

Взаимодействие лекарственных средств для терапии болевого синдрома

В. В. Архипов, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Больные с болевым синдромом, помимо собственно обезболивающих, чаще всего испытывают необходимость в приеме препаратов для терапии основного заболевания и коморбидных состояний. Нередко терапия боли должна также включать в себя препараты для устранения депрессии или тревоги [1]. Назначение сразу нескольких средств связано с риском неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Принято считать, что неблагоприятные взаимодействия препаратов — самая частая (59 %) причина нежелательных побочных реакций, возникающих в ходе лечения [2]. С другой стороны, грамотные сочетания препаратов позволяют врачу эффективнее решать свои задачи и избегать назначения препаратов в высоких и, следовательно, опасных дозах. Настоящий обзор посвящен проблеме межлекарственных взаимодействий в терапии боли.

ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Классификация лекарственных взаимодействий традиционно включает несколько основных типов взаимодействий между лекарствами [3, 4]:

1. Фармацевтическое взаимодействие: изменение одного препарата под воздействием другого. Например, L-тироксин образует хелатные комплексы с препаратами железа или кальция в просвете кишечника, ряд препаратов могут инактивировать друг друга, находясь в одном шприце или инфузионной системе.

2. Фармакологическое взаимодействие происходит после поступления препаратов в системный кровоток. При этом, существует два возможных сценария. Во-первых, один из препаратов может повлиять на системную концентрацию другого препарата

(например, изменяя интенсивность метаболизма или экскреции). Взаимодействие такого рода называется **фармакокинетическим взаимодействием**. При **фармакодинамическом взаимодействии** концентрации препаратов не изменяются, но их фармакологические эффекты суммируются или вступают в антагонизм друг с другом. Например, назначение двух препаратов, каждый из которых усиливает серотонэргическую передачу (ингибиторы обратного захвата серотонина вместе с опиоидным анальгетиком (трамадол), триптаны, ингибиторы моноаминоксидазы), может повышать риск развития тяжелого и потенциально опасного осложнения — **серотонинового синдрома** [5]. С другой стороны, комбинации обезболивающих препаратов с различными механизмами действия вызывают синергический эффект и позволяют добиться ответа на терапию в сложных случаях, когда монотерапия неэффективна (например, комбинация целекоксиба (Целебрекс®) с габапентином (Нейронтин®) у пациентов со смешанной болью и т. п.).

3. Наконец, выделяют еще один сравнительно редкий вид взаимодействия — т. н. **поведенческое взаимодействие**. Известно, что хроническая депрессия и (или) когнитивные расстройства не только неблагоприятно влияют на хроническую боль, но и снижают приверженность больных к приему препаратов [1]. Если депрессивные больные с когнитивными расстройствами получают эффективную терапию, это не только помогает уменьшить выраженность симптомов, но и способствует повышению приверженности больного приему препаратов для лечения основного заболевания. В этом плане назначение ницерголина (Сермион®) [6, 8] и сертралина (Золофт®) [7] при наличии у пациента с болью соответствующих показаний и нозологий, может



Рис. 1. Комбинации эффектов лекарственных средств: аддитивное взаимодействие, синергизм и антагонизм.

Для иллюстрации различных вариантов взаимодействия препаратов используются графики, изображающие изоболы — линии одинакового фармакологического эффекта в системе координат, отображающей дозы двух препаратов.

На графике А изображена изобола для аддитивного взаимодействия. В этом случае два препарата вносят эквивалентный вклад в общий эффект. Если доза препарата А увеличивается, а доза препарата В соответственно уменьшается, общий эффект остается неизменным.

На графике В показан антагонизм двух препаратов: в этом случае для достижения эффекта препараты должны быть представлены в больших дозах, чем при аддитивном взаимодействии. В результате изобола смещается вправо и вверх — в область больших доз.

Противоположная картина представлена на графике С. Здесь изобола смещается влево и вниз, то есть в область меньших доз, поскольку между препаратами существует синергизм, позволяющий достигать эффекта при назначении меньших доз [van Hasselt JGC, Iyengar R. Systems Pharmacology: Defining the Interactions of Drug Combinations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:21–40].

положительно влиять на результаты терапии боли за счет более адекватной оценки выраженности боли и повышения приверженности лечению.

По своему виду взаимодействие двух препаратов может иметь характер аддитивного взаимодействия, антагонизма или синергизма (рис. 1). Синергизм позволяет использовать препараты в меньших дозах и при этом получать более выраженное терапевтическое действие. Например, совместное назначения целекоксиба (Целебрекс®) со стимулятором биосинтеза протеогликанов — глюкозамина сульфата (Дона®) позволяет достичь более выраженного противовоспалительного эффекта, чем применение этих средств по отдельности. В частности, синергизм между этими препаратами способствует более выраженному снижению уровня маркеров воспаления, оксидативного стресса и апоптоза хондроцитов [49].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Центральная роль в биотрансформации анальгетиков принадлежит системе цитохрома P450. Ферменты этой системы располагаются преимущественно в печени и призваны превращать любые чужеродные для организма химические соединения в более простые и физиологически инертные

метаболиты, которые могут удаляться из организма с мочой или калом. Таким образом, смысл биотрансформации лекарственных средств заключается в их ферментативной деградации под воздействием нескольких десятков изоферментов, обладающих сродством к определенным химическим структурам. Эти изоферменты обозначаются буквенно-цифровыми кодами. Наиболее универсальными являются изоферменты CYP3A4 и CYP2D6, которые отвечают на разрушение 28 % и 10 % всех лекарств, соответственно [11].

Большинство нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разрушаются при участии CYP2C9, в то время как опиоидные анальгетики метаболизируются CYP2D6 (табл. 1). Воздействие ферментов не обязательно приводит к потере фармакологической активности препаратов. У ряда лекарственных средств имеются фармакологически активные производные, а некоторые препараты (т. н. пролекарства) становятся активными только после метаболизма в печени. Например, ибупрофен не обладает анальгетической активностью, пока не окисляется в печени до своего активного метаболита — гидроксиибупрофена, а морфин в организме превращается сразу в два метаболита: активный морфин-6-глюкоронид и неактивный морфин-3-глюкоронид [12].

При приеме внутрь весь препарат из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по портальной вене поступает в печень, где подвергается воздействию изоферментов P450. При одновременном назначении два препарата могут конкурировать за связывания с одним и тем же изоферментом. Кроме того, ряд соединений способны ингибировать или индуцировать активность ферментов печеночного метаболизма (табл. 1). На практике это создает предпосылки для тысяч возможных фармакокинетических взаимодействий между препаратами.

CYP2C9

Многие препараты из числа НПВП метаболизируются при участии CYP2C9. С другой стороны, распространенный противогрибковый препарат флуконазол является сильным ингибитором CYP2C9 (другие ингибиторы CYP2C9 перечислены в табл. 1) и благодаря этому, способен значительно увеличивать плазменные концентрации диклофенака, ибупрофена и других НПВП. Ситуация станет особенно тревожной в том случае, если больной принимает пероральные антикоагулянты, например, варфарин.

Дело в том, что варфарин также метаболизируется через CYP2C9, а одновременно повышение концентраций НПВП и варфарина существенно увеличивает риск кровотечения [3].

CYP2D6

Кодеин не обладает анальгетической активностью, но метаболизируется через CYP2D6 до морфина, что определяет его клинический эффект. Ряд препаратов, например, антидепрессанты флуоксетин и пароксетин, являются сильными ингибиторами CYP2D6 и при одновременном назначении с кодеином полностью блокируют действие последнего. Другим анальгетиком, который метаболизируется через CYP2D6, является трамадол. Из 11-ти метаболитов трамадола только один (моно-О-дезметилтрамадол) обладает анальгетической активностью. Сам трамадол отличается низким сродством к опиатным рецепторам и оказывает анальгетическое действие, угнетая нейрональный захват норадреналина, что приводит к нарушению передачи болевых импульсов. Если ингибиторы CYP2D6 нарушают образование активного метаболита трамадола, это не бло-

Таблица 1. Наиболее важные изоферменты цитохрома P450: их субстраты, ингибиторы и индукторы.

Изоферменты цитохрома P450	Субстраты	Основные ингибиторы	Основные индукторы
3A4	Бензодиазепины, сертралин, опиаты, блокаторы кальциевых каналов, статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин), циклоспорин, макролидные антибиотики, антикоагулянты (апиксабан), силденафил, тамоксифен, винкристин.	Кларитромицин, азолы (итраконазол, кетаконазол, флуконазол); ингибиторы протеаз (индинавир, ритонавир) дилтиазем, верапамил, эритромицин, сок грейпфрута, ципрофлоксацин, циметидин.	Карбамазепин, рифампицин, фенофибрат, фенитоин, зверобой
2D6	Антидепрессанты (амитриптилин, сертралин, имипрамин, пароксетин, венлафаксин), нейролептики (галоперидол, арипипразол, тиоридазин, рисперидон), β-блокаторы, опиаты (трамадол, кодеин, декстрометорфан), тамоксифен.	Бупропион, цинакальцет, хинидин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, тербинафин, амиодарон, циметидин.	—
2C9	НПВП (целекоксиб, диклофенак, ибупрофен), флувастатин, глибенкламид, ирбесартан, лозартан, варфарин.	Флуконазол, амиодарон, фенофибрат, флувастатин, ловастатин.	Рифампицин
1A2	Антидепрессанты (амитриптилин, флувоксамин, имипрамин), клозапин, теofilлин.	Флувоксамин, ципрофлоксацин, циметидин, амиодарон.	Эзомерпазон, омепразол, табак (курение).
2C19	Антидепрессанты (амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, имипрамин), ингибиторы протонной помпы, диазепам и фенитоин.	Ингибитор протонной помпы, циметидин, флувоксамин, флуоксетин.	Карбамазепин, лопинавир/ритонавир, рифампицин, зверобой.

Жирным подчеркнутым шрифтом отмечены сильные ингибиторы (увеличивают величину AUC >5 раз), **жирным шрифтом** обозначены умеренные ингибиторы (увеличивают величину AUC >2 раза), *курсивом* набраны названия слабых ингибиторов (увеличивают AUC в 1,25–2 раза), обычный шрифт — более слабые ингибиторы или препараты, влияние которых изучено недостаточно) [9–11].

Эквивалентные дозы в % от средней терапевтической

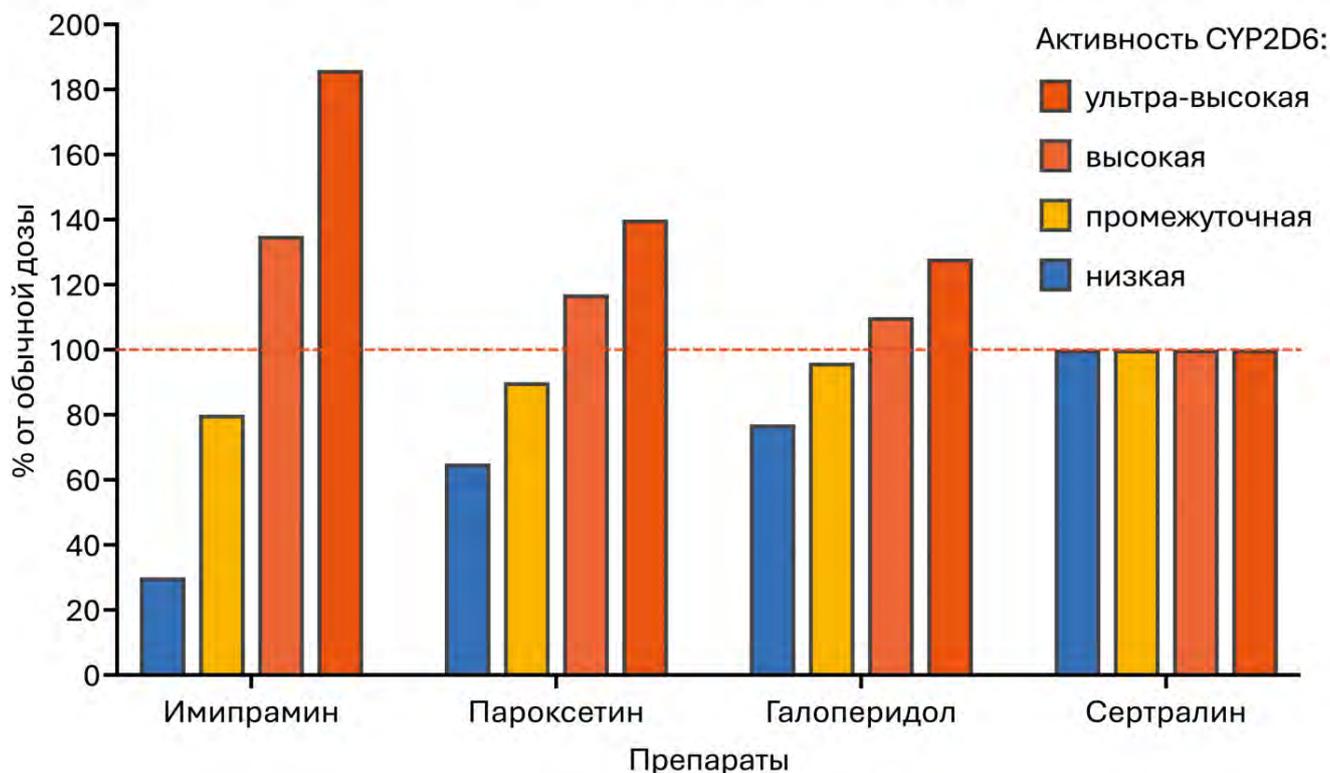


Рис. 2. Дозы препаратов, обеспечивающие эквивалентный эффект в зависимости от интенсивности метаболизма через CYP2D6 [14]. Больным с ультравысокой активностью CYP2D6 могут потребоваться необычно высокие дозы препаратов, в то время как у больных с генетически сниженным метаболизмом эффективные дозы должны быть ниже обычных. Обратите внимание: активность CYP2D6 не влияет на дозу сертралина, так как этот препарат метаболизируется сразу двумя изоферментами: CYP2D6 и CYP3A4.

кирует, но значительно ослабляет анальгетическое действие трамадола [3].

Следовательно, если пациент получает препараты-ингибиторы CYP2D6 их следует переключить с кодеина и трамадола на другие опиоидные анальгетики.

Сегодня описано 74 генетических вариантов CYP2D6 [13]. Как правило речь идет о т. н. однонуклеотидных полиморфизмах (точечные мутации, приводящие к замене всего одного нуклеотида). Минимальные генетические отличия могут приводить к существенному ускорению или замедлению интенсивности метаболизма через CYP2D6 [14] (рис. 2). Например, у больных с ультра-быстрым метаболизмом деметилирование кодеина может приводить к побочным эффектам из-за накопления высоких концентраций морфина [15, 16].

Полиморфизмы CYP2D6 могут оказывать неблагоприятное влияние на эффективность и безопасность ряда психотропных препаратов. Определенной «защитой» от влияния полиморфизмов является ситуация, при которой один препарат метаболизируется сразу несколькими изоферментами цитохрома P450.

Например, метаболизм сертралина (Золофт®) происходит через изоферменты CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19 и CYP3A4. Как следствие, изменение активности только CYP2D6, маловероятно повлияет на метаболизм сертралина (Золофт®) — см. рисунок 2 [14].

CYP1A2

Антидепрессанты, например, дулоксетин, нередко применяются для терапии нейропатической боли при диабетической полинейропатии. Дулоксетин, как и целый ряд других антидепрессантов, метаболизируется через CYP1A2 (табл. 1). Одновременный прием ципрофлоксацина или флувоксамина может ингибировать активность CYP1A2. Например, флувоксамин увеличивает биодоступность дулоксетина на 46 %, при этом максимальная концентрация дулоксетина может увеличиться почти в полтора раза [17].

Активность CYP1A2 может клинически увеличиваться у курящих лиц. Поэтому у курильщиков концентрации дулоксетина в плазме могут снижаться на 30 % [17]. Это заставляет увеличивать дозы дулоксетина у курящих, но в этом случае внезапное

прекращение курения может привести к интоксикации из-за внезапного увеличения концентрации антидепрессанта в плазме после прекращения стимулирующего действия табака на CYP1A2.

СУР2Е1

Парацетамол метаболизируется путем глюкурононирования (50–70 % препарата) и сульфатирования (25–35 % дозы). И только 5–15 % препарата взаимодействует с СУР2Е1 с образованием метаболита N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPBQI) [18]. Этот метаболит парацетамола является гепатотоксичным, но, с другой стороны, вырабатывается в малых количествах и быстро инактивируется в печени при участии глутатиона [19].

Передозировка парацетамола создает избыток токсичного NAPBQI, который связывается с белками, вызывая повреждение гепатоцитов. Во многих странах передозировка парацетамола является самой частой причиной острой печёночной недостаточности. Чаще всего от передозировки страдают дети, которые выпивают большие дозы парацетамола в виде приятных на вкус детских сиропов. С другой стороны, в группе риска могут оказаться и взрослые пациенты, которые принимают парацетамол в высоких дозах на постоянной основе, в качестве обезболивающего средства. Важно подчеркнуть, что при постоянном приеме риск развития печёночной недостаточности выше, а прогноз хуже, чем при однократной передозировке парацетамола [20]. Максимальная суточная доза парацетамола для взрослых не должна превышать 4 г [21]. Принято считать, что гепатоксическое действие парацетамола может усиливаться при одновременном приеме алкоголя. Кроме того, алкоголь может индуцировать активность СУР2Е1 [22]. Поэтому больным, получающим парацетамол, следует отказаться от алкоголя. С другой стороны, проспективные исследования не выявили увеличения риска дополнительного повреждения печени при приеме **терапевтических доз** парацетамола у больных с заболеваниями печени и алкоголиков [23, 24].

БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

В плазме крови определенная часть препарата связывается с белками. Связанная с белками фракция препарата не может распределяться в ткани и активировать свои мишени [4]. Некоторые препараты связываются с белками на 98–99 %, таким образом, только 1–2 % дозы отвечает за фармакологическое действие препарата. В ряде случаев препараты могут конкурировать за связывание с белками плазмы.

Например, аспирин способен вытеснять вальпровую кислоту из связанного состояния. При этом доля свободной вальпроевой кислоты резко возрас-

тает, что может вызывать интоксикацию [30]. А вытеснение варфарина из связанного с белком состояния (обычно доля свободного варфарина составляет 1 % от дозы), может привести к увеличению риска кровотечения. Совместное назначение НПВП с варфарином требует особой осторожности, особенно у больных, которые принимают варфарин в дозе >40 мг в неделю [31]. Из числа НПВП только для целикоксиба (Целебрекс®) продемонстрирован низкий риск влияния на концентрацию варфарина в плазме [32].

P-ГЛИКОПРОТЕИН

P-гликопротеин, или белок множественной лекарственной устойчивости 1, впервые был обнаружен в клетках опухолей, которые оставались устойчивыми к лечению [25]. Оказалось, что клетки используют трансмембранные гликопротеины для переноса ряда лекарственных средств из цитоплазмы клетки наружу. Позднее, P-гликопротеин был обнаружен во многих тканях, в частности в печени. Более того, оказалось, что P-гликопротеин является важным компонентом гематоэнцефалического барьера [26] и защищает центральную нервную систему (ЦНС) от поступления ряда липофильных препаратов, которые, благодаря липофильности, с легкостью преодолевают фосфолипидные мембраны (к таким соединениям относятся некоторые липофильные опиаты). Ряд препаратов (например, ритонавир или верапамил) способны угнетать P-гликопротеин [27].

Воздействующий на опиоидные рецепторы лоперамид, относится к числу безрецептурных препаратов и применяется для терапии диареи. Благодаря P-гликопротеинам, лоперамид не способен проходить через гематоэнцефалический барьер и поэтому не может активировать опиоидные рецепторы мозга. Но на фоне ингибиторов P-гликопротеина лоперамид получает способность активировать рецепторы в ЦНС [28]. Ингибиторы P-гликопротеина способны усиливать действие морфина, так как обычно часть морфина удаляется из ЦНС через P-гликопротеины [29]. Противоположная картина может наблюдаться на фоне приема стимуляторов P-гликопротеина (например, зверобой), которые могут снижать концентрацию опиатов в ЦНС.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Говоря о фармакодинамических взаимодействиях, врачи обычно вспоминают в первую очередь о тех из них, которые могут привести к нежелательным последствиям, таким как серотониновый синдром (см. ниже). Вместе с тем, одним из самых перспективных направлений фармакотерапии является использование благоприятных взаимодействий, при которых один из препаратов усиливает и/

Таблица 2. Препараты, прием которых увеличивает концентрацию серотонина [33, 34].

Препараты	Механизм увеличения концентрации серотонина
Амфетамины, кокаин, экстази, леводопа, вальпроевая кислота	Увеличение секреции
Ингибиторы обратного захвата серотонина, фентанил, трамадол, трициклические антидепрессанты, препараты зверобоя	Ингибирование обратного захвата серотонина из синаптической щели
Триптофан	Биологический прекурсор серотонина
Препараты лития	Увеличение чувствительности серотониновых рецепторов
Ингибиторы MAO	Ингибирование распада серотонина
Триптаны, буспирон, эрготамины	Стимуляторы (частичные) рецепторов к серотонину

или дополняет эффекты другого. Например, у больных с диабетической нейропатией монотерапия способна устранить болевой синдром примерно в половине случаев. С другой стороны, комбинация габапентина (Нейронтин®) с Тиоктовой кислотой (Тиоктацид® БВ) не только характеризуется благоприятным профилем безопасности (у Тиоктацид® БВ и габапентина (Нейронтин®) низкий риск нежелательных лекарственных взаимодействий), но и способствует снижению интенсивности нейропатической боли у пациентов с диабетической полинейропатией. Российское межрегиональное общество по изучению боли в своих клинических рекомендациях поддерживает использование комбинации Тиоктацид® БВ + Нейронтин® при болевой форме диабетической полинейропатии [51].

СЕРТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ

Серотониновый синдром — потенциально угрожающее жизни состояние, вызванное приемом одного или (чаще) нескольких веществ, повышающих концентрацию серотонина в ЦНС [3]. Синдром проявляется ажитацией, беспокойством, спутанностью сознания и рядом вегетативных нарушений (сердцебиение, повышение артериального давления, увеличение температуры тела, потливость, дрожь и мышечные подергивания, усиление рефлексов). Вероятность развития серотонинового синдрома при передозировке селективных ингибиторов обратного захвата серотонина оценивается на уровне 14–16 % [33]. Морфин, кодеин и оксикодон относительно реже вызывают серотониновый синдром, по сравнению с трамадолом и фентанилом. Например, трамадол при относительно низком сродстве к опиоидным рецепторам способен ингибировать обратный захват серотонина (за это отвечает правовращающий энантиомер трамадола) и норадреналина (левовращающий энантиомер). В табл. 2 приведен список препаратов, сочетание которых может вызвать серотониновый синдром.

КРОВОТЕЧЕНИЯ

Кровотечения из верхних отделов ЖКТ являются типичным нежелательным эффектом НПВП, но чаще всего это осложнение возникает при одновременном назначении НПВП с антикоагулянтами или глюкокортикостероидами (ГКС). Так, например, совместное назначение НПВП с ГКС, к которому нередко приходится прибегать в терапии боли у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, увеличивает риск кровотечения из ЖКТ в 12 раз [36]. Разумной стратегией у больных, получающих ГКС, является назначение ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которые, как показали исследования, не повышают риск кровотечений, связанный с приёмом стероидов [37].

Значительное увеличение риска серьезных кровотечений происходит у больных, которые принимают НПВП (в том числе в виде коротких курсов) вместе с антикоагулянтами (варфарин [38], ривароксабан, апиксабан). В этом случае происходит одновременное ингибирование и агрегации тромбоцитов и свертывания крови.

По возможности следует избегать назначения НПВП больным, которые принимают антикоагулянты. С другой стороны, в крупном исследовании назначение варфарина вместе с целекоксибом (Целебрекс®) не сопровождалось статистически значимым увеличением риска серьезных кровотечений [39]. Комбинации НПВП с гепарином или клопидогрелем могут снижать эффекты этих препаратов, повышая склонность к тромбообразованию.

Также риск кровотечения увеличивается при одновременном назначении НПВП с ингибиторами обратного захвата серотонина. У больных, которым назначались эти препараты, частота кровотечений увеличивалась в 2 раза по сравнению с теми, кто принимал только ингибиторы обратного захвата серотонина и на 49 %, по сравнению с приёмом только НПВП [40].

НПВП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Простагландины (E_2 , I_2 и, в меньшей степени F_2) являются вазодилататорами и играют центральную роль в регуляции почечного кровотока и в поддержании адекватной скорости клубочковой фильтрации. Ингибируя синтез почечных простагландинов, НПВП могут вызывать повреждение почек у 1–4 % больных (при длительном приеме). Эпидемиологические исследования показывают, что риск острого повреждения выше у пожилых людей, при гиповолемии, у больных диабетом, лиц с исходно низкой скоростью клубочковой фильтрации и особенно — при назначении высоких доз НПВП.

Риск повреждения почек существует и при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 [41, 45]. С другой стороны, принято считать, что ацетаминофен более безопасен и лучше переносится. Этот препарат может вызывать увеличение систолического артериального давления, но в определенных ситуациях он оказывает ринопротективное действие [42].

Одновременное назначение вазодилататоров (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину-2) и диуретиков, теоретически должно увеличивать нефротоксичность, присущую НПВП. Комбинация диуретика, антагониста ангиотензина-2 с НПВП или метамизолом даже получила в зарубежной литературе название «тройной удар» — из-за увеличения риска развития острого повреждения почек [46]. Следует отметить, что повреждение почек в этом случае обратимо и не приводит к увеличению летальных исходов.

Исследование продолжительностью 6 лет в очень крупной когорте из 487 тыс. больных, которые получали гипотензивную терапию, показало, что частота острого повреждения почек, связанная с НПВП, составляет 7 случаев на 10 000 человек-лет. Среди больных, которые получали вместе с НПВП только один гипотензивный препарат (ингибитор АПФ, блокатор рецепторов к ангиотензину-2 или диуретик), не было зарегистрировано увеличение риска повреждения почек. Но если больные применяли вместе с НПВП два препарата, влияющих на тонус сосудов, риск нефротоксических эффектов увеличивался на 31 %. Чаще всего нефротоксическое действие отмечалось в первые 30 суток терапии НПВП [43].

НПВП также снижают клиническую эффективность антагонистов ангиотензина и диуретиков, что следует помнить при их назначении у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [47]. Например, было отмечено, что у пожилых пациентов частота госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, увеличивается в 2,2 раза при назначении НПВП [44].

Аспирин очень часто используется кардиологами для контроля агрегации тромбоцитов. При этом аспирин необратимо ингибирует синтез тромбоксана в тромбоцитах, в то время как назначение других НПВП приводит лишь к кратковременному подавлению синтеза тромбоксана. При назначении ибупрофена или напроксена эти препараты могут конкурентно вытеснять аспирин из тромбоцитов, снижая его антиагрегантный эффект [48].

ОПИАТЫ И СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Опиаты потенцируют седативное действие таких препаратов, как бензодиазепины, антигистаминные препараты, антидепрессанты с седативным действием. При совместном назначении диазепема и морфина были описаны случаи остановки дыхания [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятные лекарственные взаимодействия — самая частая (59 %) причина нежелательных побочных реакций в клинической практике. Назначая несколько препаратов, врач должен всегда учитывать риск возможного взаимодействия. В результате взаимодействий эффект препаратов может усиливаться или ослабляться. Врачи должны знать о потенциально опасных взаимодействиях тех препаратов, которые они чаще всего назначают. В интернете можно легко найти бесплатные сайты для проверки возможных взаимодействий лекарственных средств. Наконец, риск взаимодействий можно снизить путем коррекции дозы препаратов или, выбирая более безопасные альтернативы. Если избежать назначения препаратов с потенциальными нежелательными взаимодействиями невозможно, следует особенно тщательно контролировать курс лечения [4].

Список интернет-ресурсов для проверки риска взаимодействия препаратов:

https://www.drugs.com/drug_interactions.html
<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
<https://www.vidal.ru/drugs/interaction/new>
<https://www.webmd.com/interaction-checker/>

Литература

1. Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Med.* 2004;5 Suppl 1:S9-S27. doi:10.1111/j.1526-4637.2004.04019.x
2. Committee on Quality of Health Care in America, & Institute of Medicine. (2000). *To err is human: Building a safer health system* (L. T. Kohn, J. M. Corrigan, & M. S. Donaldson, Eds.). National Academies Press.
3. Preston, C. L. (Ed.). (2019). *Stockley's drug interactions: A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management* (12th ed.). Pharmaceutical Press.

4. Wynn, G. H., Oesterheld, J. R., Cozza, K. L., & Armstrong, S. C. (2009). *Clinical manual of drug interaction principles for medical practice*. American Psychiatric Association Publishing.
5. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018;75(5):566-572. doi:10.1001/jamaneurol.2017.5144
6. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533-52. doi: 10.2165/00044011-200828090-00001.
7. McRae AL, Brady KT. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 May;2(5):883-92. doi: 10.1517/14656566.2.5.883.
8. Клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», 2020.
9. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table: Indiana University School of Medicine. <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
10. Syhr KM, Oertel BG, Geisslinger G. Arzneimittelinteraktionen in der Schmerztherapie [Drug interactions in pain therapy]. *Schmerz*. 2015;29(6):595-603.
11. Polasek TM, Lin FP, Miners JO, Doogue MP. Perpetrators of pharmacokinetic drug-drug interactions arising from altered cytochrome P450 activity: a criteria-based assessment. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):727-736.
12. Tozer, T. N., & Rowland, M. (2015). *Essentials of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* (2nd ed.). Lippincott Williams and Wilkins.
13. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000.
14. Service RF. Pharmacogenomics. Going from genome to pill. *Science*. 2005;308(5730):1858-1860. doi:10.1126/science.308.5730.1858
15. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism [published correction appears in *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):638]. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2827-2831. doi:10.1056/NEJMoa041888
16. Madadi P, Ciszowski C, Gaedigk A, et al. Genetic transmission of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) ultrarapid metabolism: implications for breastfeeding women taking codeine. *Curr Drug Saf*. 2011;6(1):36-39. doi:10.2174/157488611794479991
17. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(5):281-294. doi: 10.2165/11539240-000000000-00000
18. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013;30(9):2174-2187. doi:10.1007/s11095-013-1007-6
19. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*. 1973;187(1):211-217.
20. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(2):285-294. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x
21. FDA (2011) Prescription acetaminophen products to be limited to 325 mg per dosage unit; boxed warning will highlight potential for severe liver failure. Drug Saf Commun, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>.
22. Oneta CM, Lieber CS, Li J, et al. Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *J Hepatol*. 2002;36(1):47-52. doi:10.1016/s0168-8278(01)00223-9
23. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther*. 2005;12(2):133-141. doi:10.1097/01.mjt.0000140216.40700.95
24. Dart RC, Green JL, Kuffner EK, Heard K, Sproule B, Brands B. The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol - a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):478-486. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04364.x
25. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(1):59-98. doi:10.2165/00003088-200342010-00003
26. Chai AB, Callaghan R, Gelissen IC. Regulation of P-Glycoprotein in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14667. Published 2022 Nov 24. doi:10.3390/ijms232314667
27. Shugarts S, Benet LZ. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharm Res*. 2009 Sep;26(9):2039-54. doi: 10.1007/s11095-009-9924-0. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19568696; PMCID: PMC2719753.
28. Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, et al. Effects of ABCB1 (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics*. 2003;13(11):651-660. doi:10.1097/00008571-200311000-00001
29. Groenendaal D, Freijer J, de Mik D, Bouw MR, Danhof M, de Lange EC. Population pharmacokinetic modelling of non-linear brain distribution of morphine: influence of active saturable influx and P-glycoprotein mediated efflux. *Br J Pharmacol*. 2007;151(5):701-712. doi:10.1038/sj.bjpp.0707257
30. Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1994;27(6):462-485. doi:10.2165/00003088-199427060-00005
31. Choi KH, Kim AJ, Son IJ, et al. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *J Korean Med Sci*. 2010;25(3):337-341. doi:10.3346/jkms.2010.25.3.337
32. Karim A, Tolbert D, Piergies A, et al. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(6):655-663.
33. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome [published correction appears in *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2437] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1714]. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112-1120. doi:10.1056/NEJMra041867
34. Jones D, Story DA. Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(2):181-187. doi:10.1177/0310057X0503300205
35. Smyth E, Egan TD. Apneic oxygenation associated with patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth*. 1998;10(6):499-501. doi:10.1016/s0952-8180(98)00060-9
36. Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101. doi:10.1186/ar146
37. Lin XH, Young SH, Luo JC, et al. Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Selective COX-2 Inhibitors: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Pain Med*. 2018;19(2):225-231. doi:10.1093/pm/pnx097
38. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, et al. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(3):255-267. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.063
39. Chung L, Chakravarty EF, Kearns P, Wang C, Bush TM. Bleeding complications in patients on celecoxib and warfarin. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(5):471-477. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00676.x
40. Haghbin H, Zakirkhodjaev N, Husain FF, Lee-Smith W, Aziz M. Risk of Gastrointestinal Bleeding with Concurrent Use of NSAID and SSRI: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(5):1975-1982. doi:10.1007/s10620-022-07788-y
41. LaForge JM, Urso K, Day JM, et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications, Renal Impairment Risks, and AKI. *Adv Ther*. 2023;40(5):2082-2096. doi:10.1007/s12325-023-02481-6.
42. Abbasi M, Teakell J. Literature review: are NSAIDs harmful and is acetaminophen well tolerated?. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023;32(3):284-289. doi:10.1097/MNH.0000000000000886
43. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525. Published 2013 Jan 8. doi:10.1136/bmj.e8525
44. Heerndink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1108-1112. doi:10.1001/archinte.158.10.1108
45. Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 1:S153-S158. doi:10.3949/ccjm.69.suppl_1.s153
46. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, et al. Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(8):898-909. doi:10.1002/pds.5621
47. Webster J. Interactions of NSAIDs with diuretics and beta-blockers mechanisms and clinical implications. *Drugs*. 1985;30(1):32-41. doi:10.2165/00003495-198530010-00004
48. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction [published correction appears in *J Rheumatol*. 2005 Nov;32(11):2280]. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1589-1593.
49. Chaleschi S, Tenti S, Giannotti S, Veronesi N, Reginster JY, Fioravanti A. A Combination of Celecoxib and Glucosamine Sulfate Has Anti-Inflammatory and Chondroprotective Effects: Results from an In Vitro Study on Human Osteoarthritic Chondrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8980. doi:10.3390/ijms22168980
50. López-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(5):e635-e640. Published 2011 Aug 1. doi:10.4317/medoral.16942
51. Клинические рекомендации. Диабетическая дистальная симметричная полиневропатия. Доступно по адресу: <https://painrussia.ru/news/400/>

Материал подготовлен при поддержке компании Виатрис. Material prepared with support Viatris. Мнение авторов может не совпадать с позицией компании. The opinions of the authors may not coincide with the position of the company.