



Расчет ожидаемых побочных эффектов при многокомпонентной терапии коморбидного пациента с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями

На специальной секции «Актуальные и сложные вопросы цереброваскулярной патологии» в рамках XX Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» прозвучали доклады российских специалистов по проблемам лечения цереброваскулярных заболеваний.

Современный подход к терапии коморбидных пациентов с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями с точки зрения безопасности рассмотрел д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург), главный токсиколог Ленинградской области Василий Владимирович АФНАСЬЕВ.

В последние годы приоритетной задачей врачей различных специальностей является поиск методов эффективного и безопасного лечения пациентов с коморбидными заболеваниями. При выборе стратегии лечения таких больных следует учитывать, что использование многокомпонентных режимов, назначение большого количества лекарственных средств ведет к снижению эффективности лечения и развитию тяжелых нежелательных побочных эффектов.

Болезни системы кровообращения остаются основной причиной заболеваемости и смертности в мире. При этом большинство пациентов с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют две и более сопутствующие патологии. При назначении терапии таким больным необходимо учитывать различия в морфологии кластеров (миокардиоциты, нервные проводники, сосуды), метаболические возможности и спектр коморбидных заболеваний. Тем не менее пациентам назначают похожие лекарственные средства, что в ряде случаев приводит к развитию нежелательных лекарственных взаимодействий и снижению эффективности лечения.

К причинам неудач фармако-

терапии можно отнести отход от принципов комплексного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в очаге и системно для эффективного купирования каскада воспаления, совпадение нежелательных векторов фармакодинамики, нежелательные фармакокинетические взаимодействия, нерациональный выбор доз и режимов терапии, а также использование препаратов в условиях несоответствия кислотно-основного состояния и показателя константы ионизации pK_a (ацидозов и алкалозов).

Опасность совпадения векторов фармакодинамики с последующим нежелательным лекарственным взаимодействием спикер проиллюстрировал на клинических примерах.

Пациентка страдает гипертонической болезнью 3-й степени, ишемической болезнью сердца (ИБС), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом, железодефицитной анемией, хроническим гастродуоденитом. Состояние после холецистэктомии. Ей назначили многокомпонентную терапию: антиагреганты, антикоагулянты, альфа-1-адреноблокатор, бета-блокатор, L-тироксин, препараты железа, фолиевой кислоты, витамины группы В, блокатор

протонной помпы. На фоне лечения у пациентки развилась тяжелая гипотензия.

При назначении фармакотерапии следует учитывать, что лекарственные препараты взаимодействуют и оказывают разнонаправленные эффекты на различные системы. Так, при выборе вектора «частота сердечных сокращений» (ЧСС) добавление к схеме терапии большой с высоким уровнем артериального давления (АД) и нарушением сна комбинации «эналаприл + золпидем» приведет к чрезмерному снижению уровня АД и ЧСС.

Результаты фармакодинамических взаимодействий по вектору АД докладчик рассмотрел на другом клиническом примере.

Пациент с хронической обструктивной болезнью легких, хроническим обструктивным бронхитом, дыхательной недостаточностью 2-й степени, гипертонической болезнью 2-й степени. Страдает хроническим гастритом, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, распространенным остеохондрозом с хроническим болевым синдромом, астено-ипохондрическим синдромом. Получал муколитики, бета-адреномиметики, Беродуал, эуфиллин, гормональную терапию (Пульмикорт), макролид Дорамитцин ВМ,



XX Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения»

H₂-блокатор, прокинетик. В результате комплексного лечения развилась выраженная артериальная гипертензия. Дело в том, что комбинация препаратов цизаприда с прокинетическим действием и бета-адреномиметика кленбутерола и эуфиллина способствует повышению уровня АД.

Побочные эффекты при многокомпонентной терапии коморбидного больного с цереброваскулярными, сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями рассчитывают исходя из знаний об основных механизмах действия конкретных лекарственных средств.

Профессор В.В. Афанасьев представил алгоритм расчета побочных эффектов при многокомпонентной терапии коморбидного больного.

Пациентка, 65 лет. Диагноз: хроническая ишемия мозга (ХИМ), мнестические конфабуляции, сахарный диабет (СД) 2-го типа, диабетическая невропатия, гипертоническая болезнь 2-й степени, синдром раздраженного кишечника. Получала галоперидол, лозартан, амлодипин, метформин, Роноцит®, лоперамид, тиоктовую кислоту. К схеме лечения добавили ноотропное средство Кортексин. Анализ эффективности и безопасности лечения по основным векторам (ЧСС, АД, тонус бронхов, нежелательные эффекты) показал, что у пациентки возникает риск гипотензии из-за действия антигипертензивных средств и гиповолемии на фоне применения лоперамида. Рекомендуются при тошноте и/или рвоте увеличить дозу галоперидола или назначить ондансетрон, Регидрон.

Почему на фоне приема лозартана назначение индифферентного Кортексина может вызывать повышение уровня АД? По данным исследований, существует антагонизм фармакодинамики лозартана и Кортексина по синаптотропному действию. Кортексин увеличивает активность ангиотензинового рецептора, что на фоне применения лозартана, являющегося

селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II, приводит к повышению уровня АД. Предпочтительным вариантом терапии является замена лозартана ингибитором ангиотензинпревращающего фермента еще до назначения Кортексина.

Пациентка, 60 лет. Диагноз: хроническая интоксикация этанолом (десять лет), гипертоническая болезнь 3-й степени, ИБС, стенокардия напряжения, кардиосклероз, высокий сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистая недостаточность стадии IIб, СД 2-го типа, ожирение, диабетическая полиневропатия, алкогольная полиневропатия, остеоартрит, болевой синдром, диссомния, тревожное расстройство. Назначено лечение: Ремаксол, Ко-перинева, дигоксин, пропранолол, тиоктовая кислота, Кокарнит®, Нейроурин, Биотредин, Аленталь, Артоксан®, Реланиум.

На вторые сутки комплексной терапии концентрация этанола снизилась до 0,9%. В схему терапии введены Роноцит®, Глиатилин, Цитофлавин. На четвертые сутки лечения уровень этанола достиг нуля. Пациентке назначили Биотредин.

При расчете ожидаемых побочных эффектов многокомпонентной терапии с позиции векторной фармакологии (векторы ЧСС, АД, тонус бронхов, нежелательные эффекты) у пациентки выявлены угроза развития брадикардии с блоками проведения, риск развития гиповолемии и гипотензии. Из схемы лечения исключены дигоксин, пропранолол. Назначены пропафенон (Пропанорм) и волюм-терапия в объеме 3 л/сут. В отличие от дигоксина пропафенон не оказывает такого угнетающего действия на ЧСС.

Назначение Глиатилина, препарата Роноцит® или Цитофлавина в составе комплексной терапии пациентам с хронической сердечной недостаточностью, лицам с алкогольным абстинентным синдромом (ААС) сопровождается снижением

риска возникновения желудочковых аритмий в 1,9 раза по сравнению с больными контрольной группы. Применение Глиатилина или препарата Роноцит®, а также Цитофлавина потенциально снижает риск внезапной смерти у данной категории больных.

При алкогольной патологии эффекты препарата Роноцит® и Цитофлавина образуют так называемый метаболический треугольник. Назначение препарата Роноцит® и Цитофлавина при алкогольной патологии – путь к профилактике ранних и поздних метаболических осложнений (кетоацидоза, стеатоза, триглицеридемии), а также кардиальных, неврологических и когнитивных осложнений.

В рассматриваемом клиническом случае пациентке на четвертые сутки терапии назначили препарат Биотредин, в состав которого входят пиридоксин 5 мг и треонин 100 мг. Чем обусловлено назначение данного препарата? Треонин в присутствии пиридоксина распадается на аминокислоту глицин и ацетальдегид, что в свою очередь стимулирует торможение в центральной нервной системе, окислительно-восстановительные реакции, процессы дыхания и синтеза АТФ. Применение комбинации «треонин + пиридоксин» ассоциируется с повышением работоспособности, улучшением краткосрочной и долгосрочной памяти, концентрации внимания, настроения, снижением психоэмоционального напряжения. Следует отметить, что пациенты с ААС в период запоя или во время приема алкоголя препарат Биотредин не принимают.

Кроме того, пациентке назначили НПВП и комплекс витаминов В – Артоксан® и Кокарнит®. Данная комбинация препаратов характеризуется не только противовоспалительным, обезболивающим, но и нейропротективным эффектом.

Итак, почему помимо комплекса витаминов группы В, например препарата Кокарнит®, пациентам с ААС, гипертонической болезнью, СД 2-го типа обычно назначают



Нейроуридин? Нейроуридин представляет собой комбинацию нейротропных веществ уридин-монофосфата (УМФ) и холина, витаминов группы В. Препарат замедляет развитие алкогольного и лекарственного стеатоза, стеатогепатита. Возможно также дополнение схемы терапии цитиколином (Роноцит®), поскольку он способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, обладает ноотропным действием. Триада Роноцит®, Кокарнит®, Нейроуридин – эффективное средство стабилизации клеточной мембраны, снижает прогрессирование невропатии и когнитивной дисфункции в соматогенной фазе ААС.

Компоненты Нейроуридина (УМФ, холин, тиамин, пиридоксин, В₁₂, фолиевая кислота) и препаратов Кокарнит® (никотинамид, АТФ, кокарбоксылаза, В₁₂) и Роноцит® (цитиколин) служат аллостерическими эффекторами в задействованных при алкогольной патологии медиаторных системах. Препараты дополняют действие друг друга.

Пациентка, 43 года. Диагноз: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность 2-й степени, СД 2-го типа. Ожирение, стеатоз печени, ХИМ, диабетическая невропатия. Была госпитализирована в состоянии декомпенсации. Ей назначили периндоприл, бисопролол, Гипотиазид, аторвастатин, клопидогрел, триметазидин, глибурид, тиоктовую кислоту. На вторые сутки к терапии добавили Нейроуридин и Кокарнит®. Исключили клопидогрел, триметазидин заменили Элтацином.

На каком основании из схемы лечения исключили клопидогрел? Нейроуридин – синаптотропное средство в пуринергической системе, а значит, подчиняется законам агонизма и антагонизма. Так, Нейроуридин относится к пурино-миметикам, а клопидогрел – к пуриноблокаторам. В соответствии с фармакологическими законами, назначать их одновременно нельзя. В данном случае триметазидин заменили Элтацином, в состав которого

входят глицин, глутаминовая кислота и цистин. Элтацин – мощное антиоксидантное средство, повышающее внутриклеточную концентрацию глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов.

Расчет риска побочных эффектов многокомпонентной терапии с использованием векторов ЧСС, АД, тонуса бронхов, нежелательных эффектов показал риск гипотензии, гипогликемии на фоне терапии. Рекомендовано снизить дозу периндоприла или перейти на агонист II-имидазолиновых рецепторов Физиотенз, а также заменить глибурид гозоглиптином. Далее необходимо обсудить с кардиологом возможность замены триметазидина Биотредином.

Пациентка, 49 лет. Лечилась от алкоголизма. В настоящее время – гипопропротеинемия, гипоэстрогения вследствие гиперпролактинемии. Принимает налтрексон, сульпирид, Пантогам. Из-за падения с лестницы страдает выраженным болевым синдромом. Получала лечение в стационаре по поводу посттравматической миелопатии с правосторонним синдромом Броуна – Секара, выраженным болевым синдромом. Компрессионный перелом, интоксикационно-авитаминозная энцефалополиневропатия. Назначено лечение: Роноцит®, Артоксан®, Кокарнит®. На третий день к схеме лечения добавлен пиаскледин.

В данной ситуации при расчете ожидаемых побочных эффектов от многокомпонентной терапии были получены интересные результаты. Анализ данных показал минимальные риски лекарственных взаимодействий. Дело в том, что Роноцит® – блокатор фосфолипазы-А₂, которая является предшественницей арахидоновой кислоты. В свою очередь арахидоновая кислота распадается с образованием аутокоидов, на которые действуют НПВП. Таким образом, после приема препарата Роноцит® можно назначать НПВП Артоксан® в более низких курсовых дозах, что оптимизирует курс его применения и соответствен-

но снижает риск развития нежелательных побочных эффектов. Комплексный подход, предусматривающий использование препаратов Артоксан® гель и Артоксан® таблетки при одновременном назначении в очаге и системно, более эффективно купирует воспалительный каскад PGE₂ с уменьшением курсовой дозы за счет более ранней отмены системных таблеток с оставлением только геля Артоксан® до восстановления желаемого функционала. Роноцит® усиливает этот эффект.

Кроме того, пациентке назначили Пантогам. Доказано, что при ААС, ХИМ, гипоксии препараты, восстанавливающие целостность мембран (Роноцит®), стабилизируют ГАМК-рецепторы в них. На фоне применения таких препаратов отмечается более стабильное действие Пантогама. В схему терапии также ввели комплекс для эффекта пентосинергии Кокарнит®. Его компоненты могут выполнять роль шаперонов в продвижении молекулы НПВП (Артоксан®) к его рецептору (циклооксигеназа 1), и не только для препарата Артоксан®. Отличительным механизмом действия препарата Артоксан® среди НПВП является блокирование микросомальной простагландин Е₂ синтетазы в каскаде продукции простагландина Е₂. Компоненты препарата Кокарнит® сенсбилизируют постсинаптические рецепторы антиноцицептивных систем. Более того, синергизм механизмов действия компонентов препарата Кокарнит® – пентосинергия обеспечивает стабилизацию синаптотропного действия, усиливает аденозинергический и цитокинергический эффекты препарата Роноцит®.

Данные разных исследований и примеры реальной клинической практики свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения фармакологических взаимодействий между назначаемыми лекарственными препаратами в рамках многокомпонентной терапии у пациентов с коморбидной патологией. *



Цитиколин 100 мг/мл
Раствор для приема внутрь
10 флаконов по 10 мл

Раноцит®

Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (в сокращении)*:

Состав: 1 мл препарата содержит: действующее вещество: цитиколин натрия (эквивалентно 100,00 мг цитиколина) — 104,50 мг. Вспомогательные вещества: сорбитол — 140,00 мг, глицерол — 70,00 мг, метилпарагидроксибензоат — 1,20 мг, пропилпарагидроксибензоат — 0,20 мг, натрия цитрата дигидрат — 6,00, натрия сахаринат — 0,20 мг, краситель пунцовый [Понсо 4R] — 0,0012757 мг, ароматизатор «Клубника» — 0,40 мг, калия сорбат — 0,20 мг, лимонной кислоты моногидрат — 0,50 мг, вода очищенная — достаточное количество до 1 мл.

Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии); восстановительный период после ишемического и геморрагического инсультов; черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период; когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

Способ применения и дозы: Раноцит® раствор для приема внутрь назначается перорально. Перед применением препарат можно развести в небольшом количестве воды (120 мл или 1/2 стакана). Препарат принимают во время еды или между приемами пищи. **Рекомендуемый режим дозирования:** Острый период ишемического инсульта и ЧМТ: 1000 мг (10 мл) каждые 12 часов. Длительность лечения составляет не менее 6 недель. Восстановительный период после ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в сутки (5-10 мл 1-2 раза в сутки). Дозировка и длительность лечения зависят от тяжести симптомов заболевания. При назначении препарата пожилым пациентам коррекции дозы не требуется.

Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, пациенты с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы); возраст до 18 лет (в связи с отсутствием достаточных клинических данных); редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы.

Побочное действие:

Нежелательные реакции (НР) структурированы по системам и органам в соответствии со словарем MedDRA и классификацией частоты развития НР ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$). Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). Не часто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Очень редко ($< 1/10000$). Частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны психики: Очень редко: галлюцинации, бессонница, возбуждение. **Нарушения со стороны нервной системы:** Очень редко: головная боль, головокружение, реакции со стороны парасимпатической системы, тремор, онемение в парализованных конечностях. **Нарушения со стороны сосудов:** Очень редко: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** Очень редко: одышка. **Нарушения со стороны пищеварительной системы:** Очень редко: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** Очень редко: гиперемия, пурпура, анафилактический шок, крапивница, сыпь, кожный зуд. **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** Очень редко: измененные активности «печеночных» ферментов. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** Очень редко: озноб, чувство жара, отеки.

Владелец регистрационного удостоверения: «Фарма Медикал Илч Сан. ве Тидж. А.Ш.» Турция.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества):

«Фарма Медикал Илч Сан. ве Тидж. А.Ш.» Турция ЧОС Г.О. Паша Мах. 6. Джад. № 30 Черкезкель/ЛЕКИРДАГ

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

ООО «ВОРЛД МЕДИЦИН» 141402, Московская область, г. Химки, ул. Старлаковская д. 5, корп. 7, офис В.

Тел./факс: 8-800-700-45-68; mail: info@worldmedicine.ru

Регистрационное удостоверение ЛП-006575 от 17.11.2020

*С полным текстом инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата можно ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) www.grls.rosminzdrav.ru, в инструкциях по применению лекарственного препарата, либо по QR-коду



3 флакона с препаратом
в комплекте с 3 ампулами
растворителя в контурной
ячейковой упаковке

Кокарнит®

Состав: каждый флакон препарата содержит: *действующие вещества:* трифосаденина динатрия тригидрат — 10,0 мг, кокарбоксилаза — 50,0 мг, цианокобаламин — 0,5 мг, никотинамид — 20,0 мг; *вспомогательные вещества:* глицин — 105,875 мг, метилпарагидроксибензоат — 0,6 мг, пропилпарагидроксибензоат — 0,15 мг. Каждая ампула растворителя содержит: *действующее вещество:* лидокаина гидрохлорид — 10 мг; *вспомогательное вещество:* вода для инъекций — до 2 мл.

Показания к применению: симптоматическое лечение диабетической полинейропатии.

Способ применения и дозы: препарат вводится глубоко внутримышечно (в ягодичную мышцу). В случаях выраженного болевого синдрома лечение целесообразно начинать с внутримышечного введения 1 флакона (2 мл) в сутки до снятия острых симптомов. Продолжительность применения — 9 дней. После улучшения симптомов или в случаях умеренно выраженных симптомов полинейропатии: 1 флакон 2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель. Рекомендуемый курс лечения 3-9 инъекций в зависимости от тяжести заболевания.

Длительность лечения и проведение повторных курсов определяется врачом в зависимости от характера и тяжести заболевания.

Применение у детей: данные по эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит® у детей отсутствуют.

Противопоказания для применения: гиперчувствительность к любому компоненту препарата или растворителю; сердечно-сосудистые заболевания: острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тяжелые формы брадикардии, АВ-блокада II-III степени, хроническая сердечная недостаточность (III-IV ст. по NYHA), кардиогенный шок и другие виды шоков, синдром пролонгации QT, тромбоэмболия, геморрагический инсульт; воспалительные заболевания легких, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; гиперкоагуляция (в т.ч. при острых тромбозах), эритремия, эритроцитоз; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; подагра; гепатит; цирроз печени.

Побочное действие:

Частота проявления неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (более 1/10); часто (менее 1/10, но более 1/100); нечасто (менее 1/100, но более 1/1000); редко (менее 1/1000, но более 1/10000); очень редко (менее 1/10000), включая отдельные случаи; частота неизвестна.

Со стороны иммунной системы: редко — аллергические реакции (кожная сыпь, затрудненное дыхание, анафилактический шок, отек Квинке). **Со стороны нервной системы:** очень редко — головокружение, головная боль, возбуждение, спутанность сознания. **Со стороны сердца:** очень редко — тахикардия; в отдельных случаях — брадикардия, аритмия; частота неизвестна — боли в области сердца. **Со стороны сосудов:** частота неизвестна — покраснение кожи лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и жжения, «приливы». **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень редко — рвота, диарея. **Со стороны кожи и подкожных тканей:** очень редко — повышенное потоотделение, ананг, зуд, крапивница. **Со стороны костно-мышечной и соединительной тканей:** очень редко — судороги.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень редко — может возникнуть раздражение, боль и жжение в месте введения препарата, слабость.

Если любые из указанных нежелательных реакций усугубились или появились любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

При развитии выраженных нежелательных реакций препарат отменяют.

Владелец регистрационного удостоверения: «Фарма Медикал Илч Сан. ве Тидж. А.Ш.» 15 Теммуз Мах. Джаме Йолу Джад. № 50 Гонешли, Багдашлар/Стамбул, ТУРЦИЯ.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества):

«Фарма Илч Санайи А.Ш.» Турция, Рамазаноглу Мах. Эсар Джад. № 20 Курткер-Пандж, Стамбул.

Претензии направлять в адрес представителя производителя в России:

ООО «ПРОКС ФАРМА», Россия, 141402, Московская область, г. Химки, ул. Старлаковская д. 5, корп. 7, офис В.

Тел./факс: 8-800-700-45-68; mail: info@worldmedicine.ru

Регистрационное удостоверение ЛП-002839 от 23.01.2015



Контакт для сообщения
информации по нежелательным
действиям:
Тел.: +7 495 142 24 87.
E-mail: pv@pharmcompliance.ru

Материал предназначен для медицинских работников