

2.4. Коморбидные заболевания как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний

Наличие у пациента некоторых сопутствующих заболеваний, которые могут в значительной степени изменять фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, является одним из наиболее важных факторов риска развития НР и ЛИЗ (см. гл. 2. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний). Прежде всего это заболевания почек и печени с нарушением их функций, СН, особенно тяжелая СН (III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, *англ.* New York Heart Association, NYHA), ожирение.

Снижение функции почек может приводить к изменению фармакодинамики и фармакокинетики многих ЛС и представляет собой актуальную проблему своевременного здравоохранения. У подавляющего большинства пациентов со снижением функции почек риски развития НР и ЛИЗ позволяет снизить индивидуальный подбор дозы ЛС с учетом СКФ и КК.

Заболевания печени с нарушением ее функции также обуславливает изменения фармакодинамики, особенно метаболизма, и фармакокинетики многих ЛС, что повышает риски развития НР и ЛИЗ. В этой связи для повышения безопасности фармакотерапии пациенты с нарушением функции печени нуждаются в коррекции дозы ряда препаратов.

У пациентов с СН могут изменяться фармакокинетические параметры многих ЛС, в том числе применяемых для лечения ХСН, что потенциально может приводить к повышению риска развития ЛИЗ и НР, а также к снижению эффективности фармакотерапии. Данные особенности необходимо учитывать при подборе дозы и режима назначения ЛС. Своевременное и комплексное лечение СН в соответствии с современными клиническими рекомендациями позволит модифицировать данный фактор риска ЛИЗ и, следовательно, повысить безопасность фармакотерапии.

Представленные в настоящем разделе результаты научных исследований свидетельствуют о возможном изменении фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у пациентов с ожирением. Однако научных данных немного, и они часто противоречивы. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния ожирения на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС.

2.4.1. Хроническая болезнь почек со снижением функции почек

ХБП — это повреждение почек (наличие ≥ 1 маркера повреждения почек, например, альбуминурия/протеинурия, гематурия, цилиндрурия,

2.4.2. Заболевания печени с нарушением функции печени

Нарушение функции печени — частое явление в клинической практике. Оно может протекать как бессимптомно длительно, так и в форме острой печеночной недостаточности и фульминантного гепатита. Нарушение функции печени — полиэтиологичный синдром. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в США в период с 1998 по 2008 гг., основными причинами нарушения функции печени были передозировка парацетамола (46%), идиопатическое нарушение функции печени (14%), ЛС, кроме парацетамола (11%), вирусный гепатит В (7%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени (кроме вирусных гепатитов) (7%), аутоиммунный гепатит (5%), ишемический гепатит (*син.*: гипоксический гепатит, инфаркт печени) (4%), вирусный гепатит А (3%) и болезнь Вильсона (2%) [1]. Во французском эпидемиологическом исследовании Р. Ichai и соавт. [2] продемонстрировали, что в период с 1986 по 2006 гг. наиболее частыми причинами нарушения функции печени были: вирусный гепатит В (29%), ЛС (кроме парацетамола) (21%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени (кроме вирусных гепатитов А и В) (21%), идиопатическое нарушение функции печени (18%), парацетамол (7%) и вирусный гепатит А (5%) [2]. В третьем аналогичном по дизайну исследовании, проведенном В. Brandsaeter и соавт. [3] на территории Скандинавских стран, ведущими причинами нарушения функции печени были: идиопатическое поражение (43%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени (кроме вирусных гепатитов А и В) (21%), прием парацетамола (17%), ЛС (кроме парацетамола) (10%), вирусный гепатит В (8%), вирусный гепатит А (2%) [3]. Таким образом, представленные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что инфекционные и неинфекционные заболевания, а также ЛС являются одними из ведущих причин нарушения функции печени. Ввиду высокой смертности (до 85%) пациентов с нарушением функции печени им необходимо назначение комплексной медикаментозной терапии согласно позициям современных клинических рекомендаций для лечения как самого заболевания/поражения печени, так и в случае необходимости и других заболеваний, которые стали причиной развития вторичного поражения печени [4].

Для подбора рациональной лекарственной терапии у пациентов с патологией печени требуется оценить ее функцию. Наиболее часто для этих целей в настоящее время используется шкала Чайлд-Пью (табл. 2.22) [5, 6]. Однако, данная шкала имеет целый ряд ограничений (например, не позволяет оценить способность печени метаболизировать и экскретировать отдельно взятые ЛС или их комбинации), вследствие чего необходимы дальнейшие исследования для разработки более спец-

2.4.3. Сердечная недостаточность

СН — это прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание, от которого страдают 1–2% населения развитых стран, ее наличие ассоциировано с высокой заболеваемостью и смертностью [6], кроме того, особенно у пожилых пациентов, СН часто сочетается с другими сопутствующими заболеваниями, которые, в свою очередь, также могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, в том числе используемых для лечения СН, — прежде всего с заболеваниями почек и печени с нарушением их функции [7–11].

Основными классами ЛС, применяемых для лечения СН, являются иАПФ, БРА (у пациентов с непереносимостью иАПФ), β -блокаторы, АМКР и диуретики [5].

Потенциальные изменения фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с различными типами сердечной недостаточности

На основании изменения ФВ ЛЖ СН классифицируется на СН со сниженной, промежуточной и сохранной ФВ [5]. Также применяется функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association Functional Classification, NYHA), в соответствии с которой ХСН подразделяется на четыре ФК в зависимости от степени снижения физической активности пациента [5].

Большинство исследований влияния СН на изменения фармакокинетики ЛС проведено среди пациентов с ФВ ЛЖ от 40 до 45%, при этом почти во всех исследованиях были исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на фармакокинетику ЛС (например, серьезные заболевания печени и/или почек), однако в реальной клинической практике у большого числа пациентов с СН эти состояния присутствуют, поэтому у полиморбидных пациентов полученные в исследованиях результаты могут оказаться неприменимыми [12–17]. Также изменению фармакокинетики ЛС у пациентов с СН способствует активное применение диуретиков для лечения застойных явлений и отечного синдрома (особенно у пациентов с тяжелой СН), что уменьшает объем распределения других ЛС и нивелирует ассоциированные потенциальные изменения фармакокинетики [12–18]. Таким образом, для уточнения степени выраженности изменений фармакокинетики ЛС у пациентов с СН требуется проведение дополнительных исследований.

В подавляющем большинстве выявленных в процессе подготовки обзора литературных источников и баз данных, касающихся изучения изменений фармакокинетических параметров у пациентов с ХСН, за основу брали классификацию СН по NYHA, а не ФВ ЛЖ. Это обусловлено тем, что изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ХСН

2.4.4. Ожирение

С 1980-х гг. глобальная распространенность ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) приобрела характер эпидемии, и к 2015 г. в мире ожирением страдали более 100 миллионов детей и более 600 миллионов взрослых [1, 2]. В США 35–40% взрослого населения имеет ожирение [3], в Великобритании — 51%, в Германии — 50%, в Китае ~15%, в Японии ~16% [4–6]. В Российской Федерации по разным оценкам 20,5–54% взрослого населения имеют индекс ИМТ > 25 кг/м² [7]. По данным многоцентрового исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) [8], распространенность ожирения в Российской Федерации составляет 29,7%.

Известно, что ожирение влияет на физиологические процессы, такие как проницаемость стенки кишечника, скорость опорожнения желудка, сердечный выброс, функция печени и почек, что, в свою очередь, может обуславливать изменения фармакокинетики ЛС [9–12]. Так, при ожирении увеличивается скорость опорожнения желудка и проницаемость стенок кишечника, чтобы обеспечить питательными веществами и кислородом избыточную жировую ткань [13–15]. Также у пациентов с ожирением увеличивается объем циркулирующей крови, капиллярный кровоток и сердечный выброс, что должно способствовать увеличению кровотока в печени и усилению метаболизма ЛС с высокой печеночной экстракцией [16–18]. Однако из-за частого наличия сопутствующей НАЖБП, приводящей к стеатозу или стеатогепатиту (НАСГ), кровоток в печени у лиц с ожирением со временем может снижаться, особенно у пациентов с тяжелыми формами ожирения [19, 20]. У пациентов с ожирением концентрации белка и сывороточного альбумина, по-видимому, не изменяются, в то время как α -1-кислый гликопротеин, по-видимому, повышен [21, 22]. Данные о влиянии ожирения на функцию почек неоднозначны. Так, по мнению J. Ribstein и соавт. [23], у пациентов с ожирением СКФ увеличивается [23]. По другим данным [24, 25], наоборот, ожирение имеет тесную взаимосвязь с развитием и прогрессированием ХБП [24, 25]. В настоящее время принято считать, что у пациентов с ожирением почечный клиренс первоначально увеличивается за счет компенсаторной гиперфльтрации и гиперперфузии, а в конечном итоге он снижается в результате постоянно повышенного внутригломерулярного давления [23–26].

На сегодняшний день изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ожирением изучены недостаточно, в том числе и потому, что эта группа пациентов часто недостаточно представлена в клинических исследованиях [27, 28].