



MedEvent
Academy

Клінічно значущі лікарські взаємодії в кардіології: управління ризиками поліпрагмазії

Конспект

ЗМІСТ

Актуальність:

Висока коморбідність та поліпрагмазія у пацієнтів із ССЗ зумовлюють значний ризик непередбачуваних лікарських взаємодій. Розуміння їх механізмів та клінічних наслідків є критичним для оптимізації терапевтичних схем та запобігання ятрогенним ускладненням у сучасній медичній практиці.

Мета:

Систематизувати знання щодо клінічно значущих лікарських взаємодій у кардіології. Надати алгоритми для ідентифікації, стратифікації та мінімізації ризиків поліпрагмазії у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) для підвищення безпеки та ефективності фармакотерапії.

Питання, що розглядаються:

- Які механізми лежать в основі взаємодії інгібіторів та індукторів системи цитохрому Р450 з кардіологічними препаратами (стати́ни, антикоагулянти)?
- Як стратифікувати ризик кровотеч при комбінованій антитромботичній терапії у пацієнтів після ЧКВ або з фібриляцією передсердь?
- Який вплив мають НПЗП на ефективність антигіпертензивної терапії та функцію нирок?
- Клінічно значущі взаємодії аміодарону: як безпечно поєднувати його з варфарином, дигоксином та статинами?
- Які принципи вибору антибактеріальної терапії у пацієнта, що отримує прямі оральні антикоагулянти (ПОАК)?

- Подовження інтервалу QT як наслідок лікарських взаємодій: які комбінації є найбільш небезпечними?
- Як управляти ризиками при одночасному призначенні інгібіторів АПФ/БРА та калійзберігаючих діуретиків?
- Які існують підходи до депрескрайбінгу та оптимізації схем лікування у коморбідних пацієнтів похилого віку?

Структура конспекту:

- Вступ: Поліпрагмазія та поліфармація в кардіології
- Механізми лікарських взаємодій
- Роль системи цитохрому P450 у метаболізмі кардіопрепаратів
- Клінічний аналіз схем терапії: інгібітори та індуктори метаболізму
- Взаємодія з антидепресантами: нові виклики
- Особливості взаємодії НПЗП та антигіпертензивних засобів
- Практичний підхід до управління поліпрагмазією: депрескрайбінг
- Клінічні випадки
- Гайди та рекомендовані джерела для самовивчення

Клінічно значущі лікарські взаємодії в кардіології

Вступ: Поліпрагмазія та поліфармація в кардіології

Термін "**поліпрагмазія**" означає використання багатьох методів лікування (не лише ліків, а й фізіотерапії, масажу тощо) і часто несе негативну конотацію, вказуючи на надмірність терапевтичних втручань.

"**Поліфармація**" стосується виключно одночасного прийому великої кількості лікарських засобів. Зазвичай, це 5 і більше препаратів.

Поліфармація може бути:

- **Прийнятною:** коли пацієнт із коморбідною патологією (наприклад, АГ, ІХС, ЦД) отримує всі необхідні препарати з доведеною ефективністю.
- **Проблемною:** коли один або декілька препаратів вступають у небажану взаємодію, що призводить до зниження ефективності або підвищення ризику побічних реакцій.

Ризик небажаних взаємодій зростає експоненційно зі збільшенням кількості препаратів: при прийомі 10 препаратів ризик зростає в 50 разів. Кожна п'ята смерть у стаціонарах високого ризику може бути пов'язана з неправильним використанням ліків.

Механізми лікарських взаємодій

Взаємодії поділяються на фармацевтичні, фармакодинамічні та фармакокінетичні.

Фармакодинамічні взаємодії

Це взаємодії на рівні ефекту препарату (рецептори, сигнальні шляхи). Може проявлятися як:

- **Синергізм:** посилення ефекту (наприклад, комбінація β 2-агоніста та холінолітика при бронхіальній астмі).
- **Антагонізм:** ослаблення ефекту (наприклад, один препарат нейтралізує дію іншого).

Фармакокінетичні взаємодії

Це взаємодії на етапах всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення. Найбільш клінічно значущі та небезпечні взаємодії відбуваються на етапі метаболізму.

- **Всмоктування:** Може змінюватися через вплив на моторику ШКТ, рН, або роботу транспортних білків (напр., Р-глікопротеїн).
- **Розподіл:** Конкуренція за зв'язування з білками плазми. Наприклад, НПЗП можуть витіснити варфарин зі зв'язку з альбуміном, збільшуючи його вільну (активну) фракцію та ризик кровотеч. Варфарин на 98-99% зв'язаний з білками, і лише 1-2% вільної фракції забезпечують ефект.
- **Метаболізм:** Основний механізм для більшості взаємодій кардіоваскулярних препаратів.
- **Виведення:** Конкуренція за системи ниркової екскреції.

Роль системи цитохрому P450 у метаболізмі кардіопрепаратів

Більшість кардіологічних препаратів є жиророзчинними і потребують метаболізму в печінці для перетворення у водорозчинні сполуки, які можуть бути виведені нирками. Ключову роль у цьому процесі відіграє система ферментів цитохрому P450 (CYP450).

Найважливіший ізофермент – **CYP3A4**, який метаболізує понад 50-60% усіх лікарських засобів, включаючи статини, блокатори кальцієвих каналів, антиаритмічні препарати та антикоагулянти.

Ключові поняття:

- **Субстрат:** Лікарський засіб, який метаболізується певним ферментом (напр., аторвастатин – субстрат CYP3A4).
- **Інгібітор:** Речовина, яка пригнічує активність ферменту. Це призводить до уповільнення метаболізму субстрату, накопичення його в організмі та підвищення ризику токсичності.
- **Індуктор:** Речовина, яка посилює активність ферменту. Це призводить до прискорення метаболізму субстрату, зниження його концентрації та втрати терапевтичного ефекту.

Клінічний аналіз схем терапії: інгібітори та індуктори метаболізму

Інгібітори CYP3A4 (уповільнюють метаболізм)

При одночасному прийомі інгібітора з субстратом CYP3A4, концентрація останнього буде зростати, що може призвести до передозування та токсичності.

Група препаратів	Приклади
Протигрибкові засоби	Кетоконазол, ітраконазол, флуконазол
Антибіотики-макроліди	Кларитроміцин, еритроміцин
Антиаритмічні препарати	Аміодарон , верапаміл, дилтіазем
Антидепресанти (CІЗЗС)	Флуоксетин, пароксетин
Інгібітори протонної помпи	Омепразол
Інші	Грейпфрутовий сік

Приклад: Вживання грейпфрутового соку може збільшити концентрацію симвастатину або аторвастатину в крові до 10 разів, що значно підвищує ризик рабдоміолізу.

Індуктори CYP3A4 (прискорюють метаболізм)

При одночасному прийомі індуктора з субстратом CYP3A4, концентрація останнього буде падати, що призведе до втрати ефективності лікування.

Група препаратів/речовин	Приклади
Протиепілептичні засоби	Карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал
Антибіотики	Рифампіцин
Рослинні засоби	Звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>)

Приклад: Пацієнт, який приймає аторвастатин для профілактики серцево-судинних подій, починає приймати звіробій як "природний антидепресант". Звіробій індукує CYP3A4, аторвастатин починає швидко руйнуватися, його концентрація в крові падає нижче терапевтичної, і пацієнт втрачає захист від інфаркту чи інсульту.

Взаємодія з антидепресантами: нові виклики

В Україні значно зросло використання антидепресантів, зокрема селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС), які можуть призначати лікарі загальної практики. Це створює нові ризики для кардіологічних пацієнтів.

- **Флуоксетин** є потужним інгібітором ферментів CYP2D6 та CYP3A4, що може суттєво впливати на метаболізм бета-блокаторів, антиаритмічних засобів та статинів.
- **Амітриптилін** (трициклічний антидепресант) метаболізується через CYP2D6. Близько 20% української популяції мають генетичні варіанти цього ферменту, що уповільнюють метаболізм, підвищуючи ризик кардіотоксичності (напр., подовження QT).

Період напіввиведення флуоксетину становить 5-7 діб. Це означає, що стабільна концентрація в крові досягається лише через 4-5 тижнів. Занадто швидке титрування дози (наприклад, щотижня) може призвести до неконтрольованого накопичення препарату та токсичних ефектів.

Особливості взаємодії НПЗП та антигіпертензивних засобів

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) часто використовуються кардіологічними пацієнтами для зняття больового синдрому (напр., при остеоартрозі).

- НПЗП блокують синтез простагландинів у нирках, які відповідають за розширення судин.
- Це призводить до затримки натрію та води, що **знижує ефективність антигіпертензивних препаратів** (іАПФ, БРА, діуретиків). Наслідком може бути гіпертонічний криз.
- **Ібупрофен** може конкурувати з **ацетилсаліциловою кислотою (аспірином)** за місце зв'язування в тромбоциті, тим самим нівелюючи її антиагрегантний ефект.

Практичний підхід до управління поліпрагмазією: депрескрайбінг

Депрескрайбінг – це спланований та контрольований процес відміни або зменшення дози ліків, які можуть завдавати шкоди або більше не приносять користі. Це особливо актуально для пацієнтів похилого віку (>65 років), які в середньому приймають 5 препаратів за призначенням лікаря та 1-2 препарати самостійно.

Алгоритм дій:

1. **Аналіз схеми терапії:** Зібрати повний перелік усіх ліків, які приймає пацієнт (включаючи БАДи та безрецептурні засоби).
2. **Виявлення "проблемних" точок:**
 - Пошук препаратів з вузьким терапевтичним індексом (варфарин, дигоксин, аміодарон).
 - Пошук потужних інгібіторів або індукторів метаболізму.
 - Оцінка потенційних взаємодій.
3. **Обговорення з пацієнтом:** Пояснити ризики та переваги відміни певного препарату.
4. **Розробка плану відміни:** Визначити, який препарат відмінити першим, і як це робити (поступово чи одразу).
5. **Моніторинг:** Ретельно контролювати стан пацієнта після відміни препарату (наприклад, моніторинг АТ, ЧСС, МНВ, рівня глюкози).

Клінічний випадок №1 (Аналітичний)

Пацієнт

Чоловік, 64 роки.

Скарги

Скарги не деталізовані, але на основі схеми лікування можна припустити наявність серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, порушень ритму серця (фібриляція передсердь), дисліпідемії та цукрового діабету.

Анамнез

Пацієнт отримує комплексну терапію з приводу множинних серцево-судинних захворювань.

Обстеження та дослідження

Призначено 10 лікарських засобів: діуретик, серцевий глікозид, сартан, "фрактан" (ймовірно, інший антигіпертензивний препарат), симвастатин, аторвастатин, варфарин, ривароксабан, аміодарон та ще один препарат.

Діагноз

Проблемна поліфармація з високим ризиком лікарських взаємодій.

Ключова проблема: Наявність **аміодарону** – потужного інгібітора ферментів CYP3A4 та CYP2C9, а також транспортного білка Р-глікопротеїну. Аміодарон порушує метаболізм щонайменше 5 інших препаратів у цій схемі.

ЛІКУВАННЯ (аналіз ризиків)

Медикаментозне:

- **Аміодарон + Варфарин:** Аміодарон інгібує CYP2C9, що уповільнює метаболізм варфарину. Це веде до значного підвищення МНВ та критичного ризику кровотеч.
- **Аміодарон + Симвастатин/Аторвастатин:** Аміодарон інгібує CYP3A4. Концентрація статинів зростає, що підвищує ризик міопатії та рабдоміолізу.
- **Аміодарон + Ривароксабан:** Аміодарон інгібує CYP3A4 та Р-глікопротеїн. Концентрація ривароксабану зростає, підвищуючи ризик кровотеч.
- **Варфарин + Ривароксабан:** Одночасне призначення двох антикоагулянтів з різним механізмом дії є невиправданим та небезпечним.

Динаміка та результати

Пацієнт знаходиться у групі надвисокого ризику ятрогенних ускладнень (кровотечі, рабдоміоліз, токсична дія дигоксину). Без корекції терапії прогноз несприятливий. Очікується позитивний ефект від оптимізації терапії (депрескрайбінгу).

Рекомендації

Негайна ревізія схеми лікування. Розглянути відміну або заміну препаратів, що вступають у критичні взаємодії. Наприклад, замінити аміодарон на інший антиаритмік (якщо можливо), відмінити один з антикоагулянтів, зменшити дози статинів або замінити їх на статини з іншим шляхом метаболізму (розувастатин, правастатин).

Ключові висновки з випадку

При аналізі складної схеми терапії в першу чергу слід ідентифікувати потужні інгібітори/індуктори метаболізму (як

аміодарон) та препарати з вузьким терапевтичним індексом (як варфарин).

Клінічний випадок №2

Пацієнт

Чоловік, 58 років.

Скарги

Скарги на виражену слабкість та біль у м'язах.

Анамнез

Переніс інфаркт міокарда. Регулярно приймає аторвастатин для вторинної профілактики. Останній тиждень приймав флуконазол з приводу кандидозу.

Обстеження та дослідження

Лабораторні дані показали ознаки рабдоміолізу (різке підвищення рівня креатинфосфокінази). У пацієнта також відзначено високий рівень тригліцеридів.

Діагноз

Рабдоміоліз, індукований лікарською взаємодією між аторвастатином та флуконазолом.

ЛІКУВАННЯ (детально)

Обґрунтування:

Аторвастатин є субстратом ферменту CYP3A4. Флуконазол є потужним інгібітором CYP3A4. Одночасний прийом призвів до пригнічення метаболізму аторвастатину, його накопичення в

організмі до токсичних концентрацій, що спричинило ураження м'язів (рабдоміоліз).

Немедикаментозне:

- Негайна відміна аторвастатину та флуконазолу.
- Призначення дезінтоксикаційної терапії для лікування рабдоміолізу та профілактики гострого пошкодження нирок.

Динаміка та результати

Розвиток серйозного побічного ефекту (рабдоміоліз) внаслідок неврахованої лікарської взаємодії. Після відміни препаратів та проведення відповідного лікування очікується поступове покращення стану.

Рекомендації

При необхідності призначення протигрибкового препарату пацієнту, що приймає статин-субстрат CYP3A4, слід або тимчасово відмінити статин, або обрати протигрибковий засіб, що не впливає на цей фермент.

Ключові висновки з випадку

Завжди необхідно перевіряти потенційні взаємодії перед призначенням нового препарату, особливо якщо це відомий інгібітор або індуктор ферментів системи цитохрому P450.

ГАЙДИ ТА РЕКОМЕНДОВАНІ ДЖЕРЕЛА ДЛЯ САМОВИВЧЕННЯ

Клінічні гайди та протоколи:

- У лекції не було надано посилань на конкретні клінічні гайди чи протоколи, однак було згадано про важливість дотримання стандартів щодо призначення антикоагулянтів та антидепресантів.

Рекомендована література:

- Спікер посилався на статті, що обговорюють визначення поліфармації та методи депрескрайбінгу, але без надання конкретних бібліографічних даних.

Корисні онлайн-ресурси:

- **Medscape Drug Interaction Checker:** Спікер рекомендував цей ресурс як простий та ефективний інструмент для перевірки лікарських взаємодій. Він не тільки вказує на наявність взаємодії, але й часто пояснює її механізм.

Додаткові матеріали для поглибленого вивчення:

- У лекції не було надано посилань на додаткові навчальні матеріали.

<https://medevent.academy>

MedEvent Academy

Офіційний сайт: medevent.academy

Email: info@medevent.academy

Курси у записі: medevent.academy/katalog-kursiv-dlia-likariv



YouTube



Facebook



Telegram

© 2024 MedEvent Academy. Всі права захищені.

