

## КАК УМЕНЬШИТЬ РИСКИ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Д-р мед. наук С. К. ЯРОВОЙ

*НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, ГБУЗ ГКБ им. Д. Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация*

**Проанализированы потенциально небезопасные варианты многокомпонентной лекарственной терапии. Отражены основные риски и пути их реализации. Подробно рассмотрены мероприятия по устранению или минимизации этих рисков. Приведены примеры из реальной практики разных направлений клинической медицины.**

*Ключевые слова: многокомпонентная лекарственная терапия, лекарственная токсичность, побочные действия лекарственных средств.*

В современных условиях страховой медицины безопасность лекарственной терапии является предметом особого внимания как лечащих врачей, так и администрации всех без исключения лечебно-профилактических учреждений. Причина проста: в случае реализации серьезных рисков, повлекших за собой ухудшение состояния пациента, наряду с экономическими издержками, иногда весьма существенными, инцидент становится поводом для посещения клиники представителями многочисленных проверяющих организаций, едва ли не единственная цель которых — найти недостатки и наложить взыскание. А ищущий, как известно, находит.

Ситуация усугубляется сложностями с поставками оригинальных высококачественных препаратов, которые *de iure* равны по эффективности и безопасности дженерикам низшей ценовой категории, но *de facto* часто превосходят их по обоим направлениям.

Большинство пациентов получают комбинации лекарственных препаратов. С одной стороны, это связано с наличием у больного нескольких заболеваний: в условиях старения населения проблема коморбидности становится все более актуальной, с другой стороны — монотерапия многих нозологий существенно уступает по эффективности многокомпонентным схемам лечения.

Эффекты одновременно назначенных лекарственных препаратов могут складываться, а могут потенцироваться, т. е. усиливать действие друг друга. Потенцирование эффектов часто лежит в основе удачных и устойчивых во времени схем многокомпонентной терапии.

*Пример.* Сочетание  $\beta$ -лактамного антибиотика с аминогликозидом создает эффект синергизма — минимальная подавляющая концентрация для конкретного возбудителя при такой комбинации может оказаться ниже, чем для каждого препарата в отдельности. А некоторые штаммы, резистентные к  $\beta$ -лактамам и аминогликозидам при раздельном

применении, могут оказаться чувствительными при их комбинации [1, 2]. При выявлении у пациента грамотрицательной палочки с устойчивостью ко всем включенным в антибиотикограмму препаратам сочетание карбапенема с амикацином может стать выходом из положения.

К сожалению, складываться и потенцироваться могут не только эффекты желательные, но и нежелательные — побочные. К сегодняшнему дню в России зарегистрировано и разрешено к применению в клинической практике около 1500 лекарственных средств (по МНН). Проблема лекарственных взаимодействий — одна из основных в современной фармакологии, но изучить или хотя бы оценить все возможные комбинации не представляется возможным из-за чрезмерного их количества. Потому в данной ситуации лучше идти от противного: определить нежелательные, изначально рискованные комбинации. Избегая их, можно повысить безопасность лекарственной терапии.

**Не стоит назначать два препарата одной фармакологической группы.** Это правило работает во всех областях клинической медицины, и исключений из него очень мало. Препараты, объединенные в фармакологическую группу, имеют сходный эффект, основанный на похожем механизме действия. Различия в рамках фармакологической группы обусловлены особенностями фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств. Например, один представитель фармакологической группы выводится почками в неизменном виде, другой проходит печеночный метаболизм; один имеет период полувыведения, предположим, 8 ч, другой — 24, но принцип действия у них один и тот же.

Одновременное назначение двух препаратов одной группы, как правило, не решает проблему низкой эффективности терапии, но очень легко дает тяжелые передозировки или потенцирует побочные действия.

Если препарат не работает, следует поднять дозировку до максимально разрешенной. Если все равно эффекта нет или он недостаточен, вероятно, и другие представители этой группы будут малоэффективны. В крайнем случае надо отменить назначенный препарат и назначить другой — в рамках той же группы, но с иной кинетикой, а желательно и с отличиями в динамике.

*Пример.* Одновременное назначение двух нестероидных противовоспалительных средств сопровождается непредсказуемым ростом гастроинтестинальной и неконтролируемой угрозой желудочно-кишечных кровотечений.

**Исключение.** Пациенту, принимающему с целью лечения артериальной гипертензии бисопролол в постоянном режиме, можно попытаться купировать наджелудочковую тахикардию эсмололом. В хирургической реанимации такая ситуация не является казуистической редкостью. Бисопролол и эсмолол — два  $\beta$ -блокатора, т. е. принадлежат к одной фармакологической группе, но они имеют принципиальные различия и в кинетике, и в динамике.

**В многокомпонентной схеме терапии не должно быть двух препаратов с однонаправленной токсичностью.** Комбинируя лекарственные средства, обладающие токсичностью, необходимо обращать внимание на то, чтобы она была разнонаправленной, например, почечной и печеночной (или костномозговой). Данная установка очень жесткая и не имеет исключений. Так же, как желательные фармакологические эффекты, токсичность может складываться и потенцироваться. Назначение двух препаратов с одинаковой токсичностью очень часто приводит к реализации этого риска, несмотря на низкие дозировки каждого из лекарственных средств. В основном это проблема отделений химиотерапии опухолей, но в общетерапевтической практике такое тоже иногда встречается.

*Пример.* Среди антибиотиков наибольшей почечной токсичностью обладают аминогликозиды и гликопептиды. Причем совпадение не только по органу, но даже по точке реализации этого риска — проксимальный почечный канал. Очевидно, что клиническое выражение этой токсичности тоже одинаковое — острый канальцевый некроз. Поэтому сочетание аминогликозидов и гликопептидов крайне нежелательно, и в современной клинической практике уже не осталось ситуаций, которые бы оправдывали такое назначение [4].

В развитии данной темы есть еще одна установка: **по возможности не следует назначать препараты, имеющие токсичность в отношении пораженного органа.**

Несмотря на кажущуюся очевидность, ситуация далеко не столь проста. Недостаточность функции пораженного органа может быть компенсированной и не определять общего состояния больного.

*Пример 1.* Тиазолидиндионы (глитазоны), применяемые для лечения сахарного диабета II типа,

обладают кардиотоксичностью, что проявляется склонностью к задержке натрия, отекам, снижению диуреза и т. д. Но реализуется этот риск большей частью лишь у пациентов, имеющих предрасполагающую недостаточность кровообращения, пусть даже полностью компенсированную.

*Пример 2.* Метронидазол имеет очень высокую активность в отношении анаэробных микроорганизмов, что весьма востребовано в абдоминальной хирургии и особенно онкохирургии, где часто выполняются обширные и травматичные вмешательства со вскрытием просвета желудочно-кишечного тракта. Но данный препарат нежелательно назначать в качестве антианаэробного компонента антибактериальной терапии или профилактики, если в ходе оперативного вмешательства была затронута печень. Де уге печеночной недостаточности может у пациента и не быть, но функция печени после полученной в ходе операции травмы очевидно снижена, поэтому метронидазол может спровоцировать токсический гепатит. Фармакологически более оправдан амоксициллин/клавуланат (если речь идет об антибактериальной профилактике) или цефоперазон/сульбактам (если у больного перитонит).

**Исключение.** Изредка клиническая ситуация такова, что уйти от использования препаратов, токсичных в отношении пораженного органа, не получается. Чаще всего это относится к аминогликозидам согласно антибиотикограмме у урологического больного с почечной недостаточностью. Аминогликозиды, особенно амикацин, иногда бывают безальтернативными.

Доза аминогликозидов снижается прямо пропорционально скорости клубочковой фильтрации, т. е. здесь мы имеем дело с линейной зависимостью. Если у больного выявлена компенсированная хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации более 50 мл/мин), то аминогликозиды назначаются в количестве не более половины средней суточной дозы 1 раз в сутки, т. е. в нашем случае это ампула амикацина в сутки. Если прослеживается стойкое повышение креатинина не более 200 мкмоль/л, что при нормальном телосложении пациента соответствует скорости клубочковой фильтрации 30–40 мл/мин, — то четверть средней суточной дозы 1 раз в сутки (по ампулы амикацина) при существенно более высоком уровне креатинина по логике необходимо еще уменьшить, однако в реальной клинической практике от этого воздерживаются. Если такой пациент поступает в стационар с уровнем креатинина около 400–500 мкмоль/л, то ему более целесообразно назначить не четверть ампулы амикацина в сутки, а меропенем или дорипенем (несмотря на резистентность возбудителя по данным антибиотикограммы). По крайней мере, это соответствует принципу «лечение не должно быть опаснее болезни».

При любой выраженности почечной недостаточности в первые сутки доза препарата всегда

среднетерапевтическая — нагрузочная, без чего эффект от лекарственного средства развивается столь медленно, что и надобность в нем пропадет.

Вообще безальтернативность в отношении препаратов, обладающих собственной токсичностью, в современной клинической фармакологии встречается все реже благодаря разработке новых лекарственных средств. Например, ванкомицин — долгое время единственное средство, имеющее высокую активность против госпитальных штаммов стафилококка, в настоящее время может быть полноценно заменен минимумом четырех препаратов разных фармакологических групп: линезолидом, тигециклином, даптомицином, цефтаролином. И ни одно из этих относительно новых лекарственных средств не обладает нефротоксичностью, свойственной ванкомицину.

**Нежелательно, чтобы препараты имели односторонне направленные побочные действия.** Здесь речь идет не о токсичности, а о побочных действиях, связанных с фармакологическим эффектом. Если риски, обусловленные токсичностью, как правило, потенцируются, «умножаются», то побочные действия, связанные с фармакологическим эффектом, обычно складываются. Сложение двух небольших вероятностей в сумме дают тоже величину небольшую, которую иной раз можно и проигнорировать, потому установка эта нежесткая.

*Пример 1.* Сочетание нестероидных противовоспалительных средств с антиагрегантами или антикоагулянтами нежелательно, так как оба препарата несут в себе риск желудочно-кишечных кровотечений. Кроме того, многие нестероидные противовоспалительные средства имеют собственный антиагрегантный эффект. Тем не менее, если у пациента нет эрозий и язв верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, то такое сочетание с некоторыми оговорками допустимо.

*Пример 2.* Цефоперазон — цефалоспорины III поколения — единственный в своей группе имеет печеночный путь выведения. Это позволяет его безопасно назначать в полной дозировке при любой скорости клубочковой фильтрации, даже при нулевой, что делает данный препарат востребованным в урологической практике. Цефоперазон в очень высоких и стойких концентрациях содержится в желчи, за это он пользуется популярностью в хирургии печени и желчных путей. Но цефоперазон способен увеличивать риск кровотечений за счет собственного, хотя и слабого, антикоагулянтного эффекта. Отсюда вывод: цефоперазон малоприменим для антибактериальной профилактики, выраженность собственного антикоагулянтного эффекта у него недостаточна для профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений, а его сочетание с классическими антикоагулянтами может обернуться тяжелым интраоперационным кровотечением. Ниша цефоперазона и цефоперазона/сульбактама — послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения, особенно холангиты

и перитониты или пиелонефрит на фоне почечной недостаточности.

**Желательно избегать комбинации препаратов, конкурирующих между собой за системы метаболизма.** Если два препарата проходят метаболизм с участием одной ферментной системы, закономерно возникает конкуренция, приводящая к повышению сывороточной концентрации каждого из лекарственных средств. Это явление становится актуально для клинической практики, когда хотя бы один из назначенных препаратов имеет узкий терапевтический интервал, его сочетание с печеночным метаболизмом априори приводит к огромному количеству лекарственных взаимодействий, что сильно усложняет реальное применение лекарственного средства и повышает риск неблагоприятных последствий [5].

Рассмотрим три примера: непрямые антикоагулянты, ингибиторы кальцинеурина, средства антиретровирусной терапии.

*Пример 1.* Антикоагулянтный эффект варфарина напрямую зависит от активности его печеночного метаболизма, которая весьма лабильно реагирует на множество разных факторов [5]. Отработка дозировки варфарина подчас требует таких усилий врача и пациента, сопровождается такими рисками, что данная ситуация послужила поводом для разработки новых прямых пероральных антикоагулянтов — дабигатрана, ривороксабана, апиксабана. Но варфарин пока еще удерживается в клинической практике благодаря своей низкой стоимости и наличию маркера адекватности дозировки — МНО.

*Пример 2.* Циклоспорин — базовый препарат иммуносупрессии в трансплантологии — имеет узкий терапевтический интервал, за пределами которого лежит, с одной стороны, нефротоксичность (достаточно необычная, поскольку поражаются мелкие сосуды почек, а далее процесс протекает как ишемическая нефропатия), с другой — угроза развития острой реакции отторжения трансплантата. Список препаратов, повышающих сывороточную концентрацию циклоспорина, довольно обширен: макролиды, тетрациклины, азолы, аллопуринол, бромкриптин, метоклопрамид, амиодарон и т. д. Но все эти лекарственные средства назначать нежелательно. Если альтернативы найти не удастся, придется заново определять сывороточную концентрацию циклоспорина и пересчитывать его дозу.

*Пример 3.* Препараты антиретровирусной терапии применяются для лечения ВИЧ-инфекции. Все они за редким исключением проходят печеночный метаболизм и обладают токсичностью: как правило, печеночной или костномозговой. Ситуация усложняется тем, что в режиме монотерапии эффект от этих препаратов недостаточный и очень нестойкий во времени. Поэтому антиретровирусная терапия всегда подразумевает комбинацию из двух-трех препаратов с разным механизмом вирусостатического действия. Классическое со-

четание — ингибитор обратной транскриптазы и ингибитор ВИЧ-протеазы. Назначение пациенту с ВИЧ-инфекцией макролидов, сульфаниламидов, метронидазола и т. д. может привести к токсическому гепатиту. Пересчитать дозу (по аналогии с циклоспорином) здесь не получится, поэтому придется или отменять антиретровирусную терапию, или не назначать проблемные препараты, тем более что их список, в отличие от циклоспорина, небольшой.

**Препараты не должны иметь разнонаправленного действия.** Установка очевидная, но при ближайшем рассмотрении самая неоднозначная. Однозначно нельзя комбинировать прямые антагонисты, например,  $\beta$ -адреноблокаторы и  $\beta$ -адреномиметики.

Но уже само классическое правило, запрещающее комбинацию антибиотиков с бактерицидным и бактериостатическим механизмом действия, требует серьезного уточнения, если препараты назначаются против одного (выявленного или предполагаемого — неважно) возбудителя.

*Пример 1.* У больного с атипичной (хламидийной или микоплазменной) пневмонией активизировалась предсуществующая резистентная к фторхинолонам инфекция мочевых путей. Ситуация редкая, подразумевающая совпадение неблагоприятных обстоятельств, тем не менее отнюдь не фантастическая. Назначаем по пневмонии любой макролид (бактериостатик), по пиелонефриту — цефтазидим или карбапенем, препараты бактерицидного действия. Комбинация непривычная, но вполне обоснованная и не противоречащая законам фармакологии.

*Пример 2.* При заместительной терапии гипотиреоза у пожилых пациентов комбинация левотироксина с  $\beta$ -блокаторами применяется очень часто. Левотироксин увеличивает частоту сердечных сокращений,  $\beta$ -блокаторы ее уменьшают. Но без последних часто невозможно довести пациента даже до «субкомпенсации» гипотиреоза (в отношении гипотиреоза понятие субкомпенсации официально не утверждено) по причине медикаментозно индуцированной тяжелой тахикардии или тахикардии.

В заключение рассмотрим ситуацию с точки зрения экспертизы качества медикаментозной терапии. Проверяющий должен оценить адекватность назначений лекарственных препаратов, причем нередко по нескольким специальностям, по которым работает лечебно-профилактическое учреждение. Очевидно, что задача это сложная, а иногда и маловыполнимая.

Сложно представить, чтобы терапевт, кардиолог или реаниматолог (большая часть экспертов изначально имеет именно эти клинические специальности) смог по достоинству оценить, например, схему иммуносупрессии. Поэтому проверяющий будет смотреть или на формальную сторону вопроса, т. е. как оформлено назначение, как оно обосновано в истории болезни и т. д., или будет работать по системе индикаторов ошибочной/проблемной/сомнительной терапии. Для эксперта важно, чтобы индикаторы работали во всех областях клинической медицины и имели поменьше исключений.

Использование лечащим врачом представленных индикаторов в повседневной работе не затуманивает недостатки с целью затруднить работу эксперту, а устраняет эти недостатки, повышая тем самым качество лекарственной терапии.

Использование лечащим врачом представленных индикаторов в повседневной работе не затуманивает недостатки с целью затруднить работу эксперту, а устраняет эти недостатки, повышая тем самым качество лекарственной терапии.

#### Список литературы

1. The sanford guide to antimicrobial therapy / D. N. Gilbert, R. C. Moellering, G. M. Eliopoulos [et al.] // Antimicrobial therapy Inc. USA.— 2010.— 219 p.
2. Антибактериальные препараты в клинической практике; под ред. Р. С. Козлова.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.— 232 с.
3. Справочник по антимикробной терапии; под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича.— Смоленск: Макмах, 2010.— 416 с.
4. Клиническая фармакология. Национальное руководство; под ред. Ю. Б. Белобородова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.— 976 с.
5. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины / В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев, Д. В. Раменская.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 304 с.

## ЯК ЗМЕНШИТИ РИЗИКИ БАГАТОКОМПОНЕНТНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ТЕРАПІЇ

С. К. ЯРОВИЙ

**Проаналізовано потенційно небезпечні варіанти багатокomпонентної лікарської терапії. Відображено основні ризики та шляхи їх реалізації. Детально розглянуто заходи щодо усунення або мінімізації цих ризиків. Наведено приклади із реальної практики різних напрямів клінічної медицини.**

*Ключові слова:* багатокomпонентна лікарська терапія, лікарська токсичність, побічні дії лікарських засобів.

## HOW TO REDUCE THE RISKS OF MULTICOMPONENT DRUG THERAPY

S. K. YAROVOI

**The risks of potentially unsafe variants of drug treatment are analyzed. Main risks and ways of their realization are described. Measures to eliminate or minimize these risks are described in detail. Examples from real practice of different areas of clinical medicine are supplied.**

*Key words: multicomponent drug therapy, drug toxicity, side effects of drugs.*

Поступила 05.03.2018