

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОСТЬЮ: ВОЗМОЖНОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УРОВНЕ МЕТАБОЛИЗМА

**Е. Фомин,**  
**И. Байчоров,**  
**Е. Ших,** доктор медицинских наук, профессор,  
**Ж. Сизова,** доктор медицинских наук, профессор  
Научный центр экспертизы средств медицинского применения  
Городская поликлиника №2, Москва  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
**E-mail:** chih@mail.ru

*Аффективные расстройства участвуют в патогенезе соматических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, бронхиальная астма и др., или утяжеляют их течение. Поэтому у пациентов с коморбидностью применяется комплексная фармакотерапия с использованием лекарственных препаратов разных групп. Известно, что изофермент CYP3A4 метаболизирует около 70% всех известных лекарственных средств. Среди антидепрессантов много ингибиторов CYP3A4. В случае одновременного применения лекарственного препарата-субстрата и лекарственного препарата – ингибитора CYP3A4 – метаболизм субстрата замедляется, лекарственное средство-субстрат может накапливаться в организме, в связи с чем повышается риск развития нежелательных лекарственных реакций.*

*При лечении коморбидных состояний назначать лекарственные препараты необходимо с учетом путей метаболизма, что позволит заранее прогнозировать нежелательные взаимодействия и повысить безопасность комплексной терапии.*

**Ключевые слова:** коморбидные пациенты, соматические расстройства, депрессия, фармакотерапия, метаболизм, CYP3A4, взаимодействие, безопасность.

### РОЛЬ ДЕПРЕССИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Несмотря на успехи в понимании патогенеза депрессии и возможности ее фармакотерапии, депрессия остается одной из основных проблем психиатрии и одной из главных причин нетрудоспособности пациентов в экономических развитых странах. Зачастую депрессии поражают наиболее работоспособную часть населения, что связано с увеличивающимся темпом жизни, урбанизацией. Депрессия серьезно влияет на качество жизни и адаптационные возможности пациента, поскольку может привести к снижению профессионального статуса с вынужденной сменой работы, распаду семьи и, наконец, к полной инвалидизации [1]. В состоянии депрессии повышается риск самоубийств, особенно вследствие изменения восприятия болезни и искажения перспектив социальной адаптации при сочетании депрессии с хроническим соматическим заболеванием. Сегодня в мире депрессией страдают 121 млн человек. По данным статистических исследований, в структуре причин нетрудоспособности депрессия занимает

4-е место. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. депрессия выйдет на 2-е место в структуре причин инвалидизации.

Важно отметить коморбидность депрессивных расстройств и соматических состояний. Зачастую аффективные расстройства участвуют в патогенезе соматических заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), бронхиальная астма и др., или утяжеляют их течение. Частота депрессивных состояний среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС), находящихся в стационаре, достигает 31% [2]. Депрессии усугубляют социальные последствия ИБС: увеличивают длительность пребывания в кардиологическом стационаре, снижают работоспособность, повышают вероятность инвалидизации. Более того, ИБС может явиться причиной развития депрессии, а ИМ нередко становится психотравмирующим фактором, с воздействием которого связано возникновение нозогенной депрессии. Сравнительный анализ летальности больных ИБС, перенесших ИМ, показал, что смертность больных, страдающих депрессией, в течение следующих после ИМ 12 мес была выше в 4–5 раз, чем у больных без депрессии [2].

Больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) очень часто имеют астенодепрессивный синдром (к заниженному настроению присоединяется повышенная раздражительность). При АГ возможны тревожно-депрессивные реакции. Замечено, что для соматических заболеваний характерна аффективная патология. При желудочно-кишечных заболевани-

ях высока вероятность развития ипохондрических депрессий, при язвенном колите – астенодепрессивных состояний, при ССЗ – невротических депрессий с фобическими компонентами, которые могут резко усиливаться при стенокардии [3].

Тревожная депрессия возможна преимущественно в прединсультном состоянии, астеноипохондрическая – при развивающейся глухоте, апатическая депрессия характерна для алиментарной дистрофии, затяжных сепсисов, тяжелого туберкулеза. При эпидемических и других энцефалитах возможны тревожно-депрессивные состояния с чувством внутреннего напряжения и пр., при диэнцефальной реакции на тяжелые соматические заболевания, длительной нагрузке на вегетативную нервную систему – вегетативная депрессия [4]. Депрессия играет особую роль в развитии таких распространенных заболеваний, как хронические боли: в спине, в том числе поясничные и плечевые, головные боли напряжения, мигрени, постинсультные боли, фибромиалгия, хроническая ишемическая болезнь мозга и др. [5].

По данным многих эпидемиологических исследований, психические расстройства существенно чаще встречаются у пациентов амбулаторных (в 1,5–2 раза) и стационарных (в 1,5–3 раза) лечебных учреждений, чем среди всего населения [6].

Сочетание депрессии и соматических заболеваний приводит к необходимости назначения комбинированной терапии препаратами разных фармакологических групп, что зачастую способствует развитию нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Влияние наиболее часто используемых в клинической практике антидепрессантов на активность системы цитохрома P450

Таблица 1

Группа ЛС	Препарат	Метаболизирующий изофермент цитохрома P450	Ингибируемый изофермент цитохрома P450	Индукцируемый изофермент цитохрома P450
Трициклические антидепрессанты	Кломипрамин (анафранил)	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	–
	Амитриптилин (триптизол, лароксил, дамилен)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19	–	–
	Доксепин (синэксван)	CYP2D6	–	–
	Имипрамин (мелипрамин)	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	–	–
Тетрациклические антидепрессанты	Мапротилин (людиомил)	CYP2D6	–	–
	Миансерин (леривон, миансан)	CYP2D6	–	–
Ингибиторы моноаминоксидазы: • необратимые • обратимые	Фенелзин,	–	–	–
	Ниаламид	–	–	–
	Пиразидол,	–	–	–
	Моклобемид	CYP2C9, CYP2D6	–	–
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуоксетин (прозак, продеп, флуоксетин-акри)	CYP2D6	CYP2D6, CYP3A4	–
	Флувоксамин (феварин)	CYP2D6	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	–
	Сертралин (золофт)	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6, CYP2C9	–
	Пароксетин (паксил)	CYP2D6	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	–
	Циталопрам (ципрамил)	–	CYP2D6	–
Препараты иных механизмов действия	Тианептин (коаксил, стаблон)	–	–	–
	Бупропион (велбутрин) и др.	–	CYP2D6	–

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА УРОВНЕ МЕТАБОЛИЗМА**

По механизму различают фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия лекарственных средств (ЛС). Фармакокинетическим взаимодействием называют влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы другого. Результатом фармакокинетического взаимодействия является изменение концентрации ЛС в плазме крови пациента [7].

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС может происходить на разных уровнях: всасывания (изменение pH желудочного содержимого, моторики желудочно-кишечного тракта, влияние на активность гликопротеина Р); распределения (на уровне связи с белками крови); метаболизма (индукция и ингибирование ферментов метаболизма); выведения (изменение клубочковой фильтрации, канальцевой секреции, канальцевой реабсорбции) [8]. Из перечисленного наиболее значимо и наименее изучено взаимодействие на уровне метаболизма ЛС, в котором значимую роль играет система цитохрома Р450 – группа гемсодержащих изоферментов (СУР), находящихся на мембране гладкого эндоплазматического ретикулула, главным образом – в печени и тонкой кишке [9].

Все ЛС по отношению к системе цитохрома Р450 можно разделить на 3 группы: субстраты, ингибиторы и индукторы. Субстратами являются препараты, метаболизирующиеся под каталитическим действием ферментов системы цитохрома Р540. Ингибиторы Р450 – препараты, которые подавляют метаболизм Р450-субстратов; процесс носит конкурентный и обратимый характер – как только отменяют ингибитор, метаболизм становится нормальным. Индукторы Р450 – препараты-индукторы, увеличивающие количество изоферментов Р450 *in vivo*. Этот процесс связан с активацией синтеза ферментов. В отличие от действия ингибиторов индукция длится несколько дней даже после отмены индуцирующего препарата. Рифампицин и фенобарбитал – 2 наиболее сильных индуктора синтеза ферментов Р450 [10].

Антидепрессанты метаболизируются с участием системы цитохрома Р450 (табл. 1).

Известно, что изофермент СУР3А4 метаболизирует около 60% всех известных ЛС, в том числе и тех, которые широко применяются для лечения ССЗ [11] (табл. 2). Среди антидепрессантов много ингибиторов

СУР3А4. В случае одновременного применения лекарственного препарата-субстрата и лекарственного препарата – ингибитора СУР3А4 метаболизм субстрата замедляется, ЛС-субстрат может накапливаться в организме, в связи с чем повышается риск развития НЛР [7].

В связи с тем, что представители антидепрессантов часто назначаются специалистами при лечении коморбидных состояний или соматических расстройств, они могут быть вовлечены в разные взаимодействия с лекарственными препаратами других групп. Так, имеются сообщения о повышении антикоагулянтной активности в системе крови и высоком риске кровотечения при одновременном назначении флуоксетина и варфарина [12]. Сообщалось об отеках, тошноте и приливах при назначении флуоксетина одновременно с блокаторами кальциевых каналов нифедипином и верапамилом [13].

Согласно ряду публикаций, сопутствующее назначение флувоксамина на 65% снижает концентрацию варфарина в плазме и увеличивает протромбиновое время [14, 17]. В ис-

Таблица 2

**ЛС для лечения ССЗ:  
субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома Р450**

ЛС	Метаболизирующий изофермент цитохрома Р450	Ингибируемый изофермент цитохрома Р450	Индукцируемый изофермент цитохрома Р450
Р-варфарин	СУР1А2, СУР3А4, СУР2С19	–	–
S-варварин	СУР2С9	–	–
Амиодарон	СУР3А4	СУР1А2, СУР2С9, СУР2D6	–
Амлодипин	СУР3А4	–	–
Аторвастатин	СУР3А4	–	–
Аценокумарол	СУР2С9	–	–
Верапамил	СУР1А2, СУР3А4	–	–
Ирбесартан	СУР2С9	–	–
Кандесартан	СУР2С9	–	–
Карведилол	СУР2С9, СУР2D6	–	–
Клопидогрел	СУР3А4	–	–
Лабетолол	СУР2D6	–	–
Ловастатин	СУР3А4, СУР3А5	–	–
Лозартан	СУР3А4, СУР2С9	–	–
Метопролол	СУР2D6	–	–
Метотрексат	–	СУР1А2	–
Небиволол	СУР2D6	–	–
Нимодипин	СУР3А4	–	–
Нисолдипин	СУР3А4	–	–
Нитрендипин	СУР3А4	–	–
Нифедипин	СУР3А4, СУР3А5	–	–
Пропафенон	СУР1А2, СУР2D6, СУР3А4	СУР2D6	–
Пропранолол	СУР1А2, СУР2С18, СУР2С19, СУР2D6, СУР3А4	–	–
Симвастатин	СУР3А4	–	–
Хинидин	СУР3А4	СУР2D6, СУР3А4	–
Хинин	СУР3А4	–	–

Таблица 3

**Основной фермент метаболизма лекарственных препаратов, применяемых для лечения депрессивных состояний, и лекарственные препараты других групп, изменяющие их активность**

Фермент	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
CYP1A2	Антидепрессанты: amitриптилин*, кломипрамин*, дулоксетин, флувоксамин, имипрамин*, мirtазапин; нейрoлeптики: клозапин, галоперидол**, оланзапин; разные препараты: кофеин, R-варфарин	Ципрофлоксацин, флувоксамин	Карбамазепин, фентoин, рифампицин, курение
CYP2C19	Антидепрессанты: amitриптилин*, циталопрам, кломипрамин*, эсциталопрам, имипрамин*; разные препараты: диазепам, омепразол, фентoин, пропранолол	Флувоксамин, омепразол	Барбитураты, карбамазепин, фентoин, рифампицин
CYP2D6	Нейрoлeптики: арипипразол, клозапин, галоперидол**, оланзапин, перфеназин**, рisperидон; β-блокаторы: метопролол, пропранолол; разные препараты: атомоксетин, кодеин	Дулоксетин, флуоксетин, пароксетин	Неизвестны
CYP3A4	Антидепрессанты: amitриптилин*, циталопрам, кломипрамин*, эсциталопрам, имипрамин*, мirtазапин, сертралин, венлафаксин; нейрoлeптики: арипипразол, клозапин, галоперидол**, кветиапин, рisperидон, zipрасидон; бензодиазепины: алпразолам, клоназепам, диазепам, мirtазолам; блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем, нифедипин, верапамил; иммуносупрессоры: циклоспорин; разные препараты: амиодарон, карбамазепин, кларитромицин, эритромицин	Эритромицин, кетоконазол	Барбитураты, карбамазепин, фентoин, рифампицин

**Примечание.** \* – деметилирование; \*\* – гидроксильрование.

следования с участием здоровых добровольцев было показано, что одновременное назначение 100 мг/сут флувоксамина и пропранолола в дозе 160 мг/сут приводит к 5-кратному увеличению в плазме крови концентрации пропранолола и некоторому снижению частоты сердечных сокращений — ЧСС (на 3 удара в минуту), а также выраженному снижению АД [15].

Еще в I исследовании показано, что дулоксетин (60 мг/сут) оказывает влияние на метаболизм метопролола (100 мг однократно): комбинированная терапия этими препаратами сопровождалась значимым возрастанием максимальной концентрации метопролола, площади под кривой концентрация—время, периода его полувыведения (во всех случаях —  $p < 0,001$ ), значимым снижением его клиренса ( $p < 0,001$ ), а также 89% увеличением площади под фармакокинетической кривой метопролола. Тем не менее клинически значимого влияния на ЧСС не наблюдалось [16, 18].

**НАЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ДАННЫХ О МЕТАБОЛИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ - ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПУТЬ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

При назначении комбинированной терапии необходимо учитывать пути метаболизма лекарственных препаратов, что позволит заранее спрогнозировать нежелательные взаимодействия и повысить безопасность комплексной терапии.

Одна из основных тенденций в медицине при назначении комплексной фармакотерапии — минимизация побочных эффектов, что достигается путем персонализации пациента и его болезни. Персонализированная медицина представляет собой методологию медикаментозного лечения на основе знаний о биологических особенностях человека. Инструментами персонализированной медицины являются генетическое тестирование (фармакогенетика и фармакотранскриптомика) и определение биомаркеров (фармакопротеомика и фармакометабомика). Фармакометабомика — изучение активно-

сти ферментов биотрансформации и транспортеров [7].

В табл. 3 приведены основные ферменты метаболизма лекарственных препаратов, применяемых для лечения депрессивных состояний, и лекарственные препараты других групп, изменяющие их активность.

Совершенствование схем психофармакотерапии депрессий с максимально оптимизирующим подбором ЛС приобретает все большую актуальность. Нежелательные реакции при комбинации психотропных средств с лекарственными препаратами других групп у коморбидных больных, особенно старших возрастных групп (а именно их больше среди пациентов первичного звена), как правило, возникают чаще и проявляются интенсивнее, чем у более молодых пациентов.

Цитохром P4503A4 — наиболее функционально значимый из цитохромов P450, так как метаболизирует 225 субстратов, из которых 191 применяется в качестве ЛС. При участии P4503A4 метаболизируется 34% применяемых лекарственных препаратов.

При лечении коморбидных состояний назначать лекарственные препараты следует, учитывая пути их метаболизма, что позволит заранее спрогнозировать нежелательные взаимодействия и повысить безопасность комплексной терапии.

Выбор для коррекции психического состояния антидепрессанта трициклической группы, не влияющего на активность P4503A4, обеспечит максимальную безопасность при сочетании с ЛС других групп, применяемых для лечения коморбидных состояний.

**Литература**

1. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей / М.: Медицинское информационное агентство, 2001.
2. Сыркин А.Л., Медведев В.Э., Троснова А.П. и др. Терапия депрессивных расстройств в кардиологической практике // Психич. расстройства в общ. мед. — 2007; 2: 28–31.
3. Зотов П.Б., Уманский М.С. Депрессия в общемедицинской практике (клиника, диагностика, лекарственная терапия). Метод. пособие для врачей / М., 2006; 35 с
4. Гиндикин В.Я. Справочник. Соматогенные и соматоформные психические расстройства / М.: Триада-Х, 2000; 255 с.
5. Tollefson G., Bosomworth J., Heiligenstein J. et al. A double-blind placebo-controlled clinical trials of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The fluoxetine collaborative study group // Int. Psychogeriatr. — 1995; 7 (1): 89–104.
6. Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К. и др. Метаболизм лекарственных препаратов / М.: Палей-М, 2004.
7. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия / М.: Универсум паблишинг, 1997; 326–30.
8. Josien H., Bara T., Rajagopalan M. et al. Novel orally active morpholine N-arylsulfonamides gamma-secretase inhibitors with low CYP 3A4 liability // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2009; 19 (21): 6032–7.

9. Zhou S. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4 // *Curr. Drug. Metab.* – 2008; 9 (4): 310–22.
10. Hammann F., Gutmann H., Baumann U. et al. Classification of cytochrome p(450) activities using machine learning methods // *Mol. Pharm.* – 2009; 6 (6): 1920–6.
11. Woolfrey S., Gammack N., Dewar M. et al. Fluoxetine-warfarin interaction // *BMJ.* – 1993; 307: 241.
12. Dent L., Orrock M. Warfarin-fluoxetine and diazepam-fluoxetine interaction // *Pharmacotherapy.* – 1997; 17: 170–2.
13. Sternbach H. Fluoxetine-associated potentiation of calcium-channel blockers // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1991; 11: 390–1.
14. Yap K., Low S. Interaction of fluvoxamine with warfarin in an elderly woman // *Singapore Med. J.* – 1999; 40: 480–2.
15. Benfield P., Ward A. Fluvoxamine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness // *Drugs.* – 1986; 32: 313–34.
16. Preskorn S., Greenblatt D., Flockhart D. et al. Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450 2D6 function in healthy volunteers // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2007; 27: 28–34.
17. Priskorn M., Sidhu J., Larsen F. et al. Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1997; 44: 199–202.
18. Gutierrez M., Abramowicz W. Lack of effect of a single dose of ketoconazole on the pharmacokinetics of citalopram // *Pharmacotherapy.* – 2001; 21: 163–8.

---

#### **PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMORBIDITY: THE POSSIBILITY OF DRUG INTERACTIONS AT THE LEVEL OF METABOLISM**

**E. Fomin; I. Baichorov, Professor E. Shikh, MD; Professor Zh. Sizova, MD**  
*Research Center for Examination of Medical Products*  
*City Polyclinic Two, Moscow*  
*I.M. Sechenov First State Medical University*

*Affective disorders are implicated in the pathogenesis of somatic diseases, such as hypertension, angina pectoris, myocardial infarction, asthma, etc., or aggravate their course. Thus, combination pharmacotherapy with drugs from different groups is used in patients with comorbidity. The CYP3A4 isoenzyme is known to metabolize about 70% of all known drugs. There are many CYP3A4 inhibitors among antidepressants. If a drug substrate is co-administered with a CYP3A4 inhibitor, the metabolism of the substrate slows down and it can be accumulated in the body; this increases the risk of adverse reactions.*

*When comorbidities are treated, drugs should be prescribed with regard to metabolic pathways, which will make it possible to predict a priori undesirable interactions and to enhance the safety of performed combination therapy.*

**Key words:** comorbid patients, somatic disorders, depression, pharmacotherapy, metabolism, CYP3A4, interaction, safety.