

Лекарственные взаимодействия, встречающиеся при проведении антигипертензивной терапии

Н.А. Цубанова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Актуальным вопросом оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни остается предупреждение нежелательного лекарственного взаимодействия, которое часто возникает вследствие полипрагмазии.

В статье рассмотрены результаты взаимодействия наиболее назначаемых антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы бета-адренорецепторов, селективные бета-адреноблокаторы, блокаторы антагонистов кальция) с лекарственными средствами других групп, пищей, алкоголем, фитопрепаратами.

Ключевые слова: антигипертензивные препараты, лекарственные взаимодействия.

Результаты клинических исследований и наблюдений за последние десятилетия свидетельствуют о прогрессирующем росте проблем, связанных с лекарствами (Drug Related Problems – DRP). Установлено, что риск развития DRP существенно возрастает при увеличении числа одновременно назначаемых препаратов. По данным Государственного экспертного центра МЗ Украины, применение двух лекарственных средств приводит к нежелательным лекарственным взаимодействиям и развитию DRP у 6% пациентов, назначение пяти препаратов повышает частоту DRP до 50%, а при применении десяти и более лекарственных препаратов риск развития опасных лекарственных взаимодействий и тяжелых DRP достигает 100% [7].

По результатам одного из исследований, авторы установили, что в среднем пациент принимает 10,5 лекарственных препаратов ежедневно (назначенные + принимаемые самостоятельно), при этом в 96% случаев врачи не знали точно, что принимают их пациенты [4].

Особенно опасны лекарственные взаимодействия для больных гериатрического профиля, у которых вследствие возрастных особенностей изменен фармакокинетический и фармакодинамический профиль любого лекарственного препарата. Для этой когорты пациентов риск развития полипрагмазии, которая в психологии врача является вынужденной, в 5–7 раз выше, чем у пациентов молодого и среднего возраста, а при одновременном использовании трех и более лекарственных препаратов риск развития DRP увеличивается в 10 и более раз.

Региональный отдел по регистрации побочных реакций на лекарственную терапию ГЭЦ МЗ Украины при

Национальном фармацевтическом университете получил подобные данные о межлекарственном взаимодействии и развитии DRP. За 2013 год в отделе проанализировано 2300 карт-уведомлений о случаях побочного действия лекарств в Харьковской области. Установлено, что в 30% случаев побочные реакции обусловлены межлекарственными взаимодействиями. Чаще всего установленные DRP были связаны с использованием гипотензивных препаратов, диуретиков и антибактериальных лекарственных средств. При этом анализ стандартов оказания медицинской помощи показал, что в среднем при лечении большинства заболеваний пациент получал 5–6 лекарственных препаратов при условии одного диагностированного заболевания [6].

Особого внимания заслуживают антигипертензивные препараты. Необходимо отметить, что в Украине последние десятилетия сохраняется стойкий рост распространенности артериальной гипертензии (на 170% в сравнении с 2000 г.) [5]. Несмотря на это благодаря государственной программе, предусматривающей реализацию «Пилотного проекта щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» (постановление Кабинета Министра Украины от 25.04.2011 г. № 340; приказ МЗ Украины от 23.08.2013 г. № 755), значительно увеличилось количество впервые диагностированных случаев артериальной гипертензии, что свидетельствует об эффективной работе учреждений здравоохранения, в которых предоставляется первичная помощь.

Исходя из приведенного выше, целесообразным является рассмотрение аспектов взаимодействия наиболее назначаемых антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы бета-адренорецепторов, селективные бета-адреноблокаторы, блокаторы антагонистов кальция) с лекарственными средствами других групп, пищей, алкоголем, фитопрепаратами.

Ниже в таблицах приведены объекты взаимодействия и результаты взаимодействия для часто назначаемых антигипертензивных препаратов.

Таким образом, обобщая приведенные выше данные, можно сделать вывод, что оптимизировать фармакотерапию пациентов с артериальной гипертензией и снизить риск развития DRP возможно, только исключив нежелательные межлекарственные взаимодействия.

**ЭНАЛАПРИЛ. Группа С09АА – ингибиторы АПФ (С09 Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему).
Фармакологическое действие: гипотензивное, кардиопротекторное.**

| Объекты взаимодействия | Результаты взаимодействия |
|---|--|
| α - β -адреномиметики (R03CA, R03AA, R03DB, S01EA) | Ослабление эффекта эналаприла [1] |
| Аллопуринол | Угнетение системы кроветворения. Развитие лейкопении (редко) и инфекционных осложнений [3] |
| Алкогольсодержащие препараты и напитки | Возможно усиление эффектов эналаприла [1] |
| Анальгетики опиоидные (N02A) | Возможно усиление гипотензивного эффекта эналаприла [1] |
| Антигипертензионные препараты (C02) | Усиление гипотензивного эффекта эналаприла [1] |
| Ацетилсалициловая кислота | На фоне ацетилсалициловой кислоты снижаются гипонатриемический и гипотензивный эффекты (следствие ингибирования синтеза почечных простагландинов с уменьшением почечного кровотока и задержкой натрия и жидкости) [17] |
| Буметанид | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [9, 17] |
| Верапамил | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [9, 17] |
| Гидрохлортиазид | Значительное усиление (взаимно) гипотензивного эффекта [9, 17] |
| Глибенкламид + Метформин | Эналаприл усиливает гипогликемическое действие комбинации глибенкламид + метформин и повышает вероятность развития гипогликемических реакций за счет улучшения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине [17] |
| Гликозиды наперстянки (C01A) | Особенно опасное взаимодействие. Необходим контроль уровня калия в крови [1] |
| Диуретики (C03) | Усиление гипотензивного эффекта эналаприла. Необходима коррекция дозы [1] |
| Диуретики калийсберегающие (C03D, C03E) | Возможно развитие гиперкалиемии. В случае применения такой комбинации препаратов необходим частый контроль уровня калия в крови [1] |
| Диклофенак | Снижение гипотензивного эффекта, повышение (взаимно) риска развития почечной недостаточности [9, 17] |
| Ибупрофен | Ибупрофен ослабляет гипотензивный эффект (следствие ингибирования почечных простагландинов с уменьшением почечного кровотока и задержкой натрия и жидкости), повышает (взаимно) риск нарушения почечных функций, особенно у пациентов с гиповолемией [9, 17] |
| Индометацин | Индометацин ослабляет гипотензивный эффект, повышает (взаимно) риск нарушения почечных функций [9, 17] |
| Калия хлорид | Калия хлорид увеличивает риск развития гиперкалиемии; при одновременном использовании рекомендуется контроль концентрации калия в крови [9, 17] |
| Кетопрофен | Кетопрофен снижает гипотензивный эффект, повышает (взаимно) риск развития почечной недостаточности [9, 17] |
| Кеторолак | На фоне кеторолака ослабляется гипотензивный эффект (следствие ингибирования почечных простагландинов с уменьшением почечного кровотока и задержкой натрия и жидкости), повышается риск нарушения почечных функций, особенно у пациентов с гиповолемией [9, 17] |
| Лития препараты (N05AN) | Возможно развитие признаков токсичности препаратов лития, в связи с чем необходим регулярный контроль уровня лития в крови [1] |
| Мелоксикам | На фоне мелоксикама ослабляется гипотензивный эффект (следствие ингибирования почечных простагландинов с уменьшением почечного кровотока и задержкой натрия и жидкости); совместное применение может повышать риск нарушения почечных функций, особенно у пациентов с гиповолемией [9, 17] |
| Метилдопа | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [9, 17] |
| Мефенамовая кислота | Мефенамовая кислота снижает гипотензивный эффект, повышает (взаимно) риск нарушения почечных функций [9, 17] |
| Напроксен | На фоне напроксена ослабляется гипотензивный эффект (следствие ингибирования почечных простагландинов с уменьшением почечного кровотока и задержкой натрия и жидкости). Совместное применение повышает риск нарушения почечных функций, особенно у пациентов с гиповолемией [9, 17] |
| Нимодипин | Возможны нарушения сердечного ритма. Может усиливаться застойная сердечная недостаточность [1] |
| Нитроглицерин | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [9, 17] |
| Органические нитраты (C01DA) | Усиление гипотензивного эффекта эналаприла [1] |
| Пентоксифиллин | Эналаприл усиливает (взаимно) гипотензивный эффект; совместное применение требует контроля АД [17] |
| Пироксикам | На фоне пироксикама ослабляется гипотензивный эффект (следствие ингибирования почечных простагландинов с уменьшением почечного кровотока и задержкой натрия и жидкости); совместное применение может повышать риск нарушения почечных функций, особенно у пациентов с гиповолемией [9, 17] |
| Рифампицин | Рифампицин ускоряет биотрансформацию и может ослаблять эффект [9, 17] |
| Рофекоксиб | Рофекоксиб снижает гипотензивный эффект, повышает (взаимно) риск нарушения почечных функций [9, 17] |
| Спиринолактон | Спиринолактон усиливает (взаимно) гипотензивный эффект и риск развития гиперкалиемии; при совместном назначении необходим мониторинг содержания калия в крови [9, 17] |
| Сулиндак | Сулиндак снижает гипотензивный эффект, повышает (взаимно) риск нарушения почечных функций [9, 17] |
| Теразозин | Эналаприл усиливает (взаимно) гипотензивный эффект, возможно резкое падение АД; при сочетанном назначении необходимо снизить дозы [9, 17] |
| Триамтерен | Триамтерен усиливает (взаимно) гипотензивный эффект и риск развития гиперкалиемии; при совместном использовании необходимо контролировать уровень сывороточного калия [9, 17] |
| Фенилбутазон | Фенилбутазон снижает гипотензивный эффект, повышает (взаимно) риск нарушения почечных функций [9, 17] |
| Фенопрофен | Фенопрофен снижает гипотензивный эффект, повышает (взаимно) риск развития почечной недостаточности [9, 17] |
| Фуросемид | Фуросемид усиливает (взаимно) гипотензивный эффект [9, 17] |
| Целекоксиб | Целекоксиб снижает антигипертензивный эффект, повышает (взаимно) риск нарушения почечных функций [9, 17] |
| Циклоспорин | Повышение (взаимное) риска развития гиперкалиемии; совместное применение требует осторожности и мониторинга плазменного содержания калия [9, 17] |
| Эстрогены (G03C) | Ослабление эффекта эналаприла [1] |
| Этакриновая кислота | Этакриновая кислота усиливает (взаимно) гипотензивный эффект [9, 17] |
| Этодолак | Этодолак ослабляет гипотензивный эффект, повышает (взаимно) риск нарушения почечных функций [9, 17] |

**ЛИЗИНОПРИЛ. Группа C09AA – ингибиторы АПФ (C09 Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему).
Фармакологическое действие: гипотензивное, антиишемическое**

| Объекты взаимодействия | Результаты взаимодействия |
|---|---|
| α - β -адреномиметики (R03CA, R03AA, R03DB, S01EA) | Снижение эффективности лизиноприла [1] |
| Алкогольсодержащие препараты и напитки | Лизиноприл усиливает проявления алкогольной интоксикации. Усиление гипотензивного эффекта лизиноприла [1, 12] |
| Аллопуринол | Угнетение системы кроветворения. Развитие лейкопении (редко) и инфекционных осложнений [3, 12] |
| Амилорид | Возможно развитие гиперкалиемии [1] |
| Антацидные средства (A02A) | Снижение гипотензивного действия лизиноприла [12] |
| Антигипертензивные препараты (C02) | Усиление гипотензивного действия лизиноприла [1] |
| Антидиабетические препараты (A10) | Увеличение сахароснижающего действия антидиабетических препаратов. Необходим контроль содержания глюкозы в крови в начале сочетанного применения этих препаратов, а также при отмене лизиноприла [1] |
| Блокаторы α -адренорецепторов (C02CA) | Усиление гипотензивного действия. Целесообразная гипотензивная комбинация, необходим тщательный контроль АД при подборе доз препаратов [1] |
| Блокаторы β -адренорецепторов (C07) | Усиление гипотензивного действия. Целесообразная гипотензивная комбинация, необходим тщательный контроль АД при подборе доз препаратов [1] |
| Гликозиды наперстянки (C01AA) | Избыточные потери калия могут спровоцировать нарушения сердечного ритма [1] |
| Диуретики (C03) | Усиление гипотензивного эффекта. Может потребоваться пересмотр доз обоих препаратов [1, 12, 15] |
| Диуретики калийсберегающие (C03D, C03E) | Повышение риска развития гиперкалиемии, особенно у больных с ХПН. Нежелательная комбинация [1, 12, 15] |
| Лития препараты (N05AN) | Повышение уровня лития в плазме крови. Уменьшается почечная экскреция лития, и вследствие этого увеличивается его токсичность. Нежелательная комбинация [1] |
| Иммунодепрессанты | Возможно уменьшение лейкоцитов в крови, развитие лейкопении [7] |
| Индометацин | Индометацин ослабляет гипотензивный эффект, повышает (взаимно) риск нарушения почечных функций [12, 15] |
| Кортикостероиды | Возможно уменьшение лейкоцитов в крови, развитие лейкопении [12] |
| Нимодипин | Возможны нарушения сердечного ритма. Может усиливаться застойная сердечная недостаточность [1] |
| НПВС (M01A, M01B) | Снижение эффективности лизиноприла [1, 12] |
| Органические нитраты (C01DA) | Усиление гипотензивного действия лизиноприла [1] |
| Препараты, содержащие калий (A12B) | Повышение риска развития гиперкалиемии, особенно у больных с ХПН. Нежелательная комбинация [1] |
| Средства для общей анестезии ингаляционные (N01AA, N01AB) | Возможно значительное снижение артериального давления. Контроль АД, при возможности отмена ингибитора АПФ при предстоящем наркозе [1] |
| Стрептокиназа | С осторожностью лизиноприл следует назначать больным с острым инфарктом миокарда в течение 6–12 ч после введения стрептокиназы (риск развития гипотензии) [12] |
| Холестирамин | Снижение всасывания лизиноприла из ПТ [1] |
| Эстрогены (G03C) | Снижение эффективности лизиноприла за счет задержки жидкости в организме [1, 12] |
| Проведение диализа | При проведении диализа на фоне терапии препаратом лизиноприл существует риск развития анафилактических реакций при условии применения полиакрилонитрильных металлосульфатных высокопротекающих мембран (например "AN69") [12] |

**БИСПРОЛОЛ. Группа C07AB – Селективные β-адреноблокаторы (C07 β-адреноблокаторы).
Фармакологическое действие: гипотензивное, антиангинальное.**

| Объекты взаимодействия | Результаты взаимодействия |
|---|--|
| α-β-адреномиметики (R03CA, R03AA, R03DB, S01EA) | Снижение эффективности бисопролола [1] |
| Алкалоиды спорыньи (C04AE, N02CA) | Обострение нарушений периферического кровообращения [7]. Синергизм вазоконстрикции за счет прямого сосудосуживающего действия на гладкомышечную ткань сосудов алкалоидов спорыньи [3] |
| Амиодарон | Повышение риска развития артериальной гипотензии и сердечной недостаточности, брадикардия нарушение AV-проводимости [2, 3, 11, 14] |
| Анальгетики опиоидные (N02A) | Усиление наркотического эффекта. Опасная заторможенность [1] |
| Антигипертензивные препараты (C02) | Увеличение гипотензивного эффекта бисопролола [1, 11, 14] |
| Антидиабетические препараты пероральные (A10) | Действие пероральных противодиабетических препаратов может изменяться при одновременном применении с бисопрололом, который может маскировать признаки гипогликемии [11, 14] |
| Ацетилсалициловая кислота | Снижение эффективности бисопролола [11, 14] |
| Верапамил | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [1] |
| Гликозиды наперстянки (C01A) | Тахикардия или брадикардия. Усиление аритмии [1] |
| Дифенин | Повышение риска развития артериальной гипотензии и сердечной недостаточности [11, 14] |
| Ингибиторы MAO (N06AF, N06AG, C02KC) | После прекращения приема ингибиторов MAO повышается артериальное давление [1] |
| Инсулин | Возможны нарушения сердечного ритма и застойная сердечная недостаточность [1] Действие инсулина может изменяться при одновременном применении с бисопрололом, который может маскировать признаки гипогликемии [11, 14] |
| Кортикостероиды (S01BA) | Снижение эффективности бисопролола в результате задержки воды и натрия [11, 14] |
| Лидокаин | Повышение риска развития артериальной гипотензии и сердечной недостаточности [11, 14] |
| Никардипин | Увеличение гипотензивного эффекта бисопролола [1] |
| Никотин | Увеличение гипотензивного эффекта бисопролола [1] |
| Нимодипин | Возможны нарушения сердечного ритма. Может усилиться сердечная недостаточность [1] |
| НПВС (M01A, M01B) | Снижение эффективности бисопролола [1] |
| Органические нитраты (C01DA) | Возможно резкое падение артериального давления [1] |
| Производные ксантина (N06BP, R03DA, R03DB) | Снижение эффективности бисопролола [1] |
| Пропафенон | Усиление эффекта бисопролола [1] |
| Резерпин | Усиление гипотензивного эффекта резерпина. Сильная заторможенность и депрессия [1]. Возможно значительное замедление частоты сердечных сокращений [11, 14] |
| Рифампицин | Уменьшение T _{1/2} бисопролола за счет индукции рифампицином CYP 3A4 [3]. Несколько ускоряет метаболизм бисопролола, нет необходимости в коррекции доз [11, 14] |
| Соталол | Повышение риска развития артериальной гипотензии и сердечной недостаточности [11, 14] |
| Тимола малеат | Возможно усиление эффекта бисопролола [1] |
| Тиазидные диуретики | Аддитивное гипотензивное действие вследствие повышения экскреции ионов натрия, калия, хлора и воды. Тенденция к повышению содержания ЛПВП. Усиление гипотензивного действия, ослабление нарушений липидного обмена [3] |
| Циметидин | Снижение клиренса бисопролола, увеличивая его биодоступность [11] |

**МЕТОПРОЛОЛ. Группа С07АВ – селективные β-адреноблокаторы (С07 β-адреноблокаторы).
Фармакологическое действие: гипотензивное, антиангинальное, антиаритмическое.**

| Объекты взаимодействия | Результаты взаимодействия |
|---|--|
| α-β-адреномиметики (R03CA, R03AA, R03DB, S01EA) | Снижение гипотензивного эффекта метопролола [1] |
| Алкогольсодержащие препараты и напитки | Сочетание с алкогольсодержащими препаратами и напитками приводит к взаимному усилению угнетающего влияния на ЦНС [1] |
| Аллергены диагностические (M01) | Особенно опасное взаимодействие. Повышение риска развития тяжелых системных реакций или анафилаксии [1] |
| Амиодарон | На фоне амиодарона (обладает слабой бета-блокирующей активностью) повышается риск чрезмерной брадикардии и гипотензии, возможна АВ-блокада [2, 3, 10, 16] |
| Анальгетики опиоидные (N02A) | Особенно опасное взаимодействие. Усиление наркотического эффекта. Опасная заторможенность [1] |
| Антацидные средства (A02A) | Повышение уровня метопролола в крови [1] |
| Антиаритмические препараты (C01B0) | Существует опасность развития артериальной гипотонии, брадикардии, аритмии. Не рекомендуется внутривенное введение антигипертензивных препаратов [1] |
| Антигипертензивные препараты (C02) | Увеличение (взаимное) гипотензивного эффекта [1] |
| Ацетилсалициловая кислота | На фоне ацетилсалициловой кислоты снижается гипотензивный эффект (следствие подавления синтеза простагландинов в почках, задержки натрия и жидкости) [10, 16] |
| Бетаксолол | Усиление (взаимное) эффектов (сочетанное системное применение противопоказано). На фоне бетаксолола (глазные капли) более выражено снижается внутриглазное давление [10, 16] |
| Бисопролол | Взаимно усиливает эффекты; сочетанное применение противопоказано [10, 16] |
| Верапамил | Взаимодействие, которое может привести к летальному исходу: Усиление эффекта обоих препаратов [1]. Усиление (взаимное) эффекта, увеличивает негативное влияние на ЧСС, AV-проводимость и/или сердечную сократимость; при сочетанном назначении возможны тяжелая брадикардия, AV-блокада вплоть до полной остановки сердца [10, 16] |
| Гидрохлортиазид | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [10, 16] |
| Гликозиды наперстянки (C01A) | Тахикардия или брадикардия. Усиливается аритмия [1] |
| Глипизид | На фоне метопролола усиление эффекта; возможна маскировка ранних симптомов гипогликемии [10] |
| Дигитоксин | Усиление (взаимное) угнетения AV-проводимости; при сочетанном назначении необходима осторожность [10] |
| Дилтиазем | Взаимодействие, которое может привести к летальному исходу: Усиление (взаимное) эффекта, увеличивает негативное влияние на ЧСС, AV-проводимость и/или сердечную сократимость; при сочетанном назначении возможны тяжелая брадикардия, AV-блокада вплоть до полной остановки сердца [10] |
| Дифенгидрамин | На фоне дифенгидрамина (снижает активность изофермента CYP2D6 цитохрома P450) незначительно уменьшается скорость биотрансформации метопролола [10] |
| Ингибиторы MAO (N06AF, N06AG, C02KC) | После прекращения приема ингибиторов MAO повышается артериальное давление [1] |
| Индапамид | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [10] |
| Индометацин | Индометацин снижает гипотензивный эффект (следствие подавления синтеза простагландинов в почках и задержки натрия и жидкости) [10] |
| Инсулин | Повышение риска развития гипогликемии [1, 10, 16] |
| Каптоприл | Метопролол усиливает (взаимно) гипотензивный эффект [10] |
| Клонидин | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта. При совместном назначении возможно нарушение регуляции артериального давления, нарастание брадикардии и AV-блокада [10] |
| Клопидогрел | Не ослабляет (взаимно) эффекты; допустимо сочетанное применение [10] |
| Кокаиин | Ослабление антигипертензивного эффекта метопролола [1, 10] |
| Лидокаин | Снижение клиренса лидокаина [1, 10, 16] |
| Метилдопа | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта. На фоне метилдопы усугубляется брадикардия и увеличивается вероятность AV-блокады [10] |
| Миорелаксанты с периферическим механизмом действия (M03A) | Усиление и пролонгирование действия миорелаксантов с периферическим механизмом действия [1] |
| Моксонидин | Метопролол усиливает (взаимно) гипотензию, брадикардию, выраженность отрицательного ино- и дромоторного действия [10] |
| Молсидомин | Метопролол усиливает (взаимно) антигипертензивный эффект [10] |
| Напроксен | На фоне напроксена снижается гипотензивный эффект (следствие подавления синтеза простагландинов в почках с задержкой натрия и жидкости) [10] |
| Никардипин | Возможны нарушения сердечного ритма и застойная сердечная недостаточность [1] |
| Никотин | Увеличение гипотензивного эффекта метопролола [1] |
| Нимодипин | Возможны нарушения сердечного ритма. Может усилиться сердечная недостаточность [1, 10] |
| Нитроглицерин | Нитроглицерин усиливает гипотензивный эффект [10] |
| Нифедипин | Взаимодействие, которое может привести к летальному исходу: Развитие гипотонии [1] Усиливает (взаимно) гипотензивный эффект и повышает риск негативного влияния на ЧСС, AV-проводимость и/или сердечную сократимость; возможны чрезмерная брадикардия, AV-блокада, вплоть до полной остановки сердца. Сочетанное применение не рекомендуется [10] |
| НПВС (M01A, M01B) | Снижение эффективности метопролола [1] |
| Органические нитраты (C01DA) | Возможно резкое падения артериального давления [1] |
| Пантопрозол | Пантопрозол совместим с метопрололом (метаболизируется при участии ферментной системы цитохрома P450) [10] |
| Пароксетин | Пароксетин ингибирует CYP2D6, замедляет биотрансформацию, повышает концентрацию в плазме (усиливает гипотензивный эффект, но снижает кардиоселективность) [10] |
| Пентоксифиллин | Метопролол усиливает (взаимно) гипотензивный эффект; при сочетанном назначении следует контролировать артериальное давление [10] |
| Пероральные гипогликемические препараты (A10B) | Повышается риск развития гипогликемии, в связи с чем может потребоваться снижение дозы пероральных гипогликемических препаратов [1] |
| Пилокарпин | В виде глазных капель усиливает (взаимно) снижение внутриглазного давления. На фоне системного действия пилокарпина увеличивается вероятность нарушения проводимости [10] |
| Препараты для общей анестезии (N01A) | Повышение риска развития артериальной гипотонии, брадикардии, аритмии [1] |
| Пропафенон | На фоне пропафенона (субстрат CYP2D6) блокируется биотрансформация, увеличивается концентрация, удлиняется T _{1/2} ; снижается кардиоселективность [10] |
| Ранитидин | Ранитидин подавляет активность системы цитохрома P450, замедляет биотрансформацию, повышает уровень метопролола в крови [1, 10] |
| Резерпин | Увеличение гипотензивного эффекта резерпина. Сильная заторможенность и депрессия [1] |
| Рисперидон | Усиление (взаимное) антигипертензивного эффекта [10] |

КАРДИОЛОГИЯ

| | |
|---|---|
| Рифампицин | Снижение эффективности обоих препаратов. Рифампицин ускоряет биотрансформацию и понижает уровень в крови метопролола [1,10] |
| Салметерол | Метопролол ослабляет эффект; может вызывать бронхоспазм у больных астмой [10] |
| Теофиллин | Снижается уровень метопролола в крови [1] |
| Теразозин | Метопролол усиливает (взаимно) гипотензивный эффект; при совместном использовании может потребоваться редуция доз [10] |
| Тербинафин | На фоне тербинафина – ингибирует (показано in vitro) CYP2D6 – может замедляться биотрансформация и повышаться концентрация в крови [10] |
| Тимола малеат | Возможно усиление эффекта метопролола [1] |
| Тиазидные диуретики | Аддитивное гипотензивное действие вследствие повышения экскреции ионов натрия, калия, хлора и воды. Тенденция к повышению содержания ЛПВП. Усиление гипотензивного действия, ослабление нарушений липидного обмена [3] |
| Фенилэфрин | Метопролол практически не изменяет эффект; допустимо сочетанное применение [10] |
| Фенотиазина производные (N05AA, N05AB, N05AC) | Повышение уровня метопролола в крови [1] |
| Флуоксетин | Флуоксетин ингибирует CYP2D6, замедляет биотрансформацию, может повышать концентрацию в плазме, что усиливает гипотензивный эффект, но уменьшает кардиоселективность [1] |
| Циметидин | Циметидин подавляет активность системы цитохрома P450 (CYP 2D6), замедляет биотрансформацию, повышает уровень метопролола в крови [1, 3, 10] |
| Хинидин | Хинидин ингибирует CYP2D6 и может, замедляя биотрансформацию, увеличивать концентрацию метопролола в крови (уменьшает кардиоселективность [1]) |
| Эстрогены (G03C) | Снижение эффективности метопролола за счет задержки жидкости в организме [1] |

Таблица 5

НЕБИВОЛОЛ. Группа C07AB – селективные β-адреноблокаторы (C07 β-адреноблокаторы). Фармакологическое действие: гипотензивное.

| Объекты взаимодействия | Результаты взаимодействия |
|---|--|
| Амиодарон | Удлинение времени проведения возбуждения по предсердиям [1, 19] |
| Амитриптилин | Может усиливать гипотензивное действие небиволола [19] |
| Антагонисты кальция (C08) | Усиление отрицательного действия на сократимость миокарда и AV-проводимость [1, 19] |
| Антиаритмические препараты (C01B) | Удлинение времени проведения возбуждения по предсердиям [1, 19] |
| Антидиабетические препараты (A10) | При совместном применении небиволола с гипогликемическими средствами для приема внутрь могут маскироваться симптомы гипогликемии, развиваться тахикардия [19] |
| Верапамил | Усиление (взаимное) эффекта, повышение негативного влияния на ЧСС, AV-проводимость и/или сердечную сократимость. Противопоказано внутривенного введения верапамила на фоне приема небиволола [19] |
| Гликозиды наперстянки (C01A) | При одновременном применении небиволола с сердечными гликозидами не выявлено усиления влияния на замедление AV-проводимости [19] |
| Дигоксин | При одновременном применении с дигоксином небиволол не оказывает влияния на фармакокинетические параметры дигоксина [19] |
| Инсулин | Повышение риска развития гипогликемии, могут маскироваться симптомы гипергликемии [16] |
| Никардипин | При одновременном применении небиволола с никардипином концентрации активных веществ в плазме крови несколько увеличиваются, однако это не имеет клинического значения [16] |
| Нитроглицерин | Может развиваться выраженная артериальная гипотензия [19] |
| Празозин | Может развиваться выраженная артериальная гипотензия [19] |
| Препараты для общей анестезии (N01A) | Повышение риска развития артериальной гипотонии [1] |
| Простые препараты барбитуратов (N05CA) | Усиление гипотензивного эффекта небиволола [19] |
| Ранитидин | Одновременное применение небиволола и ранитидина не оказывает влияния на фармакокинетические параметры небиволола [19] |
| Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина (N06AB) | При одновременном применении небиволола с препаратами, ингибирующими обратный захват серотонина, или другими средствами, биотрансформирующимися с участием изофермента CYP2D6, повышается концентрация небиволола в плазме крови, метаболизм небиволола замедляется, что может привести к риску возникновения брадикардии [19] |
| Циметидин | При одновременном применении небиволола с циметидином концентрация небиволола в плазме крови увеличивается на 23% [16] |

**АМЛОДИПИН. Группа C08CA – производные дигидропиридина (C08 Антагонисты кальция).
Фармакологическое действие: гипотензивное, антиангинальное, антиаритмическое.**

| Объекты взаимодействия | Результаты взаимодействия |
|------------------------------------|---|
| Акарбоза | На фоне амлодипина (провоцирует гипергликемию) ослабляется эффект; при совместном применении необходим контроль концентрации глюкозы в крови [10] |
| Амиодарон | Усиление (взаимное) кардиодепрессивного эффекта; при сочетанном применении повышается риск развития глубокой брадикардии, угнетения синусового ритма и AV-блокады [10] |
| Ампренавир | На фоне ампренавира (блокирует биотрансформацию) увеличивается плазменная концентрация амлодипина [10] |
| Биопролол + Гидрохлортиазид | Возможно усиление гипотензивного действия при одновременном применении комбинации бисопролол+гидрохлортиазид и амлодипина [10] |
| Блокаторы β-адренорецепторов (C07) | Рациональная антиангинальная и гипотензивная комбинация; необходим контроль АД. Суммация и потенцирование антиангинальных и гипотензивных эффектов, устранение рефлекторной тахикардии, вызываемой амлодипином [1] |
| Верапамил | Усиление (взаимное) эффектов; сочетанное применение нерационально [10] |
| Гидрохлортиазид | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [10] |
| Глипизид | На фоне амлодипина (провоцирует гипергликемию) ослабляется эффект; при совместном применении необходим контроль концентрации глюкозы в крови [10] |
| Дигоксин | Усиление (взаимное) ухудшения AV-проводимости [10] |
| Доксорубин | На фоне амлодипина может повышаться риск проявлений кардиотоксичности; при сочетанном применении необходим мониторинг функций сердца [10] |
| Изокорбида монокитрат | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта; при сочетанном назначении увеличивается риск развития ортостатической гипотензии [10] |
| Индапамид | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [10] |
| Индометацин | Индометацин, подавляя синтез простагландинов в почках и натрийурез, может снижать гипотензивный эффект [1, 10] |
| Итраконазол | На фоне итраконазола (блокирует биотрансформацию) усиливаются эффекты, в т.ч. побочные (отеки, ослабление сердечных сокращений и др.) [10] |
| Метилдопа | Усиление (взаимное) гипотензивного эффекта [10] |
| Метформин | Амлодипин провоцирует гипергликемию, ослабляет эффект метформина; при совместном назначении необходим постоянный контроль концентрации глюкозы в крови [1, 10] |
| Нимодипин | Усиление (взаимное) эффектов; возможно чрезмерное снижение артериального давления, уменьшение силы сердечных сокращений и развитие декомпенсации сердечной деятельности; сочетанное применение не рекомендуется [1, 10] |
| Нитроглицерин | Усиление (взаимное) антигипертензивного эффекта и повышение вероятности развития ортостатической гипотензии [1, 10] |
| Органические нитраты (C01DA) | Суммация антиангинальных эффектов. Терапевтическая ценность комбинации значительно снижается из-за усиления рефлекторной тахикардии и возможности развития артериальной гипотензии. Нерациональная комбинация (за исключением случаев исходной брадикардии) [1] |
| Пентоксифиллин | Амлодипин усиливает (взаимно) гипотензивный эффект; при сочетанном назначении следует контролировать артериальное давление [10] |
| Репаглинид | Амлодипин ослабляет гипогликемический эффект; при совместном назначении необходим контроль концентрации глюкозы в крови [10] |
| Рисперидон | Усиление (взаимное) антигипертензивного эффекта [10] |
| Соталол | Усиление (взаимное) эффектов; возможно углубление гипотензии, ухудшение AV-проводимости и сократимости желудочков [10] |
| Теразозин | Амлодипин усиливает (взаимно) гипотензивный эффект; при сочетанном назначении возможно значительное снижение артериального давления, требующее редукции доз [10] |
| Тимолол | Усиление (взаимное) эффектов; возможны ухудшение AV-проводимости, снижение сократимости желудочков, чрезмерная гипотензия [10] |
| Флуконазол | Усиление (взаимное) кардиодепрессивного эффекта; при сочетанном применении повышается риск развития глубокой брадикардии, угнетения синусового ритма и AV-блокады [1] |
| Хинидин | Усиление (взаимное) кардиодепрессивного эффекта; при сочетанном применении повышается риск развития глубокой брадикардии, угнетения синусового ритма и AV-блокады [10] |
| Эпирубицин | Амлодипин повышает риск проявлений кардиотоксичности; при сочетанном применении необходим мониторинг функций сердца [1, 10] |

**НИФЕДИПИН. Группа C08CA – производные дигидропиридина (C08 Антагонисты кальция).
Фармакологическое действие гипотензивное, антиангинальное.**

| Объекты взаимодействия | Результаты взаимодействия |
|---|---|
| Алкогольсодержащие препараты и напитки | Усиление гипотензивного действия нифедипина [1] |
| Антигипертензивные препараты (C02) | Усиление (взаимное) гипотензивного действия [1, 13, 18] |
| Блокаторы β -адренорецепторов (C07) | Рациональная антиангинальная и гипотензивная комбинация; необходим контроль артериального давления. Суммация и потенцирование антиангинальных и гипотензивных эффектов, устранение рефлекторной тахикардии, вызываемой нифедипином. При необходимости такой комбинации требуется особенно тщательный контроль за состоянием пациента [1, 8, 18] |
| Дигоксин | Увеличение концентрации дигоксина в крови вследствие снижения его секреции в канальцах почек на 20% [2, 3]. Повышение концентрации дигоксина в плазме крови [1] |
| Диуретики (C03) | Усиление гипотензивного действия нифедипина. При необходимости такой комбинации требуется особенно тщательный контроль за состоянием пациента [1, 8] |
| Кетоконазол | Может привести к повышению концентрации нифедипина в плазме крови [4] |
| Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов (N06AA) | Усиление эффектов нифедипина [1, 18] |
| Нортриптилин | Продолжительное применение нифедипина с антидепрессантом нортриптилином приводит к незначительному повышению концентрации нифедипина в плазме крови; концентрация нортриптилина остается неизменной [1, 8] |
| Органические нитраты (C01DA) | Усиление антиангинального и гипотензивного действия нифедипина. Терапевтическая ценность комбинации значительно снижается из-за усиления рефлекторной тахикардии и возможности развития артериальной гипотензии. Нерациональная комбинация (за исключением случаев исходной брадикардии) [1] |
| Препараты, содержащие кальций (A12A) | Уменьшение эффектов нифедипина [1] |
| Ранитидин | Усиление эффектов и повышение концентрации нифедипина в плазме крови [1] |
| Ритонавир | Ингибитор системы P450 3A4 может привести к повышению концентрации нифедипина в плазме крови. Следует контролировать уровень артериального давления и при необходимости снижать дозу нифедипина [8] |
| Рифампицин | Рифампицин индуцирует активность ферментов печени, ускоряя метаболизм нифедипина, что может привести к снижению его эффективности [1, 8, 18] |
| Теofilлин | Повышение концентрации теофиллина в плазме крови [1] |
| Фенитоин | Повышение концентрации фенитоина в плазме крови вследствие вытеснения его из связи с белками плазмы крови. Возможное уменьшение концентрации нифедипина в крови за счет индукции его метаболизма CYP 3A5 в кишечнике. Коррекция дозы фенитоина [1-3] |
| Флуоксетин | Длительное применение нифедипина с флуоксетином может привести к повышению концентрации нифедипина в плазме крови почти на 50%. Концентрация флуоксетина значительно уменьшается, при этом содержание активного метаболита норфлуоксетина не изменяется [8, 13, 18] |
| Циметидин | Усиление эффектов и повышение концентрации нифедипина в плазме крови [1] |

Лікарські взаємодії, що зустрічаються під час проведення антигіпертензивної терапії
Н.А. Цубанова

Актуальним питанням оптимізації фармакотерапії гіпертонічної хвороби є попередження негативної лікарської взаємодії, яка досить часто виникає внаслідок поліпрагмазії.

У статті наведено фармакологічні аспекти взаємодії препаратів з антигіпертензивною активністю, що призначають найчастіше (інгібітори АПФ, блокатори бета-адренорецепторів, селективні бета-адреноблокатори, блокатори антагоністів кальцію), із лікарськими засобами інших груп, їжею, алкоголем, фітозасобами.

Ключові слова: антигіпертензивні препарати, лікарська взаємодія.

The drug interactions that occur during therapy hypertensive disease
N.A. Tsubanova

An important issue for the optimization of pharmacotherapy of hypertension is the aspect of prevention of unwanted drug interactions, which often results from polypharmacy.

The article describes the results of the interaction of the most prescribed drugs for the treatment of hypertension (angiotensin converting enzyme (ACE), beta-adrenergic blockers, selective beta-blockers, calcium antagonists blockers) with other groups of medicines, food, alcohol, herbal preparations.

Key words: drugs for the treatment of hypertension, drug interactions.

Сведения об авторе

Цубанова Наталия Анатольевна – кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, 61001, г. Харьков, Площадь Восстания, 17; тел.: (050) 538-14-45. E-mail. tsubanova@ Rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деремедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др. // Под ред. проф. И.М. Перцева. – Х.: Мегалополс, 2001. – 784 с.
2. Клинико-фармакологические аспекты взаимодействия лекарственных средств. Учебно-методическое пособие / Под ред. академика РАМН, проф. В.Г. Кукеса. – М.: Русский врач, 2007. – 176 с.
3. Клиническая фармакология / Под ред. академика РАМН, проф. В.Г. Кукеса. 3-изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
4. Лекарственное взаимодействие: существуют ли «идеальные» ЛС для использования в условиях полипрагмазии? / А.М. Батулина, А.А. Зыкова, О.Д. Остроумова // Русский медицинский журнал. Клиническая фармакология. – 2003. – Т. 11, № 21. – С. 1152–1157.
5. Лікування артеріальної гіпертензії та нагляд за безпекою й ефективністю антигіпертензивних препаратів // Еженедельник «Аптека». – 2014. – № 937 (16). – С. 8.
6. Межлекарственные взаимодействия как фактор риска врачебных ошибок / Л.В. Деремедведь, В.М. Хижняк, М.В. Зивзав // Клиническая фармация: 20 лет в Украине: материалы Национального конгресса, Харьков, 21–22 марта. 2013 г. / МЗ Украины, МОН Украины, НАН Украины и др. – Х., 2013. – С. 325–326.
7. <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/8.ttp://compendium.com.ua/info/168251/borscagovskij-khkfz/nimodipin>
9. <http://enalapril.ru/vzaimodejstvie.html>
10. <http://farmugroza.ru>
11. <http://health.sumy.ua/20919-bisoprolol-ratiofarm-bisoprolol.html>
12. <http://health.sumy.ua/21668-lizino-pril-ratiofarm-lizino.html>
13. <http://health.sumy.ua/21847-nimodipin.html>
14. http://vapteke.com.ua/drugs/bisoprolol_dorove.php
15. <http://www.eurolab.ua/medicine/drugs/1458/#drugInteractions>
16. <http://www.piluli.com.ua/notes.php?le k=25800>
17. http://www.rlsnet.ru/interactions_index_id_1154.htm
18. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1024.htm#vzaimodejstvie
19. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2591.htm

Статья поступила в редакцию 26.11.2014