

Клиническое значение взаимодействия лекарственных средств



Профессор Сычев Д.А.

*Кафедра клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития*

28 сентября 2010

Волгоград



**«Как сообщает «Los Angeles Times»,
Майкл Джексон умер от коктейля
медикаментов, которые Конрад Мюррей
ввел певцу в ночь его смерти».**

**«Суду предстоит разобраться, было ли
решение кардиолога использовать
пропофол оправданным и мог ли врач
предугадать взаимодействие его с
принятыми Джексоном ранее
лекарствами».**

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**



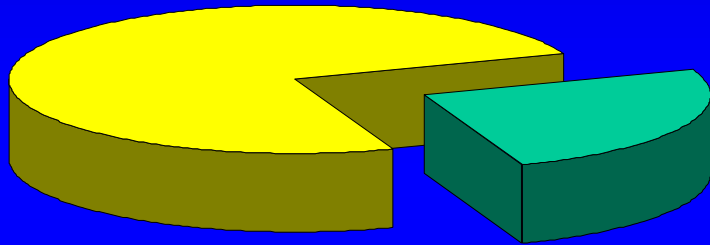
В. Маковский «На приеме у врача»

**НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ
КОМБИНАЦИИ**

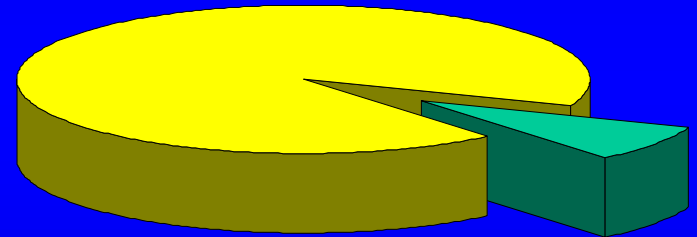
**ПОТЕНЦИАЛЬНО
ОПАСНЫЕ
КОМБИНАЦИИ**

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

Виды взаимодействия ЛС по механизмы

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ

- Физико-химические реакции

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ

- Изменение концентрации ЛС

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ

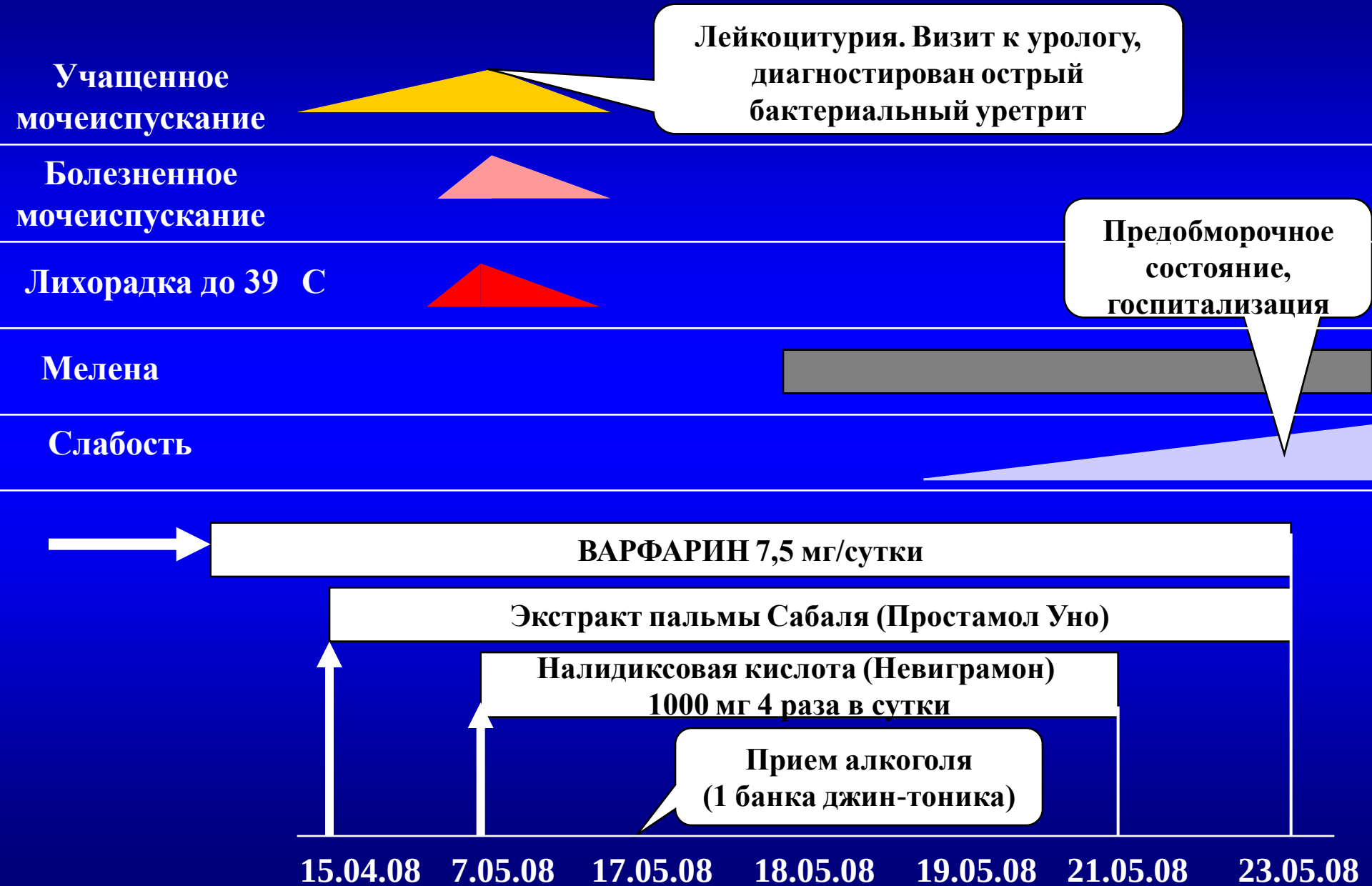
- Изменение механизма действия ЛС на уровне молекул-мишеней

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

Мужчина, 68 лет, пенсионер, в анамнезе:

- в 2003 г. выполнена ампутация правой ноги до нижней трети бедра по поводу критической ишемии правой ноги, возникшей на фоне облитерирующего атеросклероза артерий
- для профилактики тромбоэмболических осложнений сосудистым хирургом был назначен варфарин, подобранная доза которого составила 7,5 мг/сутки, при этом значения МНО при регулярном ежемесячном контроле составляло от 2,3 до 2,6 (терапевтический диапазон 2-3)
- в 2004 г. в связи с жалобами больного на изжогу больному выполнена ЭГДС по результатам которой был диагностирован хронический гастрит, по поводу которого эпизодически принимал антациды при возникновении СИМПТОМОВ.

Анамнез (продолжение)



Госпитализация по «03»

23.05.08 в реанимационное отделение

- Состояние крайне тяжелое
- $t 36,7^{\circ}\text{C}$, кожные покровы бледные, влажные, ЧД 26 в минуту, над легкими легочный перкуторный звук, дыхание везикулярное, ослаблено во всех отделах, хрипы не выслушиваются, перкуторно границы сердца расширены влево на 1,5 см, сердечные тоны приглушены, ритм сердца неправильный, шумов нет, ЧСС 120 в минуту АД 90/50 мм рт. ст., живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии, симптомов раздражения брюшины нет, печень перкуторно не увеличена, не пальпируется, селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется, симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, очаговой неврологической симптоматики не выявлено
- При пальцевом ректальном исследовании- на перчатке дегтеобразный стул
- В общем анализе крови- гипохромная анемия (гемоглобин- 35 г/л, эритроциты $1,87 \cdot 10^{12} / \text{л}$, цветовой показатель 0,55)
- МНО- 12,35
- Хирургом заподозрено желудочно-кишечное кровотечение

В реанимационном отделении при поступлении

23.05.08 ЭГДС и начало интенсивной терапии

- обнаружены геморрагический гастрит, продолжающееся кровотечение из «острых» множественных эрозий и язв луковицы 12-перстной кишки (3 язвы), диапедезное кровотечение из луковицы 12-перстой кишки, геморрагический бульбит
- было проведено обкалывание кровоточащих эрозий и язв раствором спирт-новокаина 35% из 10 точек, после чего достигнут нестабильный гемостаз
- в РАО поставлен диагноз желудочно-кишечного кровотечения на фоне относительной передозировки варфарином, осложненное геморрагическим шоком 3 ст.
- Начата интенсивная терапия: переливания свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы, внутримышечное введение викасола, дицинона, внутрь-эзомепразола (20 мг 2 раза в сутки)
- Варфарин, экстракт пальмы Сабаля отменены

Динамика во время госпитализации

Слабость



АД мм.рт.ст.	100/60	110/70	120/80	120/80	130/80		130/80
ЧСС уд./мин	100	88	80	80	80		72
МНО	4,59	1,88	1,3		1,2	1,1	1,1
Нв г/л		70	87		97		117

ЭГДС-картина

зафиксирована
остановка
кровотечения:
эрозивно-язвенный
гастрит антрального
отдела желудка,
эрозивно-язвенный
бульбит с признаками
состоявшегося
кровотечения

Отсутствие кровотечения,
постепенное эпителизация
эрозий, рубцевание язв

Перевод из РАО в
11 т.о.

Картина
гастродуоденита,
рубцовая деформация
луковицы
двенадцатиперстной
кишки

24.05.08 25.05.08 28.05.08 29.05.08 3.06.08 5.06.08 9.06.08 10.07.08

Диагноз и лечение после перевода из реанимационного отделения в терапевтическое

Диагноз основной:

1. Язвенная болезнь 12 п.к. в стадии обострения. Геморрагический гастрит. Геморрагический, эрозивный дуоденит.
2. Относительная передозировка варфарином.

Осложнения: Желудочно-кишечное кровотечение. Геморрагический шок. Постгеморрагическая анемия.

Сопутствующие: Состояние после ампутации правой ноги по поводу облитерирующего атеросклероза. Гиперлипидемия IIб типа.

Лечение в 11 т.о.

1. Нексиум 20 мг. 2 раза в сутки
2. Сорбифер дурулес 2 т. 1 раз в сутки

Рекомендации при выписке:

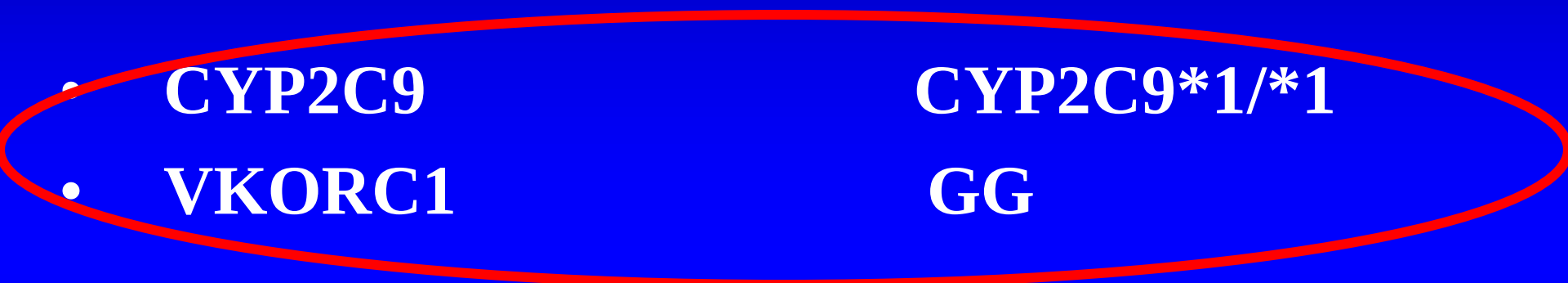
1. Тромбо АСС 100 мг 1 раз в сутки
2. Нексиум 20 мг. 1 раз в сутки
3. Сорбифер дурулес 2 т. 1 раз в сутки
4. Аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки

Генетическое тестирование пациента на предрасположенность к тромбообразованию и геморрагиям

- F2 – G20210A G>A GG
- F5 – R506Q G>A GG
- PAI-I – -675 (5G del 1G) 4G/5G
- фибриноген (polypeptide) – -455 G>A GG
- GPIIb/IIIa – L33P T>C TT
- MTHFR – A223V C677T C>T CC
- MTRR – I22M A66G A>G AG
- VII (F VII) – R353Q G>A GG
- GP1A – F224F C807T C>T CC
- GP1BA – (-5) T>C TT
- SELPLG M62I G>A GG

**Генетической предрасположенности к
тромбообразованию и геморрагиям у больного НЕТ!**

Генетическое тестирование пациента на чувствительность к варфарину



• CYP2C9	CYP2C9*1/*1
• VKORC1	GG

Генетической детерминированной повышенной чувствительности к варфарину **НЕТ!**

Сведения о взаимодействии варфарина и налидиксовой кислоты

- В электронной базе Национальной медицинской библиотеки США (PubMed) найдено 45 публикаций (1970-2008), в которых упоминается возможность взаимодействия варфарина и налидиксовой кислоты: 8 обзоров, 5 КИ, 32 описания клинических случаев
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.
http://www.antibiotic.ru/ab/drug_interactions.shtml
- **Инструкция по применению варфарина и его ТКФС**
- **Инструкция по применению налидиксовой кислоты и его ТКФС**

Возможные механизмы взаимодействия варфарина и налидиксовой кислоты

- Налидиксовая кислота может угнетать синтез витамина К нормальной микрофлорой кишечника (Leor J et al. 1987)
- Налидиксовая кислота может ингибировать CYP2C9 (Edwards DJ et al. 1988)
- Налидиксовая кислота может вытеснять варфарин, из его связи с альбумином (Sellers EM et al. 1970)

Другие факторы, которые могли увеличить риск ЖК кровотечения у больного

- Экстракт пальмы Сабали (*Serenoa repens*) в виде препарата Простамол Уно может ингибировать CYP2C9 (Yale SH et al. 2005)
- Алкоголь может ингибировать CYP2C9 (O'Reilly RA 1987)
- Этанол может вытеснять варфарин, из его связи с альбумином (Tatsumi A, Kadobayashi M, Iwakawa S 2007)
- «Язвенный» анамнез (?)– фактор риска варфарин-индуцированного ЖК кровотечения

Возможный патогенез развития ЖК кровотечения у больного



«Задействованные» в этом случае врачи

- Сосудистый хирург
- Уролог
- Реаниматолог
- Общий хирург
- Терапевт
- Гастроэнтеролог
- Врач- клинический фармаколог

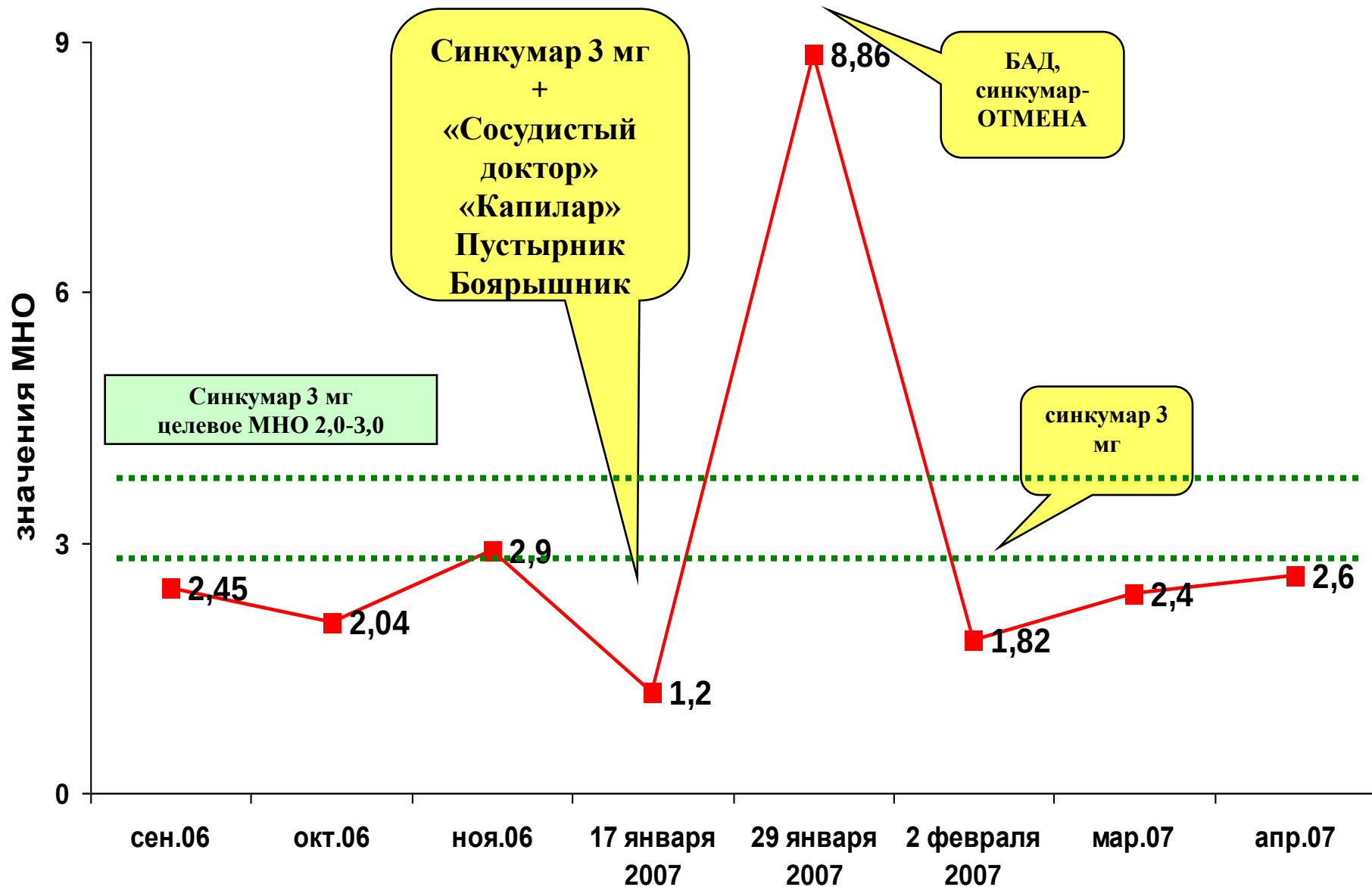
- Наше "ноу-хау" -
бригадный подряд!..



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*)	Si D и соавт. [15]
«Сосудистый доктор»	Зверобой <i>Hypericum perforatum</i>	CYP3A4	Индукцирование	Gurley BJ и соавт. [16], Gutmann H и соавт. [17]
			Ингибирование (гиперфорин)	Obach RS и соавт. [18]
			Ингибирование (ацилфлороглюцинол)	Lee JY и соавт. [19]
		CYP2C9	Индукцирование	Xu H и соавт. [20]
			Ингибирование (гиперецин)	Obach RS и соавт. [18]
		CYP2C19	Индукцирование	Wang LS 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	Liu KH и соавт. [24]
		CYP2C9	Ингибирование	
		CYP2C19	Ингибирование	
		CYP1A2	Ингибирование	

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



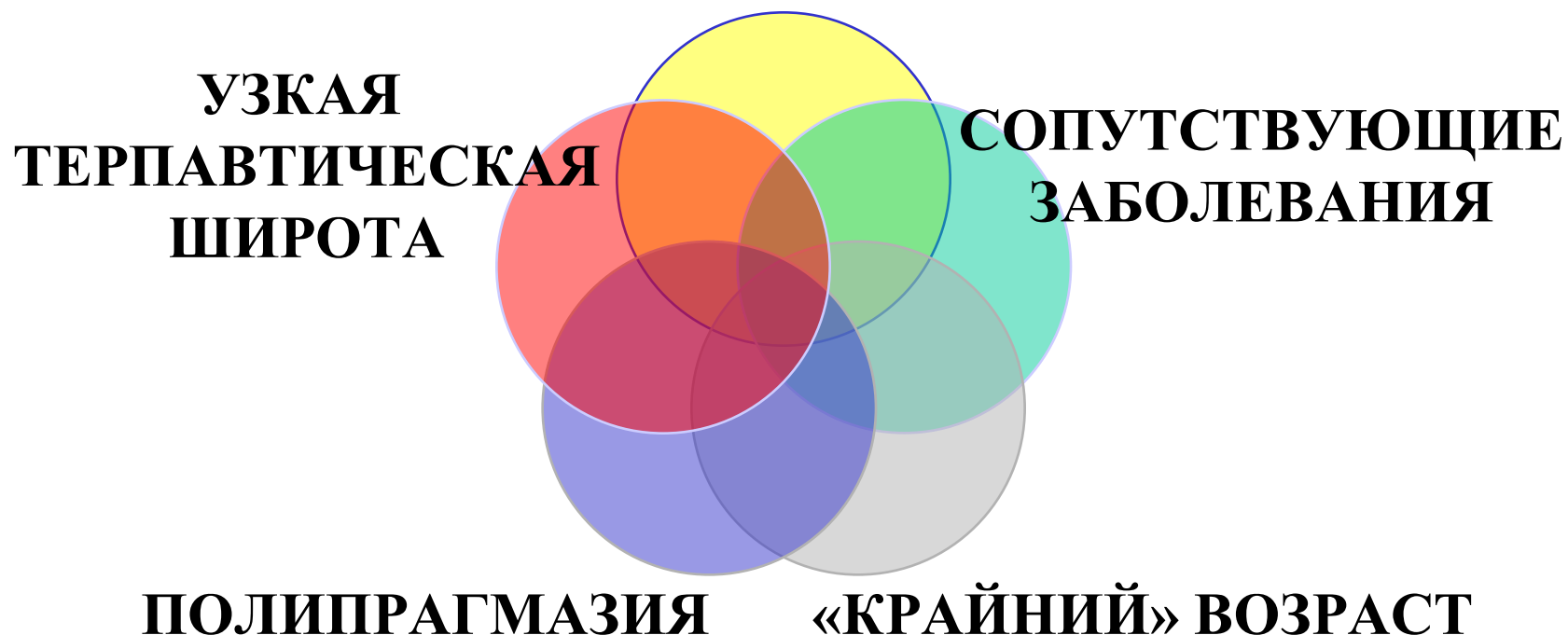
«Посмотрите на это: акупунктура, ароматерапия, растительный чай. Вероятно мы имеем дело с гомеопатическим киллером»

Наиболее часто взаимодействуют с другими лекарственными средствами:

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

Факторы риска взаимодействия ЛС

ФАРМАКОГЕНЕТИКА



**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!!!)

Что делать разработчику / производителю ЛС?

- Проводить экспериментальные и клинические исследования по взаимодействию ЛС
- Мониторировать НПР, развивающихся при взаимодействии ЛС в условиях реальной клинической практики (PSUR)
- Давать полную информацию о возможном взаимодействии ЛС в инструкции и оперативно вносить изменения в нее при получении новой информации

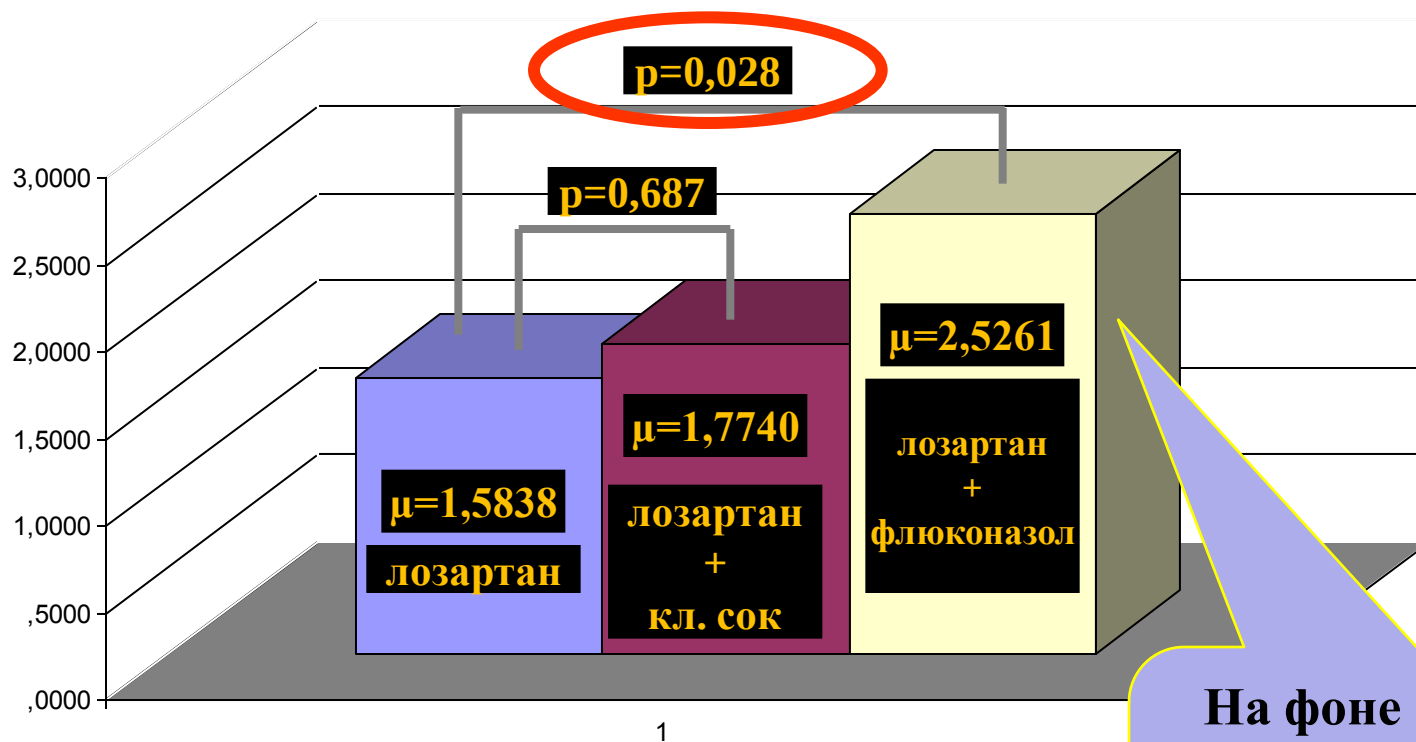
**Проблемы с безопасностью, связанные с
взаимодействием ЛС на уровне
биотрансформации, стали причиной снятия с
регистрации ...**

**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**

Изменение активности цитохрома Р-450 под действием ЛС

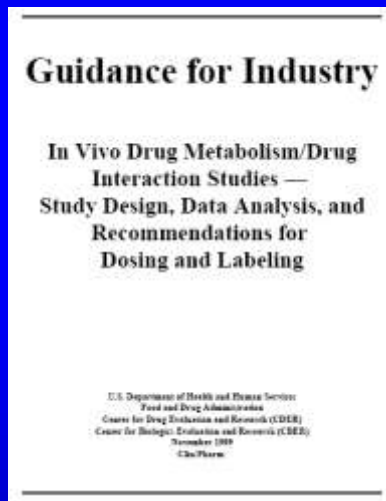


Изменение активности CYP2C9, по метаболическому отношению ЛОЗАРТАН / E-3174 в моче



На фоне однократного применения флуконазола происходит снижение активности CYP2C9

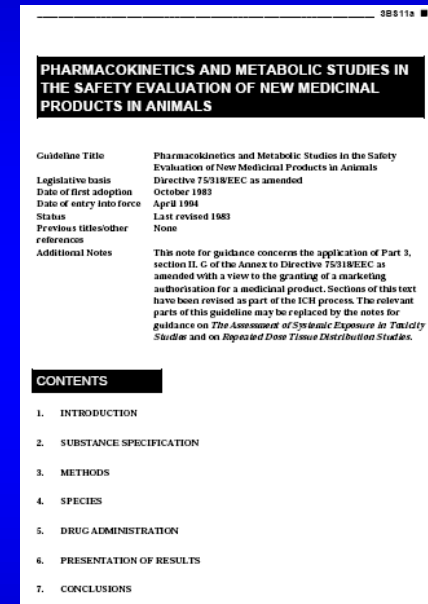
Требования по изучению биотрансформации и транспортеров всех новых ЛС с последующим отражением этой информации в инструкциях по применению ЛС



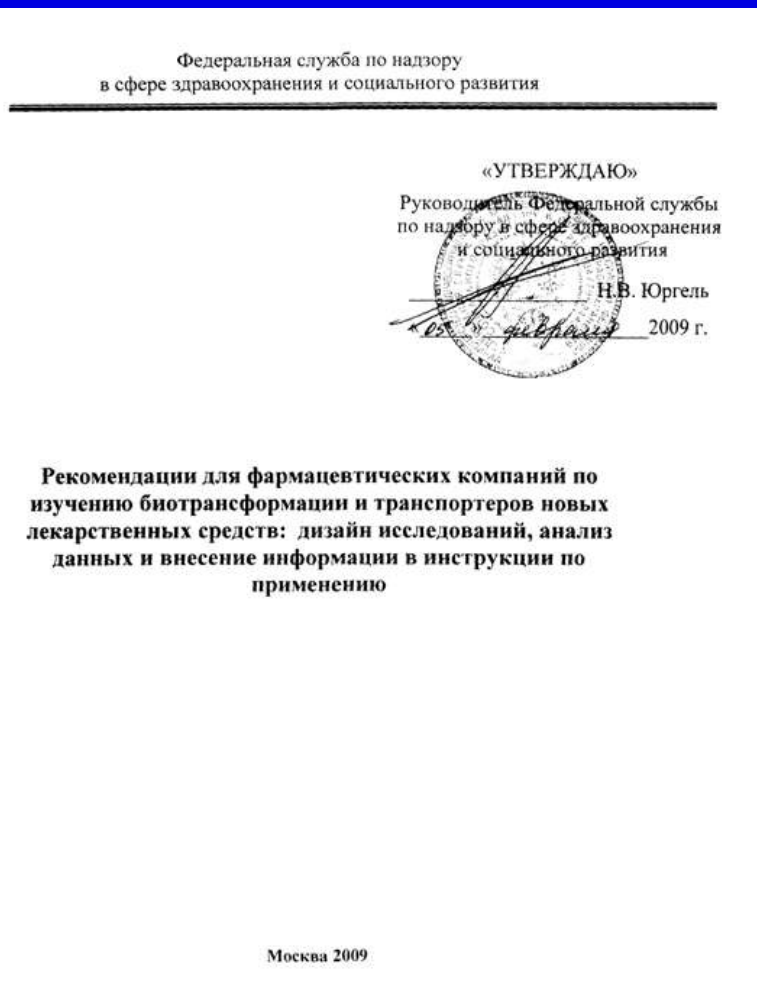
FDA



EMEA

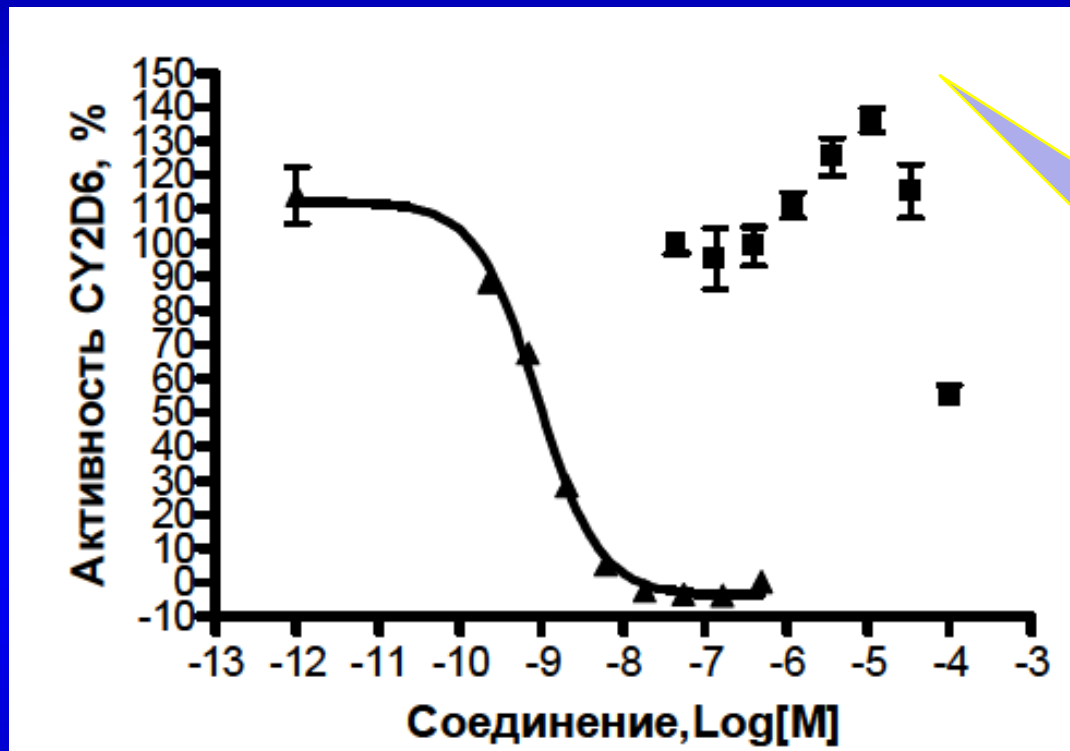


Для гармонизации требований, на основе международного опыта (FDA, EMEA) и результатов собственных исследований нами разработаны...



«Результаты исследований должны быть отражены в инструкции по применению ЛС и ТЕФС для информирования врачей о возможных взаимодействиях ЛС с другими ЛС (в т.ч. фитопрепараты), пищей (соками) о генетических факторах. На основании этой информации врач должен принимать соответствующие решения: выбор ЛС или коррекция дозы»

Влияние пипофезина (Азафена) на активность цитохромов Р-450 *in vitro*



Пипофезин не ингибировал CYP2D6, а значит маловероятно взаимодействие с ЛС-субстратами CYP2D6 (бета-адреноблокаторы, антирадикалы и т.д.)

Результаты публикуются с любезного разрешения фармацевтической компании МАКИЗ-ФАРМА, Россия

Что делать врачу-клиническому фармакологу?

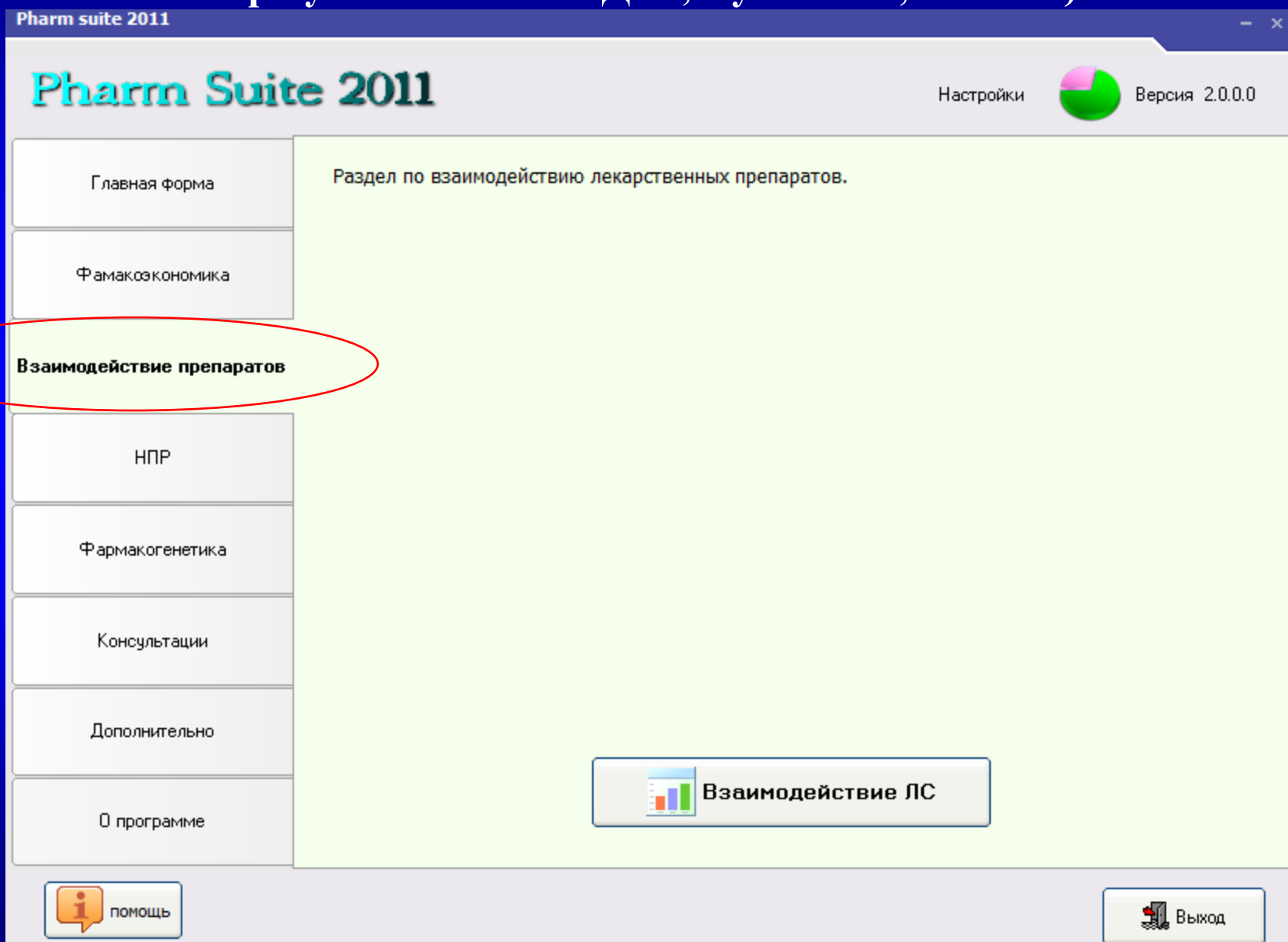
- «Организация системы информации...по взаимодействию ЛС...»
- «Организация ... мониторинга серьезных и непредвиденных нежелательных реакций» в т.ч. и развившихся в результате применения нерациональных и потенциально опасных комбинаций и соответствующее оповещение уполномоченных органов (НУЖНО-ТОТАЛЬНЫЙ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



Что делать врачу-клиническому фармакологу?

- Разработка и внедрение компьютерных программ, для прогнозирования межлекарственного взаимодействия ЛС (МОДЕРНИЗАЦИЯ?)...

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
адвантан
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

Что делать врачу-клиническому фармакологу?

- Разработка алгоритмов персонализации дозирования ЛС с учетом межлекарственного взаимодействия (МОДЕРНИЗАЦИЯ?)...

Начальная доза варфарина (мг/сутки) =exp (0.385-0.0083 x возраст (кг) + 0.498 x ППТ – 0.208 x CYP2C9*2 – 0.350 x CYP2C9*3 – 0.341 x (амиодарон) + 0.378 x целевое МНО -0.125 x (статины) – 0.113 x (раса) – 0.075 x (женский пол)

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

Warfarin Dosing

Outcomes

Hemorrhage Risk

Patient Education

Contact Us

References

Glossary

About Us

Required Patient Information

Age: 68

Sex: Male

Ethnicity: Non-Hispanic

Race: White, Caucasian, or Middle Eastern

Weight: 167 lbs or 76 kgs

BSA: 1.92

Height: (5 feet and 9 inches) or (176 cms)

Smokes: No

Liver Disease: No

Indication: Atrial fibrillation

Baseline INR: 1.2

Target INR: 2.5

CYP2C9 Genotype: CYP2C9*1/*3

☐ Randomize & Blind

VKORC1-1639/2673 Genotype: AS

Amiodarone/Cordarone® Dose: 200 mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Atorvastatin/Lipitor®/Caduet®

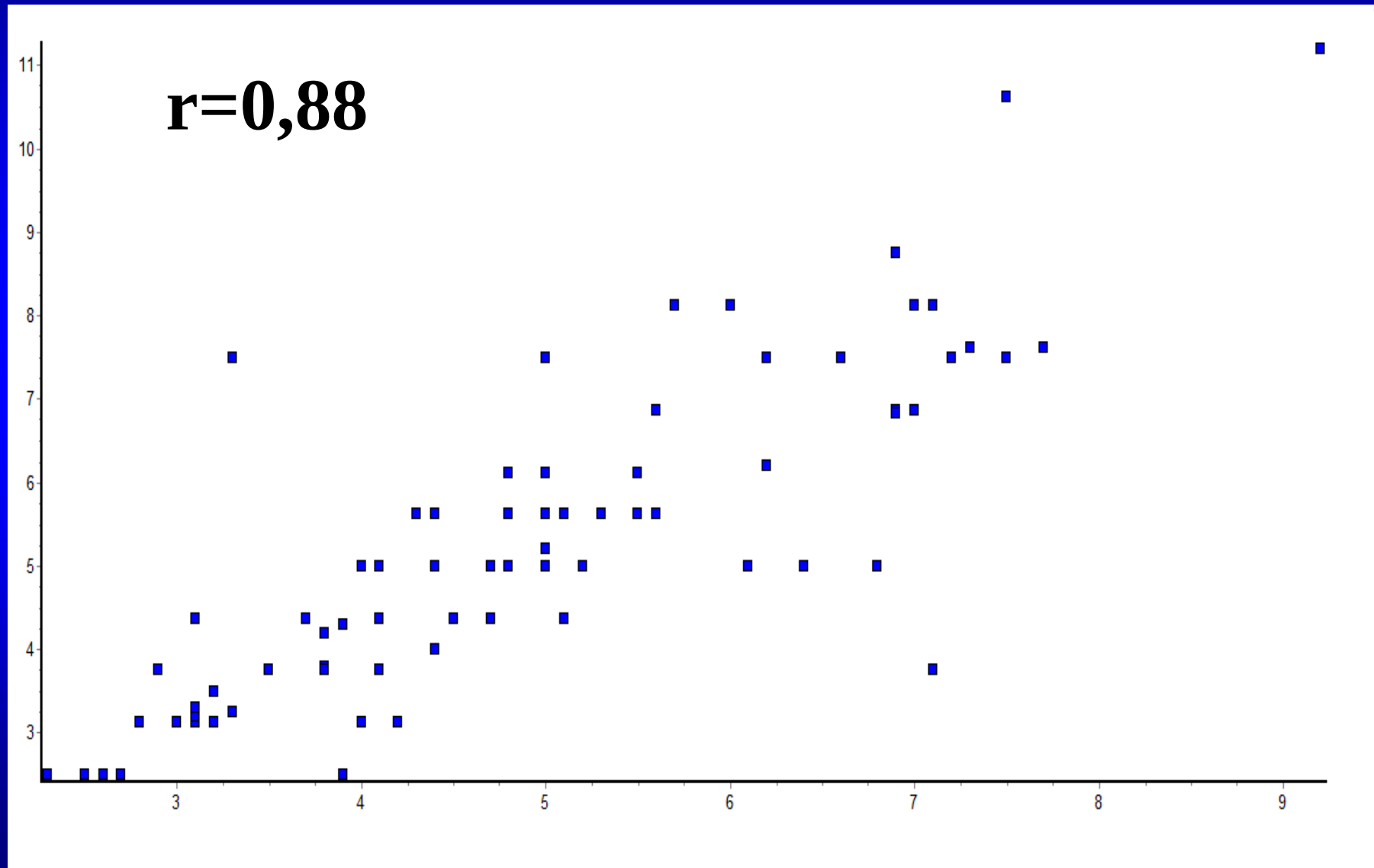
Any azole (eg. Fluconazole): No

Sulfamethoxazole/Septre/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

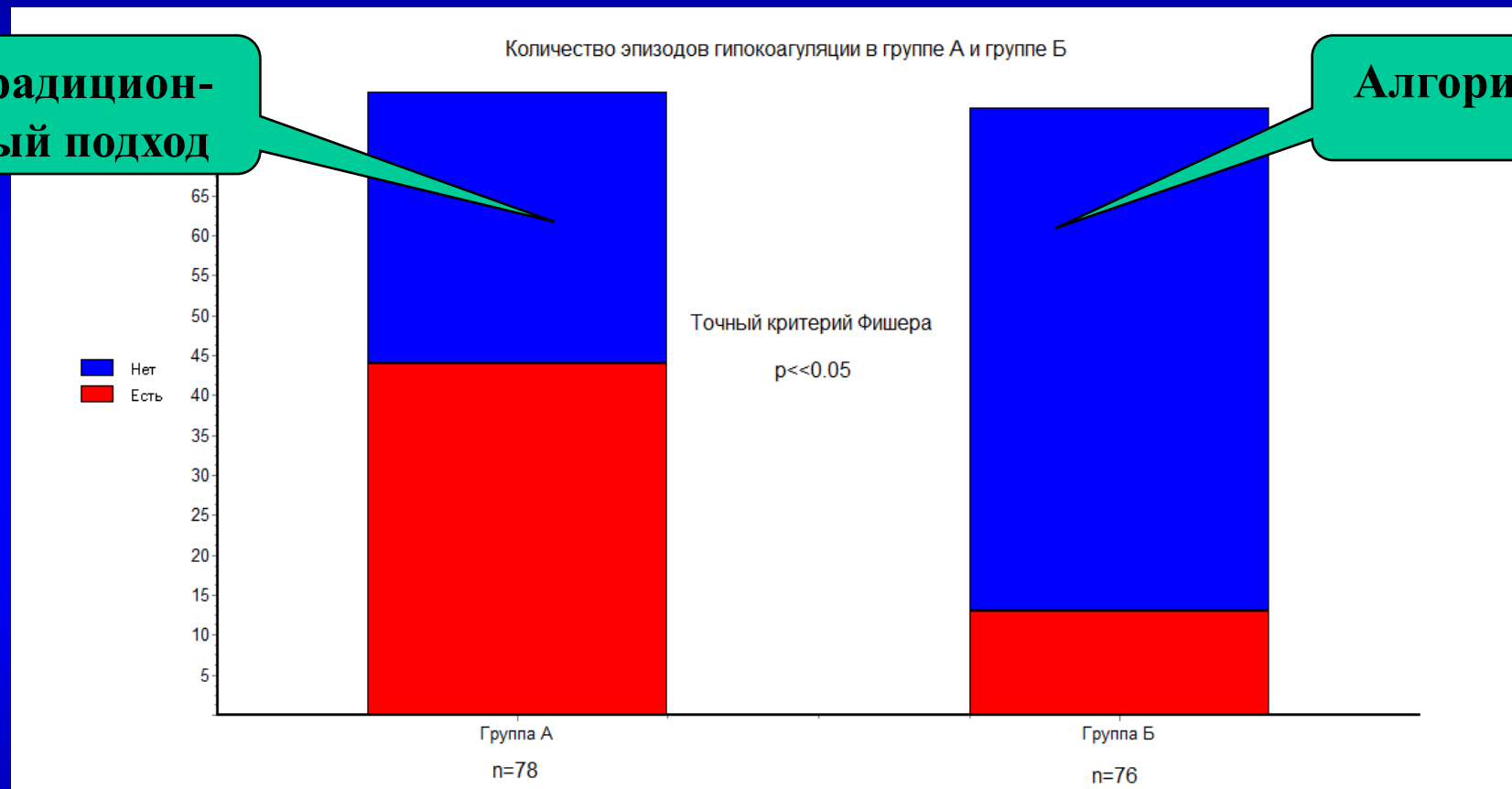
☐ Accept Terms of Use

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

Корреляция подобранных и рассчитанных доз варфарина при использовании алгоритма Gage et al. (2008)



Эпизоды чрезмерной гипокоагуляции при применении алгоритма (n=76) и «традиционного» (n=78) подходов к дозированию варфарина.



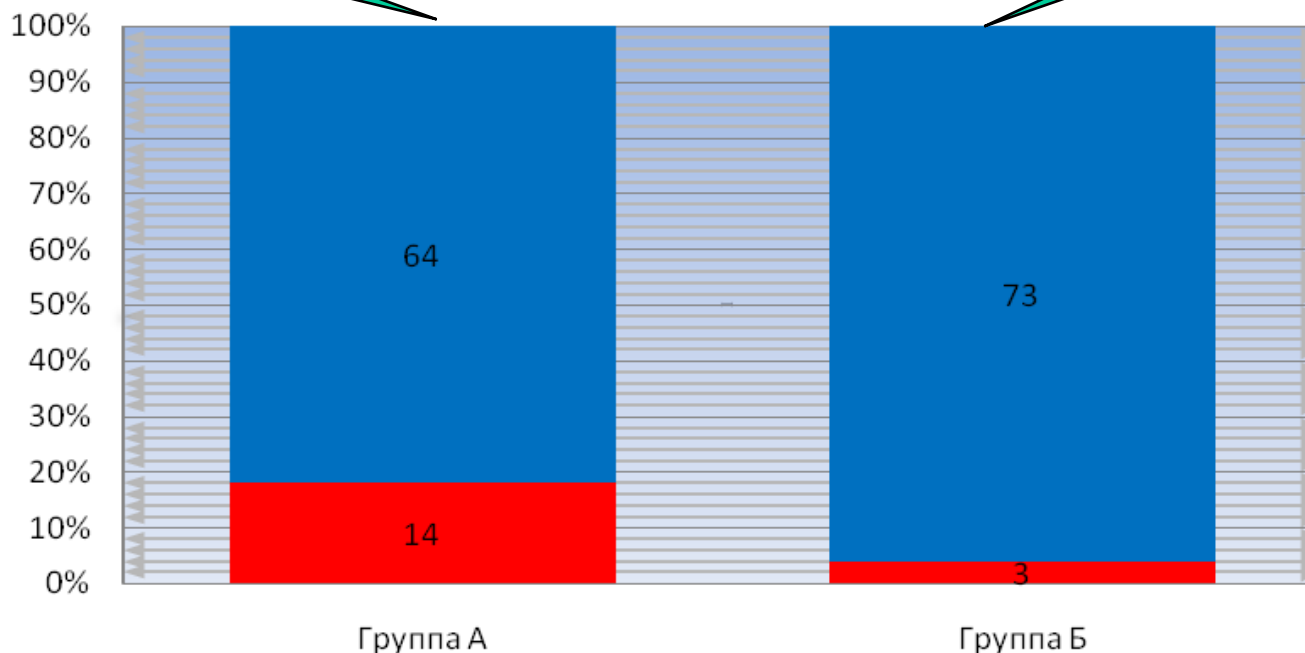
Снижение эпизодов гипокоагуляции в группе исследования более чем в 3 раза. $p < 0,05$

Кровотечения при применении алгоритма (n=76) и «традиционного» (n=78) подходов к дозированию варфарина.

Традиционный подход

Частота развития всех геморрагий в группе А и группе Б.

Алгоритм



Снижение частоты развития кровотечений в группе исследования более чем 4,5 раза.

$p=0,009$

Антонов И.М., Игнатъев И.В., Сычев Д.А., 2009

CLINICAL RESEARCH

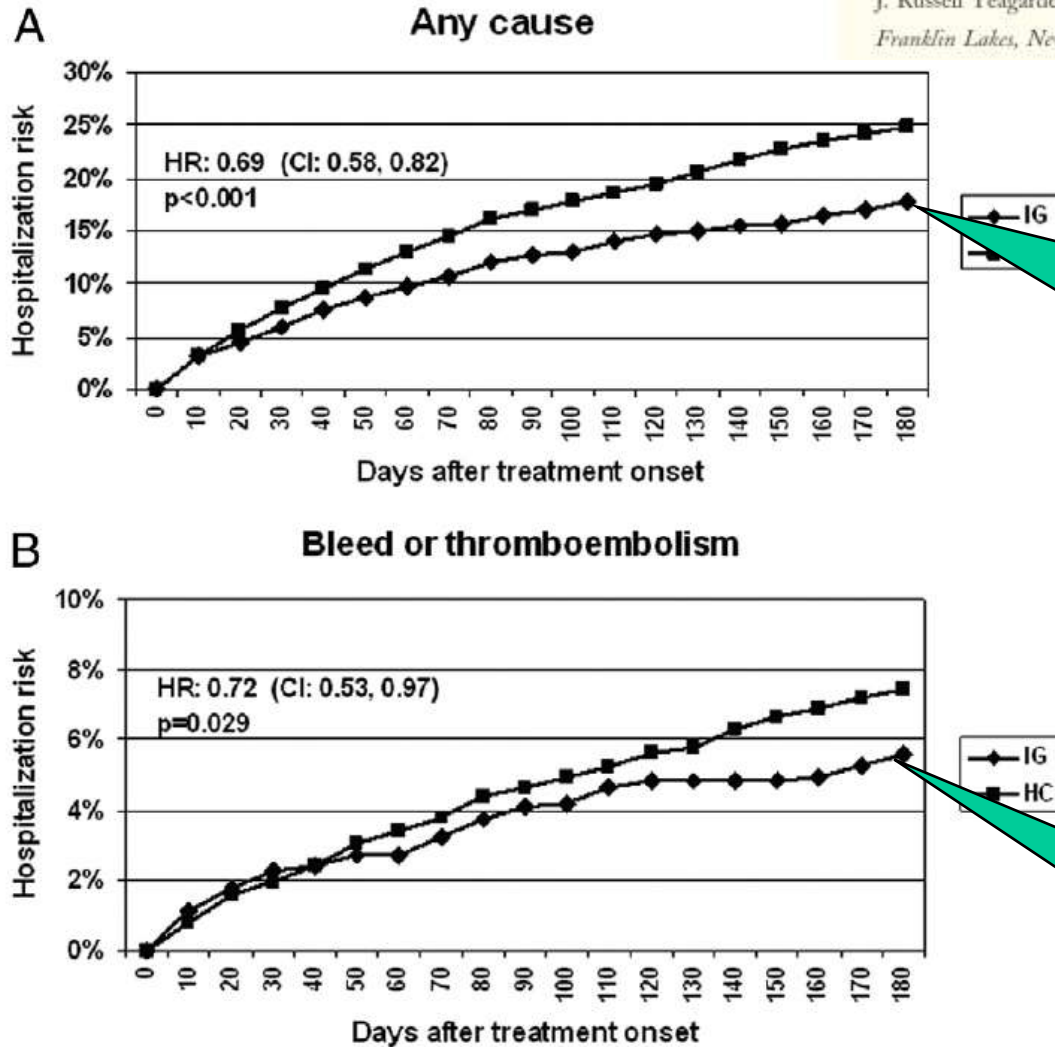
Clinical Trial

Warfarin Genotyping Reduces Hospitalization Rates

Results From the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness Study)

Robert S. Epstein, MD, MS,* Thomas P. Moyer, PhD,† Ronald E. Aubert, PhD,*
Dennis J. O'Kane, PhD,† Fang Xia, PhD,* Robert R. Verbrugge, PhD,* Brian F. Gage, MD, MS,‡
J. Russell Teagarden, DMH, RPh*

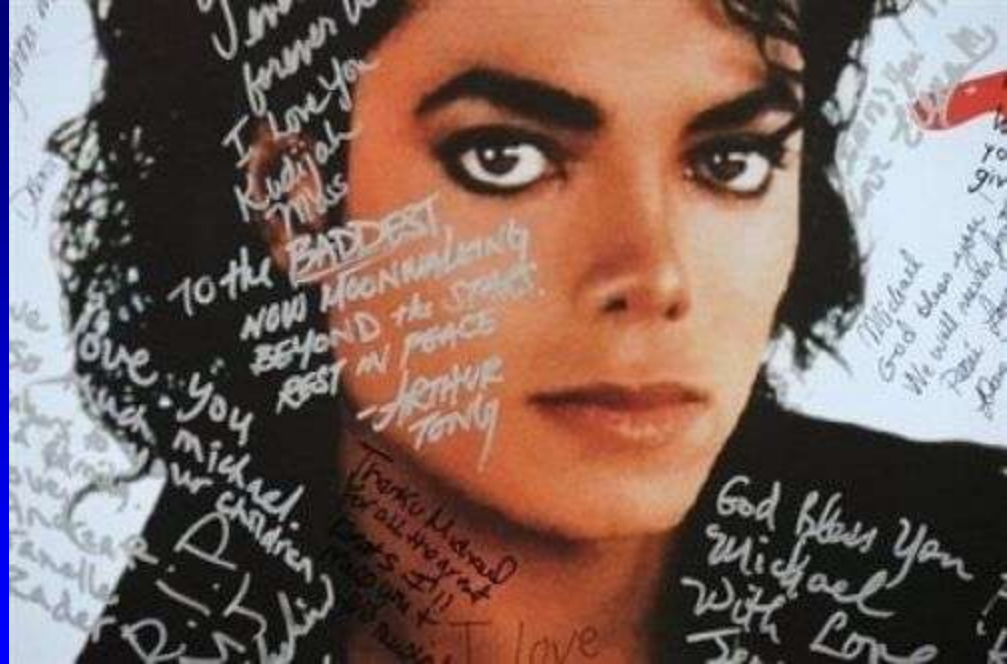
Franklin Lakes, New Jersey; Rochester, Minnesota; and St. Louis, Missouri



Назначение варфарина по алгоритму Gage снижает риск госпитализации по всем причинам на 33%...

..из-за кровотечений тромбозов на 42% в течение 6 месяцев!

+ 10-15 лекарственных средств?



НЕ НАВРЕДИ!!!

COUNTERTHINK



**Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова**





Magyar Kísérletes és Klinikai
Farmakológiai Társaság
Hungarian Society for Experimental and
Clinical Pharmacology

10th Congress of the European
Association for Clinical
Pharmacology and Therapeutics,
Budapest, Hungary
26-29 June 2011

