP2C9, а при увеличении дозы до 400 мг будет угнетаться и CYP3A4.

В отличие от индукции, ингибиование ферментов системы биотрансформации развивается намного быстрее, в среднем через 24 часа от момента назначения ЛС-ингибиторов. Скорость ингибиования зависит от следующих факторов: дозы ЛС-ингибитора (с увеличением дозы, увеличивается ингибирующий эффект) и пути введения ЛС-ингибитора (при в/в введении, взаимодействие между ЛС будет осуществляться быстрее).

В таблице 3 представлен перечень ЛС – субстратов, ингибиторов и индукторов цитохрома Р450.

Таблица 3  
**Субстраты, ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома Р-450**  
(Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table.

Indiana University School of Medicine (2023). <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>. Accessed [08.01.23])

| Фермент | Субстраты  | Ингибиторы  | Индукторы  |
|---------|--|---|--|
| CYP1A2  | <b>Антидепрессанты</b><br>амитриптилин<br>кломипрамин<br>флуоксамин<br>имипрамин<br>дулоксетин<br><b>Нейролептики</b><br>клозапин<br>галоперидол<br>оланzapин<br><b>Психостимуляторы</b><br>кофеин<br><b>Миорелаксанты</b><br>цикlobензаприн тизанидин | <b>Антидепрессанты</b><br>флуоксамин<br><b>Антибиотики</b><br>фторхинолоны<br><b>Антиаритмики</b><br>амиодарон<br><b>Противопориатические</b><br>метоксален<br><b>H2-гистамино-блокаторы</b><br>циметидин<br><b>Иммунотропные</b><br>интерферон | <b>Пищевые продукты</b><br>брокколи<br>брюссельская капуста<br>мясо-гриль<br><b>Противодиабетические</b><br>инсулин<br><b>Ингибиторы ароматаз</b><br>бета-нафтофлавон<br><b>Блокаторы протонной помпы</b><br>омепразол |

Продолжение таблицы 3

|        |  |  |   |
|--------|--|--|---|
|        | <p><b>Гормоны</b><br/>эстрadiол</p> <p><b>Антиаритмики, диуретики</b><br/>мексилетин<br/>пропранолол<br/>верапамил<br/>триамтерен</p> <p><b>Нестероидные противовоспалительные</b><br/>напроксен<br/>фенацетин = &gt;ацетаминофен = &gt;NAPQI</p> <p><b>Антиэметики</b><br/>ондансетрон</p> <p><b>Средства для лечения бокового амиотрофического склероза</b><br/>рилузол</p> <p><b>Аnestетики</b><br/>ропивакаин</p> <p><b>Ингибиторы ацетилхолинэстеразы</b><br/>такрин</p> <p><b>Ингибиторы фосфодиэстеразы</b><br/>теофиллин</p> <p><b>Антикоагулянты</b><br/>(R)*варфарин</p> <p><b>Антилейкотриеновые</b><br/>зилеутон</p> <p><b>Противомигренозные</b><br/>золмитриптан</p> | <p><b>Ингибиторы ФДЭ</b><br/>фурафиллин</p> <p><b>Блокаторы Са каналов</b><br/>мибифрадил</p> <p><b>Другие</b><br/>рибоцикlob<br/>симепревир<br/>вемаруфениб</p> | <p><b>Пищевые продукты</b><br/>брокколи<br/>брюссельская капуста<br/>мясо-гриль</p> <p><b>Противодиабетические</b><br/>инсулин</p> <p><b>Ингибиторы ароматаз</b><br/>бета-нафтофлавон</p> <p><b>Блокаторы протонной помпы</b><br/>омепразол</p> <p><b>Другие</b><br/>табак<br/>карбамазепин</p> |
| CYP2B6 | <p><b>Антидепрессанты</b><br/>бупропион</p> <p><b>Иммунодепрессанты</b><br/>циклофосфамид</p> <p><b>Антиретровирусные</b><br/>эфавиренц</p> <p><b>Противоопухолевые</b><br/>ифосфамид</p> <p><b>Наркотические анальгетики, средства для наркоза</b><br/>метадон<br/>трамадол<br/>кетамин<br/>пропофол</p> <p><b>Другие</b><br/>корафениб</p>   | <p><b>Антиагреганты</b><br/>тиколидин<br/>клопидогрел</p> <p><b>Противоопухолевые</b><br/>тиотепа</p> <p><b>Противогрибковые</b><br/>вориконазол</p>             | <p><b>Антиконвульсанты</b><br/>фенобарбитал</p> <p><b>Противотуберкулезные</b><br/>рифампин</p> <p><b>Другие</b><br/>карбамазепин<br/>дабрафениб<br/>фенитоин<br/>рофлумиласт</p>   |

Продолжение таблицы 3

|         |  |  |  |
|---------|--|--|--|
| CYP2C8  | <b>Противоопухолевые</b><br>паклитаксел<br><b>Диуретики</b><br>торасемид<br><b>Противомалярийные</b><br>амодиахин<br><b>Статины</b><br>церивастатин<br><b>Гипогликемические</b><br>репаглинид  | <b>Фибраты</b><br>гемфиброзил<br><b>Антибиотики</b><br>триметоприм<br><b>Пероральные саха-<br/>роснижающие</b><br>глитазоны<br><b>Антилайкотриено-<br/>вые</b><br>монтелукаст<br><b>Биофлавоноиды</b><br>кверцетин<br><b>Антиагреганты</b><br>клопидогрел  | <b>Противотуберкулез-<br/>ные</b><br>рифампин  |
| CYP2C19 | <b>Блокаторы протонной<br/>помпы</b><br>лансопразол<br>омепразол<br>пантопразол<br>рабепразол<br><b>Противоэпилептические</b><br>диазепам<br>фенитоин<br>S-мефенитоин<br>фенобарбитал<br>мефобарбитал<br>примидон<br><b>Антидепрессанты</b><br>амитриптилин<br>циталопрам<br>кломипрамин<br>имипрамин<br>моклобемид<br><b>Миорелаксанты</b><br>карисопродол<br><b>Антибиотики</b><br>хлорамфеникол<br><b>Антиагреганты</b><br>клопидогрел<br><b>Иммунодепрессанты</b><br>циклофосфамид<br><b>Средства для наркоза</b><br>гексобарбитал<br><b>Нестероидные противо-<br/>воспалительные</b><br>индометацин | <b>Блокаторы протон-<br/>ной помпы</b><br>лансопразол<br>омепразол<br>пантопразол<br>рабепразол<br><b>Антибиотики</b><br>хлорамфеникол<br><b>H2-гистаминобло-<br/>каторы</b><br>циметидин<br><b>Антиконвульсанты</b><br>фелбамат<br>окскарбазепин<br>топирамат<br><b>Антидепрессанты</b><br>флуоксетин<br>флуоксамин<br>циталопрам<br><b>Нестероидные<br/>противовоспали-<br/>тельные</b><br>индометацин<br><b>Антимикотики</b><br>кетоконазол<br>вориконазол<br><b>Психостимуляторы</b><br>модафинил<br><b>Противоподагриче-<br/>ские</b><br>пробенецид | <b>Антиконвульсанты</b><br>карбамазепин<br><b>Контрапентивы</b><br>норэтиндрон<br><b>Гормоны</b><br>преднизон<br><b>Противотуберкулез-<br/>ные</b><br>рифампин<br><b>Другие</b><br>ритонавир<br>зверобой |

Продолжение таблицы 3

|        |  |   |   |
|--------|--|---|---|
|        | <b>Антиретровирусные</b><br>нелфинавир<br><b>Антиандrogenные</b><br>нилутамид<br><b>Гормоны</b><br>прогестерон<br><b>Противопротозойные</b><br>прогуанил<br><b>ССС средства</b><br>пропранолол<br>дилтиазем<br><b>Противоопухолевые</b><br>тенипозид<br><b>Антикоагулянты</b><br>R-варфарин<br><b>Другие</b><br>вориконазол  | <b>Антиагреганты</b><br>тиколопидин<br><b>Другие</b><br>изониазид   |   |
| CYP2C9 | <b>Нестероидные противовоспалительные</b><br>диклофенак<br>ибупрофен<br>лорноксикам<br>мелоксикам<br>S-напроксен<br>пироксикам<br>супрофен<br>целекоксив<br><b>Пероральные сахароснижающие</b><br>толбутамид<br>глипизид<br>глибурид/глибенкламид<br>глипизид<br>глиметирид<br>росиглитазон<br>натеглинид<br><b>Блокаторы ангиотензина II</b><br>ирбесартан<br>лосартан<br><b>Антидепрессанты</b><br>амитриптилин<br>флуоксетин<br><b>Статины</b><br>флувастатин | <b>Антибиотики</b><br>флуконазол<br>вориконазол<br><b>Антиаритмики</b><br>амиодарон<br><b>Фибраты</b><br>фенофибрат<br><b>Антидепрессанты</b><br>флувастатин<br>флуоксамин<br>сертралин<br><b>Противотуберкулезные</b><br>изониазид<br><b>Статины</b><br>ловастатин<br><b>Нестероидные противовоспалительные</b><br>фенилбутазон<br><b>Противодиаретические</b><br>пробенецид<br><b>Антимикробные</b><br>сульфаметоксазол<br>сульфафеназол<br><b>Противоопухолевые</b><br>тенипозид | <b>Противотуберкулезные</b><br>рифампин<br><b>Антиконвульсанты</b><br>секобарбитал<br><b>Другие</b><br>зверобой<br>рифампин<br>фенобарбитал<br>карбамазепин |

Продолжение таблицы 3

|        |   |   |                 |
|--------|---|---|-----------------|
|        | <b>Антиконвульсанты</b><br>фенитоин-4-ОН<br><b>Антиэстрогенные</b><br>тамоксифен<br><b>Диуретики</b><br>торасемид<br><b>Антикоагулянты</b><br>S-варфарин<br><b>Другие</b><br>руксолитиниб<br>вальпроевая кислота<br>вориконазол   | <b>Антилейкотриено-вые</b><br>зафирлукаст<br><b>Другие</b><br>вориконазол<br>метронидазол   |                 |
| CYP2D6 | <b>Бета-адреноблокаторы</b><br>карведилол<br>S-метопролол<br>тимолол<br>альпренолол<br>буфуралол<br>небиволол<br>пропранолол<br><b>Антидепрессанты</b><br>амитриптилин<br>кломипрамин<br>дезипрамин<br>имипрамин<br>пароксетин<br>дулоксетин<br>флуоксетин<br>флуоксамин<br>нортриптилин<br>венлафаксин<br><b>Антисихотики</b><br>галоперидол<br>перфеназин<br>рисперидон<br>тиоридазин<br>зуклопентиксол<br>хлорпромазин<br>арипипразол<br><b>Антиаритмики</b><br>энкаинид<br>лидокаин<br>пропафенон<br>мексилетин | <b>Антидепрессанты</b><br>бупропион<br>флуоксетин<br>пароксетин<br>циталопрам<br>дулоксетин<br>сетралин<br>эсциталопрам<br>кломипрамин<br>доксепин<br>моклобемид<br><b>Антиаритмики</b><br>хинидин<br><b>Антимикотики</b><br>тербинафин<br><b>Антиаритмики</b><br>амиодарон<br><b>H2-гистаминоблокаторы</b><br>циметидин<br>ранитидин<br><b>Нестероидные противовоспалительные</b><br>цэлекоксив<br><b>Нейролептики</b><br>хлорпромазин<br>перфеназин<br>левомепромазин<br><b>H1-гистамино-блокаторы</b><br>дифенгидрамин<br>хлорфенирамин<br>клемастин | не индуцируемый |

Продолжение таблицы 3

|        |   |  |  |
|--------|---|--|--|
|        |   | <b>Транквилизаторы</b><br>гидроксизин<br><b>Антиэметические</b><br>метоклопрамид<br><b>Противоопухолевые</b><br>доксорубицин<br><b>Антиретровирусные</b><br>ритонавир<br><b>Са-блокаторы</b><br>мибефрадил<br><b>Антиагреганты</b><br>тиклопидин<br><b>Наркотические</b><br><b>анальгетики</b><br>метадон<br><b>Другие</b><br>цинакальцет<br>кокайн<br>голденсил<br>галофантрин<br>мидодрин<br>трипеленнамин |  |
|        | <b>Антиэметики</b><br>метоклопрамид<br>ондансетрон<br><b>Антиэстрогены</b><br>тамоксифен<br><b>Другие</b><br>амфетамин<br>метоксиамфетамин<br>атомоксетин<br>хлорфенирамин<br>кодеин<br>дексфенфлурамин<br>минаррин<br>пергексилин<br>фенацетин<br>фенформин<br>прометазин<br>трамадол<br>апиксабан |  |  |
| CYP2E1 | <b>Аnestетики</b><br>энфлуран<br>галотан<br>изофлуран<br>метксифлуран<br>севофлуран   | диэтилдитиокарбамат<br>дисульфирам   | <b>Этанол</b><br><b>Противотуберкулез-ные</b><br>изониазид |

Продолжение таблицы 3

|             |  |   |  |
|-------------|--|---|--|
|             | <b>Другие</b><br>ацетаминофен<br>анилин<br>бензен<br>хлороксазон<br>этанол<br>диметил-формамид<br>теофиллин  |   |  |
| CYP-3A4,5,7 | <b>Макролиды</b><br>кларитромицин<br>эритромицин (не CYP3A5)<br>НЕ азитромицин<br>НЕ телитромицин<br><b>Антиаритмики</b><br>хинидин<br><b>Бензодиазепины</b><br>алпразолам<br>диазепам<br>мидазолам<br>триазолам<br><b>Иммуномодуляторы</b><br>циклоспорин<br>такролимус<br><b>Антиретровирусные</b><br>индинавир<br>нелфинавир<br>ритонавир<br>саквинавир<br><b>Прокинетики</b><br>цизаприд<br><b>H1-гистаминоблокаторы</b><br>астемизол<br>хлорфенирамин<br>терфенадин<br><b>Блокаторы Са каналов</b><br>амлодипин<br>дилтиазем<br>фелодипин<br>лерканидипин<br>нифедипин<br>верапамил<br><b>Статины</b><br>аторвастатин<br>церивастатин | <b>Антиретровирусные</b><br>индинавир<br>нелфинавир<br>ритонавир<br><b>Макролиды</b><br>кларитромицин<br>телитромицин<br>эритромицин<br>НЕ азитромицин<br><b>Антимикотики</b><br>итраконазол<br>кетоконазол<br>флюконазол<br>вориконазол<br><b>Антидепрессанты</b><br>нефазодон<br>флуоксамин<br>норфлуоксетин<br><b>Антиретровирусные</b><br>саквинавир<br><b>Антагонисты Са</b><br>верапамил<br>дилтиазем<br><b>Другие</b><br>апредипитант<br>сок грейпфрута<br>циметидин<br>амиодарон<br>хлорамфеникол<br>делавиридин<br>диэтил-дитиокарбамат<br>гестоден<br>иматиниб<br>мибефрадил<br>мифепристон<br>норфлоксацин<br>карамбала (star fruit) | <b>Антиретровирусные</b><br>эфавиренц<br>невирапин<br><b>Другие</b><br>барбитураты<br>карбамазепин<br>эфавиренз<br>глюокортикоиды<br>модафинил<br>окскарбазепин<br>фенобарбитал<br>фенитоин<br>пиоглิตазон<br>рифабутин<br>зверобой<br>троклитазон |

Продолжение таблицы 3

|  |  |  |
|--|--|--|
| ловастатин<br>НЕ правастатин<br>симвастатин<br><b>Гормоны</b><br>эстрадиол<br>гидрокортизон<br>прогестерон<br>тестостерон<br>дексаметазон<br><b>Разные</b><br>алфентанил<br>апрепитант<br>арипипразол<br>буспирон<br>кафергот<br>кофеин<br>цилостазол<br>цинакалыцет<br>кокаин<br>кодеин<br>дапсон<br>доцетаксель<br>домперидон<br>эплеренон<br>фентанил<br>финастерид<br>гливек<br>галоперидол<br>иринотекан<br>лапатиниб<br>лидокаин<br>метадон<br>натеглинид<br>ондансентрон<br>пимозид<br>пропранолол<br>кветиапин<br>хинин<br>рисперидон<br>НЕ розувастатин<br>сальметерол<br>сиролимус<br>тамоксифен<br>таксол<br>терфенадин<br>тразодон<br>винкристин<br>залеплон<br>зипразидон<br>золпидем |  |  |
|--|--|--|

Примечание: \* R-форма ЛС, как правило, фармакологически не активна, S – активна.

Лекарственные средства, являющиеся ингибиторами цитохрома P450, относящиеся к одной фармакологической группе, могут отличаться по силе ингибирующего действия. При оценке лекарственных взаимодействий необходимо помнить, что сильными ингибиторами являются ЛС, которые вызывают более чем на 80 % снижение клиренса или более чем пятикратное увеличение площади под кривой концентрации; умеренные (средние) ингибиторы вызывают снижение клиренса на 50–80 %; слабые ингибиторы – на 20–50 %. Например, макролидные антибиотики подразделяются на три группы (Periti P., 1992):

- 1) сильные ингибиторы (эритромицин, тролеандомицин);
- 2) умеренные ингибиторы (кларитромицин);
- 3) не оказывающие влияния на цитохром P450 (азитромицин).

Данная классификация нашла свое отражение в оценке взаимодействий ЛС: сильные и умеренные ингибиторы при взаимодействии с ЛС-субстратами CYP450 приводят к развитию НЛР, слабые ингибиторы в этом отношении более безопасны.

Таблица 4

**Распределение ЛС-ингибиторов цитохрома P450 по силе ингибирующей активности (Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2023))**  
<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>. Accessed [08.01.23])

| 1A2              | 2B6           | 2C8           | 2C9              |
|------------------|---------------|---------------|------------------|
| * амиодарон      | ◊ клопидогрел | ▽ клопидогрел | ▽ амиодарон      |
| ◊ циметидин      | ◊ тиотепа     | ★ гемфиброзил | ◊ капецитабин    |
| ★ ципрофлоксацин | ★ тиклопидин  | ◊ лапатиниб   | ◊ церитиниб      |
| ◊ циталопрам     | ▽ вориконазол | * монтелукаст | * фенофибрарат   |
| ★ флувоксамин    |               | * глитазон    | * флувастатин    |
| ◊ рибоциклиб     |               | ▽ триметоприм | * флувоксамин    |
| * метоксален     |               |               | ▽ метронидазол   |
|                  |               |               | ◊ вориконазол    |
|                  |               |               | ◊ зафирлукаст    |
|                  |               |               | ★ сульфафеназол  |
| 2C19             | 2D6           | 2E1           | 3A457            |
| * флорамфеникол  | ★ бупропион   | * дисульфирам | ▽ апредипитант   |
| * кверцетин      | * флуоксетин  | ◊ кверцетин   | ▽ ципрофлоксацин |

Продолжение таблицы 4

|                  |               |  |                     |
|------------------|---------------|--|---------------------|
| ◊ циталопрам     | * пароксетин  |  | ▽ дилтиазем         |
| ◊ циметидин      | * хинидин     |  | ▽ эритромицин       |
| ◊ изониазид      | * хлопромазин |  | ▽ флуназол          |
| ▽ эзомепразол    | * клемастин   |  | ▽ грейпфрутовый сок |
| ▽ флуконазол     | * кокаин      |  | ▽ иматиниб          |
| ▽ вориконазол    | * галоперидол |  | ▽ верапамил         |
| ▽ кетоконазол    | * гидроксизин |  | * церитиниб         |
| ▽ омепразол      | * тиклопидин  |  | * кларитромицин     |
| * флувоксамин    | ▽ цинакалцет  |  | * итраконазол       |
| * тиклопидин     | ▽ клобазам    |  | * кетоконазол       |
|                  | ▽ дулоксетин  |  | * нелфинавир        |
|                  | ▽ тербинафин  |  | * рибоцикlob        |
| ◊ целекоксиб     |               |  | * ританавир         |
| ◊ амиодарон      |               |  | * вориконазол       |
| ◊ дифенгидриамин |               |  | ◊ атомексетин       |
| ◊ эсцилапрам     |               |  | ◊ циметидин         |
| ◊ ритонавир      |               |  | ◊ эзомепразол       |
|                  |               |  | ◊ мефипристон       |
|                  |               |  | ◊ омепразол         |
|                  |               |  | ◊ пантопразол       |
|                  |               |  | * хлорамфеникол     |
|                  |               |  | * карамбала         |

*Примечание:*

\* Сильные ингибиторы, вызывают более чем 5-кратное увеличение значений AUC или снижение клиренса более чем на 80 %.

▽ Умеренные ингибиторы вызывают от 2- до 5-кратное увеличение значений AUC или снижение клиренса на 50–80 %.

◊ Слабые ингибиторы вызывают от 1,25 до 2-кратное увеличение значений AUC или снижение клиренса на 20–50 %

\* Ингибиторы только In-Vitro Only

На систему цитохрома P450 могут оказывать влияние не только ЛС, но и различные компоненты пищи (фрукты, овощи, ягоды и приготовленные из них продукты), фитопрепараты (травяные чаи и пр.). Об этом необходимо помнить при назначении ЛС-субстратов различ-

ных изоформ цитохрома P450. Более подробная информация о системе взаимодействия цитохрома P450 между фитопрепаратами и компонентами пищи будет изложена в соответствующей главе.

#### *Фармакокинетическое взаимодействие на этапе выведения ЛС*

После биотрансформации ЛС происходит конечный этап их утилизации – выведение из организма – элиминация. ЛС могут выводиться из организма почками, печенью, кишечником, потовыми, слюнными и молочными железами. Основной путь выведения ЛС – почечная экскреция, в виде продуктов их метаболизма, или в неизмененном виде. Некоторые лекарственные вещества выводятся путем печеночной экскреции в неизмененном виде или в виде метаболитов с желчью – поступают в кишечник, из которого снова могут всасываться в кровь, возникает печеночно-кишечная рециркуляция. Такой механизм может значительно увеличивать время пребывания веществ в организме (один из факторов кумуляции). Индукторы микросомальных ферментов могут повышать скорость экскреции ЛС с желчью. Незначительное количество ЛС может выделяться через легкие, со слюной, потом. Принято считать, что общий клиренс в организме в основном представляет собой сумму печеночного и почечного клиренса. Определение клиренса позволяет оценить биологическую жизнь препарата в организме.

Основными механизмами почечной экскреции являются клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция. Взаимодействие ЛС может происходить на всех трех этапах почечной экскреции. Почечная экскреция зависит: от степени связывания лекарств с белками плазмы крови, скорости гломерулярной фильтрации, степени обратной диффузии молекул ЛС из фильтрата (зависит от рН мочи), активной почечной тубулярной реабсорбции и секреции.

Некоторые ЛС могут снижать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что приводит к снижению фильтрационного давления (за счет уменьшения внутрисосудистого объема, или за счет снижения артериального давления, или же изменения сосудистого тонуса почечных артерий). Данный вид лекарственного взаимодействия имеет высокое значение для ЛС, выделяющихся путем пассивной диффузии. Например, фуросемид, может ограничить пассивную фильтрацию аминогликозидов, что приводит к повышению их концентрации в крови,

увеличивая тем самым риск развития характерных нежелательных эффектов (нефро-, ототоксичность, влияние на нейромышечную проводимость). В это же самое время нефротоксичные препараты, такие, как аминогликозиды, могут уменьшать количество функционирующих неферонов и снижать СКФ, что приводит к накоплению в организме других препаратов, например, дигоксина (увеличивается риск гликозидной интоксикации).

Канальцевая секреция характеризуется тем, что клетки проксимальных канальцев способны активно переносить заряженные частицы из плазмы в канальцы. Для этих целей существует система транспортеров органических анионов ОАТР, классы А, В и С (суперсемейство натрий-независимых транспортных систем). Ингибиование этих специфических систем ЛС может приводить к повышению в плазме концентрации других ЛС, которые выводятся путем канальцевой секреции. Например, хинидин ингибирует канальцевую секрецию дигоксина, что приводит к увеличению концентрации дигоксина в плазме крови (почти в 2 раза) и развиваются явления передозировки дигоксина. В таблице 5 представлены примеры ЛС, оказывающих влияние на канальцевую секрецию.

Таблица 5

**Ингибиторы канальцевой секреции ЛС**  
(М.А. Пальцев, В.Г. Кукес, В.П. Фисенко, 2004 г.)

| Ингибиторы канальцевой секреции   | ЛС, канальцевая секреция которых ингибируется |
|---|---|
| Пробенецид<br>Сульфинпиразон<br>Фенилбутазон<br>Сульфаниламиды<br>Аспирин<br>Тиазидные диуретики<br>Индометацин | Пенициллины<br>Азидотимидин<br>Индометацин    |
| Верапамил<br>Амиодарон<br>Хинидин   | Дигоксин                                      |
| Диуретики   | Соли лития                                    |
| Ацетилсалициловая кислота НПВС  | Метотрексат                                   |
| Циметидин<br>Ранитидин  | Новокаинамид<br>Хинидин                       |

На систему транспортеров органических ионов (ОАТР) могут оказывать свое влияние и пищевые продукты, например некоторые фруктовые соки, речь о которых пойдет ниже.

Большинство ЛС являются слабыми кислотами или основаниями, на каналцевую реабсорбцию которых существенно влияет pH мочи. Так при кислой реакции мочи (в том числе закисление мочи при применении различных ЛС, например: ацетилсалициловая кислота), угнетается реабсорбция ЛС, а следовательно, увеличивается выведение слабых оснований, а при ощелачивании ЛС – слабых кислот (табл. 6).

Таблица 6

**ЛС, почечная экскреция которых увеличивается при изменениях pH мочи**  
(М.А. Пальцев, В.Г. Кукес, В.П. Фисенко, 2004 г., с изменениями)

| Снижение pH (кислая pH) | Повышение pH (щелочная pH)  |
|-------------------------|-----------------------------|
| Амфетамин               | Барбитураты                 |
| Имипрамин               | Налидиксовая кислота        |
| Кодеин                  | Нитрофурантоин              |
| Морфин                  | Салицилаты                  |
| Новокаин                | Сульфаниламиды              |
| Хинин                   | Фенилбутазон                |
| Хлорохин                | Пенициллины<br>Тетрациклины |
| Цефалоридин             | Тетрациклины                |

Важным примером использования в клинической практике такого типа лекарственного взаимодействия является применение бикарбоната натрия для ощелачивания мочи и ускорения выведения лекарственных веществ, которые являются слабыми кислотами.

### **а) Фармакодинамическое взаимодействие**

Фармакодинамика – раздел клинической фармакологии. Изучающий механизмы действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов ЛС. Фармакодинамическое взаимодействие – изменение фармакологических эффектов одного ЛС под действием

другого. Данный вид взаимодействия происходит с участием различных механизмов действия и не приводит к изменению концентрации ЛС в плазме. Фармакодинамическое взаимодействие может быть прямым, когда два ЛС взаимодействуют с одним рецептором или одним ферментом, т.е. в одном месте приложения действия, и непрямым, когда один препарат изменяет эффект другого опосредованно. Например: диуретики (фуросемид, дихлоротиазид) усиливают выведение натрия из организма, что приводит к задержке лития и явлениям передозировки лития. Поэтому если диуретики и препараты лития применяются одновременно, дозу препаратов лития необходимо снизить. Обратное явление наблюдается при применении диуретиков и бромидов. Диуретики кроме выведения хлоридов способны усиливать выведения бромидов, при назначении хлорсодержащих препаратов (например: натрий хлор) усиливается выведение брома, поэтому при совместном применении эффективность бромидов снижается. Данный эффект используется при отравлении бромидами – назначается в/в раствор натрия хлорида в тяжелых случаях, в легких случаях пациенту предлагаю съесть солёную пищу.

При приеме двух ЛС могут развиваться явления антагонизма или синергизма.

Синергизм, или одностороннее действие, характеризуется более сильным фармакологическим эффектом комбинации ЛС, чем при действии каждого ЛС по отдельности. Диуретики усиливают действие других гипотензивных препаратов (иАПФ,  $\beta$ -блокаторов), что приводит к более значительному снижению повышенного АД.

Выделяют несколько видов синергического взаимодействия ЛС (\* Э – эффект):

1. Аддитивное действие (фармакологический эффект комбинации ЛС выражен сильнее, чем действие одного компонента, но в то же время слабее их предполагаемого суммарного эффекта)  $\mathcal{E}_{AB} > \mathcal{E}_A$  или  $\mathcal{E}_B, \mathcal{E}_{AB} < \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_B$ . Например, сочетание калийсберегающих диуретиков (триамтерен) и калийвыводящих диуретиков (гидрохлоротиазид).

2. Суммация (фармакологический эффект комбинации ЛС примерно равен сумме эффектов каждого ЛС в отдельности).  $\mathcal{E}_{AB} \approx \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_B$ . Например, при сочетании парацетамола и аспирина их болеутоляющее и жаропонижающее действие суммируется.

3. Потенцирование (конечный фармакологический эффект комбинации ЛС превосходит сумму эффектов ЛС, входящих в комбинацию).  $\mathcal{E}_{AB} > \mathcal{E}_A + \mathcal{E}_B$ . Например применение диазепама и анальгетиков. Диазепам не оказывает обезболивающего действия, однако при совместном применении с промедолом и другими анальгетиками обезболивающий эффект возрастает как по выраженности, так и по продолжительности действия. Феномен потенцирования связан со значительным усилением общего эффекта при комбинации препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, но действующих одновременно.

4. Сенситизирующее действие (ЛС усиливает фармакологический эффект другого, не вмешиваясь в механизм его действия). Препараты железа в клинической практике достаточно часто назначаются совместно с аскорбиновой кислотой, которая способствует их лучшему всасыванию, усиливая тем самым их эффекты.

Примеры синергизма приведены для зарегистрированных лекарственных препаратов, однако основной принцип – усиление совместного действия применимо и для растительных препаратов. Синергизм растительных средств используется для создания фитоборов, а также лекарственных препаратов, содержащих комбинацию растительных средств, при этом используются знания о возможном воздействии того или иного растения. Так, например, зарегистрированный препарат Гербион сироп первоцвета содержит в своем составе экстракт Первоцвета весеннего корней + Тимьяна обыкновенного травы, при этом сочетая противовоспалительное и отхаркивающее действие двух компонентов.

Антагонизм – разнонаправленное действие, когда одно вещество устраняет или ослабляет действие другого. Например: атропин устраняет действие фосфорорганических соединений, глюкоза восстанавливает содержание сахара в крови при передозировке инсулина, витамин К<sub>1</sub> ослабляет действие кумариновых антикоагулянтов (варфарина).

#### **Выделяют 2 типа антагонистического взаимодействия ЛС:**

1. Полный антагонизм – всестороннее устранение фармакологических эффектов препарата другим ЛС. Данный принцип взаимодействия нашел свое применение в антидотной терапии (атропин использу-

зуется при отравлении М-холиномиметиками, т.к. устраниет все их эффекты).

2. Частичный (неполный) антагонизм – устранение лишь некоторых фармакологических эффектов ЛС под действием другого препарата. Широко применяется в клинической практике для устранения НЛР при сохранении терапевтических эффектов. Так, для предупреждения НЛР, вызванных НВПС, в частности ульцерогенного эффекта, назначают синтетический аналог простагландин (мизопростол); который оказывает гастропротективное действие, без воздействия на противовоспалительную способность НПВС. При отравлении фосфорорганическими соединениями (ФОС) атропин снимает только эффекты, связанные с воздействием на М-холинорецепторы и не купирует эффекты, обусловленные воздействием на N-холинорецепторы.

В зависимости от механизма взаимодействия синергизм и антагонизм могут быть прямыми и непрямыми, односторонним (блокаторы рецепторов могут применяться при отравлении агонистами рецепторов, но агонисты не снимают действие блокаторов, например  $\alpha$ -адреноблокаторы снимают действие адреномиетиков, тогда как адреномиметики не влияют на эффект  $\alpha$ -адреноблокаторов) и двусторонним (при отравлении седативными препаратами могут применяться возбуждающие средства и наоборот – седативные применяются при отравлении возбуждающими).

*Прямое фармакодинамическое взаимодействие* связано с тем, что ЛС, вступающие во взаимодействие, действуют на один и тот же биосубстрат: молекулы-мишени (рецепторы, ионные каналы, ферменты), «вторичные» посредники, транспортные медиаторные системы.

*Косвенное (непрямое) фармакодинамическое взаимодействие* осуществляется на уровне оказываемых эффектов: клеток, органов и систем.

Знание косвенного фармакодинамического взаимодействия лекарственных веществ особенно важно при комбинации ЛС, оказывающих токсическое (побочное) действие на одни и те же органы. Либо может быть использовано при комбинации лекарственных препаратов/фитопрепаратов для усиления их действия. В таблице 7 представлены основные фармакологические эффекты растительных компонентов. Данные об основных фармакологических эффектах растительных

препаратов также необходимо использовать при оценке их фармако-динамического взаимодействия с лекарственными препаратами.

Таблица 7

**Фармакологические эффекты растительных компонентов**  
(Кирилюк А.А., Петрищев Т.Л., 2017, с изменениями)

| Фармакологические эффекты           | Лекарственные растения   |
|-------------------------------------|--|
| <b>Эфирное масло (терпеноиды)</b>   |  |
| Противомикробное                    | Мята, тимьян (чабрец), душица, тмин, кориандр, укроп, петрушка, сельдерей, валериана, полынь   |
| Фунгистатическое и фунгицидное      | Мелисса, шалфей, ромашка, сосна, пихта, эвкалипт, герань, лаванда, чеснок, черемши   |
| Противовоспалительное               | Зверобой, ромашка, тысячелистник, базилик, чабрец, шалфей, тимьян, ромашка, можжевельник, сосна, пихта   |
| Ранозаживляющее и репаративное      | Календула, зверобой, девясила, сушеница, тимьян, лаванда, лавр, тысячелистник, ромашка   |
| Спазмолитическое                    | Мята, хмель, фенхель, укроп, герань луговая, сушеница болотная, мелисса, чабрец, петрушка, дягиль, лаванда, шалфей, белокопытник   |
| Отхаркивающее                       | Тимьян, плющ, фенхель, шалфей  |
| Стимуляция пищеварительных функций  | Ромашка, укроп, кориандр, базилик, фенхель   |
| <b>Сапонины</b>                     |  |
| Адаптогенное                        | Женьшень, заманиха, аралия, элеутерококк   |
| Стимуляция иммунитета               |  |
| Улучшение функций эндокринных желез |  |
| Отхаркивающее                       | Истод, мыльнянка, первоцвет, синюха голубая, девясила, солодка   |
| Венотоническое                      | Каштан конский   |
| <b>Каротиноиды</b>                  |  |
| Синтез хондроитинсульфата           | Корнеплоды моркови и свеклы, плоды шиповника, калины, рябины обыкновенной, барбариса, томатов, сладкого перца, абрикоса, облепихи, листья петрушки, щавеля, шпината, зеленого лука (перья) |

Продолжение таблицы 7

|  |   |
|--|---|
| Витаминное   | Трава крапивы, череды, просвирника, медуницы, цветки календулы и пижмы, орех грецкий  |
| <b>Фенольные соединения, в том числе полифенолы и дубильные вещества</b> |   |
| Противомикробное   | Кора дуба, ивы, вяза, соплодия ольхи, плоды черники, калины, ежевики, терновника, корневище горца змеиного, лапчатки прямостоячей, щавеля конского, трава кровохлебки, крапивы, шалфея, пастушьей сумки, исландский мох |
| Антиоксидантное  |   |
| Вяжущее  |   |
| <b>Флавоноиды</b>  |   |
| Сосудоукрепляющее  | Чайный лист, цитрусовые, арония, лук, щавель конский, цветки и листья гречихи, плоды шиповника  |
| Кардиотропное  | Боярышник   |
| Мочегонное   | Хвош полевой, горец птичий (спорыш), марсна красильная, василек, вереск, бузина черная, лабазник, стальник, грыжник, листья и почки березы, почки тополя, спаржа, петрушка, кукуруза (рыльца), щавель                   |
| Желчегонное  | Бессмертник песчаный, водушка, расторопша, пижма, полынь обыкновенная, рябина обыкновенная, кукуруза  |
| Гепатопротекторное   |   |
| Антитоксическое  |   |
| Кровоостанавливающее   | Горец перечный и почечуйный, яснотка, пастушья сумка, софора японская   |
| Противовоспалительное  | Все растения представленные выше  |
| <b>Кумарины</b>  |   |
| Фотосенсибилизирующее  |   |
| Антикоагулянтное   | Донник, псоралея  |
| Спазмолитическое   | Воздухоплодник сибирский, пастернак посевной, амми зубная, горичник   |
| <b>Антрахиноны</b>   |   |
| Слабительное   | Кассия остролистная (сenna), крушина ломкая и ольховидная, жостер, ревень тангутский, алоэ, щавель конский  |
| <b>Полисахариды</b>  |   |
| Смягчающее   |   |
| Обволакивающее   | Лен, алтей, мать-и-мачеха   |

## ГЛАВА 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ФИТОПРЕПАРАТАМИ, КОМПОНЕНТАМИ ПИЩИ

В последнее время увеличивается число людей, употребляющих различные БАДы, травяные чаи, фруктовые соки (в связи с широким распространением рекламы).

При этом множество пациентов сочетают применение ЛС, выписанных лечащим врачом с различными БАДами, травяными чаями, определенными пищевыми продуктами. Лечащий доктор достаточно часто остается в неведении об этих сочетаниях, что в некоторых случаях затрудняет проведение фармакотерапии. По данным разных авторов, около 30 % пациентов, длительно принимающих различные ЛС, дополнительно принимают фитопрепараты, при этом из них лишь 25 % сообщает об этом лечащему врачу. Возможно, это связано с боязнью неодобрения врачом применения фитопрепарата, или, что встречается достаточно часто, пациент и врач не придают данному факту значения.

Большинство пациентов не подозревают о возможных взаимодействиях синтетических ЛС и фитопрепаратов, и лечащие врачи недооценивают данный вид взаимодействия. Причиной такой неосведомленности является неверное представление о растительных препаратах природного происхождения, которые заведомо считаются абсолютно безопасными.

Расширение спектра знаний в вопросе таких взаимодействий позволит врачам более подробно проводить расспрос пациентов (и о ЛС и о фитопрепаратах, БАДах и пр.) – для предупреждения потенциально опасных взаимодействий, и информирование пациентов о возможных взаимодействиях ЛС и нелекарственных компонентов позволит повысить безопасность фармакотерапии. Необходимо вносить в инструкцию по применению лекарственных средств данные о возможном влиянии фруктовых соков, БАДов, травяных чаев и пр. на эффекты ЛС, для снижения частоты развития нежелательных реакций.

Фитопрепараты, различные БАДы, пищевые компоненты, могут взаимодействовать с ЛС на уровне фармакокинетики и фармакодинамики. Хорошо известно, что чай, молоко, хлеб, овощи снижают всасывание железа из ЖКТ.

Как и в случае взаимодействия ЛС–ЛС, так и ЛС–фитопрепарат, фармакокинетическое взаимодействие может происходить на этапе всасывания, распределения, метаболизма и выведения. В случае с фитопрепаратами наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие на уровне системы биотрансформации и выведения (канальцевой секреции).

Еще в 1989 году было проведено одно из первых исследований по взаимодействию ЛС с фруктовыми соками, в частности с соком грейпфрута. Сок грейпфрута является ингибитором цитохрома P450 (изоформы CYP3A4), его взаимодействие с нифедипином (субстрат CYP3A4), приводит к замедлению клиренса нифедипина. Также хорошо известно индуцирующее действие зверобоя на CYP3A4 и CYP2E1 и гликопротеин Р. Зверобой достаточно часто входит в состав успокаительных травяных сборов. Примером такого взаимодействия, например, будет снижение концентрации циклоспорина, статинов, пероральных контрацептивов (субстраты CYP3A4) и снижение эффектов. Наиболее полная информация о воздействии пищевых компонентов и фитопрепаратов на активность цитохрома P450, гликопротеина Р и транспортеров органических ионов (ОАТР) представлена в таблицах 8 и 9. Также для более полного понимания данного вида взаимодействия в таблице приведены клинически значимые примеры субстратов указанных изоформ цитохрома P450, гликопротеина Р и транспортеров органических ионов.

Таблица 8

**Влияние пищевых компонентов и фитопрепаратов на систему цитохрома P450**

|                        | Система цитохрома P450 |      |     |     |     |      |     |     |     |
|------------------------|------------------------|------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
|                        | 1A2                    | 3A4  | 2B1 | 2B6 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2D9 | 2E1 |
| Грейпфрут (сок, плоды) |                        | ↓    |     |     |     |      |     |     |     |
| Апельсин (кожура)      |                        | ↓    |     |     |     |      |     |     |     |
| Лайм (сок, плоды)      |                        | ↓ ** |     |     |     |      |     |     |     |
| Помело (плоды)         |                        | ↓ ** |     |     |     |      |     |     |     |
| Яблочный сок           |                        |      |     |     |     |      |     |     |     |
| Клюквенный сок         |                        |      |     |     |     |      | ↓   |     |     |
| Брокколи               | ↑                      |      |     |     |     |      |     |     |     |
| Брюссельская капуста   | ↑                      |      |     |     |     |      |     |     |     |

Продолжение таблицы 8

|                                |                        |           |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------------------|------------------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|
| Чеснок                         |                        |           |   |   |   |   |   |   | ↓ |
| Зверобой                       | ↑<br>(только у женщин) | ↑         |   |   |   |   |   |   | ↑ |
| Желтокорень канадский          |                        | ↓         |   |   |   |   |   | ↓ |   |
| Эхинацея                       | ↓                      | ↓*<br>↑** |   |   |   | ↓ |   |   |   |
| Кава-кава                      |                        |           |   |   |   |   |   |   | ↓ |
| Зеленый чай                    |                        | ↑*<br>↑** |   |   |   |   |   |   |   |
| Пуерерия лопастная             | ↑                      | ↓         | ↓ |   |   |   |   |   | ↓ |
| Кендырь ядовитый               |                        | ↑         |   |   |   |   |   |   |   |
| Розмарин лекарственный         | ↑                      | ↑         | ↑ |   |   |   |   |   | ↑ |
| Чистец                         |                        |           | ↑ | ↑ |   |   |   |   |   |
| Хмель обыкновенный             |                        |           | ↑ | ↑ |   |   |   |   |   |
| Цимбопогон лимонный            |                        |           | ↑ | ↑ |   |   |   |   |   |
| Лавр благородный               |                        |           | ↑ | ↑ |   |   |   |   |   |
| Расторопша пятнистая           |                        | ↓         |   |   |   | ↓ |   |   |   |
| Лимонник                       | ↓                      | ↓         |   |   | ↓ | ↓ | ↓ |   |   |
| Ромашка аптечная               | ↓                      |           |   |   |   |   | ↓ |   |   |
| Дудник даурский                |                        | ↓         |   |   | ↓ | ↓ | ↓ |   |   |
| Дереза китайская (ягоды годжи) |                        |           |   |   | ↓ |   |   |   |   |
| Дудник китайский               |                        | ↓         |   |   |   |   |   |   |   |
| Больдо                         | ↓                      | ↓         |   |   |   |   |   |   |   |
| Элеутерококк колючий           |                        | ↓         |   |   |   |   |   |   |   |
| Кошачий коготь                 |                        | ↓         |   |   |   |   |   |   |   |
| Бузина черная                  |                        | ↓         |   |   |   |   |   |   |   |
| Солодка голая                  |                        | ↓         |   |   |   |   |   |   |   |
| Черемуха поздняя               |                        | ↓         |   |   |   |   |   |   |   |
| Нотоптеригамус надрезанный     |                        | ↓         |   |   |   |   |   |   |   |

Продолжение таблицы 8

|   |     |     |     |     |     |      |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| Сапожниковия рас-<br>топыренная   |     | ↓   |     |     |     |      |     |     |
| Кофеин (250–525<br>мг кофеина в день)   |     | ↑   |     |     |     |      |     |     |
| Красное вино (фла-<br>воноиды)  |     |     | ↓   |     |     |      |     |     |
|   | 1A2 | 3A4 | 2B1 | 2B6 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2D9 |
|   |     |     |     |     |     |      |     | 2E1 |
| Амитриптиллин,<br>верапамил,<br>дизазепам,<br>пропафенон,<br>тефиллин   |     |     |     |     |     |      |     |     |
| Блокаторы медленных<br>кальциевых каналов,<br>статины, блокаторы $H_1$<br>– гистаминовых<br>рецепторов,<br>циклоспорин,<br>пероральные<br>контрацептивы,<br>глюкокортикоиды,<br>противогрибковые<br>препарата (алохол),<br>антиретровирусные<br>препарата |     |     |     |     |     |      |     |     |
| Противоопу-<br>холевые<br>препарата   |     |     |     |     |     |      |     |     |
| Блокаторы<br>протонной помпы,<br>фенитоин,<br>валпроевая кислота  |     |     |     |     |     |      |     |     |
| Парацетамол,<br>изонизид,<br>теофиллин,<br>ритонавир  |     |     |     |     |     |      |     |     |
| Варфарин, омепразол,<br>диклофенак,<br>индометацин,<br>антагонисты рецепторов<br>ангиотензина II,<br>пероральные<br>гипогликемические<br>средства   |     |     |     |     |     |      |     |     |
| $\beta$ -блокаторы,<br>антидепрессанты,<br>антинсихотические<br>средства  |     |     |     |     |     |      |     |     |

Примечание: ↓ – ингибирует; ↑ – индуцирует; \* – в печени; \*\* – в кишечнике.

Таблица 9

Влияние пищевых компонентов и фитопрепаратов  
на систему транспортеров [OATP и pgP]

|                           | Транспортеры ЛС |        |        |     |
|---------------------------|-----------------|--------|--------|-----|
|                           | OATP-B          | OATP-C | OATP-A | pgP |
| Грейпфрут<br>(сок, плоды) | ↓               | ↑      | ↓      | ↓   |
| Сок апельсина             | ↓               | ↑      |        | ↓   |
| Сок мандарина             | ↓               |        |        | ↓   |
| Лайм                      |                 |        |        |     |
| Помело                    |                 |        |        |     |
| Яблочный сок              |                 | ↑      |        |     |
| Зверобой                  |                 |        |        | ↑   |
| Клевер луговой            |                 |        |        | ↑   |
| Лимонник                  |                 |        |        | ↓   |

Амитриптиллин,  
верапамил, дилтиазем,  
дигоксин, итраконазол,  
хинидин, циклоспорин,  
блокаторы  $H_2$ -гистаминовых  
рецепторов (за исключением  
фамотидина), эритромицин,  
тетрациклин, гидрокортизон,  
дексаметазон, фексофеадин



Фитопрепараты чаще всего назначают детям, пожилым людям, беременным и кормящим женщинам. Основными показаниями к назначению фитопрепаратов – легкие психоэмоциональные нарушения, нарушения сна, диспептические расстройства, снижение иммунного статуса и т.д.

Возможные исходы комбинации субстратов с индукторами или ингибиторами ферментов системы биотрансформации или транспортеров описаны в соответствующих разделах (фармакокинетическое взаимодействие на уровне гликопротеина Р, системы биотрансформации и на уровне канальцевой секреции ЛС).

На схеме 5 показаны клинические примеры взаимодействий фитопрепаратов на уровне цитохрома Р450 и гликопротеина



Схема 5. Клинические примеры взаимодействий фитопрепаратов на уровне цитохрома Р450 и гликопротеина

Фармакодинамическое взаимодействие синтетических лекарственных средств и препаратов растительного происхождения осуществляется благодаря схожести оказываемых эффектов.

Клинически значимые фармакодинамические взаимодействия между ЛС и фитопрепаратами представлены в таблице 10.

Таблица 10

#### Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств и фитопрепаратов

|  |                                |   |
|--|--------------------------------|---|
| Гинко Билоба<br>(билобин, мемо-<br>плант, танакан,<br>гинкоба) | Ацетилсалицило-<br>вая кислота | Усиление антиагрегантного эффекта,<br>повышение риска геморрагических<br>осложнений |
|  | Варфарин                       | Повышение геморрагических осложнений  |
| Женьшень   | Антиагреганты                  | Усиление антиагрегантного эффекта,<br>увеличение риска кровотечений                 |
|  | Варфарин                       | Снижение антикоагулянтного эффекта<br>варфарина                                     |
|  | ГКС                            | Гипогликемия  |

Продолжение таблицы 10

|  |  |   |
|--|--|---|
| Эхинацея<br>(гербион, иму-<br>нал, иммунорм) | Иммунодепрес-<br>санты                                   | Снижение эффективности иммуноде-<br>прессантов                              |
| Эфедра                                       | Галотан  | Повышение риска развития желудочко-<br>вых аритмий                          |
|  | Ингибиторы МАО   | Жизнеугрожающая гиперпирексия,<br>артериальная гипертензия, кома            |
| Чеснок                                       | Антиагреганты<br>(дипиридамол,<br>простациклин и<br>др.) | Потенцирование антиагрегантного эф-<br>фекта, повышение риска кровотечений  |
| Кава-кава                                    | Барбитураты  | Усиление эффектов барбитуратов. Повы-<br>шение риска нежелательных эффектов |
| Валериана                                    |  |   |
| Йохимбин                                     | Трициклические<br>антидепрессанты                        | Повышение АД (механизм не ясен)   |
|  | Клофелин   | Снижение гипотензивного эффекта<br>клофелина                                |

## ГЛАВА 3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ТАБАЧНЫМ ДЫМОМ, ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ

*Взаимодействие ЛС с табачным дымом.* По данным ВОЗ, в настоящее время в мире каждые 6 секунд умирает 1 человек от заболеваний, связанных с табакокурением, ежегодно – 5 млн человек. РФ входит в число стран с высокой (более 50 %) распространенностью табакокурения. Распространенность курения среди мужчин и женщин неуклонно растет. В настоящее время в РФ курят 65–70 % мужчин и 25–30 % женщин.

Из компонентов табачного дыма на фармакокинетику ЛС большим влиянием обладают полифункциональные ароматические углеводороды (ПАУ). Взаимодействие происходит на уровне биотрансформации ЛС. Табачный дым (в частности, входящие в него ПАУ) индуцирует цитохром Р450, изоформы CYP1A1 и CYP1A2. Субстратами CYP1A2 являются следующие препараты: теофиллин, кофеин, пропранолол, эстрadiол, некоторые нейролептики (галоперидол, хлорпромазин), антидепрессанты (амитриптиллин, дезипримин, имипримин, кломипримин, флувоксамин) и анксиолитики (диазепам, алпрозалам). Зная препараты-субстраты, можно предсказать возможное взаимодействие у курильщиков – в связи с индукцией цитохрома Р450, метаболизм указанных ЛС будет происходить существенно быстрее, что приведет к снижению концентрации в крови и уменьшению эффективности препаратов. Поэтому курильщикам ЛС-субстраты CYP1A2 необходимо назначать в больших дозах.



Схема 6. Влияние табачного дыма на биотрансформацию лекарственных средств

Также CYP1A1 и CYP1A2 отвечают за метаболизм активных про-канцерогенов, соответственно, их индукция может привести к значительному накоплению канцерогенов и развитию канцерогенеза.

Примером фармакодинамического лекарственного взаимодействия будет воздействие никотина. Никотин является непрямым антигистом  $\beta$ -адреноблокаторов, способствует выделению адреналина и норадреналина из мозгового слоя надпочечников за счет стимуляции Н-холинорецепторов. Повышение уровня катехоламинов приводит к уменьшению эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов, поэтому в некоторых случаях требуется увеличение дозы  $\beta$ -адреноблокаторов.

*Взаимодействие ЛС с этиловым спиртом.* По результатам исследования ВОЗ уровень потребления абсолютного алкоголя на душу населения не должен превышать 8 л в год. К сожалению, в РФ эта цифра на 2003 год составила 10,3 л. При этом злоупотребляют алкоголем 3,7 % мужчин и 1,6 % женщин (данные ВОЗ 2003 года). Особо остро встает проблема употребления алкоголя молодежью – 30 % молодых людей потребляют алкоголь, причем соотношение мужчин и женщин примерно одинаковое.

Взаимодействие алкоголя и ЛС может приводить к серьезным последствиям. Взаимодействие может быть фармакокинетическим и фармакодинамическим. При этом как ЛС могут вмешиваться в метаболизм этилового спирта, так и этиловый спирт влияет на метаболизм ЛС.

При поступлении в желудок незначительная часть алкоголя метаболизируется с участием желудочной алкогольдегидрогеназы, основное количество алкоголя поступает в кишечник, где всасывается в кровь и через систему полой вены поступает в печень. В печени – метаболизируется с участием алкогольдегидрогеназы (ADH) (70–90 %) или цитохрома CYP 2E1 (около 30 %) и в меньшей степени с участием каталазы (менее 5 %) (схема 7).

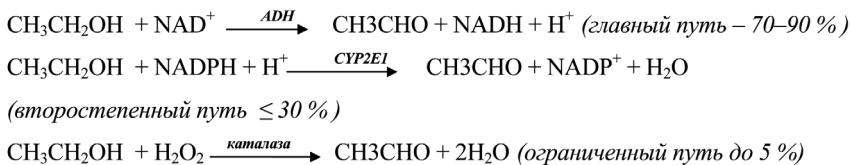


Схема 7. Основные пути метаболизма алкоголя

На каждом этапе возможно влияние различных лекарственных средств. Так, на желудочную алкогольдегидрогеназу оказывают ингибирующее действие аспирин, Н2-гистаминоблокаторы (фамотидин), что приводит к большему поступлению алкоголя в кишечник и к увеличению концентрации алкоголя в крови. ЛС, усиливающие эвакуаторную функцию желудка, оказывают подобное действие и способны повышать концентрацию алкоголя в крови (домперидон, эритромицин). Влияние лекарственных препаратов на систему цитохрома и печеночной алкогольдегидрогеназы представлено ниже.

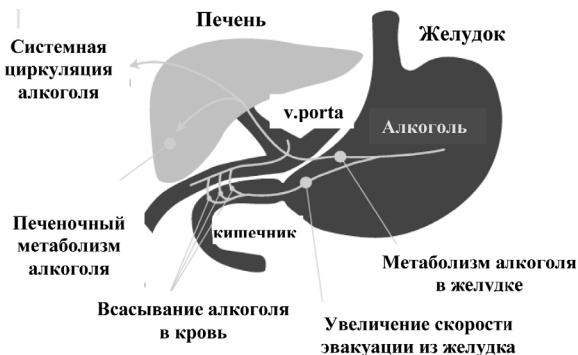
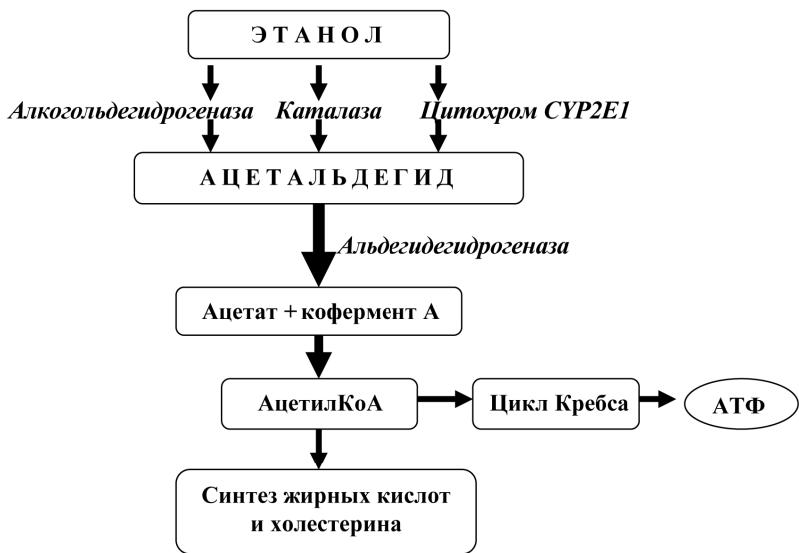


Рис. 3. Влияние лекарственных препаратов на систему цитохрома и печеночной алкогольдегидрогеназы представлено ниже [17]

Алкоголь (этиловый спирт) выводится из организма несколькими путями: основной путь за счет метаболизма в печени, частично выводится почками и выдыхается легкими. Общее количество выводимого здоровым человеком этианола составляет 100–300 мг/л/час, что эквивалентно 6–9 г/час. Примерно 75–90 % поглощенного этианола метаболизируется в печени путем окисления до двуокиси водорода и воды.

При хроническом потреблении этианола скорость его выведения увеличивается за счет индукции микросомальных этианол-окисляющих систем. Скорость метаболизма этианола наряду с рядом других факторов определяется генетическими вариантами двух ферментов цитозольной алкогольдегидрогеназы (ADH) и митохондриальной альдегиддегидрогеназы (ALDH). Полиморфизм алкогольдегидрогеназы в различных популяциях встречается в разной степени. Наиболее широко атипичная ADH распространена среди японцев (85–98 %) и китайцев (89–92 %).

Полиморфизм ADH определяет индивидуальную скорость окисления этанола. Отмечено, что у потребляющих спиртные напитки людей поражения печени и другие расстройства чаще возникают при высоких уровнях активности ADH. Ацетальдегид, обуславливающий токсическое действие этанола, интенсивнее накапливается у восточных этнических групп. Под действием алкогольдегидрогеназы из этанола ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) образуется ацетальдегид ( $\text{CH}_3\text{CHO}$ ), который в дальнейшем под влиянием NAD-зависимой альдегиддегидрогеназы окисляется до ацетата и включается в цикл Кребса (схема 8). Чем быстрее происходит такое превращение алкоголя в ацетальдегид и затем в ацетат, тем меньше человек испытывает действие этилового спирта.



У некоторых людей даже умеренная доза этанола вызывает синдром алкогольной чувствительности так называемый «flush-синдром» или «синдром ацетальдегида», который проявляется покраснением лица, сердцебиением, аритмией, чувством жара, стеснением в груди, затруднением дыхания, шумом в голове, мышечной слабостью, чувством страха. В исследованиях Kalow (1962) и Wolf (1972) было показано, что в популяции японцев выделяются группы

высоко-, умеренно- и низкорезистентных к этанолу. Среди японцев «flush-синдром» наблюдаются в 58–85 % случаев, у манголоидов и американских индейцев в 80 %, тогда как в белой популяции людей (европейцы, североамериканцы) в 5 %. Употребляющие алкоголь лица с «flush-синдром» более подвержены развитию алкогольных нарушений печени. Некоторые ЛС за счет ингибиования альдегиддегидрогеназы могут способствовать накоплению ацетальдегида, приводя тем самым к «синдрому ацетальдегида» или «flush-синдром». К таким ЛС относятся метронидазол, левомицетин, фуразолидон, некоторые цефалоспорины (цефамандол, цефоперазон), клотrimазол, пероральные противодиабетические средства (производные сульфанилмочевины). Поэтому врач должен предупредить пациента о возможных результатах взаимодействия указанных ЛС и алкоголя, при этом необходимо обязательно упомянуть о возможности взаимодействия алкоголя, входящего в состав жидких лекарственных форм (например, настойки), а не только спиртосодержащих напитков. Пациентам с СД прием алкоголя должен быть значительно ограничен, во-первых, сам этиловый спирт влияет на уровень глюкозы – сначала повышает ее, затем происходит резкое снижение, и во-вторых, прием пероральных гипогликемических средств приводит к «синдрому ацетальдегида». Данный принцип взаимодействия нашел свое применение в клинической медицине – лечение алкоголизма. Применение метода связано с тем, что достаточно сильное ингибирующее действие на альдегиддегидрогеназу оказывают ЛС, содержащие дисульфирам (тетурам, эспераль); при их сочетании с алкоголем происходит накопление ацетальдегида и развивается вышеуказанный «синдром ацетальдегида».

Алкоголь, являясь субстратом цитохрома Р450, оказывает модулирующее действие на данный фермент (индуцирующее или ингибирующее действие развивается в зависимости от длительности употребления алкоголя). Так, однократный прием алкоголя способствует ингибиции различным изоформ цитохрома Р450. Например, ингибиция CYP2C9 на фоне приема непрямых антикоагулянтов (варфарин – субстрат CYP2C9) приведет к повышению концентрации варфарина в крови и увеличению риска нежелательных реакций – кровотечений. Совместный прием антидепрессантов (амитриптилина) с алкоголем приведет к ингибиции CYP2D6, субстратом которого является амитриптиллин, что приведет к усилению седа-

тивного эффекта. Индуцирующий эффект этилового спирта на различные изоформы цитохрома Р450 проявляется при хроническом употреблении алкоголя. При этом CYP2E1 подвергается индукции в большей степени (феномен аутоиндукции – алкоголь и субстрат и индуктор CYP2E1). Выше были рассмотрены примеры ингибирующего действия алкоголя на метаболизм варфарина и амитриптиллина при однократном употреблении алкоголя; при длительном употреблении этилового спирта эффекты взаимодействия будут противоположные – произойдет усиление метаболизма ЛС, что проявится снижением их терапевтического эффекта и потребует увеличения дозы препарата. Наиболее широко рассматриваемый клинический пример индуцирующего действия алкоголя – взаимодействие с парацетамолом. Парацетамол метаболизируется с помощью CYP2E1, при этом одним из метаболитов является N-ацетибензохинонмин, который обладает высокой гепатотоксичностью. Алкоголь, индуцируя CYP2E1, способствует значительному увеличению образование гепатотоксичного метаболита, что и приводит к усилению гепатотоксичности парацетамола на фоне приема алкоголя.

Влияние алкоголя на метаболизм ЛС у разных людей неоднозначно. Длительность употребления алкоголя для развития его индуцирующего влияния или доза принятого алкоголя для ингибирующего влияния строго индивидуальны.

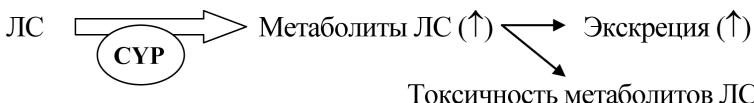
**(А)** В отсутствие алкоголя активность CYP относительно низкая. Цитохром метаболизирует ЛС, и метаболиты выводятся.



**(В)** При умеренном употреблении алкоголя, CYP метаболизирует и ЛС, и алкоголь. В результате конкуренции за фермент (CYP) между алкоголем и ЛС метаболизм ЛС снижается, также снижается синтез метаболитов и выведение ЛС, что приводит к более высоким концентрациям ЛС в крови. Вдобавок, взаимодействия между алкоголем и ЛС могут возникать в ЦНС.



**(С)** У хронических алкоголиков в трезвом состоянии активность CYP усиlena. В результате разрушение ЛС, метаболизирующихся CYP, увеличивается, также как концентрации метаболитов и их выведение, что может приводить к снижению концентрации ЛС в крови и накаплению токсических метаболитов.



**(Д)** У хронических алкоголиков в состоянии алкогольной интоксикации CYP активирован, но большая часть фермента вовлечена в метаболизм самого алкоголя. Следовательно, CYP-зависимый метаболизм ЛС снижен, и концентрации метаболитов и их выведение также снижены. Также могут возникать взаимодействия между алкоголем и ЛС в ЦНС.



Схема 9. Возможные взаимодействия между алкоголем и лекарственными средствами с участием цитохрома P450

Алкоголь может вступать не только в фармакокинетическое, но и в фармакодинамическое взаимодействие с лекарственными препаратами. Данный вид взаимодействия будет носить непрямой характер, на уровне функциональных систем. Наиболее опасным является взаимодействие с ЛС, влияющими на ЦНС [наркотические анальгетики, психотропные средства (антидепрессанты, транквилизаторы, гипнотики, нейролептики), антиконвульсанты, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (1-е поколение обладает седативным эффектом)]. Алкоголь усиливает угнетающее воздействие психотропных средств на ЦНС, вызывая развитие тяжелых нежелательных эффектов и осложнений с нарушением сознания, расстройством дыхания и кровообращения. Так, совместное применение алкоголя и трициклических антидепрессантов приводит к развитию экстрапирамидных расстройств, нарушениям, которые не свойственны этому классу препаратов. Еще

одним примером негативного взаимодействия является комбинация алкоголя и клонидина (клофелина), при этом происходит усиление седативного эффекта (глубокий сон и потеря памяти) и гипотензивного эффекта (до коллапса), что, в крайнем случае, может привести к летальному исходу. Поэтому пациент должен быть информирован о подобных реакциях, и прием алкоголя на время лечения препаратами, влияющими на ЦНС, должен быть прекращен.

Примеры наиболее значимых взаимодействий между этиловым спиртом и лекарственными препаратами даны в таблице 11.

Таблица 11

**Взаимодействие этилового спирта и лекарственных препаратов**

(М.А. Пальцев, В.Г. Кукас, В.П. Фисенко, 2004 г., В.В. Афанасьев, 2002 г., с изменениями)

| Лекарственное средство  | Результат взаимодействия  |
|---|---|
| <b>Фармакокинетическое взаимодействие</b>   |   |
| Хлорамфеникол<br>метронидазол<br>гризофульвин<br>цефалоспорины<br>сульфаниламиды<br>производные<br>сульфанилмочевины (толбутамид)<br>левомицетин<br>фуразолидон<br>производные азола (клотримазол, кетоконазол) | Развитие опасных токсических осложнений: головная боль, тошнота, рвота, шум в ушах, головокружение, тахикардия, боли в области сердца, покраснение кожных покровов – антабусоподобная реакция |
| Ингибиторы АПФ (кроме лизиноприла и каптоприла)   | Неэффективность применения ИАПФ (при хроническом алкоголизме, нарушение активации иПАФ)   |
| Клонидин  | Глубокий сон, потеря сознания, памяти   |
| Ацетаминофен, нитрозамины   | Повышение риска канцерогенеза, гепатотоксичности  |
| Аспирин   | Увеличение эвакуации алкоголя из желудка, и следовательно увеличение всасывания алкоголя в тонком кишечнике, возможно также ингибирование алкогольдегидрогеназы в желудке                     |
| Эритромин   | За счет мотилиноподобного действия – ускорение эвакуации из желудка и увеличение всасывания алкоголя в кровь  |

Продолжение таблицы 11

|   |   |
|---|---|
| Домперидон  | Ускорение эвакуации из желудка и увеличение всасывания алкоголя в кровь   |
| Наркотические анальгетики   | Потенцирование, пролонгирование и усиление эффектов наркотических анальгетиков, повышение вероятности развития нежелательных реакций  |
| Барбитураты, тетра- и трициклические антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики | Усиление седативного эффекта  |
| Варфарин (хронический алкоголизм)   | Ослабление антикоагулянтного эффекта варфарина  |
| Варфарин (однократный совместный прием)   | Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина и увеличение риска развития геморрагических осложнений   |
| Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов  | Увеличение концентрации алкоголя в крови (ингибирование желудочной алкогольдегидрогеназы, увеличение эвакуаторной способности желудка и увеличения всасывания алкоголя в кровь) |
| Андрогенные препараты, наболищеские стероиды, дифенин                               | Снижение фармакологической эффективности взаимодействующих лекарственных средств  |
| Препараты железа  | Повышение риска интоксикации железом  |

**Фармакодинамическое взаимодействие**

|  |   |
|--|---|
| Клофелин, нифедипин, $\beta$ -адreno-блокаторы, нитраты, ганглиоблокаторы                | Усиление гипотензивного эффекта, вплоть до развития коллапса  |
| Ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогель                                       | Повышение риска развития геморрагических осложнений   |
| Дизопирамид  | Возможно развитие гипогликемических состояний   |
| Кофеин   | Сначала – эффект протрезвления из-за увеличения объема распределения этанола, затем – увеличение опьянения из-за действия этилового спирта на ЦНС |
| Барбитураты  | Ослабление снотворного эффекта барбитуратов, угнетение деятельности дыхательного центра   |
| Ингибиторы МАО   | Повышение АД, гипертонический криз, тахикардия  |
| Эфедрин, нафтизин и другие адренергические средства для симптоматического лечения ринита | Тахикардия, нарушение сердечного ритма  |

*Продолжение таблицы 11*

|   |   |
|---|---|
| Инсулин, пероральные гипогликемические средства                                       | Усиление гипогликемического эффекта       |
| Сердечные гликозиды, калийсберегающие диуретики, в меньшей степени – калийсберегающие | Нарушение ритма сердца, тахикардия        |
| Метотрексат, изониазид  | Усиление гепатотоксичности                |
| Этионамид, протионамид  | Повышение риска развития нейротоксичности |
| H1-гистаминоблокаторы 1-го поколения, обладающие седативным эффектом                  | Усиление седативного эффекта              |
| Растительные препараты (валериана, эхинацея, ромашка)                                 | Усиление сонливости                       |

## ГЛАВА 4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ВИТАМИНАМИ И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

В последнее время получила широкое распространение витамино-терапия, правда, при назначении витаминов, так же, как и других лекарственных веществ, необходимо учитывать их совместимость. Витамины могут оказаться несовместимыми химически и фармакологически, как между собой так и с другими лекарственными веществами.

Таблица 12

### Взаимодействие витаминов между собой, эндокринной системой, гормонами [12, 18, 23, 25]

|                       |  |   |
|-----------------------|--|---|
| Аскорбиновая к-та (C) | Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система | Повышает  |
|                       | Поджелудочная железа                           | Угнетает  |
|                       | Щитовидная железа                              | Угнетает  |
|                       | Катехоламины                                   | Стабилизирует   |
|                       | Рутин  | Синергизм   |
|                       | Рибофлавин                                     | Усиливается его выведение, рибофлавин катализатор окисления витамина С  |
|                       | Тиамин   | Усиливается разрушение В1   |
|                       | Никотиновая к-та                               | Повышается потребность в В3   |
|                       | Витамин Д                                      | Усиливается действие витамина Д   |
|                       | Витамин А                                      | Нарушается депонирование  |
| Тиамин (B1)           | Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система | Повышает  |
|                       | Тиреотоксикоз                                  | Повышается расход В1  |
|                       | Активность МАО                                 | Снижается   |
|                       | Катехоламины                                   | Повышается  |
|                       | Рутин (Р)                                      | Действие витамина Р нивелируется  |
|                       | Пиридоксин                                     | Активность витамина В1 усиливается при введении в разное время, при одновременном введении – ухудшается переход В1 в активную форму |
|                       | Цианокобаламин                                 | Несовместимы в одном шприце, усиление аллергизации  |
|                       | Рибофлавин<br>Никотиновая кислота              | Синергизм по утилизации молочной кислоты и пировиноградной кислоты  |

Продолжение таблицы 12

|                           |  |  |
|---------------------------|--|--|
| Пантотеновая кислота (B5) | Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система | Нормализует  |
|                           | Щитовидная железа                              | Стимулирует  |
|                           | Соматотропин                                   | Нормализует  |
|                           | Никотиновая кислота                            | Снижает активность АцСоА   |
| Никотиновая к-та (B3)     | Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система | Повышает   |
|                           | Действие инсулина                              | Усиливает  |
|                           | Щитовидную железу                              | Угнетает   |
|                           | Рибофлавин, тиамин                             | Синергизм по утилизации молочной кислоты и пировиноградной кислоты |
|                           | Аскорбиновая к-та, липотропные в-ва            | Повышает активность, сочетать при введении                         |
| Рибофлавин (B2)           | Поджелудочную железу                           | Стимулирует  |
|                           | Ретинол  | Синергизм  |
|                           | Никотиновая кислота, тиамин (B1)               | Синергизм по утилизации молочной кислоты и пировиноградной кислоты |
|                           | Пиридоксин                                     | Дефицит В6   |
|                           | Аскорбиновая к-та                              | Катализатор окисления витамина С                                   |
| Пиридоксин (B6)           | Кора надпочечников                             | Повышает   |
|                           | Тиамин   | При одновременном введении ухудшается переход в активную форму     |
|                           | Рибофлавин                                     | Может вызвать дефицит В6   |
| Цианокобаламин            | Пиридоксин, тиамин                             | Химически несовместимы. Разрушаются в одном шприце                 |
| Эргокальциферол           | Ретинол  | Антагонизм   |
|                           | Витамины С, В1                                 | Назначают при передозировке  |
| Ретинол                   | Рибофлавин                                     | Синергизм  |
|                           | Витамин Д                                      | Антагонизм, применяют при передозировке                            |
|                           | Тироксин                                       |  |
|                           | Аскорбиновая к-та                              | Антагонизм   |

Таблица 13

**Антагонистическое и синергическое взаимодействие минералов и витаминов между собой (Н.А. Коровина и соавт., 2004, с дополнениями)**

| Отрицательные               | Положительные                |
|-----------------------------|------------------------------|
| Медь и вит. B5 (Cu#vit. B5) | Селен и вит. Е (Se & vit. E) |

|                                   |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Медь и вит. B12 (Cu # vit. B12)   | Вит. B6 и кальций (Vit. B6 & Ca)   |
| Железо и вит. B12 (Fe # vit. B12) | Вит. D и кальций (Vit. D & Ca)     |
| Марганец и вит. B12 (Mn#vit. B12) | Вит. K и кальций (Vit. K & Ca)     |
| Вит. Е и железо (Vit. E # Fe)     | Кальций и вит. B12 (Ca & vit. B12) |
| Вит. B9 и цинк (Vit B9 # Zn)      | Марганец и цинк (Mn & Zn)          |
| Кальций и железо (Ca # Fe)        |                                    |
| Кальций и марганец (Ca # Mn)      |                                    |
| Кальций и цинк (Ca # Zn)          |                                    |
| Железо и марганец (Fe # Mn)       |                                    |
| Железо и цинк (Fe # Zn)           |                                    |
| Цинк и хром (Zn # Cr)             |                                    |
| Цинк и медь (Zn # Cu)             |                                    |
| Железо и хром (Fe # Cr))          |                                    |
| Марганец и медь (Mn # Cu)         |                                    |

Таблица 14

**Взаимодействие лекарственных средств и витаминов**  
(М.А. Пальцев, В.Г. Кукес, В.П. Фисенко, 2004 г., с дополнениями)

| Лекарственное средство            | Совместно применяемое лекарственное средство                           | Результат взаимодействия   |
|-----------------------------------|--|--|
| Витамин С                         | Ацетилсалициловая кислота<br>Пероральные контрацептивы<br>Тетрациклины | Усиление выведения аскорбиновой кислоты или снижение ее абсорбции в ЖКТ → гиповитаминоз vit. C                         |
|                                   | Бензилпенициллин<br>Препараты железа                                   | Повышение концентраций препаратов в плазме крови   |
|                                   | Никотин<br>Этиловый спирт  | Взаимное уменьшение фармакологической эффективности  |
|                                   | Алюминий-содержащие препараты (альмагель)                              | Улучшение всасывания алюминия в кишечнике  |
| Витамин С<br>(доза более 2 г/сут) | Салицилаты   | Снижение экскреции салицилатов → развитие салицилизма (шум в ушах, головокружение, снижение слуха, рвота, возбуждение) |
| Витамин В1,<br>(тиамин)           | Этиловый спирт<br>Никотин<br>Глюкоза в большом количестве              | Снижение эффективности тиамина вследствие antagonизма  |

Продолжение таблицы 14

|                                  |   |   |
|----------------------------------|---|---|
|                                  | Индометацин<br>Напроксен<br>Трамадол  | Усиление противовоспалительной и анальгетической активности препаратов  |
|                                  | Циклофосфамид   | Снижение токсичности циклофосфамида   |
|                                  | Антациды  | Разрушение тиамина щелочным раствором антацидов   |
| Витамин В2<br>(рибофлавин)       | Аминазин<br>Акрихин<br>Трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин)<br>Этиловый спирт<br>Антибиотики<br>Тироксин, трийодтиронин | Снижение фармакологической эффективности рибофлавина (гиповитаминос) за счет усиления выведения витамина В2 или изменения его метаболизма |
| Витамин В6 (пири-доксин)         | Пероральные контрацептивы<br>Сульфаниламиды<br>Фтивазид, изониазид, циклосерин<br>Пеницилламин<br>Леводопа<br>Алкоголь                      | Снижение эффективности пиридоксина (гиповитаминос)  |
|                                  | Дифенин   | Снижение противосудорожного действия дифенина   |
| Витамин А (ретинола ацетат)      | Пероральные контрацептивы   | Повышение риска развития гипервитаминоса А  |
|                                  | Тетрациклины<br>(при длительном применении)   | Возможно развитие внутричерепной гипертензии  |
|                                  | Кортизон (при длительном применении)  | Гиповитаминос витамина А  |
|                                  | Нитриты, холестирамин, активированный уголь   | Возможен гиповитаминос А (нарушение всасывания витамина А)  |
| Витамин Е<br>(токоферола ацетат) | Холестирамин, препараты железа  | Снижение фармакологической эффективности токоферола ацетата в связи с уменьшением всасывания  |

Продолжение таблицы 14

|                                  |  |   |
|----------------------------------|--|---|
|                                  | Антикоагулянты (варфарин)<br>кортикостероиды,<br>ненаркотические<br>анальгетики, НПВС<br>Сердечные гликозиды | Усиление терапевтических и<br>предупреждение токсических<br>эффектов препаратов под дей-<br>ствием витамина Е |
| Витамин В9<br>(фолиевая кислота) | Этиловый спирт,<br>фенитоин,<br>полимиксины,<br>тетрациклин, неомицин<br>Пероральные контрацептивы           | Снижение всасывания фолиевой<br>кислоты в кишечнике, повыше-<br>ние риска гиповитаминоза                      |
|                                  | Метамизол натрия (анальгин)  | Снижение устойчивости к алко-<br>голю (за счет снижения активно-<br>сти алкогольдегидрогеназы)                |
|                                  | Цитостатики, триметоприм   | В результате antagonизма, раз-<br>витие гиповитаминоза  |
|                                  | Сердечные гликозиды  | Предупреждение токсических<br>эффектов и усиление терапевти-<br>ческой эффективности                          |
| Витамин В12                      | Метотрексат<br>Циклосерин, ПАСК<br>Изониазид<br>Дифенин<br>Алоголь   | Уменьшение всасывания вита-<br>мина В12   |
| Витамин К                        | Антиагреганты<br>Антикоагулянты  | Антагонизм  |
| Витамин РР<br>(никотинамид)      | Этиловый спирт<br>Антибиотики<br>Глюкоза в большом количе-<br>стве   | Антагонизм  |

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Заболевания лиц пожилого и старческого возраста изучает:

А. геронтология

\*Б. гериатрия

В. герогигиена

2. Наличие двух и более заболеваний у пациента – это:

А. полипрагмазия

\*Б. полиморбидность

В. полиэтиологичность

Г. атипичность

3. Одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов – это:

А. полипрагмазия

Б. полиморбидность

В. полиэтиологичность

Г. полиморфность

4. Какое утверждение не верно:

А. Полипрагмазия увеличивает риск развития НЛР

Б. Полипрагмазия увеличивает заболеваемость и смертность

В. Полипрагмазия наиболее часто встречается среди лиц пожилого возраста

\* Г. Полипрагмазия способствует увеличению эффективности и безопасности терапии

5. Критерии Бирса – это:

А. Критерии шкал, используемых для оценки риска развития кровотечения при продленной антитромботической терапии

Б. Критерии включения пациентов в экспериментальное лечение

\*В. Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста

6. Депресскрайбинг – это:

\*А. Отмена или снижение дозировки ЛС

- Б. Назначение нового препарата
- В. Увеличение дозировки ранее назначенного ЛС
- Г. Исключение ЛС из списка реестра жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

7. Какие факторы влияют на кишечную абсорбцию?

- А. рН желудочного сока
- Б. васкуляризация
- В. моторика
- Г. состояние микрофлоры кишечника
- \*Д. все перечисленные

8. Препараты, оказывающие одностороннее действие, называются:

- А. агонистами
- \*Б. синергистами
- В. антагонистами
- Г. миметиками
- Д. литиками

9. Какие препараты приводят к индукции ферментов в печени?

- \*А. фенобарбитал
- Б. циметидин
- В. амиодарон
- Г. эритромицин
- Д. омепразол

10. Какие факторы влияют на период полувыведения?

- \*А. почечный и печёночный клиренс
- Б. биодоступность
- В. скорость распределения
- Г. связь с белком
- Д. экскреция почками

11. Биодоступность – это:

- А. процент вещества, выделенного из организма

- \*Б. процент вещества, достигшего системного кровотока  
Б. эффективная доза препарата, оказывающая терапевтический эффект  
Г. процент препарата, связанного с белком  
Д. ничего из перечисленного
12. Что входит в понятие фармацевтическое взаимодействие?  
А. вытеснение препарата из связи с белком  
Б. ингибирирование метаболизма в печени  
\*В. инактивация препаратов в инфузионном растворе  
Г. усиление всасывания лекарств  
Д. взаимодействие на уровне экскреции в почках
13. Что входит в понятие фармакокинетическое взаимодействие?  
\*А. вытеснение препарата из связи с белком  
Б. инактивация препаратов в инфузионном растворе  
В. налоксон ликвидирует действие морфина  
Г. усиление эффекта одного лекарственного вещества под действием другого лекарственного вещества  
Д. усиление токсичности сердечных гликозидов на фоне терапии петлевыми и тиазидными диуретиками
14. Какие факторы уменьшают всасывание препаратов в ЖКТ?  
А. запор  
\*Б. приём антацидов  
В. приём холинолитиков  
Г. хорошее кровоснабжение стенки кишечника  
Д. все перечисленное
15. Ингибитором печёночного метаболизма является:  
\*А. омепразол  
Б. нитраты  
В. рифампицин  
Г. фенобарбитал  
Д. никотин

16. Какие препараты больше подвергаются метаболизму в печени?

- \*А. липофильные
- Б. гидрофильные
- В. липофобные
- Г. имеющие кислую реакцию
- Д. имеющие щелочную реакцию

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алкогольный абстинентный синдром / под. ред В.В. Афанасьева. – Санкт-Петербург, 2002. – 335 с.
2. Астахова А.В., Лепахин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. – М.: Когито-Центр, 2004. – 200 с.
3. Астахова А.В. Побочные эффекты компонентов БАД: предостережения в отношении их использования в пред- и послеоперационном периодах // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2006. – № 1 – 19–24 с.
4. Базисная и клиническая фармакология / под ред. Бергтрама Г. Катцунга. Т 1. – СПб.: Невский Диалект, 2000. – 607 с.
5. Балткайс Я.Я., Фадеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ / Библиотека практического врача. – М.: Издательство «Медицина», 1991. – 302 с.
6. Беляков К.В. Взаимодействие алкоголя с лекарственными препаратами. // Consilium provisorum. – 2005. – Том 03. – № 5.
7. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими лекарственными средствами / Е.В. Ших, В.М. Булаев, О.А. Демидова, Е.А. Сокова // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2016. – № 4. – С. 48–52. – EDN XDRUKB.
8. Горячкина К.А., Бурбелло А.Т., Болдуева С.А., Бабак С.В. Зависимое от генотипа CYP2D6 подавление метаболизма метопролола пароксетином у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2007. – Вып. 14. – С. 51–56.
9. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. – Ростор н/Д: Феникс, 2001. – 384 с.
10. Кирилюк А.А. Особенности влияния биологически активных веществ лекарственных растений на фармакологическую активность лекарственных средств / А.А. Кирилюк, Т.Л. Петрище // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2017. – № 2. – С. 1–12. – EDN YQRKTX.
11. Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. акад. РАМН В.Г. Кукеса, проф. А.К. Стародубцева. – М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 632 с.

12. Коровина Н.А, Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обыночная Е.Г. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра. // РМЖ. – Том 12. – № 1 , 2004 – С. 48–55.
13. Кукес. В., Сычев Д., Бруслук Т., Хилова Р., Гасанов Н., Сереброва С., Савельева М., Игнатьев И.. Изучение транспортеров лекарственных средств как новая возможность персонализации фармакотерапии. // Русский врач. – № 5, 2007.
14. Лакин К.М. Биотрансформация лекарственных веществ. Общие вопросы / К.М. Лакин, Ю.Ф. Крылов. – М.: Медицина. – 1981. – 342 с.
15. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология: в 2-х т. / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт. – М.: Медицина, 1993.
16. Метаболизм лекарственных препаратов / под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса, чл.-корр. РАМН, проф. В.П. Фисенко. – М.: Палея-М, – 131 с.
17. Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств / под ред. акад. РАН и РАМН проф. М.А. Пальцева, акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса, чл.-корр. РАМН, проф. В.П. Фисенко. – М.: АстроФармСервис, 2004. – 224 с.
18. Морозов А.М. Влияние микрофлоры на синтез витаминов (обзор литературы) / А.М. Морозов, Ю.Е. Минакова, И.Г. Протченко // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 6. – С. 167–172. – DOI 10.24411/2075-4094-2019-16575. – EDN ARXULW.
19. Муравьев И.А., Козьмин В.Д., Кудрин А.Н. Несовместимость лекарственных веществ. – М.: «Медицина», 1978. – 240 с.
20. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Том 1 / руководство для практикующих врачей / под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. – М.: ОАО Издательство «Бионика», 2002. – 357 с.
21. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 303 с.: ил.
22. Сычев Д.А. Влияние пищевых продуктов на фармакокинетику лекарственных средств / Д.А. Сычев, Е.А. Александрова, Г.В. Раменская // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2006. – № 3. – 32–37 с.
23. Федорова Н.В. Витамины в клинической фармакологии / Н.В. Федорова, В.И. Симаненков. – Санкт-Петербург, 2003. – 35 с.

24. Шевченко О.П. Статины ингибиторы ГмГ-РоА-редуктазы / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. – Москва: Реафарм, 2003. – 112 с.
25. Ших Е.В. Взаимодействие компонентов витаминно-минеральных комплексов и рациональная витаминотерапия // Consilium medicum. – 2004. – Том 06, № 12.
26. Bill J. Gurley, PhD., Stephanie F. Gardner, PharmD., Ed.D., Martha A. Hubbard, MS, D.Keith Williams, PhD., W. Brooks Gentry, MD., Ikhlas A. Khan, PhD, and Amit Shah. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4 phenotypes. // Clin Pharmacol Ther. – 2005–May–77(5) –415–426.
27. Klotz U., Ammon E. Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol. European Journal of Clinical Pharmacology 19984 54:7-12.
28. Lazarou J., Pomeranz B.N., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279, (15):1200–1205.
29. Robert Z. Harris, Graham R. Jang, Shirley Tsunoda. Dietary effects on drug metabolism and transport. Clin Pharmacokinet 2003; 42 (13): 1071–1088.
30. Ron Weathermon, Pharm.D., and David W. Crabb, M.D. Alcohol and medical interactions. Alcohol Research.
31. Young D. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. Waschington^ACC Press, 2000, 5<sup>th</sup> ed.
31. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>. Accessed [08/01/2023] Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2023).
33. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими лекарственными средствами / Е. В. Ших, В. М. Булаев, О. А. Демидова, Е. А. Сокова // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2016. – № 4. – С. 48–52. – EDN XDRUKB.

Учебное издание

**Бурбелло** Александра Тимофеевна  
**Федоренко** Анастасия Сергеевна  
**Покладова** Мария Викторовна  
**Воробьевева** Надежда Александровна

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
С ФИТОПРЕПАРАТАМИ, ВИТАМИНАМИ,  
АЛКОГОЛЕМ, НИКОТИНОМ**

Учебное пособие

Редактор *В.А. Белова*  
Компьютерная верстка *О.Е. Чернецовой*

---

Подписано в печать 20.04.2023.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times New Roman. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 4,6. Уч.-изд. л. 3,4.  
Тираж 100 экз. Заказ № 2564

---

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»  
163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51  
Телефон (8182) 20-61-90. E-mail: izdatelnsmu@yandex.ru