

І. В. Кіреєв, Н. В. Жаботинська

**ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ
З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

И. В. Киреев, Н. В. Жаботинская

**Взаимодействие лекарственных средств для фармакотерапии тревожных расстройств
с коморбидной патологией желудочно-кишечного тракта**

I. V. Kireev, N. V. Zhabotynska

**Interaction of medicines for pharmacotherapy of anxiety disorders with comorbid pathology
of gastrointestinal tract**

Авторами було проведено аналіз та узагальнення відомостей про взаємодію лікарських засобів, а також визначено групи гастроентерологічних хворих, які потребують ретельного моніторингу під час комбінованої фармакотерапії тривожних розладів на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: тривожні розлади, захворювання шлунково-кишкового тракту, фармакодинамічна і фармакокінетична взаємодія лікарських засобів

Авторами был проведен анализ и обобщение сведений о взаимодействии лекарственных средств, а также определены группы гастроэнтерологических больных, требующих тщательного мониторинга при комбинированной фармакотерапии тревожных расстройств на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: тревожные расстройства, заболевания желудочно-кишечного тракта, фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств

The authors analyzed and summarized the information on the interaction of drugs, as well as identified groups of gastroenterological patients who require careful monitoring during combination pharmacotherapy of anxiety disorders against the background of diseases of the gastrointestinal tract.

Keywords: anxiety disorders, diseases of the gastrointestinal tract, pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction of drugs

На сьогоднішній час досить часто спостерігається коморбідність непсихотичних психічних розладів та соматичних захворювань. Епідеміологічні дані останніх десятиліть свідчать про наявність у клінічній картині симптомів психічних порушень у 97 % хворих усіх нозологічних груп. За даними різних авторів, від 36 до 71 % гастроентерологічних хворих мають ті чи ті порушення в психічній сфері, висока частота тривоги визначається у 93,75 % таких хворих [1]. Тривожні розлади виявляються у 11,4 % хворих з виразковою хворобою [1].

Наявність у пацієнта декількох захворювань є передумовою до комбінованого призначення лікарських засобів. За даними літератури, більше одного лікарського засобу приймає приблизно 56 % пацієнтів у віці до 65 років і 73 % пацієнтів старше ніж 65 років [2]. Прийом двох ліків призводить до їх взаємодії у 6 % пацієнтів, а призначення п'ять та більше лікарських засобів підвищує частоту взаємодій до більш ніж 50 % [2]. Взаємодія лікарських засобів — це кількісна або якісна зміна ефектів, що їх спричиняють лікарські засоби при одночасному або послідовному застосуванні двох і більше препаратів. Розрізняють фармакодинамічну, фармакокінетичну та фармацевтичну (яка відбувається до введення ліків в організм) взаємодію лікарських засобів [3]. Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів здійснюється в місці реалізації своїх ефектів ліками. Фармакокінетична взаємодія відбувається на різних етапах фармакокінетики ліків, зокрема на етапі біотрансформації лікарських засобів у печінці, і пов'язана з індукуючим або інгібувальним впливом ліків на ферменти системи цитохрому P450, які беруть участь у реакціях метаболізму лікарських засобів. Лікарські засоби можуть бути як індукторами або інгібіторами ферментів системи цитохрому P450, так і субстратами для впливу цих ферментів [3].

Базовими та найбільш ефективними групами препаратів для корекції тривожних розладів є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину (ІЗЗСН). До групи СІЗЗС належать циталопрам, есцитало-

рам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралин. Представниками ІЗЗСН є венлафаксин, дулоксетин.

Метою нашої роботи є визначення груп пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які потребують ретельного моніторингу під час комбінованого застосування препаратів для фармакотерапії тривожних розладів (СІЗЗС, ІЗЗСН) з іншими групами лікарських засобів, які застосовують для фармакотерапії захворювань ШКТ.

Проведено аналіз та узагальнення відомостей про взаємодію лікарських засобів, які застосовують для фармакотерапії тривожних розладів та патології ШКТ.

Найбільш значущим і поширеним проявом фармакодинамічної взаємодії, характерним для всієї групи СІЗЗС, є розвиток серотонінового синдрому, а у важких випадках — злоякісного нейролептичного синдрому. Серотоніновий синдром може включати зміни психічного стану (збудження, галюцинації, агітація, кома), порушення з боку вегетативної нервової системи (тахікардія, коливання артеріального тиску, гіпертермія), нервово-м'язові порушення (гіперрефлексія, тремор, міоклонус, порушення координації) і/або порушення з боку органів травлення (нудота, блювота, діарея) [4]. Ознаками злоякісного нейролептичного синдрому є сплутаність свідомості, посилене потовиділення, діарея, підвищення температури тіла, артеріальна гіпертензія та тахікардія, ригідність, акатизія і психомоторне збудження [5]. Серотоніновий або злоякісний нейролептичний синдроми можуть розвиватись у хворих, які приймають СІЗЗС одночасно з лікарськими засобами, що мають серотонінергічну дію. Серед лікарських препаратів, які застосовують в гастроентерологічній практиці, серотонінергічну дію мають метоклопрамід, ондасетрон (при комбінації з есциталопрамом, венлафаксином), а також трава звіробою [6]. Є дані про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, котрий застосовував адеметіонін в комбінації з прийомом трициклічного антидепресанту — кломіпраміну. Хоча роль адеметіоніну в цьому разі допускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін для фармакотерапії захворювань печінки в комбінації з трициклічними антидепресантами [7]. Якщо виникла

така ситуація, то серотонінергічні препарати треба терміново відмінити і призначити симптоматичне лікування.

При поєднаному застосуванні СІЗЗС або ІЗЗСН з сульфасалазіном виникає фармакодинамічна взаємодія, яка може спричинити підвищення ризику кровотеч [6]. У таких пацієнтів треба проводити ретельний моніторинг системи згортання крові перед та після застосування СІЗЗС. Крім того, при лікуванні такою комбінацією лікарських засобів може підвищитись їх токсичність внаслідок фармакодинамічного синергізму [6], що може призвести до розвитку побічних дій обох препаратів.

Ще одним проявом фармакодинамічної взаємодії, характерним для всієї групи СІЗЗС та ІЗЗСН, є ризик розвитку аритмій. Під час комбінованого застосування разом з СІЗЗС та ІЗЗСН антибактеріальних засобів з групи макролідів (klarитроміцину), фторхінолонів (левофлоксацину), особливо в поєднанні з есциталопрамом; моксифлоксацину), ондасетроном (особливо в поєднанні з сертраліном) може підвищуватися концентрація в плазмі крові цих препаратів, що підвищує ризик подовження інтервалу QTc і розвитку аритмії типу «пірует» [6]. Треба звернути увагу, що ондасетрон має дозозалежну властивість подовжувати інтервал QTc [8]. Тому одночасно призначати ці препарати не рекомендується, а за необхідності комбінованого лікування рекомендований ретельний ЕКГ-моніторинг ритму серця протягом всього часу прийому цих препаратів.

Ізофермент CYP2C19 є одним з головних ферментів системи цитохрому P450, який бере активну участь у метаболізмі СІЗЗС. Одночасне застосування есциталопраму, флувоксаміну, сертраліну, циталопраму й інгібіторів CYP2C19 приблизно на 50 % підвищує концентрацію СІЗЗС в плазмі крові. Сильну інгібувальну дію щодо CYP2C19 проявляють інгібітори протонної помпи (ІПП). Серед усіх представників ІПП найбільшим інгібітором CYP2C19 є лансопразол, меншою мірою цей ізофермент інгібують омепразол і езомепразол, ще нижчий ефект у рабепразолу. Найменший вплив на CYP2C19 надає пантопразол [9]. Отже, при застосуванні СІЗЗС у хворих з гіперсекреторними захворюваннями шлунку слід з обережністю призначати максимальні дози СІЗЗС. Для пацієнтів, які потребують комбінованого прийому СІЗЗС та ІПП, серед ІПП краще обирати пантопразол.

Насамперед СІЗЗС самі можуть проявляти інгібувальну дію на ізофермент CYP2C19. При одночасному застосуванні з флувоксаміном лікарських засобів (особливо препаратів з вузьким терапевтичним індексом, наприклад, лансопразолу), що метаболізуються за участю цього ізоферменту, препарати-субстрати виводяться з організму повільніше, їх концентрація в плазмі крові, а відповідно й ефективність може підвищуватися. Рекомендовано проводити ретельне монітування стану пацієнтів та корекцію доз препаратів.

Ще одним важливим ферментом системи цитохрому P450, який бере участь у метаболізмі СІЗЗС, є ізофермент CYP3A4. Потужними інгібіторами ізоферменту CYP3A4 є антибіотики груп макролідів. Найбільший інгібувальний вплив на CYP3A4 *in vitro* має пантопразол, далі (у порядку зменшення ефекту) розташовані омепразол, езомепразол, рабепразол і лансопразол [9]. Не можна виключити можливість значно більшого підвищення експозиції СІЗЗС при одночасному їх застосуванні з klarитроміцином або ІПП [7]. Також подовження тривалості дії СІЗЗС можуть спричинити компонент соку грейпфрута — бергамоттін та компонент кави — кофестол [2] внаслідок інгібувального впливу на ізофермент CYP3A4. Крім того, при поєднаному застосуванні СІЗЗС (особливо флувоксаміну)

та зеленого чаю може збільшуватись ризик кровотеч [7]. Тому треба попереджати пацієнта про небезпеку запивати СІЗЗС соком грейпфрута, кавою або зеленим чаєм.

Особливістю метаболізму пароксетину є його рН-залежна дисоціація [8]. Тому під час комбінованого застосування препаратів, які змінюють рН шлункового соку (як-от ІПП, антагоністи H₂-рецепторів або антацидні препарати), може змінюватись всмоктування та сироваткова концентрація пароксетину у пацієнтів з захворюваннями ШКТ, які застосовують суспензію для перорального застосування.

Враховуючи вищесказане, можна окреслити певні групи пацієнтів з патологією ШКТ, які потребують ретельного моніторингу під час комбінованого застосування препаратів для фармакотерапії тривожних розладів і захворювань ШКТ. Такого контролю можуть потребувати хворі, які отримують прокінетики (метоклопрамід) або антагоністи рецепторів серотоніну (5HT₃) (ондасетрон) для корекції нудоти, блювоти, пацієнти із захворюваннями печінки (терапія адеметіоніном) та запальними процесами кишечника (терапія сульфасалазіном), хворі з гіперсекреторними захворюваннями шлунку, які потребують ерадикації *Helicobacter pylori* (потрійна або чотирьохкомпонентна терапія із застосуванням ІПП та макролідів або фторхінолонів). Також особливої обережності потребує вибір рідини, якою пацієнт запиває препарати (заборонено застосовувати сік грейпфрута, каву або зелений чай).

Список літератури

1. Психічні розлади в гастроентерології [Електронний ресурс] // Meginkarew.ru : [Веб-сайт]. URL : <http://meginkarew.ru/vidpoved/7566-psihični-rozlad-i-v-gastroenterologii.html> (дата звернення: 16.04.2018). Назва з екрану.
2. Цитохром P450 (ізоферменти CYP2C19 і CYP3A4) [Електронний ресурс] // Функціональна гастроентерологія : [Веб-сайт] / ЗАО НПП «ИстокСистема». URL : <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/3504> (дата звернення: 16.04.2018). Названіє с екрана.
3. Белоусов, Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М. : Литтерра, 2005. 288 с.
4. Ables, A. Z., Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin // Am. Fam. Physician. 2010. Vol. 81, № 9. P. 1139—1142.
5. Margetić, B., Aukst-Margetić B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies // Pharmacoeconomol. Drug Saf. 2010. Vol. 19, № 5. P. 429—435.
6. Medscape [Електронний ресурс]. N. Y., 1994—2018. URL : <https://reference.medscape.com/drugs> (дата звернення: 16.04.2018). Назва з екрану.
7. Компендиум: Лекарственные препараты [Електронний ресурс]. Киев : Морион, 1999—2018. URL : <https://compendium.com.ua> (дата звернення: 16.04.2018). Названіє с екрана.
8. Поиск лекарств в аптеках [Електронний ресурс] // Tabletki.ua : [Веб-сайт]. Киев, 2010—2018. URL : <https://tabletki.ua> (дата звернення: 16.04.2018). Названіє с екрана.
9. Бордин, Д. С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium Medicum. 2010. Т. 12, № 8. С. 77—81.

Надійшла до редакції 26.04.2018 р.

КІРЕЄВ Ігор Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (НФаУ), м. Харків, Україна; e-mail: farmacoter@nuph.edu.ua

ЖАБОТИНСЬКА Наталія Володимирівна, кандидат медичних наук; доцент, доцент кафедри фармакотерапії НФаУ, м. Харків, Україна; e-mail: farmacoter@nuph.edu.ua

KIREEV Ihor, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacotherapy of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; e-mail: farmacoter@nuph.edu.ua

ZHABOTYNSKA Nataliia, MD, PhD, Associate Professor, Lecturer of Department of Pharmacotherapy of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; e-mail: farmacoter@nuph.edu.ua