

**Межлекарственное взаимодействие  
персонализированный выбор  
лекарственных средств**



**«Homo sapiens  
отличается от других  
млекопитающих  
страстью к  
лекарствам»**

**Уильям Ослер**



# Комбинированное назначение ЛС- предпосылки

**Наличие  
нескольких  
заболеваний**

**Даже при  
применении ЛС  
по «стандартам»**

**Самолечение**

**Недостаточная  
эффективность  
и безопасность  
фармакотерапии  
при монотерапии**

# Комбинации лекарственных средств

**ИНДИФФЕРЕНТНЫЕ  
КОМБИНАЦИИ**

**РАЦИОНАЛЬНЫЕ  
КОМБИНАЦИИ**



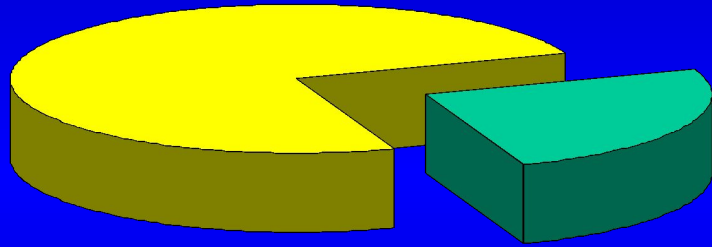
В. Маковский «На приеме у врача»

**НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ  
КОМБИНАЦИИ**

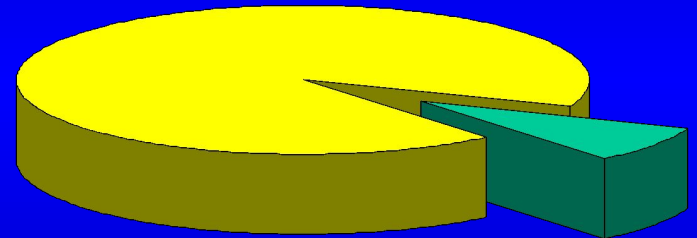
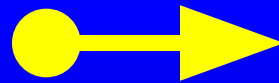
**ПОТЕНЦИАЛЬНО  
ОПАСНЫЕ  
КОМБИНАЦИИ**

# Потенциально опасные комбинации лекарственных средств в США

•25% назначаемых комбинаций- потенциально опасные



•При назначении потенциально-опасных комбинаций в 8% развиваются НЛР



Durance et al. 2005

В 1/3 случаев смертельных НЛР, пациентам назначались потенциально опасные комбинации ЛС

Brater et al. 2001

# Клиническое значение межлекарственного взаимодействия

- НПР, связанные с межлекарственными взаимодействиями, послужили причиной госпитализации в 16,6% всех поступлений в стационар [Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011 May;71(5):684-700]
- У пациентов, принимающих более 6 ЛС межлекарственные взаимодействия являлись причиной 59,1 % от всех выявленных НПР [Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004 Jul 3;329(7456):15-9]

# Количество ЛС и развитие НПР

• При применении 1-5  
препаратов НПР  
возникают в 4% случаев



• При 6 и более  
препаратов НПР  
возникают в 25%  
случаев



# Виды взаимодействия ЛС по механизмы

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ

- Физико-химические реакции

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ

- Изменение концентрации ЛС

## ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ

- Изменение механизма действия ЛС на уровне молекул-мишеней

**Проблемы с безопасностью, связанные с  
изменением активности ферментов  
биотрансформации стали причиной снятия с  
регистрации**

**Фенфлурамин 1973-1997**

**Дексфенфлурамин 1996-1997**

**Мибефрадил 1997-1998**

**Бромфенак 1997-1998**

**Терфенадин 1985-1998**

**Астемизол 1988-1999**

**Грепафлоксацин 1997-1999**

**Алосетрон 2000-2000**

**Цизаприд 1993-2000**

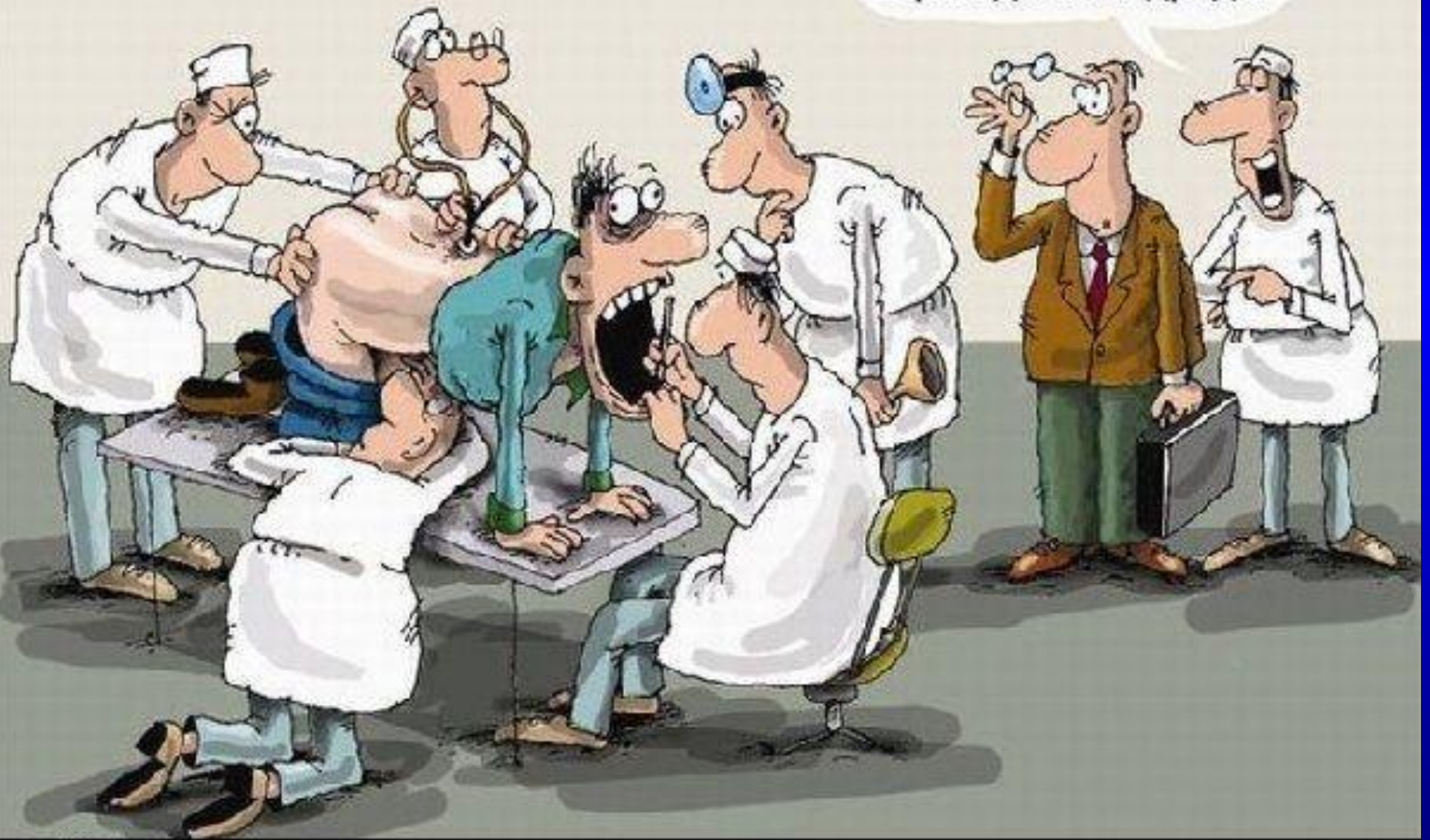
**Троглитазон 1997-2000**

**Церивастатин 1997-2001**

**Репакурония бромид 1997-2001**

Взаимодействие  
лекарственных средств-  
междисциплинарная клинико-  
фармакологическая проблема и  
решать ее нужно сообща...

- Наше "ноу-хау" -  
бригадный подряд!..

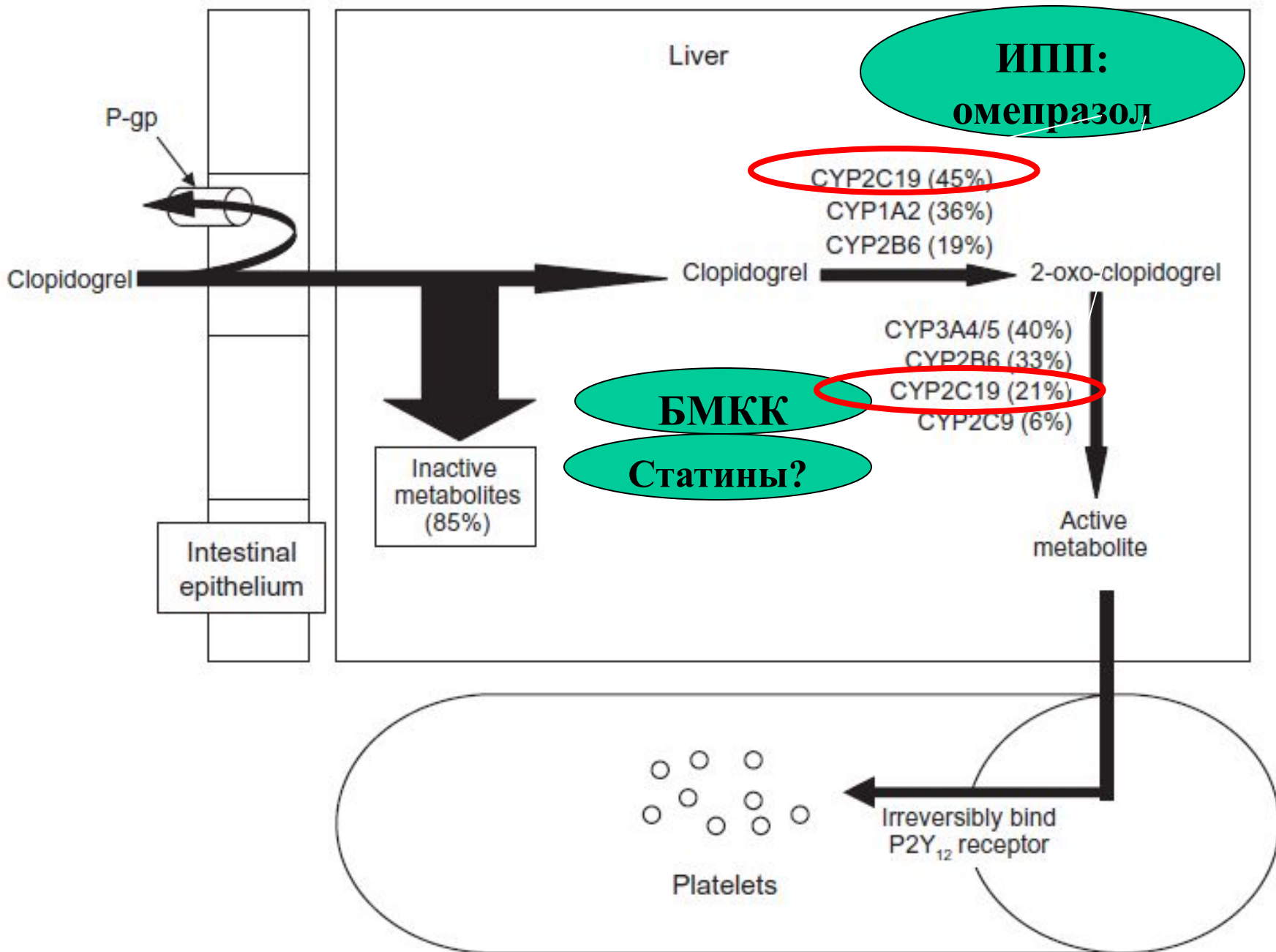


## **Клинический пример (собственное наблюдение) (1)**

- Пациентка Д., 71 год
- В анамнезе язвенная болезнь желудка, НР+
- В начале 2009 году возникла клиника перемежающейся хромоты, выполнено УЗДГ-выраженный облитерирующий атеросклероз артерий правой ноги
- В июне 2009 году выполнено стентирование бедренной артерии, назначено АСК+клопидогрел
- В январе 2010 года по рекомендации врача сонатория присоединила омепразол 20 мг/сутки (для профилактики ЯБЖ), он же «разрешил» нерегулярный прием клопидогрела
- В июне 2010 года возникла клиника острого артериального тромбоза (острая боль в ноге)

## **Клинический пример (собственное наблюдение) (2)**

- **В июне 2010 года возникла клиника острого артериального тромбоза (острая боль в ноге), который подтвержден по УЗДГ- ТРОМБОЗ СТЕНТА!**
- **С этого времени у пациентки ишемия III-IV степени, «работают» коллатерали (по данным УЗДГ)**
- **В ноябре 2010 года находилась в 11 т.о. в плановом порядке для подбора гипотензивной и сахароснижающей терапии в связи с АГ и СД**
- **Ангиохирургами предложено 2 варианта: шунтирование (Израиль) или реканализация (Россия)**

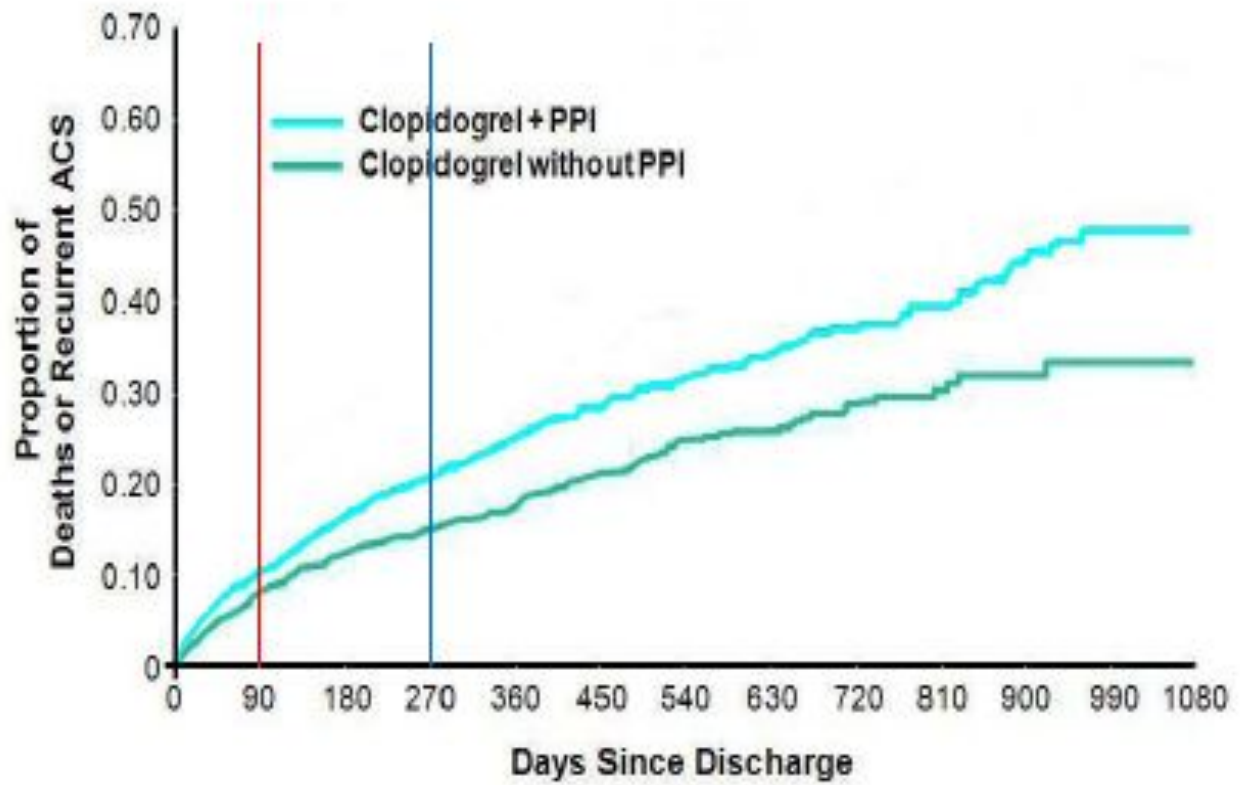


RESEARCH ARTICLE

Open Access

# The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review

Joao Paulo de Aquino Lima<sup>1</sup>, James M Brophy<sup>2\*</sup>





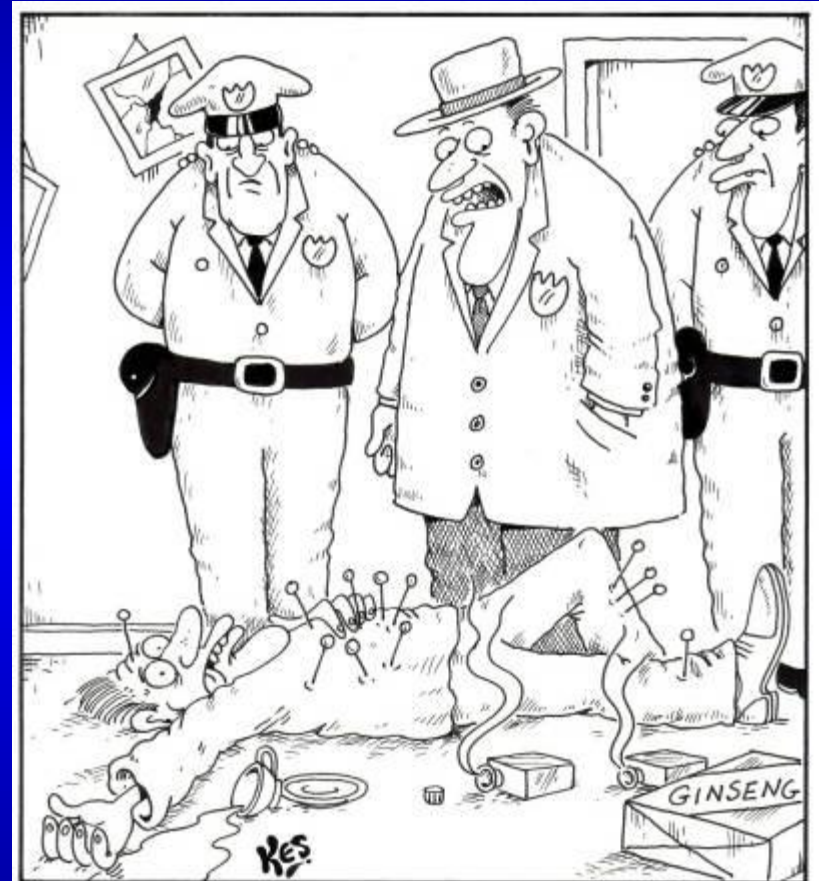
**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**Плавикс®**

*Другая комбинированная терапия*

Так как клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела и уменьшению его клинической эффективности. Одновременный прием препаратов, ингибирующих систему CYP2C19 (например, омепразол), не рекомендуется.

# Результаты исследования Health Interview Survey (2002)

- каждый пятый пациент, получающий ЛС в течение последнего года, принимал фитопрепарат (без учета витаминов).



«Посмотрите на это: акупунктура, ароматерапия, растительный чай. Вероятно мы имеем дело с гомеопатическим киллером»

# Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs

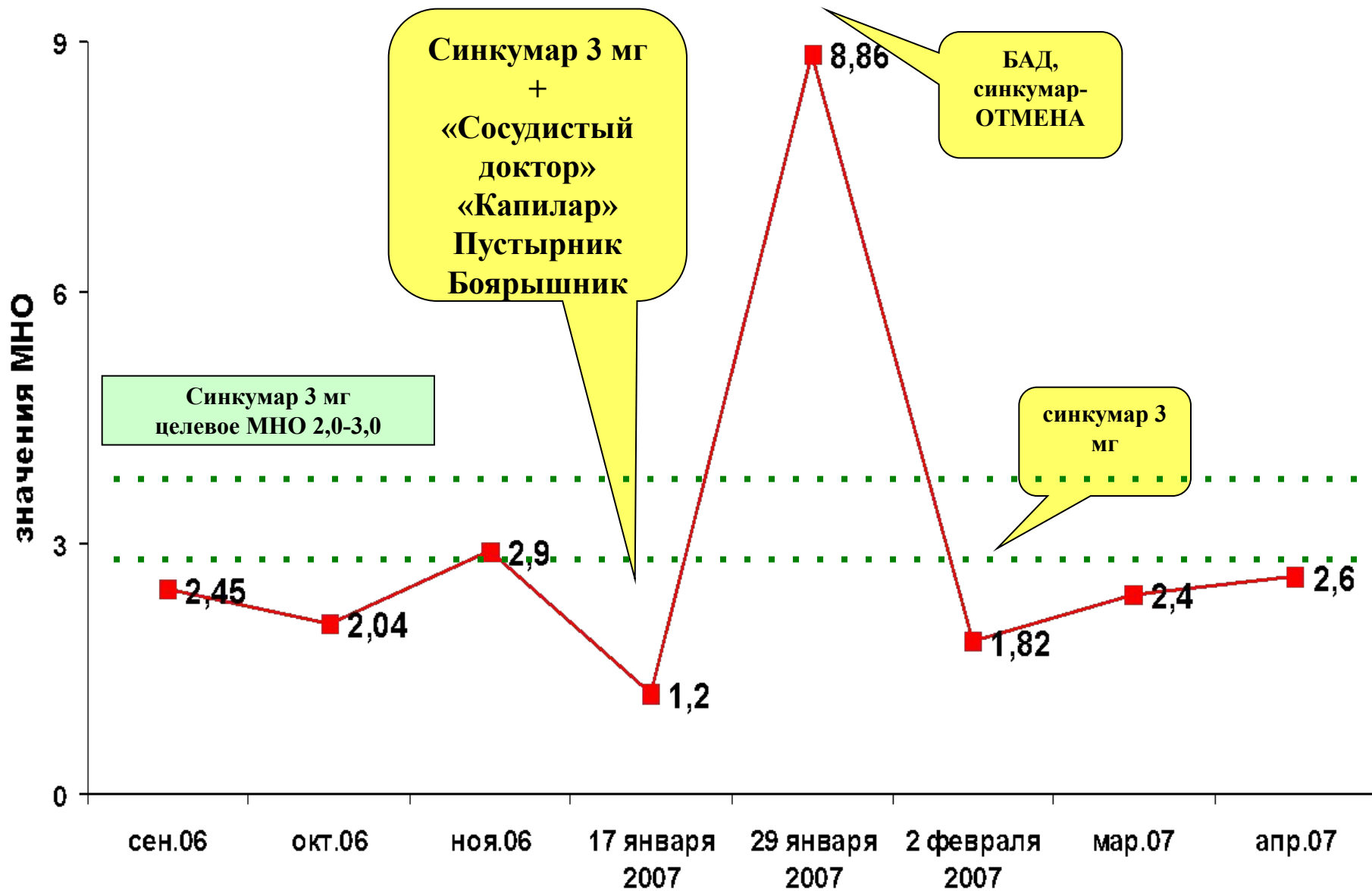
## An Updated Systematic Review

*Angelo A. Izzo<sup>1</sup> and Edzard Ernst<sup>2</sup>*

# **Существует возможность взаимодействия лекарственных средств с препаратами растительного происхождения и пищей:**

- **Зверобой**
- **Гинкго Билоба**
- **Чеснок**
- **Грейпфрут, лаймы, помелла**
- **Клюква (ягоды, сок)**
- **Алкоголь**
- **...**

# Изменения МНО у больного, принимающего аценокумарол (синкумар) на фоне БАДов (наблюдение Михеевой Ю.А., Сычева Д.А., 2009)



## Влияние лекарственных растений, применяемых пациентом М., на активность изоферментов цитохрома Р-450, участвующих в биотрансформации аценокумарола (синкумара)

Фитопрепарат	Лекарственное растение	Изофермент цитохрома Р-450	Характер влияния	Источники
«Капилар»	Лиственница сибирская <i>Larix sibirica</i>	CYP2C9	Ингибирование (кверцетин*)	<a href="#">Si D</a> и соавт. [15]
«Сосудистый доктор»	Зверобой <i>Hypericum perforatum</i>	CYP3A4	Индукцирование	Gurley BJ и соавт. [16], <a href="#">Gutmann H</a> и соавт. [17]
			Ингибирование (гиперфорин)	<a href="#">Obach RS</a> и соавт. [18]
			Ингибирование (ацилфлороглюцинол)	<a href="#">Lee JY</a> и соавт. [19]
		CYP2C9	Индукцирование	Ху Н и соавт. [20]
			Ингибирование (гиперецин)	<a href="#">Obach RS</a> и соавт. [18]
		CYP2C19	Индукцирование	<a href="#">Wang LS</a> и соавт. [21]
	CYP1A2	Не влияет	Gurley BJ и соавт. [16]	
	Валериана <i>Valeriana officinalis</i>	CYP3A4	Ингибирование	Danovan JL и соавт. [22]
Не влияет			Gurley BJ и соавт. [23]	
Экстракт пустырника	Пустырник <i>Leonurus cardiaca</i>	CYP3A4	Ингибирование	<a href="#">Liu KH</a> и соавт. [24]
		CYP2C9	Ингибирование	
		CYP2C19	Ингибирование	
		CYP1A2	Ингибирование	

\*- в состав Капилара входит не сам кверцетин, а его производное- дигидрокверцетин.

# ЛС и зверобой на уровне СУРЗА4 и Р-гр: в инструкциях по применению 55 ЛС FDA внесена информация об этом взаимодействии

 NOVARTIS

T2005-23

NEORAL<sup>®</sup> Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules, USP) MODIFIED

NEORAL<sup>®</sup> Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP) MODIFIED

Rx only

There have been reports of a serious drug interaction between cyclosporine and the herbal dietary supplement, St. John's Wort. This interaction has been reported to produce a marked reduction in the blood concentrations of cyclosporine, resulting in subtherapeutic levels, rejection of transplanted organs, and graft loss.



В инструкции по применению циклоспорина в разделе «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ» указано предостережение о недопустимости применения данного ЛС с препаратами зверобоя соком в связи с опасностью отторжения трансплантата (внесено в 2006) FDA

# Фармакокинетическое взаимодействие: клюква и варфарин



- В различных отчетах по безопасности описано 18 случаев повышения МНО более 4 при применении варфарина как следствие взаимодействия варфарина с клюквенным соком, 1- смерть от желудочно-кишечного кровотечения и гемоперикарда.

Griffiths AP, Beddall A, Pegler S. Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. J R Soc Promot Health. 2008 Nov;128(6):324-6



# Однако, предупреждение о возможном взаимодействии клюквенного сока с варфарином внесена FDA в инструкцию по медицинскому применению

- Some foods can interact with COUMADIN and affect your treatment and dose.
- Eat a normal, balanced diet. Talk to your doctor before you make any diet changes. Do not eat large amounts of leafy green vegetables. Leafy green vegetables contain Vitamin K. Certain vegetable oils also contain large amounts of Vitamin K. Too much Vitamin K can lower the effect of COUMADIN.
- Avoid drinking cranberry juice or eating cranberry products.
- Avoid drinking alcohol.

В инструкции по применению варфарина в разделе «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ» указано предостережение о недопустимости применения данного ЛС с клюквенным соком в связи с опасностью кровотечений (внесено в 2006).

FDA

В российской инструкции по применению варфарина и ТКФС такой информации в разделе «ВЗАВИМОДЕЙСТВИЕ» такая информация появилась в 2009 году.

# Факторы риска взаимодействия ЛС

- ФАРМАКОГЕНЕТИКА
- СОПУТСТВУЮЩИЕ
- ЗАБОЛЕВАНИЯ
- «КРАЙНИЙ» ВОЗРАСТ
- ПОЛИПРАГМАЗИЯ
- УЗКАЯ
- ТЕРПАВТИЧЕСКАЯ
- ШИРОТА

# **Наиболее часто взаимодействуют с другими лекарственными средствами:**

- **Оральные антикоагулянты**
- **Сердечные гликозиды**
- **Пероральные гипогликемические ЛС**
- **Теофиллин / эуфиллин**
- **Противосудорожные**
- **Цитостатики**
- **Антидепрессанты**
- **Нейролептики**
- **...**

**Что делать чтобы  
предотвратить  
негативные последствия  
взаимодействия  
лекарственных средств?**

# Что делать лечащему врачу?

- При назначении нескольких лекарственных средств необходимо ознакомиться с разделом «Взаимодействие» инструкция по применению лекарственных средств и их ТКФС
- При выборе лекарственного средства необходимо учитывать уже назначенные препараты
- Необходимо согласовывать назначения лекарственных средств разными специалистами
- Обучение врачей и пациентов (БАДы!!!)
- Уменьшить количество ЛС (борьба с полипрагмазией / полифармацией)!!!

## БРИЛИНТА (BRILINTA)

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Брилинта

**Международное непатентованное название:** тикагрелор

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой

### Фармакокинетика

#### *Метаболизм*

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами P-гликопротеина.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

#### *Субстрат гликопротеина P (P-gp) (включая дигоксин и циклоспорин)*

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышает  $C_{\max}$  и AUC дигоксина на 75% и 28%, соответственно. При совместном приеме с тикагрелором в среднем самый низкий уровень дигоксина увеличивался на 30%, в некоторых индивидуальных случаях в два раза.  $C_{\max}$  и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном назначении препарата Брилинта и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина и циклоспорина.

# Что делать врачу-клиническому фармакологу?

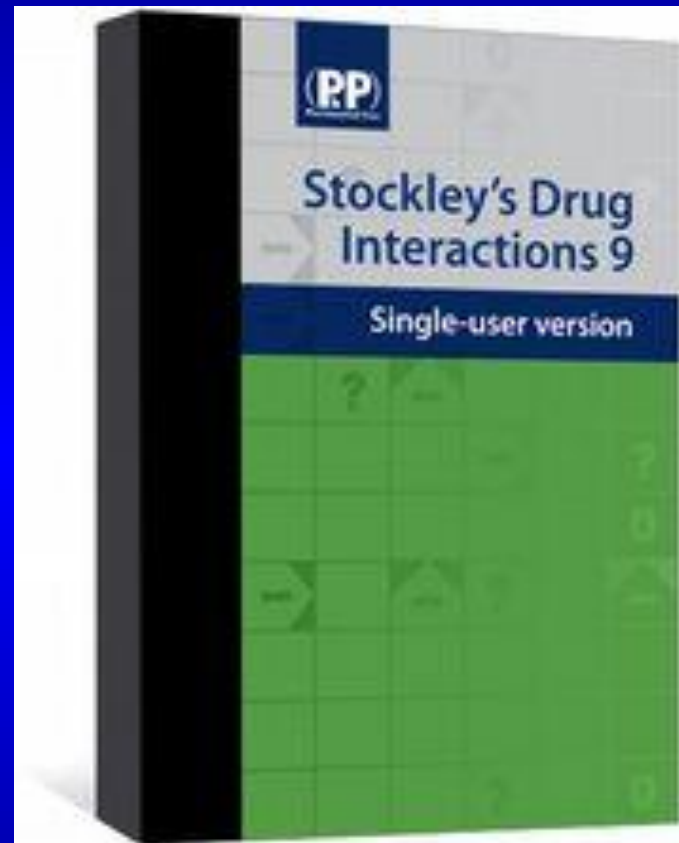
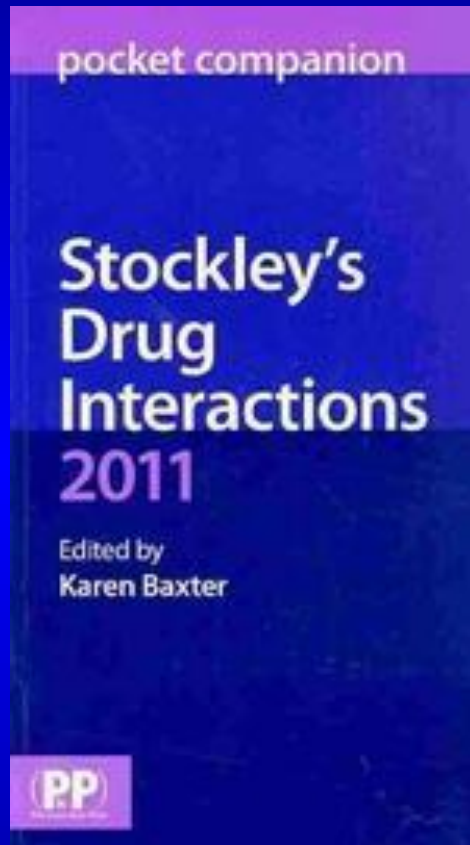
- «Организация системы информации...по взаимодействию ЛС...»
- «Организация ... мониторинга серьезных и непредвиденных нежелательных реакций» в т. ч. и развившихся в результате применения нерациональных и потенциально опасных комбинаций и соответствующее оповещение уполномоченных органов (**НУЖНО-ТОТАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ ВСЕХ НАЗНАЧЕНИЙ, НО НА ПРАКТИКЕ ЭТО НЕ РЕАЛЬНО!**)





# Что делать врачу-клиническому фармакологу?

- **Использовать в клинической практике источники информации для прогнозирования межлекарственного взаимодействия ЛС...**
- **Какие и как???**





## Drug Interactions Checker

Drug interactions occurs when the effect of a particular drug is altered when it is taken with another drug, or with food.

The Drug Interaction Checker explains the mechanism of each drug interaction, the level of significance of the interaction (major, moderate or minor), and in certain cases, can provide the recommended course of action to manage the interaction. The Drug Interaction Checker will also display any interactions between your chosen drug(s) and food.

**In order to proceed to the Drug Interactions Checker, you must read and agree to the following terms.**

# Interactions between your selected drugs



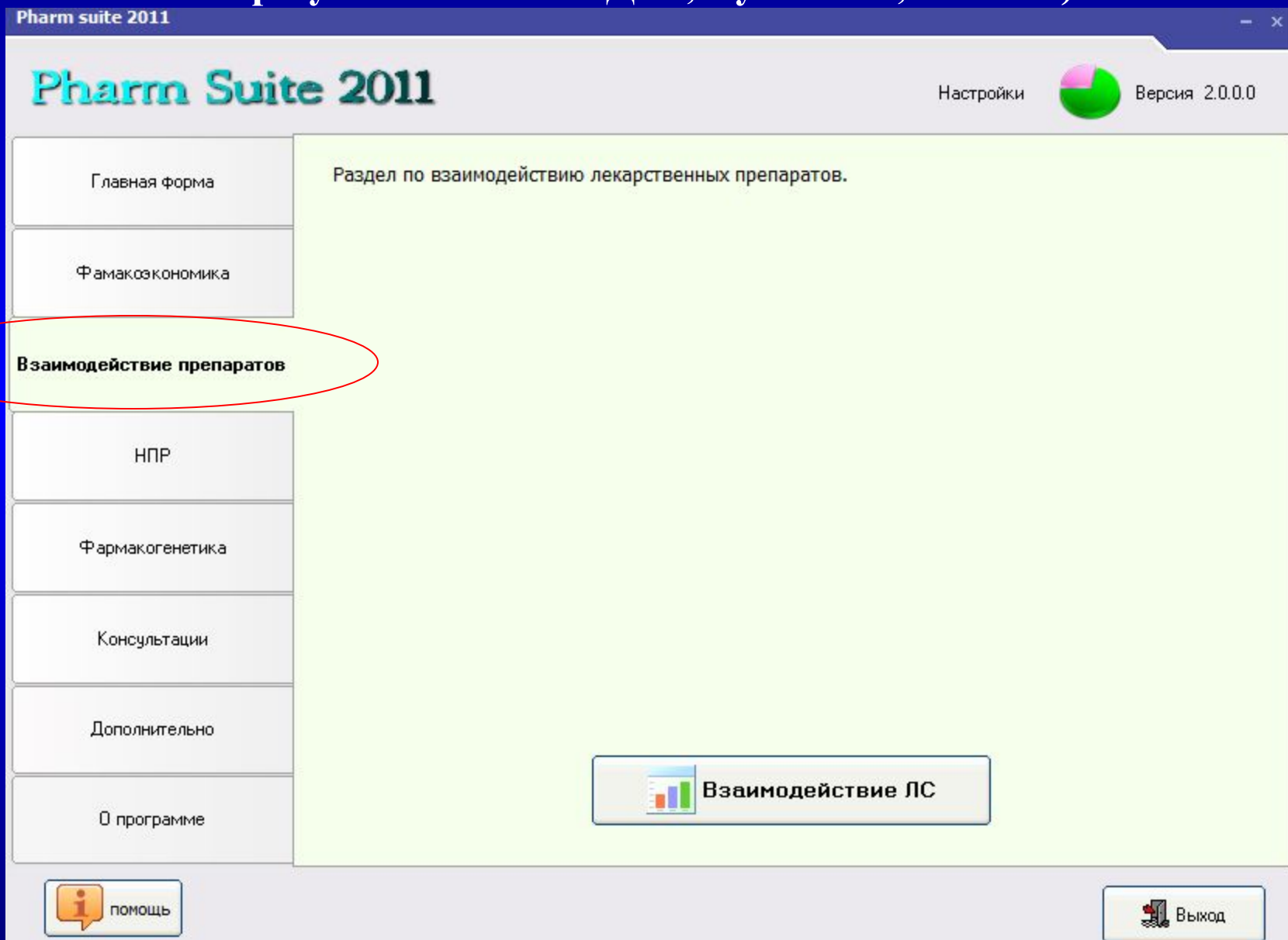
## warfarin ↔ nalidixic acid

Applies to: warfarin, nalidixic acid

**MONITOR CLOSELY:** Some quinolone antibiotics have been reported to potentiate the hypoprothrombinemic effect of warfarin and other coumarin anticoagulants. The exact mechanism is unknown but may involve inhibition of coumarin metabolism and/or depletion of certain clotting factors due to suppression of vitamin K-producing intestinal flora. A retrospective cohort study of acutely ill warfarin patients at a U.S. Veteran's Affairs Medical Center revealed an increased risk and severity of overanticoagulation following initiation of levofloxacin compared to a control agent, terazosin. Specifically, a mean INR increase of 0.85 was observed in the levofloxacin group (n=27), compared to a mean decrease of 0.15 in the terazosin group (n=29). Elevations in INR beyond therapeutic levels were seen in 33% of levofloxacin patients versus 5% of the terazosin patients, and INR elevations beyond 4 were seen in 19% of the levofloxacin patients versus 0% of the terazosin patients (the latter not statistically significant). Similarly, a population-based cohort study focusing on antibiotic use in outpatients treated with phenprocoumon or acenocoumarol at a Netherlands anticoagulant clinic identified norfloxacin use as a risk factor for overanticoagulation (INR greater than or equal to 6), even after adjustment for potential confounding factors. There have also been reports of elderly patients stabilized on warfarin who developed PT or IT complications following the addition of a quinolone. Increases in PT and IT were observed within 2 to 16 days following initiation of quinolone therapy with gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, or ciprofloxacin. Gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, and ciprofloxacin have been specifically implicated. Between 1987 and 1997, the FDA's Adverse Event Reporting System (AERS) received 66 reported cases of suspected interactions between warfarin and quinolone antibiotics. As of January 2004, Health Canada received 57 reports (levofloxacin 16; gatifloxacin 13; moxifloxacin 12; ciprofloxacin 10; norfloxacin 6), including four deaths involving gatifloxacin (2), ciprofloxacin (1), and levofloxacin (1). However, causality could not be established due to multiple confounding factors. In general, data from clinical studies with various quinolones have not supported a significant, predictable pharmacodynamic or pharmacokinetic interaction with warfarin. However, the potential for interaction in susceptible patients cannot be ruled out. Other influences such as fever, infection, malnutrition, and other concomitant underlying conditions on clotting mechanisms and warfarin pharmacokinetics should also be considered.

**MANAGEMENT:** Given the potential for clinically significant interaction and even fatality in the occasional, susceptible patient, close monitoring is recommended if a quinolone antibiotic is prescribed during coumarin anticoagulant therapy. The INR should be checked frequently and coumarin dosage adjusted accordingly, particularly following initiation or discontinuation of quinolone therapy in patients who are stabilized on their anticoagulant regimen. Patients should be advised to promptly report any signs of bleeding to their physician, including pain, swelling, headache, dizziness, weakness, prolonged bleeding from cuts, increased menstrual flow, vaginal bleeding, nosebleeds, bleeding of gums from brushing, unusual bleeding or bruising, red or brown urine, or red or black stools. The same precaution may be applicable during therapy with other oral anticoagulants (e.g., indandiones), although clinical data are lacking.

# Комплексная компьютерная программа для врачей-клинических фармакологов (Кетова Г.Г., Цветов В.М., Челябинск при участии Сычев Д.А., Кукес В.Г., Москва)



# Комплексная компьютерная программа для врачей-клинических фармакологов (Кетова Г.Г., Цветов В.М., Челябинск при участии Сычев Д.А., Кукес В.Г., Москва)

Взаимодействие лекарственных препаратов

Строка поиска препарата в базе (по МНН, торговому наименованию)

Добавить

Удалить

Отчистить

Рассчитать

Наименование
1,1,1-трихлоро-2,2-бис(параметоксифе
1,3-бугадиен
2-хлоро1,1-дифторэтен
6-аминохризен
7-этоксикумарин
абактал
адванган
адреналина гидрохлорид
адреномиметик
аевит

Список добавленных препаратов (МНН, торговых наименований) и их групп

- антикоагулянты
- варфарин
- налидиксовая кислота

Результат взаимодействия

- варфарин + налиндиксовая кислота => усиленный антикоагулянтный эффект

Сайт программы:

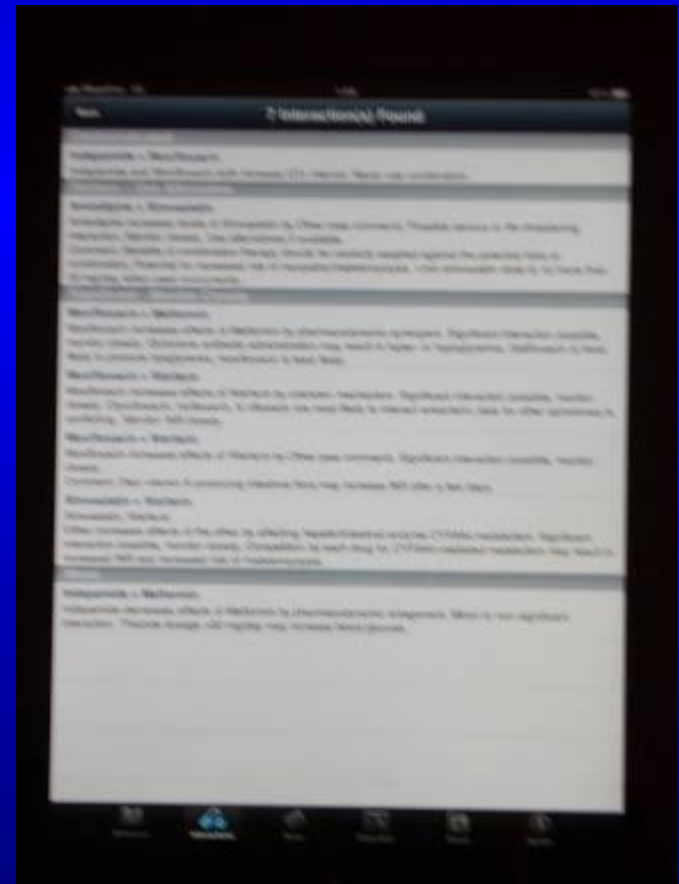
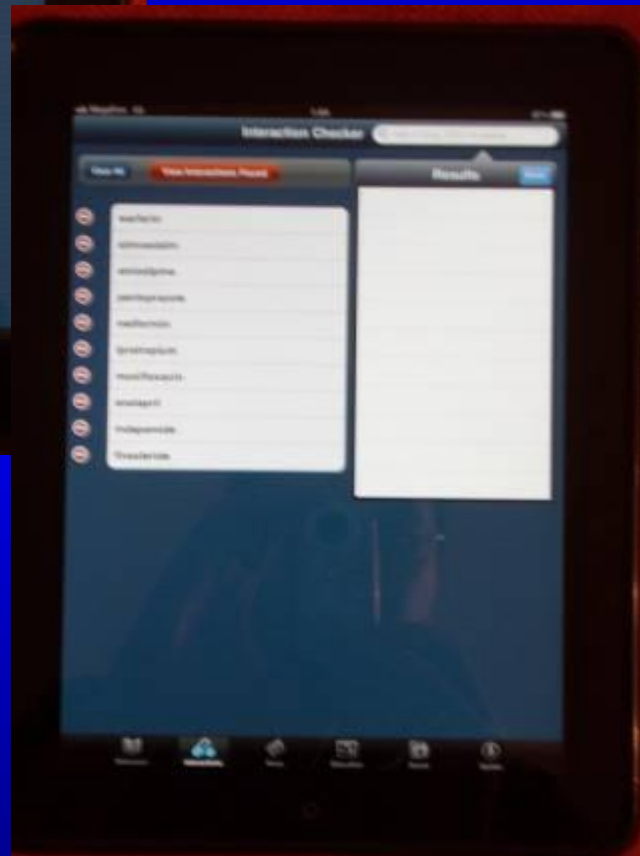
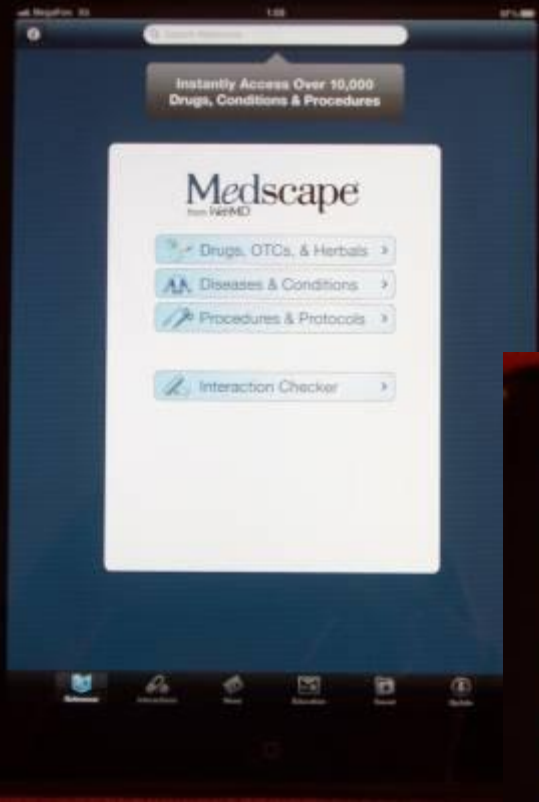
<http://pharmsuite.ru>

Контактный e-mail  
[admin@pharmsuite.ru](mailto:admin@pharmsuite.ru)

Сообщение для разработчиков так же  
возможно послать из самой  
программы.

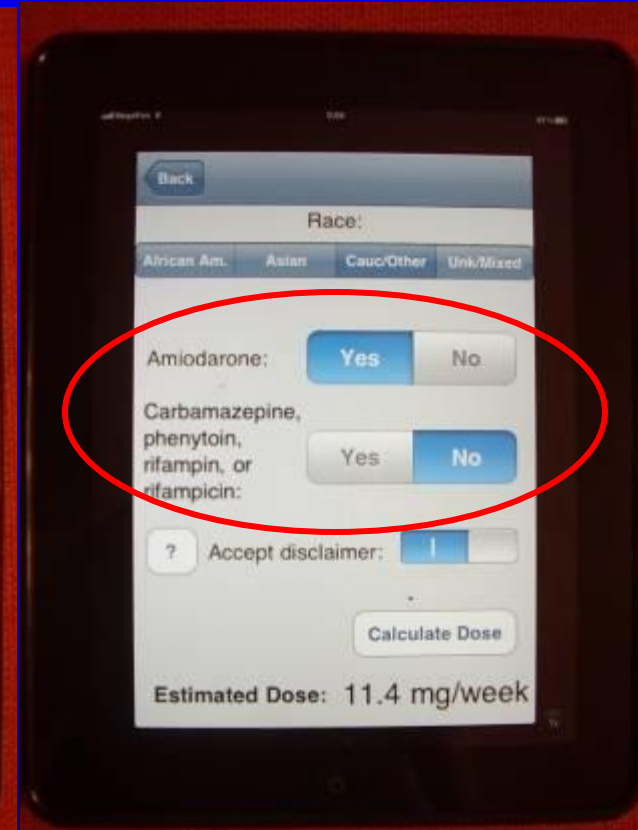
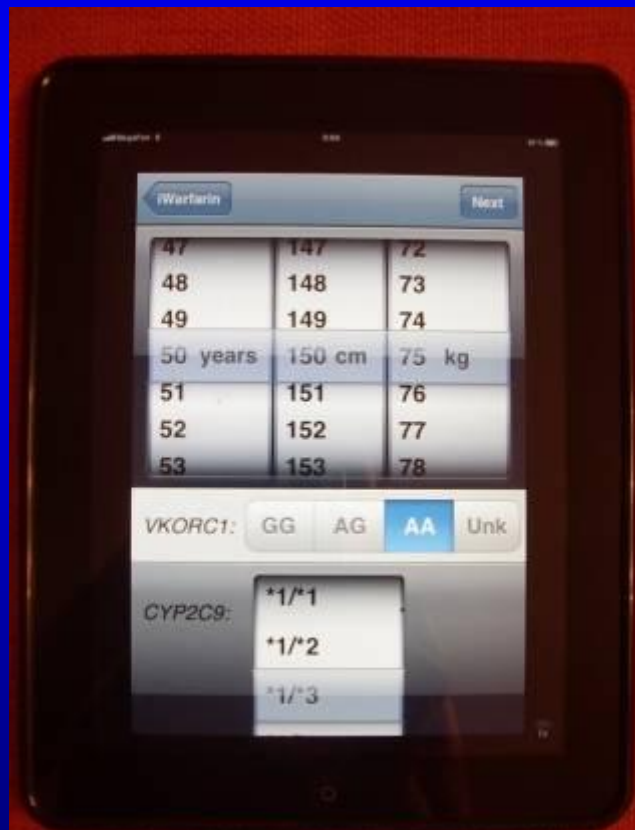
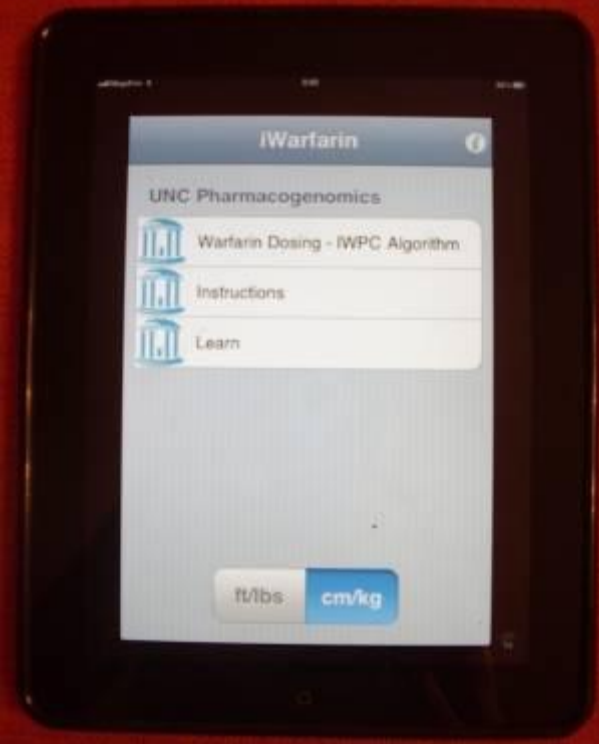
# Interaction checker Medscape

## для мобильных устройств





# ФГ калькулятор для мобильных устройств: учет межлекарственного взаимодействия



# Clinical application of a computerized system for physician order entry with clinical decision support to prevent adverse drug events in long-term care

Paula A. Rochon, Terry S. Field, David W. Bates, Monica Lee, Linda Gavendo, Janet Erramuspe-Mainard, James Judge, Jerry H. Gurwitz

The screenshot shows a software interface for entering orders. At the top, patient information is displayed: '- 89/F', '180.3cm 86.182kg', 'Allergies/ADRs: []', 'HC3E H3E82/A', 'ADM IN', 'Unit No: M0000004', and 'Acct No: IC000003/03'. Below this is a table for entering orders with columns for 'Order', 'Pri', 'Ser', 'Date', and 'Time'. The first row contains 'Cephalexin 500 Mg Po Qid' with a date of '10/02/04' and a time of '1800'. A modal dialog box titled 'Rule Processing' is overlaid on the table, displaying a warning: 'WARNING - BLEEDING RISK DRUG INVOLVED: CEPHALEXIN. This drug interacts with WARFARIN. Repeat the INR in 3 days. Consider reducing warfarin dose.' To the right of the table is a vertical menu with buttons for 'Allergies', 'Order Sets', 'Medications', 'IV Fluids', 'Orders', 'Laboratory', 'DI', 'Nursing', 'Diets', 'Consults', 'Modify/View', '? Check', 'Save as Set', 'Refresh', 'Submit', and 'Back'. At the bottom of the interface are buttons for 'Recent Results', 'Patient Alerts', 'Order History', 'Review/PCI', 'References', and 'Orders'.

Order	Pri	Ser	Date	Time
1 <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> Cephalexin 500 Mg Po Qid			10/02/04	1800
2 <input type="checkbox"/>				
3 <input type="checkbox"/>				
4 <input type="checkbox"/>				
5 <input type="checkbox"/>				
6 <input type="checkbox"/>				
7 <input type="checkbox"/>				
8 <input type="checkbox"/>				
9 <input type="checkbox"/>				
10 <input type="checkbox"/>				
11 <input type="checkbox"/>				
12 <input type="checkbox"/>				
13 <input type="checkbox"/>				
14 <input type="checkbox"/>				
15 <input type="checkbox"/>				
16 <input type="checkbox"/>				

# Что делать лечащему врачу?

- При назначении нескольких лекарственных средств необходимо ознакомиться с разделом «Взаимодействие» инструкция по применению лекарственных средств и их ТКФС
- При выборе лекарственного средства необходимо учитывать уже назначенные препараты
- Необходимо согласовывать назначения лекарственных средств разными специалистами
- Обучение врачей и пациентов (БАДы!!!)
- Уменьшить количество ЛС (борьба с полипрагмазией / полифармацией)!!!

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 февраля 2007 г. N 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

- «...при одновременном назначении 5 и более ЛС одному больному в стационаре необходимо согласование данного назначения с заведующим отделением и клиническим фармакологом...»- протокол ВК!!!

## The war against Polypharmacy: A New Cost-Effective Geriatric-Palliative Approach for Improving Drug Therapy in Disabled Elderly People

Doron Garfinkel MD<sup>1</sup>, Sarah Zur-Gil MA<sup>2</sup> and Joshua Ben-Israel MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Evaluation & Rehabilitation, <sup>2</sup>Pharmacy, and <sup>3</sup>Directorate, Shoham Geriatric Medical Center, Pardes Hana, Israel

IMAJ • Vol 9 • June 2007

- Алгоритм применялся 1 год у 119 пожилых пациентов (старше 80 лет), группа контроля- 71 человек
- Было отменено 332 ЛС- 2.8 ЛС на 1 пациента, что не сопровождалось снижением частоты НПР
- Смертность в основной группе составила 21%, в контрольной- 45%,  $p < 0,001$
- Госпитализация в ОИТ в основной группе- 11.8%, в контрольной- 30%,  $p < 0,002$

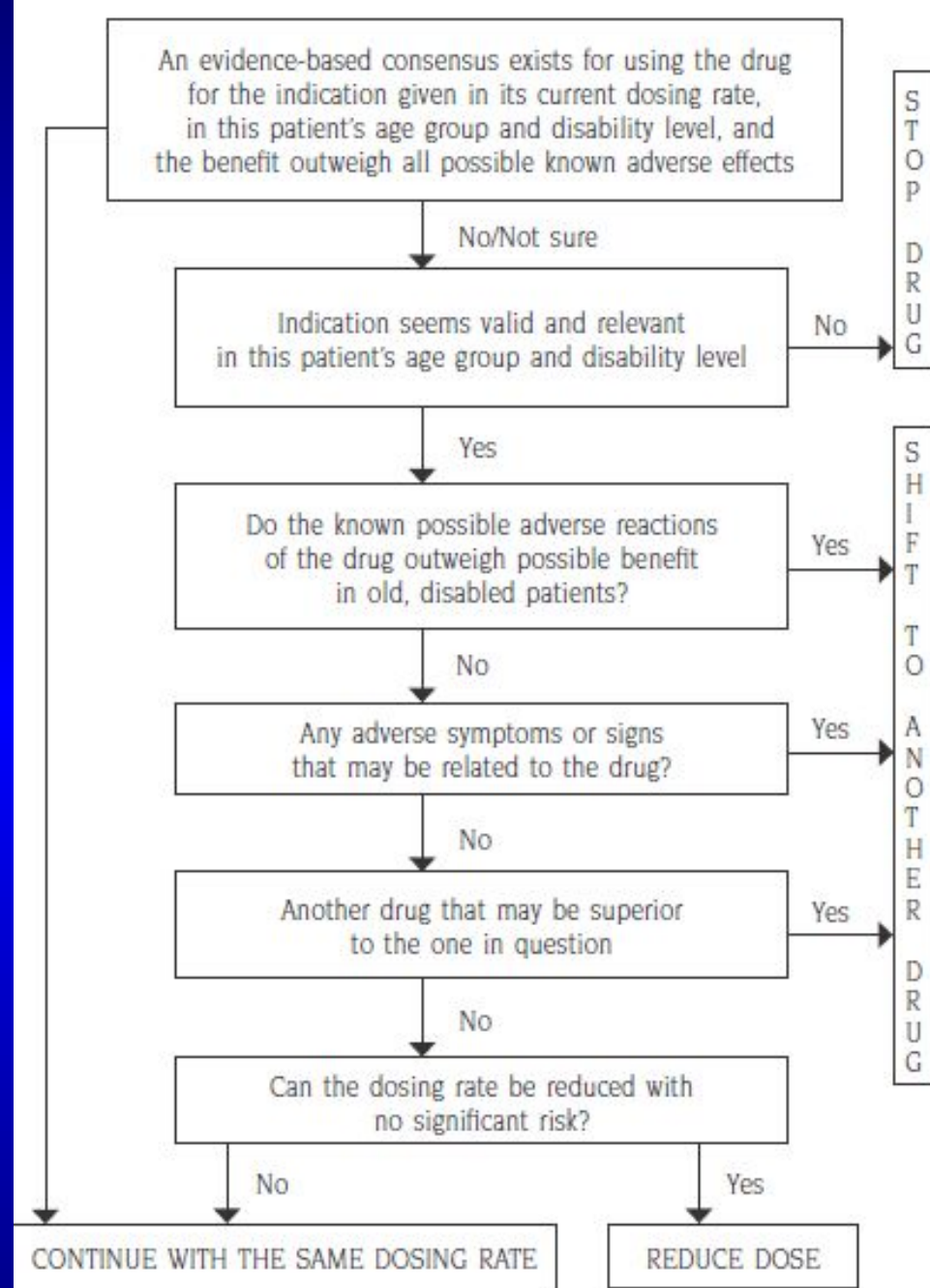


Figure 1. Improving drug therapy in disabled/frail elderly patients – an algorithm

# Как избежать межлекарственных взаимодействий?

- **Формирование компетенций у врача и пациента в области межлекарственного взаимодействия**
- **Разработка и внедрение в практику автоматизированных систем проверки врачебных назначений (системы поддержки принятия решений)**
- **Разработка и внедрение алгоритмов уменьшения количество применяемых ЛС**

# COUNTERTHINK

