

В. И. Мамчур

Два препарата, один организм – механизмы взаимодействий при коморбидной патологии

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Классическая фармакология – это, как известно, медико-биологическая наука о действии лекарственных средств (ЛС) (а также всего того, что претендует на роль лекарства) на организм (т.е. на «живое» *in vivo* и *in vitro*), а также о взаимодействии лекарственного препарата и организма между собой.

Однако сегодня уже очевидно – мы с Вами не становимся моложе, да и человечество в целом стареет. Болезнь, еще болезнь, еще... и диагноз уже в 3–5 этажей. Назначили 2–3 препарата, затем еще 3–4, потом добавили лекарств еще из нескольких фармакотерапевтических групп. Возникает проблема коморбидности (полиморбидности) и полифармации. С точки зрения фармакологии сегодня – это механизмы взаимодействий уже нескольких препаратов с организмом, у которого уже несколько нозологий.

Коморбидность (лат. «morbus» – болезнь) – наличие двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов у одного и того же пациента. Может быть связана с единой причиной или едиными механизмами патогенеза этих состояний, или совпадающих во времени (напр.: паркинсонизм и болевой синдром [1, 2], депрессия и боль [3, 4], эпилепсия и болевой синдром... [5, 6].).

Полифармация или полипрагмазия (от лат. «polypragmasia») – чрезмерное назначение многочисленных и разнообразных по механизму действия лекарственных средств (даже противоположного действия) в одно и то же время при одном и том же заболевании или нескольких заболеваниях (или симптомах), результатом которого может быть выраженное изменение и даже извращение активности препаратов, увеличение риска возникновения побочных реакций.



Профессор В. И. Мамчур

Итак, проблема существует. На наш взгляд, наиболее продуктивны следующие возможности ее решения:

во-первых, искать и искать новые молекулы с полифункциональными свойствами или с базовым свойством общим для различных заболеваний; использовать уже существующие лекарственные препараты, учитывая общие (как правило, неспецифические) звенья, (моменты, стадии) патогенеза различных заболеваний (напр., антиоксиданты, антигипоксанты, противовоспалительные средства и др.) [7];

во-вторых, обосновывать и создавать новые сочетания лекарственных средств (ЛС+ ЛС+ ЛС+ ...) разных фармакотерапевтических групп (не путать с при этом с полифармацией или полипрагмазией);

в-третьих, предлагать рациональные сочетания двух, трех и более лекарственных препаратов = путь (!?!) и возможности (!?!) создания в одной лекарственной форме комбинированного лекарственного средства.

Рациональные лекарственные комбинации – комбинации, в которых препарат одной группы усиливает необходи-

мый эффект и не увеличивает, а, возможно, даже уменьшает нежелательное действие препарата другой группы. «Время монотерапии закончилось, по крайней мере для пациентов группы высокого риска. В XXI столетии комбинации соревнуются между собой» (G. I. Vakris из статьи Г. В. Дзяк, 2008).

Показать эти интереснейшие взаимоотношения в современных условиях «полиморбидность – полифармация» или «два препарата, один организм – механизмы взаимодействий при коморбидной патологии» нам бы хотелось на примерах собственных исследований – «боль – анальгетики» в условиях экспериментальных эквивалентов «депрессия – антидепрессанты», «эпилепсия – противосудорожные», «паркинсонизм – антипаркинсонические средства».

В условиях «экспериментальных эквивалентов депрессии» (модель Порсолта или вынужденное плавание; резерпиновая модель и тест «Tail suspension») [8–10] НПВС усиливают своё болеутоляющее действие, но проявляют:

- а) продепрессивную активность (мелоксикам, 1 мг/кг);
- б) нейтральны (метамизол, 100 мг/кг; амизон, 150 мг/кг и мелоксикам, 2 г/кг; диклофенак, 10 мг/кг) и
- в) антидепрессивную активность (парацетамол, 300 мг/кг; целекоксиб, 25 и 50 мг/кг; диклофенак, 20 мг/кг) [11].

Нашими исследованиями установлено, что в условиях моделируемой депрессии использование и антидепрессантов (как средств базовой антипаркинсонической терапии – амитриптилин, эсциталопрам и милнаципран), и анальгетиков (с антидепрессивными свойствами – парацетамол, целекоксиб, диклофенак), именно комбинация амитриптилин + целекоксиб = «амитрикси» проявляет наиболее выраженный антидепрессивный и антиноцицептивный эффекты [12].

При повышенной судорожной готовности мозга или в условиях «экспериментальных эквивалентах эпилепсии»: МЭШ (Я. Буреш, 1991), аудиогенные судороги у крыс (Р. И. Кругликов,

1970; Л. В. Крушинский, 1960), пентилентетразоловые судороги (Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, 1985), тиосемикарбазидные судороги (М. Е. Barton, 2001), фармакорезистентная «эпилепсия» (J. A. Ferrendelli, 1999), «раскачка» гиппокампа у кроликов (Ю. Г. Григорьев, 1984; Г. Н. Крыжановский, 1987) у животных наблюдалось снижение болевой чувствительности [13].

Анальгетики – морадол, промедол, трамадол, индометацин, 5 мг/кг и бруфен, 50 мг/кг в среднем в 1,5 раза усиливают свое антиноцицептивное действие у животных с экспериментальными моделями судорог; метамизол, индометацин, 10 мг/кг, наоборот, ослабляют (в среднем в 2 раза); анальгезирующее действие клонидина остается без изменений.

Исследование влияния анальгетиков на характер судорожной активности позволило разделить их на две группы:

- а) провоцирующие судороги (проконвульсивный эффект) – морадол, промедол, трамадол, индометацин, 5 мг/кг, бруфен, 50 мг/кг, а также – кетопрофен, диклофенак, кеторолак, трамадол);
- б) ограничивающие распространение судорожных разрядов (антиконвульсивный эффект) – метамизол, индометацин, 10 мг/кг, а также в меньшей степени парекоксиб, целекоксиб, парацетамол, лорноксикам, анальбен, бензофуорокаин [14, 15].

Показано, что если состояние повышенной судорожной готовности снижает перцепцию боли, то противоэпилептические препараты в этих условиях, уменьшая пароксизмальную активность, нивелируют антиноцицептивное действие анальгетиков. В свою очередь, обезболивающие средства, оказывая просудорожное влияние, ослабляют эффективность антиконвульсантов.

При комбинированном (последовательном) введении антиконвульсантов и анальгетиков с протисудорожным компонентом действия последние значительно утрачивают свои антиноцицептивные свойства, а следовательно, и свою эффективность [16].

Таким образом, это дает основание для рекомендации ограничения приме-

нения анальгетиков у больных эпилепсией только короткими курсами. При хроническом болевом синдроме в схему анальгезирующей терапии показано введение антиоксидантов, в частности тиотриазолина.

Новый композиционный препарат «Карбатрил» (карбамазепин, 150 мг + тиотриазолин, 100 мг) повышает эффективность болеутоляющей терапии и фармакотерапии эпилепсии [17].

В условиях экспериментальной каталепсии (акинетико-ригидная форма паркинсонизма – модели медикаментозной, то есть галоперидоловой и трифтазиновой каталепсии) и экспериментального тремора (треморная форма паркинсонизма – модель ареколинового тремора) обезболивающий потенциал НПВС и ННА не меняется [18].

Установлено, что между анальгетиками и противопаркинсоническими препаратами наблюдается фармакодинамический антагонизм, который проявляется ослаблением противопаркинсонической активности, сохранением антиноцицептивного потенциала анальгетиков с преимущественно с центральным компонентом болеутоляющего действия (парацетамол, метамизол и кеторалак) и фармакодинамический синергизм, который проявляется усилением противопаркинсонического и болеутоляющего действия леводопы и амантадина при совместном использовании с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб и парекоксиб) [19].

При дофаминергическом дефиците, вызванном 20-дневным введением галоперидола (0,5 мг/кг) (акинетико-ригидная форма паркинсонизма), показана позитивная динамика при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 совместно с леводопой, которые нивелируют токсическое действие последней по показателям свободно-радикального действия в структурах мозга (кора, ствол и мозжечок): введение леводопы способствовало достоверному (в 2 раза) снижению повышенного уровня МДА в коре в условиях моделируемой патологии при добавлении парекоксиба и в 1,2 раза при добавлении целекоксиба [20].

Несмотря на то, что в клинических ситуациях возможен выбор различных болеутоляющих средств, нами выделены наиболее безопасные и эффективные анальгетические средства в зависимости от базовой антипаркинсонической терапии. А наличие у антипаркинсоников антиоксидантных свойств, а также эксперименты с совместным введением известных антиоксидантов, позволили запатентовать комбинацию – лидер «Бромотрил» (бромокриптин + тиотриазолин).

В условиях приема леводопосодержащих препаратов рекомендовано использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб и парекоксиб), на фоне введения бромкриптина достаточно эффективен и безопасен – парацетамол, совместно с амантадином позитивный эффект оказывает мелоксикам. При этом данные композиции проявили усиление противопаркинсонического действия в сравнении с монотерапией антипаркинсониками и сохранение выраженного антиноцицептивного действия на различных моделях болевого раздражения. Композиции мелоксикам и целекоксиб с леводопой также проявили повышение эффективности антипаркинсонической терапии в условиях индуцированного МФТП – паркинсонизма (эквивалент смешанной акинетико – ригидно – треморной формы паркинсонизма) [21, 22].

Показано, что в патогенезе паркинсонизма важную роль играет повышенный уровень продукции гомоцистеина (гипергомоцистеинемия), которая является фактором риска сосудистых заболеваний и деменции, присущие паркинсонизму сосудистого генеза. При этом по данным литературных источников и результатам проведенных исследований установлено, что терапия леводопосодержащими средствами способствует увеличению уровня гомоцистеина, что лежит в основе ряда побочных эффектов длительной антипаркинсонической терапии. Показано, что добавление к леводопе целекоксиба нивелирует проявления гипергомоцистеинемии, зарегистрировано увеличение содержания H_2S в сыворотке крови на 60 %, что почти в 3 раза ниже показателей

группы контроля и увеличение активности цистатион – γ – лиазы (в 1,3 раза) и цистатион – β – синтазы (в 2,1 раза) в тканях мозга в сравнении с показателями группы контроля, которые принимают участие в метаболизме серосодержащих соединений [23, 24].

На основании фармакологических, физиологических, биохимических, патоморфологических исследований доказана эффективность и безопасность совместного применения леводопы с целекоксибом при паркинсонизме, сопровождающимся болевым синдромом миофасциального генеза.

Результаты исследования фармацевтического взаимодействия комбинации – лидера «Ледоксиб» (леводопа/карбидопа + целекоксиб) показали, что биоминеральными леводопы является дофаминовые рецепторы D (1A) и D (2A), карбидопы – ароматическая L –аминокислотная декарбоксилаза, а целекоксиба – простагландин G/H синтаза – 2, и 3 – фосфоинозит зависима протеинкиназа, что позволяет констатировать отсутствие фармакодинамического взаимодействия, так как их действие опосредовано разными рецепторами и доказана возможность совместного использо-

вания. Результаты исследования, в частности, позволили сделать вывод, что леводопосодержащий препарат (леводопа/карбидопа) совместно с целекоксибом также может повышать эффективность терапии болевого синдрома и улучшать фармакотерапию паркинсонического синдрома.

Совершенно невозможно представить решение разрабатываемой нами проблемы без многолетнего творческого сотрудничества с ведущим фармхимиком Украины профессором И. А. Мазуром (Запорожский государственный медицинский университет). Например, найдены, предложены, изучены, запатентованы новые композиции «Теоаспекард» (тиотриазолин+ аспирин (кардио), «Карбатрил» (карбамазепин+ тиотриазолин), «Индотрил» (Индометацин + Тиотриазолин), «Бромотрил» (Бромокриптин + Тиотриазолин) и некоторые другие.

Таким образом, уверены, что фармакология будущего – это поиск и разработка комбинированных лекарственных препаратов и всестороннее исследование их взаимодействий с организмом в условиях полиморбидной патологии.

1. Letro G. H. Pain in Parkinson's disease / G. H. Letro, E. M. A. B. Quagliato, M. A. Viana // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2009. – V. 67, № 3– А. – P. 591–594.
2. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 608 с.
3. Вознесенская Т. Г. Хроническая боль и депрессия / Т. Г. Вознесенская // *Фарматека.* – 2008. – № 6, №10 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.pharmateca.ru/magazines/source/2008/06/
4. Robinson M. J. Depression and pain / M. J. Robinson, S. E. Edwards, S. Iyengar [et al.] // *Front. Biosci.* – 2009. – V. 14. – P. 5031–5051.
5. Древаль О. Патогенетическое обоснование нейропротективной профилактики нейрогенного болевого синдрома / О. Древаль, М. Рябыкин // *Боль.* – 2005. – № 1 (6). – С. 54–57.
6. Опришко В. И. Антиоксидантна модуляція фармакологічної активності анальгетичних та протисудомних засобів / В. И. Опришко // *Дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук.* – Киев, 2010. – 560 с.
7. Биалер М. Взаимодействие лекарственных препаратов при лечении эпилепсии / М. Биалер // *Неврология и психиатрия.* – 2005. – № 9. – С. 59–65.
8. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt, M. Le Pinchon, M. Jalfre // *Nature.* – 1977. – V. 266. – P.730–732.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – М.: 2005. – С. 244–253.
10. Greenshaw A. J. Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action / A. J. Greenshaw, T. V. Nguyen, D. J. Sanger [et al.] // *Neuromethods.* – 1988. – V. 10. – P. 379–427.
11. Pelissolo A. Depression and pain: prevalence and clinical implication / A. Pelissolo // *Presse. Med.* – 2009. – V. 38, № 3. – P. 385–391.
12. Хомяк О. В. Вплив анальгетиків, антидепресантів та їх комбінацій на зміни показників активності структур центральної нервової системи у тварин з модельованою депресією / О. В. Хомяк, В. І. Опришко // *Морфологія.* – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 50–54.

13. Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів: [Методичні рекомендації]; під ред. акад. Головенко М. А., проф. Громов Л. О. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2003. – 46 с.
14. *Опришко В. І.* Експериментальне дослідження впливу неопіоїдних анальгетиків і нестероїдних протизапальних засобів на судомну готовність мозку / В. І. Опришко // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 5 (115). – С. 32–36.
15. *Опришко В. І.* Вплив комбінованого введення габапентину та анальгетиків на больовий синдром при підвищеній судомній готовності мозку / В. І. Опришко // Медичні перспективи. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 17–22.
16. *Опришко В. І.* Фармакологічні аспекти співвідношення ноцицептивної та конвульсантної активності / В. І. Опришко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 5–6 (6–7).
17. Пат. 2361591 Российская Федерация, МПК7 А 61 К 31/55, А 61 К 31/4196, А 61 Р 25/08, А 61 Р 25/24. Противосудорожное лекарственное средство / Опришко В. И., Мамчур В. И., Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Марценюк В. П., Грошевой Т. А., Зленко Е. Т., Куник А. В., Хомяк Е. В., Кравченко К. А.; заявитель и патентообладатель ООО "НПО "Фарматрон" (Украина). – № 2007136727/15; заявл. 03.10.2007; опубл. 20.07.2009, Бюл. № 20.
18. Алгоритм доклінічної оцінки (загальна фармакологія, специфічна активність) антипаркінсонічних засобів. Методичні рекомендації / В. Й. Мамчур, О. В. Макаренко, С. М. Дронов. – Київ, 2009. – 21 с.
19. *Макаренко О. В.* Леводоба: можливі знеболюючі властивості у комбінації з ненаркотичними анальгетиками / В. Й. Мамчур, О. В. Макаренко // Вісник Вінницького національного університету. – 2008. – Т. 12, № 2 – С. 348–351.
20. *Макаренко О. В.* Знеболююча терапія ненаркотичними анальгетиками на фоні леводопотерапії за умов змін нейросинаптичної передачі при експериментальному паркінсонізмі / О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур, С. М. Дронов // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 34–38.
21. *Макаренко О. В.* Вибір знеболюючого засобу при паркінсонізмі за умов леводопотерапії / О. В. Макаренко // Медичні перспективи. – 2009. – № 2, Т. 14. – С. 22–28.
22. *Макаренко О. В.* Оцінка безпечної терапії НПЗП при експериментальному паркінсонізмі на фоні терапії бромкриптином (досвід власних досліджень) / О. В. Макаренко // Запорозький медичний журнал. – 2009. – № 2, Т. 11. – С. 25–28.
23. *Макаренко О. В.* Вплив гідрогенсульфіду та тіолактону гомоцистеїну на феноменологію експериментального паркінсонізму та комбінованої терапії / О. В. Макаренко // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2010. – № 1 (17). – С. 83–86.
24. *Макаренко О. В.* Активність ферментів метаболізму сірковмісних сполук в організмі щурів за умов експериментального еквівалента паркінсонізму на фоні терапії леводопою з целекоксибом / О. В. Макаренко // Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 334–342.