

ВЛИЯНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЧТО ДОЛЖЕН УЧИТЫВАТЬ ВРАЧ?

Тарловская Е. И.¹, Козиолова Н. А.², Чесникова А. И.³

В статье представлен обзор данных касающихся влияния продуктов питания, лекарственных растений, алкоголя и курения на эффективность и безопасность лекарственных препаратов. Показано, что крайне нежелателен одновременный прием лекарственных средств и фитопрепаратов, которые разнонаправленно влияют на метаболизм лекарств в организме человека. Употребление алкоголя, в зависимости от длительности и интенсивности, также различно влияет на эффективность лекарственных средств. Компоненты табачного дыма значительно снижают эффективность многих лекарственных препаратов, активируя систему цитохромов. При выборе лекарственных средств следует отдавать предпочтение препаратам, имеющим минимальное лекарственное и пищевое взаимодействие.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 51–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-51-59>

Ключевые слова: пищевое взаимодействие, лекарственные растения, алкоголь, табакокурение, валсартан, розувастатин, клопидогрель.

¹ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород; ²ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет

им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь; ³ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов, Россия.

Тарловская Е. И.* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, главный внештатный терапевт МЗ Пермского края, зав. кафедрой внутренних болезней, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с основами физиотерапии №1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
etarlovskaya@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АДГ — алкогольдегидрогеназа, АСК — ацетилсалициловая кислота, ОЖ — образ жизни, ЛП — лекарственные препараты, ЛС — лекарственные средства, СД — сахарный диабет, FDA — Food and Drug Administration.

Рукопись получена 14.12.2015

Рецензия получена 16.12.2015

Принята к публикации 23.12.2015

THE INFLUENCE OF LIFESTYLE ON THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDICATIONS IN CARDIOLOGICAL PRACTICE: WHAT SHALL PHYSICIAN BE AWARE OF?

Tarlovskaya E. I.¹, Koziołova N. A.², Chesnikova A. I.³

The article provides an overview of the data on the influence of food, herbs, alcohol and smoking on the efficacy and safety of drug treatments. It is shown, that strictly implausible is to take drug treatments and fitomedicines at the same time, those influencing metabolism in opposite ways. Alcohol consumption, depending on duration and intensity, also influences the effectiveness of drugs. The compounds of tobacco smoke significantly decrease the effectiveness of many medications, activating cytochrome systems. While choosing the medications, it is important to prefer those drugs having minimum interactions with food as with drugs.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 51–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-51-59>

Key words: food interaction, herbs, alcohol, tobacco smoking, valsartan, rosuvastatin, clopidogrel.

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod; ²Wagner E. A. Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm; ³Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu, Russia.

В России, как и в других странах, много пациентов, склонных к самолечению препаратами лекарственных растений, к систематическому табакокурению, употребляющих алкоголь одновременно с приемом лекарств. Эффективное и безопасное лечение таких пациентов является непростой задачей. Практическому врачу приходится принимать во внимание, что факторы образа жизни (ОЖ) (продукты питания, курение, алкоголь, фитопрепараты) способны также влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов (ЛП). В одном из последних Кокрановских обзоров, посвященных влиянию ОЖ на эффективность лечения артериальной гипертонии (АГ), эксперты утверждают, что “в клинических исследованиях по тактике ведения больных АГ (в том числе в испытаниях лекарственных

средств) необходимо выяснять преимущества и риски взаимодействия “лекарство-образ жизни”, поддерживать приоритет модификации образа жизни...” [1].

По данным Food and Drug Administration (FDA), существует как минимум 200 наименований ЛП, на эффективность или токсичность которых влияет пища. Проблема взаимодействия лекарственных средств (ЛС) с пищей далека от окончательного решения, но проблему эту необходимо решать, информируя практикующих врачей о том, что есть взаимодействия с пищевыми продуктами, которые надо учитывать. Назначая лекарственную терапию, врач должен обязательно оговаривать режим питания больного с целью снижения риска таких взаимодействий. У многих людей есть ошибочное представление, что, будучи натуральными, все травы и про-

Таблица 1
Влияние продуктов питания на СYP3A4 (60% ЛП)

Чем ниже биодоступность субстрата, тем выше его концентрация в крови при ингибировании СYP3A4 и выше риск негативных реакций	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Очень низкая биодоступность (<10%) Ловастатин, Симвастатин	Грейпфрутовый сок	Зверобой Мед
Низкая биодоступность (10-30%) Аторвастатин, Фелодипин, Пропафенон, Верапамил	Клюквенный сок Горький апельсин Зеленый чай (кишечник)	Женьшень Зеленый чай (печень) Ревень
Средняя биодоступность (30-70%) Лозартан, Амлодарон, Дилтиазем, Нифедипин, Силденафил, Диазепам	Кофе (кофестол) Одуванчик Петрушка Черный перец	Ревень тунгуский
Высокая биодоступность (>70%) Амлодипин, Дексаметазон, Хинидин, Варфарин, Клопидогрель	Гинкго Красный клевер Элеутерококк Лимонник Ромашка аптечная Соя Фенхель	

Таблица 2
Влияние продуктов питания на СYP2C9 до 20% ЛП

Субстраты, на которые осуществляется воздействие	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Кандесартан	Расторопша	
Ирбесартан	Горький апельсин	
Лозартан	Одуванчик	
Варфарин	Гинкго	
Флувастатин	Красный клевер	
НПВС (диклофенак, ибупрофен, напроксен)	Элеутерококк Гранатовый сок Клюквенный сок Дерева китайская Лимонник	

Таблица 3
Влияние продуктов питания на СYP1A2

Субстраты, на которые осуществляется воздействие	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Варфарин	Грейпфрутовый сок	Полициклические ароматические
Верапамил	Расторопша	гидрокарбонаты
Пропафенон	Горький апельсин	(шашлык)
Пропранолол	Одуванчик	Хорошо
Кофеин	Гинкго	прожаренное
Теofilлин	Красный клевер	мясо
Арбидол	Элеутерококк	Брокколи
Афобазол	Лимонник	Брюссельская
Клопидогрель	Ромашка аптечная Шалфей	капуста Зверобой (женщины) Финик китайский

дукты безопасны, но это не так. Очень часто травы и еда могут взаимодействовать с лекарствами и, как результат, наблюдаются серьезные нежелательные эффекты. В конце XX века фитотерапия стала господствующей тенденцией во всем мире. Однако, не надо забывать, что растительные ЛС — это смеси больше чем одного активного ингредиента. Множество фармакологически активных компонентов увеличивает вероятность взаимодействий. Следовательно, вероятность лекарственных взаимодействий фитопрепаратов теоретически выше, чем лекарственные взаимодействия обычного ЛП, потому что синтетические лекарства обычно содержат единственный активный ингредиент [2].

В настоящее время растет озабоченность экспертов ВОЗ по поводу эффективности, безопасности и контроля фитотерапии. Указывается на ряд серьезных проблем [3].

- Недоказанные терапевтические эффекты;
- Суммация токсичности в сборах;
- Взаимодействие химических веществ в растительных ЛП друг с другом и с лекарствами;
- Несовместимость с пациентом, связанная с возрастом, полом, генетическим фоном и состоянием печени и почек;
- Трудность в стандартизации процедуры контроля за качеством;
- Включение ЛП с растительными компонентами без раскрытия.

Травы и лекарства могут взаимодействовать или фармакокинетическим или фармакодинамическим путем. Фармакодинамическое взаимодействие может быть прямым и косвенным. Пример прямого взаимодействия на уровне специфических молекул-мишеней: варфарин и витамин К - содержащие продукты — шпинат, салат, капуста, редька, репа, брюссельская капуста, брокколи, спаржа. Если пациент получает варфарин, то употребление этих продуктов может привести к снижению эффекта ЛП. Примером косвенного фармакодинамического взаимодействия является снижение эффекта антигипертензивных ЛС при одновременном употреблении продуктов с большим содержанием поваренной соли: колбасы, ветчины, мясных и рыбных консервов [4].

Преобладающий механизм фармакокинетического взаимодействия — влияние на систему цитохромов P450. Ферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарств в организме человека, представлены в основном в печени. Тем не менее, они также присутствуют в кишечнике (как тонком, так и толстом), в легких и в головном мозге. Система цитохрома P450 может усваивать практически любой органический ксенобиотик. Продукты питания, алкоголь, фитопрепараты, курение могут увеличивать или уменьшать активность одного или нескольких ферментов системы цитохромов P450, что изменяет скорость, с которой ЛС разлагается и выводится из организма. Это может работать в обоих направлениях [2].

Когда повышается активность цитохромов, метаболизм ЛП ускоряется и происходит снижение его

Таблица 4

Влияние ЛС на CYP2C19

Субстраты, на которые осуществляется воздействие	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Варфарин Клопидогрель (пролекарство)	Лимонник Снижение образования активного метаболита	Зверобой Повышение образования активного метаболита

Таблица 5

Влияние ЛС на CYP3A2

Субстраты, на которые осуществляется воздействие	Ингибитор (повышение концентрации)	Индуктор (снижение концентрации)
Никардипин Верапамил	Мед из рода <i>Rhododendron</i>	Гинкго билоба

Таблица 6

Влияние продуктов питания и лекарственных растений на Р-гликопротеин

Препараты-субстраты	Продукты-индукторы (снижение концентрации)	Продукты-ингибиторы (повышение концентрации)
Телмисартан Верапамил Дилтиазем Амиодарон Ловастатин Дигоксин	Зверобой	Апельсиновый сок (красные апельсины) Грейпфрутовый сок Черный перец Мандариновый сок

эффективной концентрации. Если продукты питания ингибируют активность цитохромов, то метаболизм ЛП замедляется и возрастает его концентрация в крови, что может привести к острой передозировке. Цитохромы CYP1, CYP2, CYP3 и CYP4 являются наиболее важными для метаболизма ЛП; CYP3A4 является наиболее распространенным в организме и, как известно, метаболизирует до 60% ЛС [2].

Многие продукты питания и лекарственные растения влияют на активность цитохрома CYP3A4 (табл. 1), CYP2C9 (табл. 2), CYP1A2 (табл. 3), CYP2C19 (табл. 4), CYP3A2 (табл. 5) [2, 4, 5].

Другой важный механизм — ингибирование Р-гликопротеина — транспортера, который переносит ЛП от энтероцита назад к просвету пищеварительного тракта, что приводит к повышению концентрации ЛП или индукция Р-гликопротеина, что ускоряет выведение ЛП из организма и обеспечивает быстрое снижение его концентрации в крови [2, 6]. Продукты питания и лекарственные растения также могут влиять на активность системы Р-гликопротеина (табл. 6) [5-7].

Таким образом, когда речь идет о пациентах, принимающих ЛП, возникает вопрос: лекарственные



ЗДОРОВЫЕ сосуды
здоровое **СЕРДЦЕ**



Достижение в ОДИН ШАГ целевого уровня ХС ЛНП у 82% больных с гиперхолестеринемией – на стартовой дозе 10 мг¹



Выраженный липидмодулирующий эффект – снижает ХС ЛНП и, при этом, повышает ХС ЛВП эффективнее других статинов¹



реклама

1. Jones P.H. et al. // Am J Cardiol 2003;93:152-160.
Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.
РУ № ЛП-002213. RU.R05.15.11.03
ООО «АКТАВИС» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4,
тел.: (495) 644-44-14, www.actavis.ru

Таблица 7

Метаболизм статинов через систему цитохромов P450

	Симвастатин	Ловастатин	Аторвастатин	Флувастатин	Розувастатин	Правастатин
Основная система цитохромов	3A4	3A4	3A4	2C9	2C9	3A4

Примечание: из инструкции по медицинскому применению РОЗАРТ: *Метаболизм.* Биотрансформируется в печени в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. *Выведение.* Около 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде.

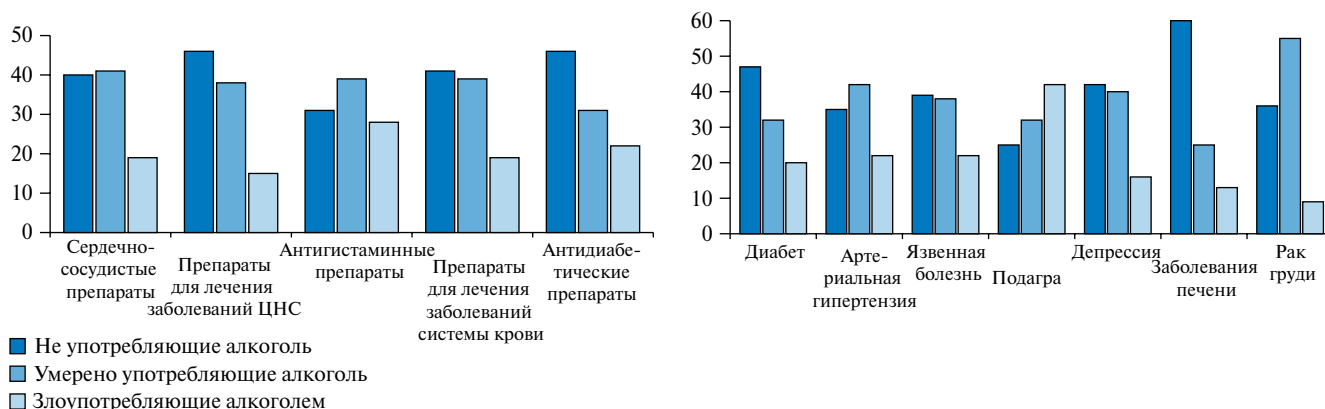


Рис. 1. Употребление алкоголя и прием лекарственных препаратов (N=3,815).

растения в этой ситуации помощь или проблема? Как минимум 30% больных, длительно получающих ЛС, дополнительно самостоятельно принимают фитопрепараты, но только 20% из них сообщают об этом своему лечащему врачу. До 70% пациентов, применяющих фитотерапию, не информированы о возможных побочных реакциях, о взаимодействиях с лекарствами. Серьезные побочные эффекты при этом возникают в 16% случаев, но точной информации о частоте и характере взаимодействий ЛС с фитопрепаратами нет [4].

Практический врач должен знать, что как минимум 80 трав имеют клинически значимые взаимодействия с лекарствами. Например, антикоагулянты/антиагреганты (варфарин, аспирин) вовлечены в клинически значимые взаимодействия с более чем 30 травами и растительными продуктами. Наибольшее влияние на метаболизм антикоагулянтов и антиагрегантов оказывают зверобой, чеснок, имбирь, гинкго, грейпфрут, женьшень. Эксперты считают, что прием этих трав должен быть прекращен за 2 недели перед оперативным лечением [8, 9]. При одновременном приеме ЛП гинкго, чеснока с варфарином или с аспирином/клопидогрелем возможно избыточное повышение концентраций ЛП в крови и возникновение кровотечений. Напротив, совместный прием женьшеня или зверобоя с варфарином способствует снижению концентрации варфарина и повышению риска тромботических осложнений [10, 11].

Китайские врачи предупреждают, что пациенты, принимающие антиагреганты и антикоагулянты

не должны использовать китайские травяные сборы для ССЗ, так как при этом значительно повышается риск кровотечений. Большинство фармакодинамических взаимодействий в таких ситуациях были связаны с добавкой гвоздики, кошачьего когтя и имбиря, которые ингибируют циклооксигеназу-1 и тромбоксансинтетазу [12].

Предусмотреть вариант влияния продуктов питания и растительных препаратов на эффективность и безопасность лекарств очень сложно. Для пациентов, практикующих самолечение с помощью лекарственных растений, наиболее целесообразны препараты наименее склонные к взаимодействию. Например, среди статинов – это флувастатин и розувастатин, при этом, только 10% розувастатина, метаболизируется через систему цитохромов, но не CYP3A4, а CYP2C9, а 90% выводится в неизменном виде (табл. 7) [13], что обуславливает минимальный риск взаимодействия с различными лекарственными травами. Среди сартанов только два препарата не имеют клинически значимых лекарственных взаимодействий – валсартан и эпросартан [14]. Другие сартаны, например лозартан – метаболизируется CYP3A4. Различные ингибиторы CYP3A4 (табл. 1) могут способствовать значимому повышению концентрации лозартана в плазме крови. Кандесартан, ирбесартан и лозартан также метаболизируются CYP2C9 (табл. 2), продукты питания и лекарственные травы – ингибиторы CYP2C9 могут способствовать повышению концентраций сартанов в плазме крови и избыточной гипотонии, делая клинический эффект непредсказуемым.

Таблица 8

Механизм и результат взаимодействия алкоголя с лекарственными препаратами

Лекарственные средства	Механизм взаимодействия	Результат взаимодействия
Непрямые антикоагулянты	Нарушение метаболизма лекарственных средств	Высокий риск развития сильных кровотечений и кровоизлияний в органы и ткани
Сердечные гликозиды		
Органические нитраты β-адреноблокаторы Симпатолитики (резерпин)	Синергизм по фармакологическому действию	Резкое усиление гипотензивного эффекта (вплоть до коллапса)
Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота)	Синергизм по побочному действию	Повышение ulcerогенности, усиление склонности к желудочно-кишечным кровотечениям
Транквилизаторы		
Клофелин Метилдопа		

Примечание: адаптировано из Лукьянчук В. Д., Шпулина О. А. Взаимодействие алкоголя и сердечно-сосудистых препаратов. Рациональная фармакотерапия, 2006; 1: 28-34.

Очень часто пациенты, принимающие ЛП, употребляют алкоголь. Так, из 869 пациентов, которые постоянно принимали лекарства, 348 (40,0%) совмещали прием лекарств с алкоголем. Чуть больше, чем 20% пациентов принимали лекарства, имеющие клинически значимое взаимодействие с алкоголем. Более трети этих пациентов не помнили рекомендации, что необходимо избегать алкоголя [15]. В другом исследовании было показано, что 60% пожилых пациентов одновременно принимают ЛП и систематически употребляют алкоголь. Причем, каждый пятый сочетал алкоголь с антикоагулянтами, антитромбоцитарными и сердечно-сосудистыми ЛП, 16% сочетали алкоголь с антидепрессантами (рис. 1) [16]. Среднее количество ЛП, которое принимали пациенты, употребляющие алкоголь, составляло 4,2 [17].

Когда алкоголь потребляется в небольшом количестве, он метаболизируется в желудке под действием фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ). Женщины имеют более низкие уровни АДГ по сравнению с мужчинами и пожилые люди имеют более низкие уровни этого фермента по сравнению с молодыми людьми. Большая часть оставшегося спирта затем всасывается в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта, преимущественно из желудка и верхней части тонкой кишки. Это поглощение происходит медленно из желудка, но быстро из верхней части тонкой кишки. После того, как алкоголь всасывается, он транспортируется в печень через воротную вену и часть спирта метаболизируется в течение этого начального прохождения через печень. Остальная часть спирта покидает печень, поступает в системный кровоток и распределяется по всему организму. В конце концов, алкоголь транспортируется обратно в печень и метаболизируется там [18].

Алкоголь, обладая известной биологической активностью, способен взаимодействовать со многими сердечно-сосудистыми ЛП, в частности с гипотензивными, антиангинальными, антиаритмическими, антиатеросклеротическими и цереброваскулярными средствами. В абсолютном большинстве случаев взаимодействие алкоголя и ЛС указанных фармакологических групп приводит к неблагоприятным последствиям — а именно, к нежелательному изменению фармакотерапевтической эффективности ЛП, усилению их побочного и токсического действия [15, 19, 20].

Важно заметить, что на характер взаимодействия этанола с ЛП влияет интенсивность и продолжительность употребления большими количествами алкоголя. Многие ЛП биотрансформируются в печени при участии тех же ферментов, которые метаболизируют этиловый спирт, и, таким образом, могут вступать с ним в субстратную конкуренцию [18]. При этом алкоголь имеет конкурентное преимущество, так как поступает в организм в гораздо большем количестве. Хроническое употребление алкоголя ведет к увеличению выработки метаболизирующих его ферментов. Следовательно, биотрансформации может под-

вергаться не только большее количество алкоголя, но и других ЛС, в метаболизме которых задействованы эти же ферменты, особенно в случае отсутствия спирта в крови. Таким образом, при систематическом употреблении алкоголя возможно снижение концентраций ЛП в плазме крови. Например, Limas CJ, et al. зафиксировали отсутствие положительного инотропного эффекта при применении ЛП наперстянки у алкоголиков [21]. Характер взаимодействия алкоголя и ЛС варьирует у людей, пьющих редко, пьющих много и часто, и у лиц, ранее страдавших алкоголизмом, но воздерживающихся на данный момент (табл. 8) [1, 19]. Например, однократный прием этилового спирта может усилить эффекты дизопирамида. В то же время установлено, что при хроническом алкоголизме эффекты дизопирамида исчезают из-за резкого усиления его метаболизма вследствие систематической алкогольной индукции ферментов [20]. Исследование взаимодействия с алкоголем амиодарона проводили на модели адреналин — индуцированной аритмии у крыс при однократном и многократном введении этанола. Установлено, что маленькие дозы этилового спирта значимо не влияли на антиаритмическое

Таблица 9

Сравнительная фармакокинетика сартанов и метаболизм в печени

Препараты	БД, %	Связь с белками, %	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	Метаболизм, %	Экскреция, %	
						печень	почки
Лозартан	33	99	1-2	2 (6-7)	+ с участием цитохрома P450 (E3174*)	65	35
Валсартан	23	94-97	2-4	6-7	Нет клинически значимых ЛВ	70	30
Ирбесартан	60-80	96	1,5-2	11-15	+20% с участием цитохрома P450	>75	20
Эпросартан	13	98	1-2	5-9	Нет клинически значимых ЛВ	70	30
Кандесартан	42	>99	4	9	+100% с участием цитохрома P450 (CV11974*)	68	33
Телмисартан	42-58	>98	0,5-1	24	+12%	>98	<1

действие амиодарона, в то время как большие дозы и более длительное употребление спирта уменьшало концентрацию ЛП в крови [22].

В отношении механизма взаимодействия алкоголя и ацетилсалициловой кислоты (АСК), установлено, что алкоголь мягко подавляет продукцию тромбоксанов и усиливает антиагрегантный эффект АСК. При этом выявлено дозозависимое потенцирование действия АСК этанолом [22]. Метаболизм варфарина также зависит от алкоголя. Использование варфарина вместе с алкоголем может подвергать пациентов более высокому риску серьезных кровотечений, особенно при падениях. Однако потребление алкоголя может привести как к опасно высокому эффекту варфарина, так и к недостаточному эффекту, в зависимости от варианта употребления алкоголя [17].

Нестероидные противовоспалительные ЛП в сочетании с алкоголем могут значительно увеличить риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов [16]. Употребление алкоголя больными с сахарным диабетом (СД), принимающими гипогликемические средства, может увеличить риск развития гипогликемии. Алкоголь может усиливать влияние метформина на метаболизм лактата, что иногда приводит к лактоацидозу, особенно при острой алкогольной интоксикации [17].

Все эти данные подчеркивают важность обучения пациентов, чтобы они понимали потенциальные риски, связанные с употреблением алкоголя и ЛП. Практикующим врачам следует также быть в курсе потенциальных взаимодействий и предупреждать об этом пациентов, чтобы минимизировать риск для них [16].

Кроме того, очень важным негативным аспектом постоянного употребления алкоголя является то, что это значительно затрудняет прекращение курения и повышает риск рецидива табакокурения более чем в 2 раза (ОШ: 2,11, 95% ДИ: 1,13-3,93, p=0,02) [23].

Смертность среди курильщиков в 2-3 раза выше, чем среди лиц, которые никогда не курили. Большая часть этой избыточной смертности, как полагают, объясняется 21-м из распространенных заболеваний, которые были официально признаны связанными с курением [24]. Это 12 локализаций рака, 6 категорий сердечно-сосудистых заболеваний, СД 1 и 2 типа, хронические обструктивные заболевания легких и некоторые типы пневмоний. Кроме того, курение снижает приверженность к лечению пациентов, принимающих, например, антигипертензивные, онкологические ЛП и антидепрессанты [25].

С другой стороны, сами компоненты табачного дыма могут влиять на эффективность и безопасность ЛП. Листья табака содержат до 300 химических веществ. Табачный дым представляет собой гетерогенный аэрозоль с размером частиц 0,2-0,5 мкм, в состав которого входит более 4000 компонентов, а не только никотин. К ним относятся фармакологически активные вещества, а также вещества, обладающие цитотоксическими, мутагенными и канцерогенными свойствами [26, 27]. Компоненты табачного дыма влияют на эффективность и безопасность ЛС на фармакокинетическом уровне — за счет влияния на всасывание ЛП, их связь с белками, метаболизм и элиминацию, а также на фармакодинамическом уровне — за счет воздействия отдельных компонентов табачного дыма и, прежде всего, никотина на физиологические процессы организма, с одной стороны, и за счет изменения реактивности органов-мишеней у курящих — с другой. Известно, что никотин может как потенцировать эффект ЛС, так и оказывать антагонистическое воздействие на их эффективность, приводить к развитию побочных эффектов [27].

Полициклические ароматические углеводороды являются одними из основных канцерогенов, найденных в табачном дыме, а также мощными индукторами печеночных цитохромов: P450, изоферментов 1A1, 1A2

ВСЬ МИР ДЛЯ ВАШЕГО СЕРДЦА!

и, возможно, 2E1 [28]. Компоненты табачного дыма, которые являются индукторами цитохрома CYP1A2 и дифосфатуридин-глюкуронозила, ускоряют метаболизм многих ЛП: варфарина, верапамила, пропafenона, флекаинида, мексилетина, пропранолола, нитратов, инсулина, кофеина, арбидола, афобазола, эстрогенов. Это приводит к снижению концентраций ЛП в крови и снижению их эффективности [29]. Для курящих, которые принимают эти ЛП, могут потребоваться более высокие дозы, чем для некурящих, что увеличивает риск побочных эффектов. И, наоборот, при отказе от курения для курильщика может потребоваться снижение дозы лекарства, взаимодействующего с компонентами табачного дыма [27, 28]. Считается, что потребность в инсулине у курильщиков, страдающих СД, выше на 15-20%, а при длительном анамнезе и высокой интенсивности курения этот показатель доходит до 30% [29].

Таким образом, табакокурение ускоряет метаболизм различных ЛП. Максимальная индукция достигается при курении 7-10 сигарет в день, и индукционный эффект полностью изменяется через 10 дней после прекращения курения. Взаимодействие с компонентами табачного дыма обуславливает потребности в более высоких дозах лекарств. Это влечет за собой риск передозировки и побочных эффектов при отказе от курения, даже при переключении на другие продукты никотина [29]. Это необходимо учитывать, например, при поступлении в стационар. В этом случае может потребоваться снижение дозы ЛП.

Когда назначается лечение пациенту, который не может перестать курить, который употребляет алкоголь, целесообразно выбирать ЛП минимально склонные к лекарственному и пищевому взаимодействию и сохраняющие высокую эффективность у этой более угрожаемой по сердечно-сосудистой смертности категории пациентов. Например, в классе сартанов два ЛП не имеют клинически значимых взаимодействий: валсартан и эпросартан (табл. 9). Кроме этого, валсартан, в отличие от лозартана, сохраняет высокую эффективность у курящих больных АГ высокого риска и предупреждает развитие инфарктов, инсультов и сердечно-сосудистой смертности одинаково эффективно у курящих и некурящих больных [30, 31]. В классе статинов минимальное лекарственное взаимодействие имеет розувастатин [32]. Что касается антитромбоцитарных ЛП, то в инструкции к аспирину-кардио отмечено, что одновременное назначение аспирина в высоких дозах может ослаблять действие других ЛС (при необходимости одновременного назначения аспирина с перечисленными ЛП следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции дозы перечисленных ниже средств). Это, например, любые диуретики, при совместном применении которых с аспирином в высоких дозах отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации в результате снижения синтеза простагландинов в почках. Также это касается ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, при сов-



- **КЛОПИДОГРЕЛ** в монотерапии на **14,9%** эффективнее Аспирина снижает риск развития повторных атеротромботических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС¹
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в составе двойной антиагрегантной терапии на **28%** эффективнее монотерапии Аспирином снижает риск развития инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, которые не могут принимать антикоагулянты^{2,3}
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в отличие от Аспирина имеет лучший профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта⁴



1. Peter A. Ringleb et al//American Association 2004; 35:528-532. 2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ//Российский кардиологический журнал №4; 2012 3. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in patient with Arterial Fibrillation// N Engl J Med 2009; 360:2066-76 4. CAPRIE Steering Committee//Lancet 1996; 348: 1329-39



Валз

валсартан

Валз Н

валсартан/гидрохлоротиазид



- В Высокая антигипертензивная эффективность^{1,2}**
- В Доказанная органопротекция¹**
- В Улучшение прогноза жизни больных АГ¹**



1. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012. 2:27-31.
2. Марцевич С.Ю. и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. 8(1): 17-22.

местном применении с которыми высоких доз аспирина отмечается дозозависимое снижение скорости клубочковой фильтрации в результате ингибирования синтеза простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием и, соответственно, ослабление гипотензивного действия ЛП. Напротив, в инструкции к ЛП клопидогрель указано, что в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия клопидогреля с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, β -адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами.

Кроме того, есть данные, что курение уменьшает эффективность аспирина. Обнаружена существенная ассоциация между резистентностью к аспирину и курением (ОР 11,47, 95% ДИ: 6,69-18,63, $p < 0,0001$) [33]. В субанализе исследования CHARISMA были показаны преимущества клопидогреля (в комбинированной терапии) в сравнении с аспирином у курящих больных высокого сердечно-сосудистого риска [34]. Дополнительные преимущества применения клопидогреля в сравнении с аспирином у курящих больных ишемической болезнью сердца были показаны также в субанализе исследования CAPRIE. Частота развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у курящих больных ишемической болезнью сердца, получающих клопидогрель, была ниже на 24%, чем у пациентов, получающих аспирин [35]. Такой благоприятный эффект клопидогреля в отношении прогноза у курильщиков особенно важен, поскольку, как известно и показано в анализе результатов CAPRIE, частота развития ИМ, инсульта и других ишемических событий у курильщиков выше на 24% при 95% ДИ от 1,08 до 1,42 ($p < 0,001$) выше, чем у никогда не куривших больных, и на 32% при 95% ДИ от 1,18 до 1,47 ($p < 0,001$) выше чем у отказавшихся от курения. Следует также отметить, что в данном анализе у курильщиков при приеме клопидогреля по сравнению с аспирином не отмечено увеличения риска кровотечений, которое можно было бы ожидать, предполагая взаимодействия клопидогреля с метаболитами никотина [36, 37]. По результатам метаанализа, включающего данные о 74489 пациентах, эффективность клопидогреля у курящих больных значимо выше в сравнении с аспирином при первичной и вторичной профилактике [38]. С позиций фармакокинетики превалирующий эффект клопидогреля у курильщиков объясняется тем, что метаболиты никотина индуцируют в печени цитохром 1A2 системы P450, который ускоряет конверсию клопидогреля в активный метаболит [39].

Что же делать, чтобы уменьшить взаимодействие лекарств с продуктами питания, лекарственными растениями и компонентами табачного дыма? Прежде всего — внимательно читать инструкцию к ЛП. Кроме того, необходимо подробно расспрашивать пациента о фитотерапии и пищевых привычках, употреблении алкоголя

и курении. Надо предупредить пациента о том, что фитотерапия, алкоголь и курение негативно влияют на эффективность и безопасность ЛП. При выборе ЛП внутри класса наиболее целесообразно предпочитать лекарство с минимальными наклонностями к лекарственному и пищевому взаимодействию.

Так, оптимальным сочетанием высокой гиполипидемической эффективности и минимального риска взаимодействия со многими лекарственными сборами является розувастатин. Клопидогрель подтвердил свою большую эффективность и безопасность в сравнении с аспирином и у курящих больных с ИБС, что делает его препаратом выбора у этой более уязвимой по риску сердечно-сосудистой смертности категории больных. Среди сартанов минимальным риском лекарственного и пище-

вого взаимодействия и высокой эффективностью у курильщиков с АГ, ИБС и ХСН обладает валсартан, что делает его препаратом выбора у широкого круга кардиологических больных.

В условиях реальной клинической практики часто приходится обсуждать вопросы экономии денежных средств при помощи широкого использования качественных генерических препаратов. Препараты Розарт (розувастатин), Лопирел (клопидогрель), Валз и Валз Н (валсартан ± гидрохлоротиазид) фармацевтической компании Актавис отвечают всем требованиям, принятым в странах с эффективной контрольно-разрешительной системой [40], что позволяет сделать терапию кардиологического больного не только более эффективной и безопасной, но и доступной для широкого круга пациентов.

Литература

- Wilson DE, Van Vlack T, Schievink BP. Lifestyle factors in hypertension drug research: systematic analysis of articles in a leading cochrane report. *Int J Hyperten* 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/835716>.
- Hussain MS. Patient counseling about herbal-drug interactions. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2011;8.
- Simaan JA. Phytotherapy that doctors have to know. *J Med Liban*. 2009 October-December; 57 (4): 215-7.
- Clinical pharmacology: textbook for high schools. Ed. Kukes VG. 4th edition. 2009. 1056 p. Russian (Клиническая фармакология: учебник для вузов. В.Г. Кукес. 4-е издание. 2009. 1056 с).
- Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antiarrhythmic drugs and food *Nutr. Hosp*. 2012; 275 Sept.-Oct.
- Tashenova AI. The transport system of P glycoprotein and pharmacokinetics of drugs. *Biomedicine* 2010; 4: 24-32. Russian (Ташенова А.И., Транспортная система гликопротеина Р и фармакокинетика лекарственных средств. Биомедицина, 2010; 4: 24-32).
- Kiani J, Imam SZ. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs *Nutr J*. 2007; 6: 33.
- Roland PD, Nergard CS. A ginkgo of a bilob- effect, by-effects and interactions of drugs *Tidsskr Also Laegeforen*. 2012 on April 30; 132 (8): 956-9.
- Ulbricht C, Chao W, Costa D, et al. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr Drug Metab* 2008 Dec; 9(10): 1063-120.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between medicinal herbs and drugs: the updated systematic review. *Drugs*. 2009; 69 (13): 1777-98.
- Chen W, Serag ES, Sneed KB, et al. Clinical grass interactions from usual drugs: from molecules to diseases. *Med Chem flew*. 2011; 18 (31): 4836-50.
- Tsai HH, Lin HW, Lu YH, et al. A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines. *PLoS One*. 2013 May 9; 8(5): e64255.
- SemenovaAE, Sergiyenko IV. Farmacological view on tatin therapy. *Atherosclerоз i dyslipidemii*, 2013; 2: 4-18. Russian (Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Фармакологические аспекты терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии, 2013; 2: 4-18).
- Drug interactions checker. http://www.drugs.com/drug_interactions.html. Дата обращения 26.12.15.
- Brown RL, Dimond AR, Hulisz D, et al. Pharmacoepidemiology of potential alcohol-prescription drug interactions among primary care patients with alcohol-use disorders. *J Am Pharm Assoc* 2007 Mar-Apr; 47(2): 135-9.
- Cousins G, Galvin R, Flood M, et al. Potential for alcohol and drug interactions in older adults: evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *BMC Geriatr*. 2014; Apr 27; 14: 57.
- Immonen S, Valvanne J, Pitkälä KH. The prevalence of potential alcohol-drug interactions in older adults. *Scand J Prim Health Care* 2013; Jun; 31(2): 73-8.
- Moore AA, Whiteman EJ, Ward KT. Risks of combined alcohol/medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; Mar; 5(1): 64-74.
- Lukyanchuk VD, Shipulina OA. Interaction between alcohol and cardiovascular drugs *Rational drug therapy* 2006; 1:28-34. Russian (Лукьянчук В.Д., Шпулина О.А. Взаимодействие алкоголя и кардиоваскулярных препаратов Рациональная фармакотерапия 2006; 1: 28-34).
- Belyakov KV. Interaction of alcohol with drugs. *Consilium provisorum* 2005; 5(3): 23-27. Russian (Беляков К.В. Взаимодействие алкоголя с лекарственными препаратами. Consilium provisorum 2005; 5(3): 23-27).
- Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, et al. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974; 49: 755-60.
- Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. 2014 Apr; 22(2): 83-94.
- Koçak ND, Eren A, Boğa S, et al. Relapse Rate and Factors Related to Relapse in a 1-Year Follow-Up of Subjects Participating in a Smoking Cessation Program. *Respir Care*. 2015 Dec; 60(12): 1796-803.
- Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and mortality—beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 631-40.
- Sherman BW, Lynch WD. The association of smoking with medical treatment adherence in the workforce of a large employer. *Abstract Metrics Get Permission* 2014; 8: 477-86.
- Lukina YV. Drugs and smoking. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2005; 1: 31-6. Russian (Лукина Ю.В. Лекарственные препараты и курение. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005; 1: 31-6).
- Leonova MV. The effect of Smoking on the effectiveness of cardiovascular drugs. *Consilium Medicum* 2013; 15(1): 50-5. Russian (Леонова М.В. Влияние курения на эффективность кардиоваскулярных препаратов. Consilium Medicum 2013; 15(1): 50-5).
- Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(18): 1917-21.
- Molden E, Spigset O. Tobacco smoking and drug interactions *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009; 129(7): 632-3.
- Reims HM, Oparil S, Kjeldsen S, et al. Losartan benefits over atenolol in non-smoking hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Blood Pressure* 2004; 13: 376-84.
- Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 2163-68.
- Gotto AM, Toth PP. Comprehensive management of high risk cardiovascular patients. *Crc Press* 2007. [PI detail-document #280405//Pharmacist's letter -Prescriber's letter. Data; april 2012].
- Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J, et al. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol*. 2006; 98(5): 577-9.
- Berger JS, Bhatt DL, Steinhilb SR, et al. Smoking, clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease. *Circulation* 2009; 120: 2337-44.
- Ferreiro JL, Bhatt DL, Ueno M, et al. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(8): 769-77.
- Gurbel PA, et al. Clopidogrel efficacy and cigarette smoking status. *JAMA* 2012;307:2495-6.
- Berger JS, et al. Smoking, Clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease. *Circulation* 2009; 120: 2337-44.
- Gagne JJ, Bykov K, Choudhry NK, et al. Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison. *BMJ*. 2013; 347: f5307. doi: 10.1136/bmj.f5307.
- Riksen NP. Clopidogrel cannot yet be exclusively for smokers. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014; 158: A7359.
- Tarlovskaya EI, Koziova NA, Chesnikova AI. An issue of drug interaction in cardiological practice: what shall physician be aware of? *Russ J Cardiol*. 2015; (12): 91-101. Russian (Тарловская Е.И., Козилова Н.А., Чесникова А.И. Проблема лекарственного взаимодействия в кардиологической практике: что должен учитывать врач? Российский кардиологический журнал. 2015; (12): 91-101).