

616.006.085

П 49

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Ткаченко Е.В., Служев М.И., Курылев А.А.,

Рогачев М.В., Беляев А.М.

Полиппрагмазия при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2025

616.006.085

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Ткаченко Е.В., Служев М.И., Курылев А.А.,
Рогачев М.В., Беляев А.М.

**Полипрагмазия при проведении
противоопухолевой лекарственной терапии**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2025

Научная Библиотека
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

42361

УДК:615.277.3-06(07)
ББК:55.6я7

Ткаченко Е.В., Служев М.И., Курылев А.А., Рогачев М.В., Беляев А.М.
Полипругмазия при проведении противоопухолевой лекарственной терапии.
– Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2025. – 68 с.
ISBN 978-5-6051651-3-2

Рецензент: Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

В учебном пособии освещаются основные влияния метаболизма противоопухолевых лекарственных препаратов на их фармакокинетические и фармакодинамические показатели, а также влияние пищи, народной и нетрадиционной медицины на уровень лекарственных веществ в крови, потенциальные межлекарственные взаимодействия на основе их печеночного метаболизма. В пособии приведена подробная информация по взаимодействию отдельных противоопухолевых препаратов. Представлены примеры современных информационных систем для проверки лекарственных взаимодействий.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, для научных сотрудников, участвующих в процессах изучения различных проблем онкологических заболеваний, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 4 от 25 марта 2025 г.
© Ткаченко Е.В. Коллектив авторов, 2025

ISBN 978-5-6051651-3-2

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Фармакокинетика	8
1.1. Основные понятия и фармакокинетические показатели	8
1.1.1. Основные понятия	8
1.1.2. Основные фармакокинетические показатели	8
1.2. Абсорбция	9
1.2.1. Пути введения лекарственного вещества	9
1.2.2. Абсорбция	10
1.2.3. Биодоступность	10
1.3. Распределение	11
1.4. Метаболизм	12
1.5. Выведение	14
Глава 2. Влияние пищи на уровень лекарственных веществ в крови	17
Глава 3. Межлекарственные взаимодействия	22
3.1. CYP3A4-индукторы	23
3.2. CYP3A4-ингибиторы	23
3.3. Противоопухолевые препараты, не метаболизируемые с помощью фермента CYP3A4	25
3.4. Народная и нетрадиционная медицина	26
3.5. Межлекарственные взаимодействия отдельных препаратов	28
3.5.1. Общие правила для цитостатических противоопухолевых средств	28
3.5.2. Взаимодействия отдельных препаратов	29
Приложение 1. Влияние пищи на воздействие некоторых пероральных противоопухолевых агентов	47
Приложение 2. Ингибиторы и индукторы CYP3A4	49
Приложение 3. Индукторы р-гликопротеина	50
Приложение 4. Ингибиторы р-гликопротеина	51
Приложение 5. Препараты, удлиняющие интервал QT	52

Приложение 6. Полезные ресурсы по поиску межлекарственного взаимодействия	53
Контрольные вопросы	54
Тестовые задания	57
Список литературы	66

Список сокращений

БЦЖ	– (сокр. от Бацилла Кальметта-Герена, фр. Bacillus Calmette-Guérin, BCG) – вакцина против туберкулёза
ГКСФ	– гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИМТ	– индекс массы тела
МНО	– международное нормализованное отношение
ОАТ	– органические анионные транспортеры
СИОЗС	– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХТ	– химиотерапия
ЭКГ	– электрокардиограмма
ABCB1	– ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1 [АТФ -связывающий кассету подсемейство В Член 1], известен также как Гликопротеин-р
AUC	– Area Under the Curve [площадь под (фармакокинетической) кривой] – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения
BCRP/ABCG2	– Breast Cancer Resistance Protein (белок устойчивости рака молочной железы)
BSA	– Body surface area (площадь поверхности тела)
CDA	– цитидиндезаминаза
Слобщ	– общий клиренс (мл/мин, л/час)
С _{max}	– максимальная (или пиковая) концентрация в крови
CTR	– внутриклеточный переносчик веществ
CYP3A4	– цитохром P450 3A4, член семейства цитохромов P450
CYP1A2	– цитохром P450 1A2, член семейства цитохромов P450

CYP2D6	– цитохром P450 2D6, член семейства цитохро-
мов P450	
CYP2C8	– цитохром P450 2C8, член семейства цитохро-
мов P450	
CYP2C9	– цитохром P450 2C9, член семейства цитохро-
мов P450	
CYP2C19	– цитохром P450 2C19, член семейства цито-
хромов P450	
CYP2E1	– цитохром P450 2E1, член семейства цитохро-
мов P450	
dCK	– диоксицитидинкиназа
DPD	– дигидропиримидиндегидрогеназа
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group (Восточ-
ная кооперативная онкологическая группа)	
F (%)	– (биодоступность) доля лекарственного веще-
ства по отношению к его введенной дозе, поступившая в системное	
кровообращение в неизмененном виде	
pKa	– константа диссоциации кислоты
SN38	– активный метаболит иринотекана
TDM1	– трастузумаб эмтанзин
Tmax	– время достижения максимальной concentra-
ции в крови	
T1/2	– период полувыведения (полужизни, полуэли-
минации) – время снижения концентрации лекарственного вещества в	
крови на 50%	
Vd (л, мл)	– кажущийся объем распределения (ap-
parent volume of distribution)	
UGTA1A1	– UDP-глюкуронилтрансфераза

Введение

На сегодняшний день, когда медикаментозная терапия является ведущим методом лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями, а старение населения планеты приводит к повышению количества пациентов с выраженной коморбидностью и вынужденной полипрагмазией, проблема межлекарственного взаимодействия стоит особенно остро. Объем знаний, накопленных в области терапии онкологических заболеваний, огромен, значительно увеличилось число новых цитостатических, иммуноонкологических и таргетных препаратов. Как следствие увеличилась продолжительность жизни пациентов со злокачественными образованиями, составляя нередко годы, в том числе и при метастатическом процессе.

Длительное лечение злокачественных новообразований и других хронических неинфекционных заболеваний неизбежно ведет к повышенному риску межлекарственных взаимодействий. Это, с одной стороны, приводит к увеличению побочных эффектов и токсичности лекарственного лечения, с другой стороны снижает эффективность проводимой терапии.

Несмотря на всеобщую доступность информации о межлекарственном взаимодействии, существует недостаточная осведомленность в данной области. Это может быть связано с большим количеством лекарственных средств и трудностью прогнозирования взаимодействия трех и более лекарственных препаратов, учитывая сложность метаболизма в организме. Отсутствие навыка и сформированной привычки у врача-онколога проверять потенциальные лекарственные взаимодействия снижает качество оказания медицинской помощи и нередко ставит под угрозу жизнь пациента. Необходимо повышение уровня знания врачей онкологов о фармакокинетических основах лекарственного лечения, особенностей межлекарственного взаимодействия, а также влияния пищи на метаболизм противоопухолевых лекарственных препаратов у пациентов онкологического профиля.

Данное учебное пособие предназначено для использования в клинической практике врачами-онкологами для учета межлекарственных взаимодействий с целью снижения токсичности лечения и повышения качества оказания медицинской помощи онкологическим пациентам.

Глава 1. Фармакокинетика

1.1. Основные понятия и фармакокинетические показатели

1.1.1. Основные понятия

Фармакокинетика – раздел общей фармакологии, изучающий закономерности всасывания (абсорбции), распределения, метаболизма и выделения (элиминации) лекарственных средств [2].

Фармакодинамика – раздел общей фармакологии, изучающий локализацию, механизмы действия и фармакологические эффекты лекарственных веществ.

1.1.2. Основные фармакокинетические показатели

- $C_{\max}$ – максимальная (или пиковая) концентрация в крови [2].
- $T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации в крови.
- AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой) – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения. Служит для вычисления биодоступности лекарственного вещества (F).

- F (%) – биодоступность – количество лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизмененном виде.

- $T_{1/2}$ – период полувыведения (полужизни, полуэлиминации) – время снижения концентрации лекарственного вещества в крови на 50%. В клинической практике этот параметр используется для подбора доз и интервалов их введения.

- Vd (л, мл) – кажущийся объем распределения (apparent volume of distribution) – условный объем жидкости, в котором нужно растворить введенную в организм дозу лекарственного вещества, чтобы получилась концентрация, равная концентрации препарата в плазме крови.

- $Cl_{\text{общ}}$ (мл/мин, л/час) – общий клиренс – сумма клиренсов из

всех тканей и органов, участвующих в элиминации веществ (печеночного и почечного клиренса). В клинической практике клиренс служит для расчета дозы, необходимой для поддержания равновесной концентрации препарата в крови.

1.2. Абсорбция

1.2.1. Пути введения лекарственного вещества

Существует два типа введения – энтеральный и парентеральный [2]. К первому относят сублингвальный, пероральный и ректальный способы введения. Парентеральный путь включает подкожный, внутривенный, внутримышечный и другие способы введения, которые минуя желудочно-кишечный тракт.

От способа введения препарата зависит уровень и скорость увеличения концентрации в плазме (рис. 1).

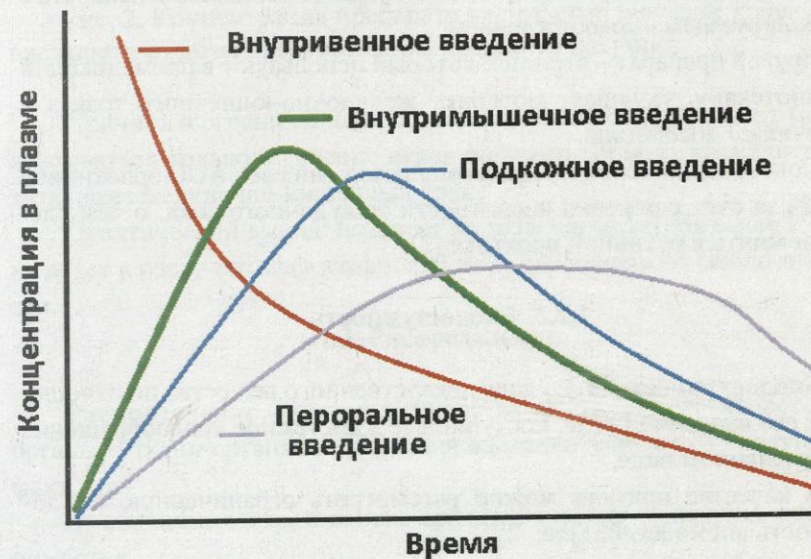


Рис. 1. Концентрация препарата в плазме в зависимости от способа введения [оригинальный рисунок].

При внутривенном введении лекарственный препарат попадает непосредственно в кровоток; его действие при этом наступает быстрее, чем при использовании любого другого пути введения. При пероральном введении концентрация препарата в плазме увеличивается значительно медленнее по сравнению с парентеральным введением.

1.2.2. Абсорбция

Всасывание (абсорбция – от лат. absorbeo – всасываю) – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровеносную и /или лимфатическую систему через биологические мембраны [2].

При ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта изменяется всасывание лекарственных веществ.

В качестве примеров из практической онкологии можно привести противорвотный препарат метоклопрамид, который усиливает моторику желудочно-кишечного тракта и ухудшает всасывание лекарств с контролируемым высвобождением.

Другой препарат – атропин, который используют в премедикации к иринотекану, ухудшает моторику желудочно-кишечного тракта и увеличивает абсорбцию.

Повседневно используемый омепразол снижает AUC эрлотиниба на 46% за счет снижения кислотности желудочного сока, о чем следует помнить в рутинной практике [2].

1.2.3. Биодоступность

Биодоступность (%) – доля лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизменном виде.

В качестве примера можно рассмотреть ограниченную биодоступность висмодегиба (рис. 2).

Концентрация в плазме при приеме 270 мг больше, чем при использовании дозы 150 мг. Но увеличение дозы в 2 раза до 540 мг не увеличивает биодоступность [6].

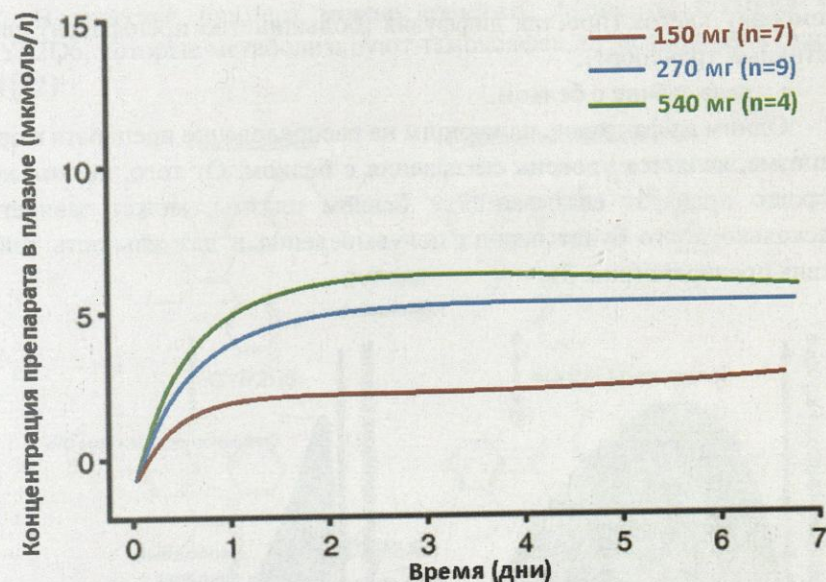


Рис. 2. Концентрация препарата висмодегиб в плазме крови в зависимости от дозы препарата [оригинальный рисунок].

Причина в ограниченной растворимости в ЖКТ. Препарат может всасываться только в течение ограниченного периода времени транзита через желудочно-кишечный тракт.

Практический вывод: повышение дозы висмодегиба выше 270 мг не ведет к росту его эффективности из-за ограниченной биодоступности.

1.3. Распределение

Распределение – переход лекарства из системного кровотока в органы и ткани организма [2]. Распределение зависит от следующих факторов:

- свойства лекарственного средства (размер молекулы, растворимость);
- свойства тканевых барьеров (гематоэнцефалический барьер в сравнении с фенестрированным эндотелием печени);
- механизмы проникновения лекарственного средства через

мембрану клеток (простая диффузия (большинство препаратов) или активный транспорт);

- связывание с белком.

Одним из факторов, влияющим на распределение препарата в организме, является уровень связывания с белком. От того, насколько хорошо препарат связывается с белком плазмы, может зависеть насколько долго будет период полувыведения и длительность действия препарата (рис. 3).

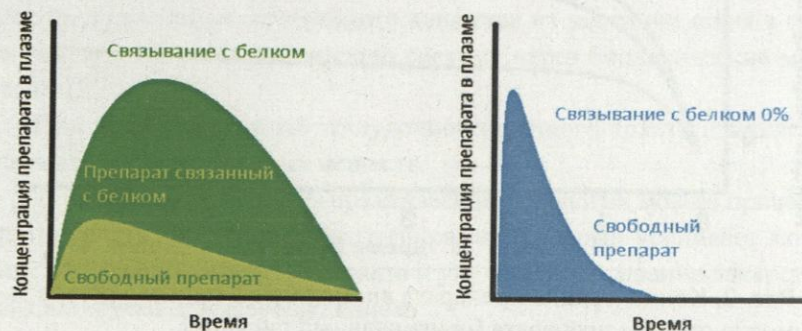


Рис. 3. Концентрация препарата в плазме крови в зависимости от способности связывания с белком [оригинальный рисунок].

Например, тамоксифен почти на 100% связывается с белком и его конечный период полувыведения составляет 7 дней [9]. И наоборот, фторурацил связывается с белком всего лишь на 10% и его период полувыведения значительно меньше и составляет всего лишь 10-20 минут. Это объясняет необходимость длительной инфузии фторурацила, например, 46 часов в схемах FOLFOX/FOLFIRI.

1.4. Метаболизм

Метаболизм препаратов – это процесс химического преобразования препаратов в организме. Метаболизм препаратов состоит из двух фаз.

Ферменты цитохрома P450 участвуют в 80% всех реакций метаболизма лекарственных препаратов (гидролиз, окисление, восстановление, алкилирование и деалкилирование) [15].

В качестве примера можно отметить ферменты CYP3A4 и CYP2D6, которые метаболизируют тамоксифен до эндоксифена (рис. 4) [12].

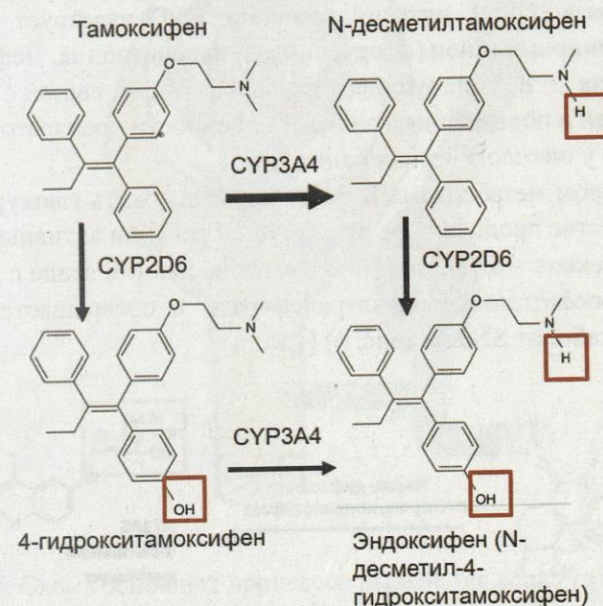


Рис. 4. Метаболизм тамоксифена [оригинальный рисунок].

Другим примером метаболизма первой фазы служит преобразование иринотекана до активного метаболита SN38 под действием фермента карбоксилэстеразы (рис. 5).

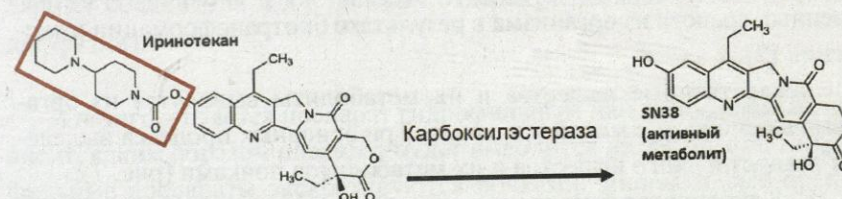


Рис. 5. Первая фаза метаболизма иринотекана [оригинальный рисунок].

К другим важным ферментам, участвующим в метаболизме противоопухолевых лекарственных препаратов, относятся: кеторедуктаза, альдегиддегидрогеназа, карбоксилэстеразы, дигидропиримидиндегидрогеназа (DPD), цитозиндеаминаза. DPD участвует в метаболизме фторпиримидинов (фторурацила и капецитабина). Дефицит экспрессии гена DPD, кодирующего данный фермент, связан с тимидинурацилурией и повышенным риском токсичности препаратов фторпиримидинов у онкологических пациентов.

Примером метаболизма II фазы может служить глюкуронирование. В качестве продолжения предыдущей реакции активный метаболит иринотекана – SN38 инактивируется на данном этапе с помощью уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы и превращается в неактивный метаболит SN38G (рис. 6) [15].

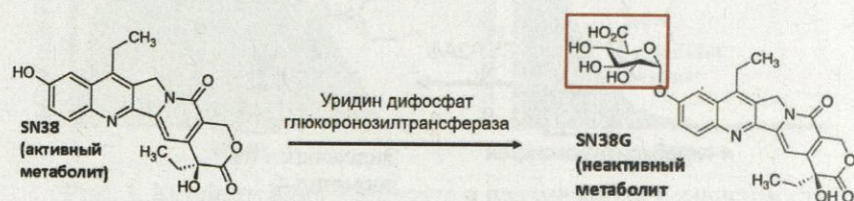


Рис. 6. Вторая фаза метаболизма иринотекана [оригинальный рисунок].

1.5. Выведение

Элиминация (от лат. *eliminatum* – удалять) – это удаление лекарственных средств из организма в результате биотрансформации и экскреции [2].

Лекарственные вещества и их метаболиты выводятся из организма в основном с мочой и желчью. Три основных процесса выделения лекарственного вещества и их метаболитов почками (рис. 7):

1. Клубочковая фильтрация – в просвет канальцев вместе с фильтратом попадают свободные молекулы, не связанные с белками. Это основной механизм выведения лекарственного вещества.

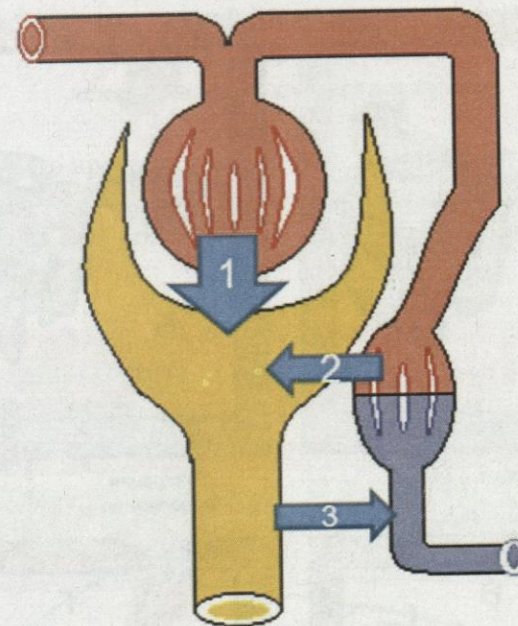


Рис. 7. Схема основных процессов выделения веществ почками: 1 – клубочковая фильтрация; 2 – активная секреция; 3 – реабсорбция [оригинальный рисунок].

2. Активная секреция (в проксимальных канальцах против градиента концентрации).

3. Реабсорбция (таким образом удаляются липофильные неполярные соединения в дистальных отделах канальцев путем простой диффузии).

От того, является препарат гидрофильным или липофильным, зависит, каким образом препарат будет выводиться из организма. Гидрофильные препараты экскретируются почками. Липофильные препараты могут быть выведены почками, только если метаболизируются в печени до гидрофильного метаболита (рис. 8) [9].

От скорости метаболизма липофильных препаратов до гидрофильных метаболитов зависит скорость элиминации из организма.

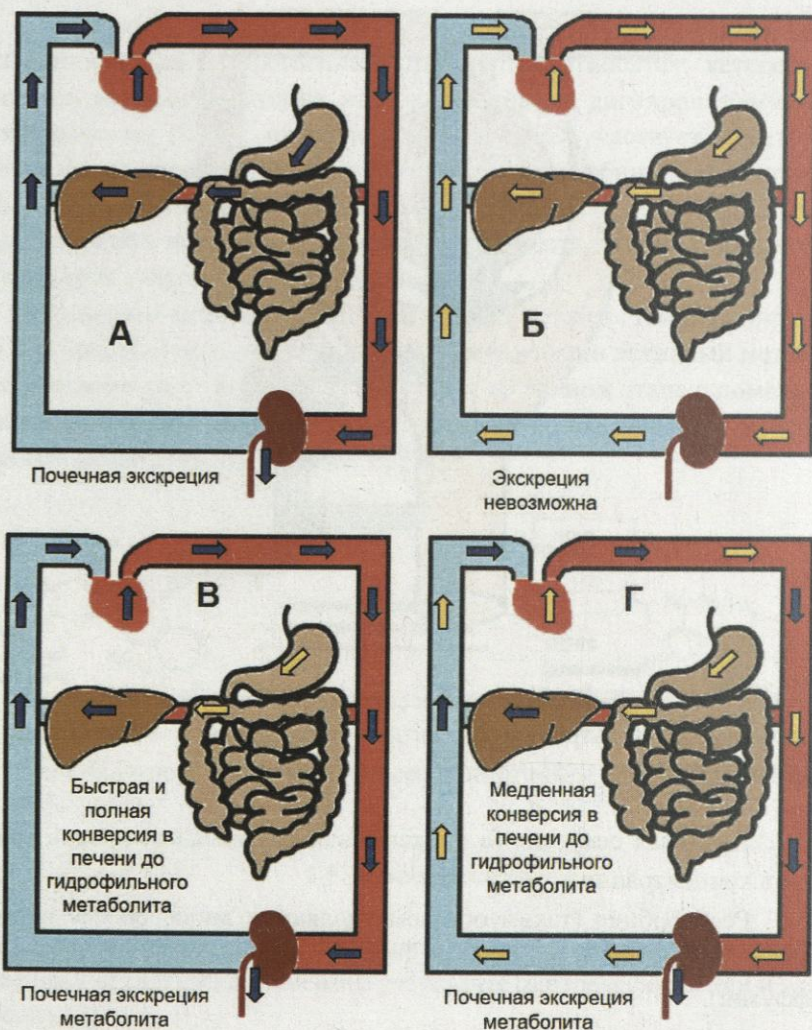


Рис. 8. Схема выведения веществ в зависимости от их гидрофильности и липофильности: А – гидрофильные вещества выводятся почками; Б – невозможность выведения липофильных веществ без предварительного метаболизма в печени; В – печеночный метаболизм липофильных веществ до гидрофильного метаболита с последующей экскрецией почками; Г – вещество длительно циркулирует в крови при медленном метаболизме в печени [оригинальный рисунок].

Глава 2. Влияние пищи на уровень лекарственных веществ в крови

Для каждого препарата существует свой терапевтический диапазон – оптимальный уровень препарата в плазме крови, обеспечивающий достаточную эффективность и допустимую токсичность (рис. 9) [9].

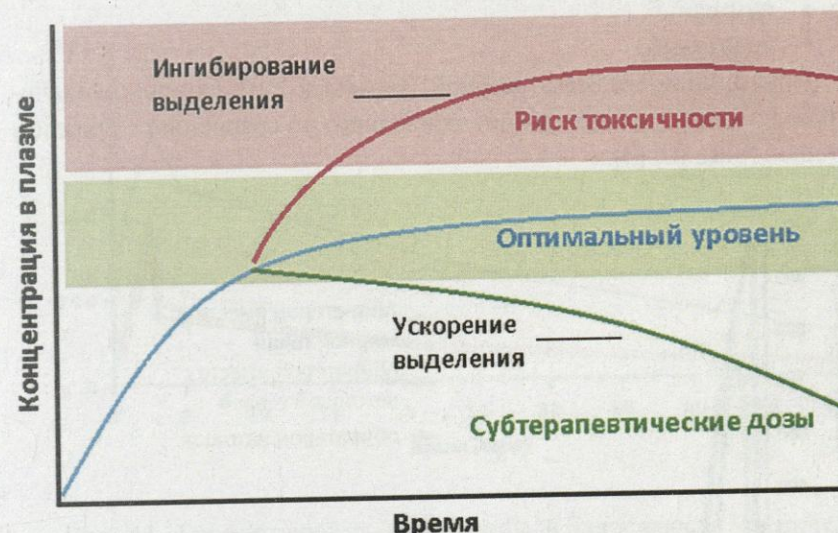


Рис. 9. Терапевтический диапазон препарата [оригинальный рисунок].

При замедлении выведения препарата есть риск получить высокую токсичность. При ускоренном выведении препарата снижается эффективность препарата.

Факторов, влияющих на уровень лекарственных препаратов, достаточно много [11]. К ним относятся характеристика пациента (пол, возраст), генетические факторы, воздействие заболеваний (общее состояние по шкале ECOG, сопутствующие заболевания), размеры тела (площадь поверхности тела, индекс массы тела), функция органов

(почки, печень), лекарственное взаимодействие и воздействие пищи. Начнем с разбора влияния пищи на уровень лекарственных веществ в крови.

Пища увеличивает всасывание препаратов:

- лапатиниб;
- абиратерон;
- нилотиниб;
- олапариб;
- пазопаниб;
- эрлотиниб.

Прием пищи, особенно жирной, совместно с абиратероном значительно повышает концентрацию последнего по сравнению с приемом натощак (рис. 10) [4].

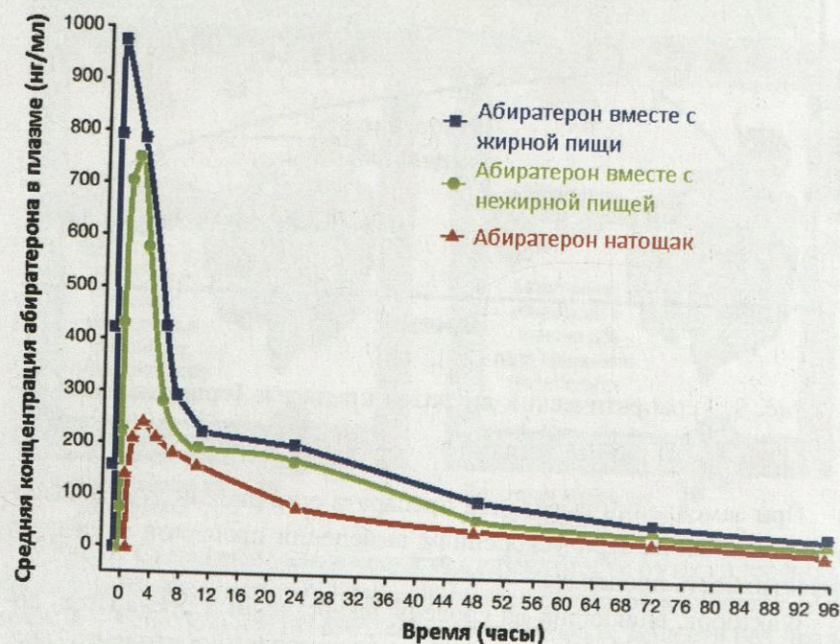


Рис. 10. Концентрация абиратерона в зависимости от приема пищи различной жирности [оригинальный рисунок].

Чтобы было проще запомнить препараты, на всасывание которых влияет пища, можно использовать МНЕМОНИЧЕСКОЕ ПРАВИЛО: Lesson 1: Abiraterone with food: NOPE! (в переводе с английского «Урок №1: Абиратерон с едой – никогда!»).

Цитрусовые ингибируют CYP3A4. Биодоступность гефитиниба увеличивается при одновременном приеме с цитрусовыми (рис. 11) [3].

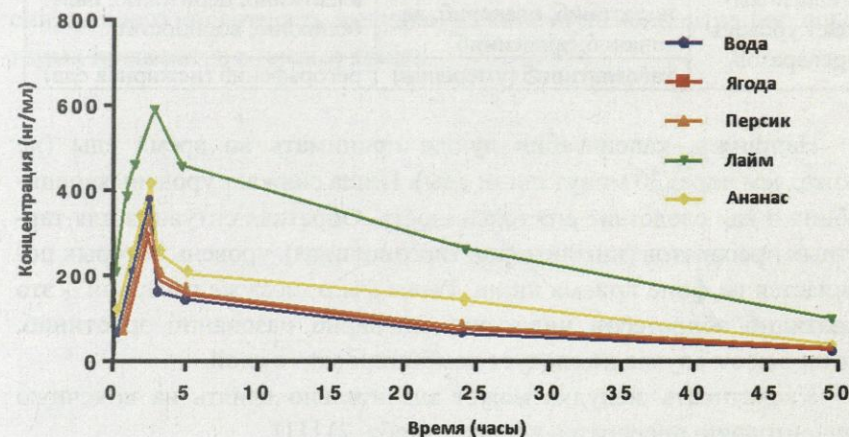


Рис. 11. Биодоступность гефитиниба в зависимости от приема различной пищи [оригинальный рисунок].

Более подробная информация представлена в Приложении 1 «Влияние пищи на воздействие некоторых пероральных противоопухолевых агентов».

Пища может как снижать, так и повышать уровень препаратов в плазме крови.

Исходя из соображений эффективности и токсичности в инструкциях препаратов представлены различные рекомендации в отношении раздельного или совместного приема с пищей (табл. 1) [16].

Таблица 1
Всасывание противоопухолевых препаратов на фоне приема пищи
[оригинальная таблица]

	Принимать до или после еды	Принимать во время еды
Пища снижает уровень препаратов	афатиниб, дабрафениб, траметиниб, сорафениб, тегафур, темозоломид	капецитабин
Пища повышает уровень препаратов	лапатиниб, абиратерон, нилотиниб, олапариб, пазопаниб, эрлотиниб	алектиниб, церитиниб, палбоциклиб, вориностат
	кабозантиниб (умеренно)	регорафениб (нежирная еда)

Например, капецитабин лучше принимать во время еды (не позже, чем через 30 минут после еды). Пища снижает уровень капецитабина и как следствие его токсичность. Обратная ситуация для таргетных препаратов (ингибиторов тирозинкиназ), уровень которых повышается на фоне приема пищи. Ранее мы о них уже говорили – это лапатиниб, абиратерон, нилотиниб, олапариб, пазопаниб, эрлотиниб. Их ни в коем случае не следует комбинировать с едой.

Кислотность желудка может значительно влиять на конечную концентрацию препаратов в плазме (табл. 2) [11].

Таблица 2
Влияние препаратов, снижающих кислотность желудка, на AUC ингибиторов тирозинкиназы [оригинальная таблица]

Ингибитор тирозинкиназы	pKa	Препарат, снижающий кислотность желудка	Изменение AUC
Акситиниб	4,8	рабепразол	-15%
Эрлотиниб	5,4	омепразол	-46%
		ранитидин	-33%
Гефитиниб	5,4	ранитидин	-44%
		7,2	
Иматиниб	7,7	омепразол алгелдрат+магния гидроксид (маалокс)	Без изменений
Нилотиниб	2,1	эзомеразол	-34%
	5,4		

При использовании препаратов, снижающих кислотность желудка (ингибиторы протонной помпы и блокатор гистаминовых H₂-рецепторов), отмечено снижение концентрации акситиниба, эрлотиниба, гефитиниба и нилотиниба. Дело в том, что константа диссоциации (уровень кислотности, при которой происходит распад на составляющие молекулы) у данных препаратов находится в кислой зоне (pKa<7). То есть для нормального усвоения этих «-нибов» (ингибиторов тирозинкиназ) необходима кислая среда желудка. Всегда следует помнить о возможности влияния омепразола (или другого препарата, снижающего кислотность желудка) на конечную концентрацию некоторых препаратов в плазме крови.

Глава 3. Межлекарственные взаимодействия

Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на концентрацию лекарственных препаратов в крови, является лекарственное взаимодействие [11].

Для оценки серьезности фактора лекарственного взаимодействия существует международный рейтинг (табл. 3) [13].

Таблица 3
Международный рейтинг оценки серьезности
фактора лекарственного взаимодействия [оригинальная таблица]

Риск	Действия	Описание
A	Нет взаимодействия	Данные не продемонстрировали ни фармакодинамических, ни фармакокинетических взаимодействий между указанными агентами
B	Не требуется никаких действий	Есть данные, что препараты могут взаимодействовать друг с другом, но нет доказательств, что это взаимодействие влечет клинически значимые изменения
C	Контролировать ход лечения	Существуют данные о том, что препараты взаимодействуют друг с другом и это клинически значимо. Преимущества одновременного применения этих двух препаратов обычно перевешивают риски. Необходимо разработать план мониторинга для своевременного обнаружения потенциальных негативных эффектов. Может потребоваться коррекция дозы.
D	Сменить режим терапии	Существуют данные о том, что препараты взаимодействуют друг с другом и это клинически значимо. Для оценки превосходства выгоды над рисками и минимизации токсичности необходимо оценить состояние конкретного пациента. Требуется более тщательное наблюдение, изменение дозы или смена препарата.
X	Избегать комбинации	Существуют данные о том, что препараты взаимодействуют друг с другом и это клинически значимо. Риск одновременного использования превосходит пользу. Совместное применение противопоказано

В нем пять уровней от безопасного «А» до никогда не использовать вместе «Х». В некоторых ситуациях требуется сменить режим терапии «D» или контролировать ход лечения «С». Иногда можно ничего не делать «В». Далее в материалах будет использоваться эта классификация для упрощения восприятия и обозначения серьезности взаимодействия.

3.1. CYP3A4-индукторы

Большое количество таргетных препаратов взаимодействует с ингибиторами и индукторами CYP3A4. К CYP3A4-индукторам относят [5]:

- эфавиренз и невирапин;
- зверобой;
- барбитураты;
- карбамазепин;
- фенobarбитал;
- дексаметазон;
- пиоглитазон (сахароснижающее средство).

Большинство пациентов недооценивают зверобой с точки зрения лекарственного взаимодействия и часто не считают необходимым информировать врача, что они принимают зверобой.

Будьте внимательны, дексаметазон ежедневно назначается большинству пациентов онкологического профиля, получающих лекарственную терапию, с антиэметогенной целью или с целью премедикации и во многих других случаях.

CYP3A4-индукторы ускоряют метаболизм и уменьшают активность препаратов (рис. 12). На графике видно значительное снижение концентрации лапатиниба на фоне приема карбамазепина (индуктора CYP3A4) [14].

Полный список индукторов CYP3A4 смотрите в Приложении 2.

3.2. CYP3A4-ингибиторы

CYP3A4-ингибиторы замедляют метаболизм и увеличивают активность препаратов. К сильным ингибиторам CYP3A4 относят [5]:

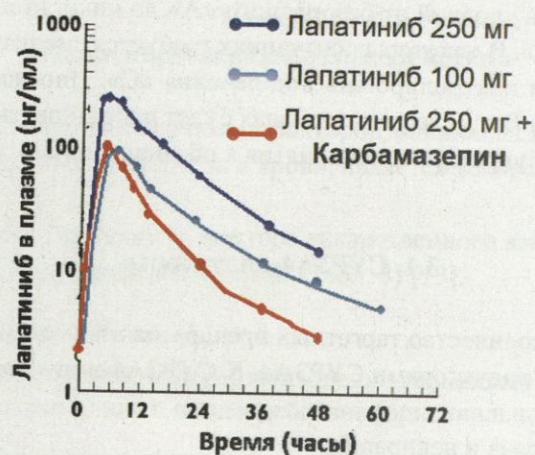


Рис. 12. Концентрация лапатиниба в зависимости от дозы и при одновременном приеме с карбамазепином [оригинальный рисунок].

- препараты для лечения ВИЧ – ингибиторы протеаз (индинавир, ритонавир);
- противогрибковые – азолы (кетоконазол, итраконазол, вориконазол);
- макролидные антибиотики (кларитромицин).

К умеренным ингибиторам CYP3A4 относят: апрепитант, флуконазол, атазанавир, эритромицин, ципрофлоксацин, грейпфрут, дилтиазем, верапамил.

На графике видно значительное повышение концентрации лапатиниба на фоне приема кетоконазола (рис. 13) [14].

Полный список ингибиторов CYP3A4 смотрите в Приложении 2.

Отдельно стоит уделить внимание противорвотным препаратам. Апрепитант – умеренный ингибитор фермента CYP3A4 (в течение первых 4 дней) [1]. Но через 1 неделю после лечения индуцирует ферменты CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирование. К одновременному применению апрепитанта с иринотеканом следует подходить с особой осторожностью, так как комбинация может привести к повышению токсичности.

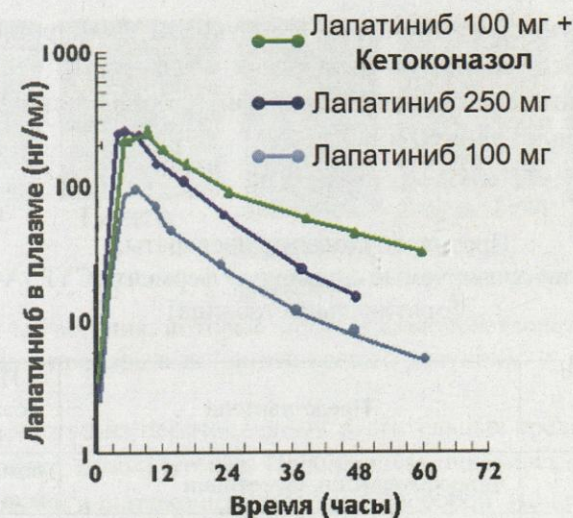


Рис. 13. Концентрация лапатиниба в зависимости от дозы и при одновременном приеме с кетоконазолом [оригинальный рисунок].

Ондансетрон – является субстратом ферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 [1]. Наиболее значимое взаимодействие ондансетрона с другими препаратами проявляется в отношении удлинения интервала QT. Препараты, которые потенциально могут взаимодействовать с ондансетроном:

- апрепитант (уровень ондансетрона может быть увеличен в первые 4 дня после апрепитанта либо снижен через 1 неделю после апрепитанта);
- кризотиниб – уровень кризотиниба может быть снижен на фоне ондансетрона;
- фторурацил – повышается риск удлинения интервала QT;
- оксалиплатин – повышается риск удлинения интервала QT.

3.3. Противоопухолевые препараты, не метаболизируемые с помощью фермента CYP3A4

На фармакокинетику противоопухолевых препаратов могут влиять ингибиторы или индукторы различных ферментов. Среди них

стоит особо отметить ингибиторы и индукторы гликопротеина-Р [7]. К примеру, они влияют на метаболизм афатиниба и траметиниба (табл. 4). Полный список ингибиторов и индукторов гликопротеина-Р смотрите в Приложениях 3 и 4.

Противоопухолевые препараты,
не метаболизируемые с помощью фермента CYP3A4
[оригинальная таблица]

Таблица 4

Группа	Представители	Избегать совместного приема
Ингибиторы CYP1A2	ципрофлоксацин, циметидин	помалидомид
Ингибиторы CYP2A6	кетоконазол, никотин, грейпфрут, габапентин	тегафур
Ингибиторы CYP2C8	триметоприм, глитазоны, монтелукаст	энзалутамид
Ингибиторы гликопротеина-Р	амиодарон, каптоприл, карведилол, дилтиазем, верапамил, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, итраконазол, кетоконазол, циклоспорин, лопинавир/ритонавир	афатиниб, траметиниб
Индукторы гликопротеина-Р	карбамазепин, фенитоин, рифампицин, зверобой, ритонавир	афатиниб

3.4. Народная и нетрадиционная медицина

Пациенты недооценивают возможность последствий «безопасного» натурального средства растительного происхождения. Пациент может не подозревать о последствиях взаимодействия средств растительного происхождения с противоопухолевыми препаратами, а врач – не спросить пациента о приеме средств растительного происхождения. В некоторых случаях последствия такого взаимодействия могут быть серьезными. Наиболее популярными и значимыми с точки зрения взаимодействия являются эхинацея, гинкго, «полезный» зеленый чай, японская маранта, кава-кава, семена винограда (рис. 14) [11].



Эхинацея



Гинкго



Японская
маранта



Зверобой



Кава-Кава

Рис. 14. Растения, которые могут взаимодействовать с противоопухолевыми препаратами [оригинальный рисунок].

Большинство из перечисленных растительных средств – экзотические и редко используемые. Наибольшую опасность представляет всем известный и широко используемый зверобой. При его использовании активируются большинство печеночных ферментов (табл. 5).

Таблица 5

Потенциальные взаимодействия средств растительного происхождения и противоопухолевых лекарственных препаратов
[оригинальная таблица]

Растение	Эффект	Эффекты на противоопухолевые лекарства
Эхинацея	возможная индукция CYP3A4	циклофосфамид, ингибиторы тирозинкиназы, таксаны, винкалкалоиды
Гинкго	сильная индукция CYP2C19, слабое ингибирование CYP3A4	циклофосфамид, ингибиторы тирозинкиназы, таксаны, винкалкалоиды, алкилирующие агенты
Зеленый чай	возможная индукция CYP1A2	эрлотиниб
Японская маранта	потенциальное ингибирование транспортеров ОАТ	метотрексат, топотекан
Зверобой	сильная индукция CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, ABCB1	все метаболизируемые препараты

Кава-Кава	сильное ингибирование CYP2E1, сильная индукция CYP3A4	циклофосфамид, ингибиторы тирозинкиназы, таксаны, винкалкалоиды
Семена винограда	возможная индукция CYP3A4	циклофосфамид, ингибиторы тирозинкиназы, таксаны, винкалкалоиды

Примечание: ОАТ – органические анионные транспортеры

Рекомендуется активный опрос пациентов по поводу всех принимаемых средств, а не только лекарственных препаратов. Многие пациенты не подозревают о последствиях приема средств растительного происхождения на фоне противоопухолевого лекарственного лечения.

3.5. Межлекарственные взаимодействия отдельных препаратов

3.5.1. Общие правила для цитостатических противоопухолевых средств

ГКСФ (гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, филграстим) должны быть назначены не менее чем за 24 часа и через 24 часа после введения цитостатиков. ГКСФ стимулируют костный мозг к активному делению. В момент активного деления клетки костного мозга наиболее уязвимы перед химиотерапией – Категория D [17].

Рофлумастан – ингибитор фосфодиэстеразы, применяется при ХОБЛ. Препарат обладает противовоспалительным и иммунодепрессивным действием, а значит, усиливает миелосупрессивное действие цитостатиков – Категория D [1]. При необходимости – на время заменить рофлумастан кортикостероидами.

Живые аттенуированные вакцины (БЦЖ, коревая, ротавирусная, оральная полиомиелитная) – из-за выраженного миелосупрессивного действия цитостатики снижают эффективность вакцинации, а также способствуют усилению побочных реакций на вакцину. Живые аттенуированные вакцины должны вводиться не раньше, чем через 3 месяца после завершения лечения химиопрепаратами – Категория X

[1].

Инактивированные вакцины (коклюшная) – введение инактивированных вакцин возможно, как минимум за 2 недели до начала химиотерапии. Если вакцинация проведена менее чем за 2 недели до начала ХТ – ревакцинация через 3 месяца после завершения цитостатиков – Категория D.

Глюкокортикостероиды (дексаметазон) – усиление иммуносупрессивного эффекта – использовать, если польза перевешивает риски [1].

3.5.2. Взаимодействия отдельных препаратов

В таблице 6 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия циклофосфамида.

Таблица 6
Потенциальные межлекарственные взаимодействия циклофосфамида [оригинальная таблица]

Характеристика циклофосфамида [1]	- Неактивное пролекарство - Является субстратом ферментов CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4
Категория C (контролировать ход лечения)	Аллопуринол – повышает токсическое действие циклофосфамида (подавляет функцию костного мозга) Амиодарон – циклофосфамид повышает легочную токсичность амиодарона Антрациклины – повышается кардиотоксичность. В схеме АС – тщательно контролировать функцию сердца
Категория D (сменить режим терапии)	Ингибиторы CYP умеренного действия (апрепитант, эритромицин, дилтиазем, флуконазол) Индукторы CYP умеренного действия (лорлатиниб, дабрафениб)
Категория X (избегать комбинации)	Сильные ингибиторы CYP (итраконазол, мифепристон и т.д.) Сильные индукторы CYP (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)

В таблице 7 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия 5-фторурацила.

Таблица 7
Потенциальные межлекарственные взаимодействия 5-фторурацила
[оригинальная таблица]

Характеристика 5-фторурацила [1]	- Неактивное пролекарство - Активация – в печени и тканях: цепочка превращений под действием дегидрогеназ (85% через DPD – дигидропиримидиндегидрогеназу)
Категория С (контролировать ход лечения)	Фолиевая кислота – усиливает токсические эффекты фторпиримидинов. Используется в комбинации с фторурацилом в некоторых схемах в дозировках, способных повысить эффект терапии, минимизируя повышение токсичности (лейковорин) Препараты, удлиняющие QT (ондансетрон, лоперамид) – фторурацил способен повысить риск удлинения интервала QT на ЭКГ (см. Приложение 5 «Препараты, удлиняющие интервал QT») Метронидазол – повышает концентрацию продуктов метаболизма фторурацила, а также риск проявления токсичности
Категория D (сменить режим терапии)	Антагонисты витамина К (варфарин) – фторпиримидины способны повышать концентрацию антагонистов витамина К в плазме крови, что ведет к повышению МНО и риску кровотечений. На фоне комбинации – внимательно контролировать МНО, либо найти аналог для антикоагулянтной терапии

В таблице 8 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия капецитабина.

Таблица 8
Потенциальные межлекарственные взаимодействия капецитабина
[оригинальная таблица]

Характеристика капецитабина [1]	- Неактивное пролекарство - В тканях и печени метаболизируется до фторурацила под действием карбоксилэстеразы, цитидиндезаминазы и уридин- или тимидинфосфорилазы. Далее
---------------------------------	---

	метаболизм как у фторурацила.
Категория С (контролировать ход лечения)	Фолиевая кислота – усиливает токсические эффекты фторпиримидинов Препараты, удлиняющие QT – капецитабин способен повысить риск удлинения интервала QT на ЭКГ (см. Приложение 5 «Препараты, удлиняющие интервал QT») Метронидазол – повышает концентрацию продуктов метаболизма капецитабина, а также риск проявления токсичности
Категория D (сменить режим терапии)	Антагонисты витамина К (варфарин) – фторпиримидины способны повышать концентрацию антагонистов витамина К в плазме крови, что ведет к повышению МНО и риску кровотечений. На фоне комбинации – внимательно контролировать МНО, либо найти аналог для антикоагулянтной терапии
Категория X (избегать комбинации)	Аллопуринол – препарат снижает концентрацию активных метаболитов капецитабина

В таблице 9 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия метотрексата.

Таблица 9
Потенциальные межлекарственные взаимодействия метотрексата
[оригинальная таблица]

Характеристика метотрексата [1]	- Активное вещество - Метаболизируется в тканях и печени ферментом альдегидоксидазой до неактивного метаболита 5-гидроксиметотрексата - Является субстратом Р-гликопротеин/ABCB1
Категория С (контролировать ход лечения)	Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид) – взаимно повышают побочные эффекты друг друга
Категория D (сменить режим терапии)	Этиловый спирт – повышает гепатотоксическое действие метотрексата. Прием метотрексата противопоказан пациентам с алкоголизмом и алкогольным гепатитом НПВС – повышают концентрацию метотрексата в плазме крови и повышают его токсичность.

	Ингибиторы протонной помпы – повышают концентрацию метотрексата. Допустимо использование по показаниям – мониторировать симптомы мукозита, миалгии Салицилаты – повышают токсичность метотрексата. Допустим прием салицилатов в профилактических дозах (сердечно-сосудистые осложнения) Сульфаниламидные антибиотики (триметоприм/сульфаметоксазол) – повышают токсичность метотрексата
Категория X (избегать комбинации)	Ацитретин – препарат, применяемый при лечении дерматитов и псориаза – увеличивает гепатотоксическое действие метотрексата Фоскарнет – противогерпетический препарат – повышает нефротоксическое действие метотрексата

В таблице 10 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия гемцитабина.

Таблица 10
Потенциальные межлекарственные взаимодействия гемцитабина
[оригинальная таблица]

Характеристика гемцитабина [1]	• Неактивное пролекарство • В тканях фосфорилируется до гемцитабин-дифосфата и трифосфата. Субстрат диоксицитидинкиназы (dCK), цитидиндезаминазы (CDA)
Категория C (контролировать ход лечения)	Блеомицин – при совместном использовании препаратов повышается легочная токсичность блеомицина Антагонисты витамина K (варфарин) – повышается антикоагулянтное действие, что отражается в повышении МНО. На фоне комбинации – внимательно контролировать МНО, либо найти аналог для антикоагулянтной терапии

В таблице 11 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия доксорубина.

Таблица 11
Потенциальные межлекарственные взаимодействия доксорубина
[оригинальная таблица]

Характеристика доксорубина [1]	• Неактивное пролекарство • Метаболизируется в тканях до активного доксорубинола • Инактивируется в печени под действием ферментов системы цитохрома P450 до неактивных агликонов • Является субстратом CYP2D6, CYP3A4, P-гликопротеин/ABCB1
Категория C (контролировать ход лечения)	Сердечные гликозиды – антрациклины снижают эффект сердечных гликозидов Циклофосфамид – повышает кардиотоксическое действие антрациклинов Индукторы CYP (умеренного действия) – снижают концентрацию активных компонентов доксорубина и эффект его действия Ингибиторы CYP (умеренного действия) – повышают концентрацию активных компонентов доксорубина, потенцируя побочное действие препарата
Категория D (сменить режим терапии)	Трастузумаб эмтанзин (TDM1), трастузумаб дерукстекан – повышается кардиотоксичность препаратов. После TDM1 следует подождать 7 месяцев до введения антрациклинов. Контроль ФВЛЖ Трастузумаб – повышается риск кардиотоксичности. После трастузумаба необходимо подождать 27 недель до введения антрациклинов. Циклоспорин – может повышать концентрацию активных компонентов доксорубина в крови Паклитаксел – повышает концентрацию активных компонентов доксорубина. Доксорубин следует вводить перед паклитакселем, если они применяются в комбинации Индукторы CYP (сильные) – снижают концентрацию активных компонентов доксорубина Ингибиторы CYP (сильные) – повышают концентрацию активных компонентов доксорубина
Категория X (избегать комбинации)	Бевацизумаб – высокий риск развития кардиотоксичности

В таблице 12 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия иринотекана.

Таблица 12

Потенциальные межлекарственные взаимодействия иринотекана
[оригинальная таблица]

Характеристика иринотекана [1]	• Неактивное пролекарство • В печени под действием карбоксилэстераз или CYP метаболизируется в SN-38 • Инактивируется ферментами CYP и UDP-глюкуронилтрансферазой (UGT1A1), образуя SN-38G • Является субстратом CYP3A4, Р-гликопротеин/ABCB1, UGT1A1
Категория С (контролировать ход лечения)	Табак – снижает концентрацию активных метаболитов иринотекана, снижая эффект действия препарата!
Категория D (сменить режим терапии)	Индукторы CYP (умеренного действия) – снижают концентрацию активных компонентов иринотекана и эффект его действия Ингибиторы CYP (умеренного действия) – например, апрепитант, повышают концентрацию активных компонентов иринотекана, потенцируя побочное действие препарата
Категория X (избегать комбинации)	Индукторы CYP (сильные) – снижают концентрацию активных компонентов иринотекана Ингибиторы CYP (сильные) – повышают концентрацию активных компонентов иринотекана Ингибиторы UGT1A1 (пропофол, регорафениб, сорафениб и т.д.) – повышают концентрацию активных метаболитов иринотекана, потенцируя побочное действие препарата

В таблице 13 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия этопозиды.

Таблица 13

Потенциальные межлекарственные взаимодействия этопозиды
[оригинальная таблица]

Характеристика этопозиды [1]	• Активное вещество • Инаktivация в печени через систему цитохрома и Р-гликопротеин/ABCB1 до неактивных метаболитов • Является субстратом CYP1A2, CYP3A4, Р-гликопротеин/ABCB1. Также частично инактивируется ферментами UGT1A1
Категория С (контролировать ход лечения)	Антагонисты витамина К (варфарин) – повышается антикоагулянтное действие, что отражается в повышении МНО. На фоне комбинации – внимательно контролировать МНО, либо найти аналог для антикоагулянтной терапии Индукторы CYP (умеренного действия) – снижают концентрацию активных компонентов этопозиды и эффект его действия Ингибиторы CYP (умеренного действия) – повышают концентрацию активных компонентов этопозиды, потенцируя побочное действие препарата
Категория D (сменить режим терапии)	Индукторы CYP (сильные) – снижают концентрацию активных компонентов иринотекана Ингибиторы CYP (сильные) – повышают концентрацию активных компонентов иринотекана Циклоспорин – снижает метаболизм этопозиды, повышая токсическое действие. При совместном применении необходимо снизить дозу этопозиды на 50%. Тщательно следить за симптомами Ингибиторы Р-гликопротеин/ABCB1 (верапамил, нифедипин, хинидин) – повышают концентрацию этопозиды в плазме, потенцируя побочное действие препарата

В таблице 14 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия паклитаксела.

Таблица 14

Потенциальные межлекарственные взаимодействия паклитаксела
[оригинальная таблица]

Характеристика паклитаксела [1]	- Активное вещество - Инактивируется в печени до 6α- гидроксипаклитаксела под действием системы цитохрома Р450 и Р-гликопротеин/ABCB1 - Является субстратом CYP2C8, CYP3A4, Р-гликопротеин/ABCB1
Категория С (контролировать ход лечения)	Антигипертензивные препараты – паклитаксел способен вызвать снижение давления; необходимо контролировать давление на фоне совместного приема с антигипертензивными препаратами Винорельбин – паклитаксел повышает неврологические эффекты винорельбина
Категория D (сменить режим терапии)	Антрациклины (доксорубин) – паклитаксел повышает побочное действие антрациклинов, в частности, на сердечную мышцу. Лучше разделить во времени введение доксорубина и паклитаксела, либо заменить препараты: доксорубин на его липосомальную форму или эпирубин, а паклитаксел – на доцетаксел Препараты платины – повышают риск выраженной миелосупрессии. Лучше назначать таксаны до платины, если они применяются в комбинации Индукторы CYP (умеренного действия) – снижают концентрацию активных компонентов паклитаксела и эффект его действия Ингибиторы CYP (умеренного действия) – повышают концентрацию активных компонентов паклитаксела, потенцируя побочное действие препарата
Категория X (избегать комбинации)	Индукторы CYP (сильные) – снижают концентрацию активных компонентов паклитаксела и эффект его действия Ингибиторы CYP (сильные) – повышают концентрацию активных компонентов паклитаксела, потенцируя побочное действие препарата Сорафениб – повышает риск побочных эффектов паклитаксела

В таблице 15 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия винбластина.

Таблица 15

Потенциальные межлекарственные взаимодействия винбластина
[оригинальная таблица]

Характеристика винбластина [1]	- Активное вещество - Инактивируется в печени - Является субстратом CYP2C8, CYP3A4, Р-гликопротеин/ABCB1
Категория С (контролировать ход лечения)	Антигипертензивные препараты – винбластин способен вызвать снижение давления; необходимо контролировать давление на фоне совместного приема с антигипертензивными препаратами
Категория D (сменить режим терапии)	Антрациклины (доксорубин) – винбластин повышает побочное действие антрациклинов, в частности, на сердечную мышцу. Лучше разделить во времени введение доксорубина и паклитаксела, либо заменить препараты: доксорубин на его липосомальную форму или эпирубин, а паклитаксел – на доцетаксел Препараты платины – повышают риск выраженной миелосупрессии. Лучше назначать винбластин до платины, если они применяются в комбинации Индукторы CYP (умеренного действия) – снижают концентрацию активных компонентов винбластина и эффект его действия Ингибиторы CYP (умеренного действия) – повышают концентрацию активных компонентов винбластина, потенцируя побочное действие препарата
Категория X (избегать комбинации)	Индукторы CYP (сильные) – снижают концентрацию активных компонентов винбластина и эффект его действия Ингибиторы CYP (сильные) – повышают концентрацию активных компонентов винбластина, потенцируя побочное действие препарата Сорафениб – повышает риск побочных эффектов винбластина

В таблице 16 отражены потенциальные межлекарственные взаимодействия цисплатина.

Таблица 16

Потенциальные межлекарственные взаимодействия цисплатина
[оригинальная таблица]

Характеристика цисплатина [1]	Поступает в клетку с помощью переносчиков CTR1 и CTR2
Категория С (контролировать ход лечения)	Аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин, амикацин) – повышается нефротоксичность и ототоксичность препаратов Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид) – повышается токсическое действие на почки, повышается ототоксичность Винорельбин – цисплатин может повысить токсичность винорельбина, в частности, высокий риск панцитопении
Категория D (сменить режим терапии)	Таксаны – комбинация платины и таксана повышает риск выраженной миелосупрессии. Лучше назначать таксаны до платины, если они применяются в комбинации Топотекан – повышает токсичность платиновых агентов. Платину следует назначить после топотекана

Панитумумаб [1]. Взаимодействия панитумумаба:

- Иринотекан – нет изменения фармакокинетики обоих препаратов, но усиливается диарея.
- Бевацизумаб – не следует комбинировать – нет повышения эффективности. Усиление токсичности.
- Омепразол – риск гипомagneмии (аритмии, спастические сокращения в мышцах, тремор).

Гефитиниб [1]. Метаболизм гефитиниба: CYP3A4, субстрат BCRP/ABCG2, CYP2D6. Взаимодействия гефитиниба:

- Индукторы CYP – например, зверобой и дексаметазон. При совместном применении значительно снижают концентрацию гефитиниба.
- Ингибиторы CYP – например, кетоконазол и грейпфрут. Повышают концентрацию гефитиниба и, соответственно, его токсическое действие.

- Ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы – снижают дозу и эффект гефитиниба. Поэтому следует назначать гефитиниб как минимум за 6 часов до или через 6 часов после приема препаратов, снижающих кислотность желудка.

- Антагонисты витамина К (варфарин) – гефитиниб повышает антикоагулянтный эффект варфарина, МНО и риск кровотечений. Избегать совместного применения.

Афатиниб [1]. Метаболизм афатиниба: субстрат BCRP/ABCG2, Р-гликопротеин/ABCB1. Взаимодействия афатиниба:

- Индукторы р-гликопротеина (например, дексаметазон и нифедипин, полный список см. в Приложении 3). Снижают концентрацию афатиниба – снижается эффективность. Можно попробовать сразу увеличить дозу афатиниба на 10 мг в том случае, если пациенту необходим длительный прием активаторов Р-гликопротеина. Снижать дозу афатиниба до стандартной после отмены активатора Р-гликопротеина следует в течение 2-3 дней.

- Ингибиторы р-гликопротеина (например, омепразол, эналаприл, полный список см. в Приложении 4) – повышают концентрацию афатиниба. Требуется мониторинг токсичности. В случае плохой переносимости стоит редуцировать дозу афатиниба на 10 мг).

Осимертиниб [1]. Метаболизм осимертиниба: субстрат BCRP/ABCG2, CYP3A4, Р-гликопротеин/ABCB1. Взаимодействия осимертиниба:

- Индукторы р-гликопротеина (дексаметазон и нифедипин, полный список см. в Приложении 3) и CYP3A4 – снижают концентрацию осимертиниба – снижается эффективность.

- Ингибиторы р-гликопротеина (омепразол, флуконазол, полный список см. в Приложении 4) и CYP3A4 – повышают концентрацию осимертиниба.

- Колхицин – повышение концентрации колхицина в печени и почках. Противопоказано совместное применение при нарушении функции печени и почек.

- Препараты, удлиняющие QT – происходит удлинение интервала QT, полный список см. в Приложении 5.

Анти HER-2 препараты. Трастузумаб [1]. Фармакокинетика трастузумаба: Период полувыведения составляет 28-38 дней; период выведения после отмены препарата достигает 27 недель (190 дней или 5 периодов полувыведения). Взаимодействие трастузумаба:

- Доксорубин – повышается риск кардиотоксичности. После трастузумаба необходимо подождать 27 недель до введения антрациклинов. После применения доксорубина назначение трастузумаба обычно не требует такой отсрочки.

Лапатиниб [1]. Метаболизм лапатиниба: является субстратом CYP3A4, Р-гликопротеина/ABCB1. Взаимодействия лапатиниба:

- Ингибиторы CYP – повышение концентрации лапатиниба в крови.
- Индукторы CYP – снижение концентрации лапатиниба в крови.
- Дексаметазон – снижение концентрации лапатиниба в крови. Следует титровать дозу лапатиниба: эскалировать с 1250 мг/сутки до 4500 мг/сутки.
- Дигоксин – концентрация сердечного гликозида повышается, так что при совместном назначении следует снижать дозу дигоксина на 30-50%.

Антиангиогенные препараты. Бевацизумаб [1]. Взаимодействия:

- Сунитиниб – были случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии. У некоторых пациентов отмечаются неврологические нарушения, повышение концентрации креатинина, гипертонические кризы. Не применять, риск Х!
- Антрациклины – бевацизумаб значительно повышает риск развития кардиотоксичности. Риск Х: совместно не применять!
- Бисфосфонаты – ингибиторы ангиогенеза способны повышать

выраженность побочных явлений остеомодифицирующих препаратов.

Афлиберцепт [1]. Взаимодействие:

- Бисфосфонаты – ингибиторы ангиогенеза способны повышать выраженность побочных явлений остеомодифицирующих препаратов.

Анти-BRAF-препараты. Вемурафениб – умеренный ингибитор изофермента CYP1A2 и индуктор изофермента CYP3A4 [1]. Взаимодействия:

- Ипилимумаб – при совместном приеме очень высок риск поражения печени;
- Варфарин – вемурафениб повышает концентрацию антагонистов витамина К и риск развития кровотечений при совместном приеме.

Дабрафениб – является субстратом BCRP/ABCG2, CYP2C8, CYP3A4, Р-гликопротеин/ABCB1, а также сам и есть активатор CYP3A4 [1]. Взаимодействия:

- Ингибиторы протонной помпы, антагонисты H2-рецепторов – могут изменять растворимость дабрафениба и снижать его биодоступность.
- Сахароснижающие препараты – дабрафениб снижает их эффективность, так как вызывает гипергликемию. Требуется контроль уровня глюкозы.

Тамоксифен – субстрат CYP3A4 и CYP2D6 [1]. Взаимодействия:

- Препараты, удлиняющие интервал QT (например, гидроксизин, прокаинамид, полный список см. в Приложении 5).
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флуоксетин, циталопрам, пароксетин, сертралин) – снижение эффективности тамоксифена, удлинение интервала QT.
- CYP2D6 ингибиторы (например, СИОЗС) – снижение уровня

активного метаболита тамоксифена (4-гидрокси-N-десметилтамоксифен – эноксифен).

- Варфарин – повышается риск кровотечения.
- Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) – риск тромбоцитопении и кровотечения.
- Блокаторы кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем) – снижение уровня активного метаболита тамоксифена.
- Амiodарон – повышение уровня амiodарона.
- CYP3A4-ингибиторы – повышение уровня тамоксифена.
- CYP3A4-индукторы – снижение уровня тамоксифена.

Взаимодействия антикоагулянтов и антиагрегантов с противоопухолевыми препаратами отражено в таблице 17.

Таблица 17
Взаимодействия антикоагулянтов и антиагрегантов с противоопухолевыми препаратами [1]

Антикоагулянт/ антиагрегант	Противоопухолевые препараты
Апиксабан (субстрат CYP3A4)	• Фторурацил – фторурацил повышает концентрацию апиксана • Палбоциклиб/абемациклиб – могут снизить скорость выведения и увеличить уровень апиксана в сыворотке крови
Надропарин	Фторурацил – фторурацил повышает концентрацию надропарина
Ацетилсалициловая кислота	• Тамоксифен - метаболизм тамоксифена может быть снижен • Алпелисиб - концентрация ацетилсалициловой кислоты в сыворотке крови может быть снижена • Абиратерон - метаболизм ацетилсалициловой кислоты может быть снижен • Карбоплатин и цисплатин – повышается риск нефротоксичности
Клопидогрел (на 85-90% метаболизируется карбоксилэстеразой)	• Абиратерон - концентрация активных метаболитов клопидогрела в сыворотке может быть снижена • Алпелисиб - концентрация клопидогрела в сыворотке может быть снижена

1, далее - CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C19)	• Фторурацил - метаболизм фторурацила может быть снижен • Оксалиплатин - концентрация оксалиплатина в сыворотке может быть увеличена • Иринотекан - метаболизм иринотекана может быть снижен • Цисплатин - концентрация цисплатина в сыворотке может быть увеличена
--------------------------------------	--

Взаимодействия антиаритмических средств IA и IB классов с противоопухолевыми препаратами отражены в таблице 18.

Таблица 18
Взаимодействия антиаритмических средств IA и IB классов с противоопухолевыми препаратами [1]

Антиаритмическое средство	Противоопухолевые препараты
Прокаинамид (IA класс)	Цитостатические препараты. Удлинение интервала QT: Категория D: капецитабин, фторурацил, оксалиплатин Таргетные препараты. Удлинение интервала QT: Категория X: рибоциклиб; Категория D: дабрафениб и вемурафениб; Категория C: осимертиниб Гормональные. Удлинение интервала QT: Категория D: гозерелин, тамоксифен; Категория C: абиратерон
Лидокаин (IB класс)	Таргетные препараты. Повышение уровня лидокаина: Категория C: рибоциклиб, палбоциклиб, осимертиниб, дабрафениб и вемурафениб Гормональные. Снижение уровня лидокаина: Категория D: апалутамид, энзалутамид; Повышение уровня лидокаина: Категория C: абиратерон, анастрозол

Взаимодействия антиаритмических средств III и IV классов с противоопухолевыми препаратами отражены в таблице 19.

Таблица 19
Взаимодействия антиаритмических средств III и IV классов
с противоопухолевыми препаратами [1]

Антиаритмическое средство	Противоопухолевые препараты и другие сопутствующие препараты
Амиодарон (III класс)	Цитостатические препараты. Удлинение интервала QT: Категория D: капецитабин, фторурацил, оксалиплатин; Повышение уровня цитостатиков: Категория C: доксорубин, циклофосфамид, этопозид, иринотекан, метотрексат, паклитаксел Таргетные препараты – удлинение интервала QT Категория X: рибоциклиб; Категория D: дабрафениб, вемурафениб; Категория C: палбоциклиб, абемациклиб, gefitinib, osimertinib Гормональные. Снижение уровня амиодарона: Категория X: апалутамид, энзалутамид; Повышение уровня амиодарона: Категория D: абиратерон, тамоксифен, гозерелин; Категория C: анастрозол Другие. Повышение уровня амиодарона: Категория D: грейпфрут
Блокаторы кальциевых каналов (IV класс): верапамил (субстрат CYP2C8, CYP3A4 и CYP1A2) и Дилтиазем (субстрат CYP3A4 и CYP2D6)	Цитостатические препараты. Повышение уровня цитостатиков: Категория C: этопозид, метотрексат, доксорубин, паклитаксел, иринотекан, винбластин; Таргетные препараты. Повышение уровня таргетных препаратов и удлинение интервала QT: Категория D: вемурафениб, дабрафениб, gefitinib, osimertinib Гормональные. Снижение активности гормональных препаратов: энзалутамид/апалутамид, тамоксифен; Повышение активности гормонального препарата – абиратерон

Взаимодействия статинов с противоопухолевыми препаратами отражены в таблице 20.

Таблица 20
Взаимодействия статинов
с противоопухолевыми препаратами [1]

Антиаритмик	Противоопухолевые препараты и другие сопутствующие препараты
Аторвастатин	Цитостатические препараты. Повышение уровня цитостатиков: Категория C: доксорубин и иринотекан Таргетные препараты. Повышение уровня аторвастатина: Категория D: дабрафениб, рибоциклиб; Категория C: gefitinib, osimertinib, палбоциклиб, абемациклиб, вемурафениб Гормональные. Повышение уровня аторвастатина: Категория X: апалутамид, энзалутамид; Категория C: анастрозол, абиратерон Другие. Увеличение уровня аторвастатина: Категория D: верапамил, дилтиазем, грейпфрут
Розувастатин	Цитостатические препараты. Повышение уровня цитостатиков: Категория C: капецитабин Таргетные препараты. Повышение уровня розувастатина: Категория C: дабрафениб Гормональные. Повышение уровня розувастатина: Категория C: энзалутамид

Взаимодействия психотропных средств с противоопухолевыми препаратами отражено в таблице 21

Таблица 21
Взаимодействия психотропных средств
с противоопухолевыми препаратами [1]

Психотропное средство	Противоопухолевые препараты и другие сопутствующие препараты
Оланзапин (атипичный нейролептик при высокоэметогенных схемах)	Цитостатические препараты. Повышение уровня цитостатиков: Категория C: доксорубин, метотрексат, иринотекан Таргетные препараты. Повышение уровня оланзапина: Категория D: вемурафениб; Удлинение интервала QT: Категория C: дабрафениб, осимертиниб, gefitinib, рибоциклиб Гормональные. Повышение уровня гормональных: Категория C: абиратерон

	Другие. Увеличение уровня аторвастатина: Категория С: аторвастатин
Тофизопам (дневной транквилизатор при неврозах)	Цитостатические препараты. Повышение уровня цитостатиков: Категория С: доксорубицин, иринотекан Таргетные препараты. Удлинение интервала QT: Категория С: дабрафениб, вемурафениб, gefitinib Гормональные. Повышение уровня гормональных: Категория С: абиратерон.
Гидроксизин (анксиолитик с антигистаминным эффектом для терапии кожного зуда)	Цитостатические препараты. Удлинение интервала QT: Категория С: фторурацил, оксалиплатин, капецитабин Таргетные препараты. Удлинение интервала QT: Категория D: рибоциклиб; Категория С: дабрафениб, вемурафениб Гормональные. Удлинение интервала QT: Категория С: гозерелин, тамоксифен
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (антидепрессанты, например, дулоксетин, флуоксетин, пароксетин, сертралин)	Цитостатические препараты. Повышение уровня цитостатиков: Категория D: доксорубицин; Удлинение интервала QT: Категория С: фторурацил, капецитабин, оксалиплатин Таргетные препараты. Удлинение интервала QT: Категория X: рибоциклиб; Категория D: вемурафениб, дабрафениб, gefitinib; Категория С: палбоциклиб; осимертиниб Гормональные. Снижение уровня СИОЗС: Категория X: энзалутамид, апалутамид; Удлинение интервала QT: Категория D: тамоксифен, гозерелин; Категория С: анастрозол, абиратерон; Снижение уровня гормональных: Категория С: тамоксифен Другие. Увеличение уровня аторвастатина: Категория С: аторвастатин. Увеличение уровня СИОЗС: Категория С: грейпфрут

Приложения

Приложение 1

Влияние пищи на воздействие некоторых пероральных противоопухолевых агентов [11]

Препарат	Пища	Эффект на концентрацию препарата	Рекомендации
Абиратерон	Еда с высоким содержанием жира	↑ AUC 1000%	Без еды
Эрлотиниб	Жирный и калорийный завтрак	Разовая доза, ↑ AUC 200% Множественная доза, ↑ AUC 37-66%	Без еды ^a
Гефитиниб	Завтрак с высоким содержанием жиров	↓ AUC 14%, ↓ C _{max} 35%	С едой или без
Иматиниб	Еда с высоким содержанием жира	Без изменений	С едой и большим стаканом воды ^b
Лапатиниб	Еда с низким содержанием жира (5% жира, 500 калорий)	↑ AUC 167%, ↑ C _{max} 142%	Без еды ^c
	Еда с высоким содержанием жира (50% жира, 1000 калорий)	↑ AUC 325%, ↑ C _{max} 203%	
Нилотиниб	Еда с высоким содержанием жира	↑ AUC 82%	Без еды
Сорафениб	Умеренно жирная еда (30% жира, 700 калорий)	Биодоступность не меняется	Без еды
	Еда с высоким содержанием жира (50% жира, 900 калорий)	↓ Биодоступность 29%	
Сунитиниб	Жирная, калорийная еда	↑ AUC 18%	С едой или без
Эверолимус	Еда с высоким содержанием жира	↓ AUC 16%, ↓ C _{max} 60%	С едой или без
Висмодегиб	Еда с высоким содержанием жира	↑ AUC 74% для однократной дозы;	С едой или без

		нет эффекта в стационарном режиме	
Воринолат	↑ AUC 1,000%	↑ AUC 37%	С едой ^d

а. Рекомендуются без еды, поскольку утвержденная доза является максимально переносимой дозой.

б. Рекомендуется с едой для уменьшения тошноты.

с. Рекомендуется без еды для достижения постоянного воздействия препарата; принимался без еды в клинических испытаниях.

д. Принимался с пищей в клинических испытаниях.

AUC Area Under the Curve (площадь под кривой) – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения; C_{max} – максимальная (или пиковая) концентрация в крови.

Ингибиторы и индукторы CYP3A4 [5]

Сильные ингибиторы	Умеренные ингибиторы	Сильные индукторы	Умеренные индукторы
атазанавир вориконазол klarитромицин дарунавир иделалисб индинавир итраконазол кетоназол левокетоназол лопинавир мифепристон нелфинавир позаконазол ритонавир саквинавир телитромицин тукатиниб церитиниб	амиодарон* апрепитант верапамил дилтиазем грейпфрутовый сок иматиниб кризотиниб лимонник нилотиниб рибоциклиб флуконазол фосапрепитант* циклоспорин* циметидин* эритромицин	апалутамид карбамазепин рифампицин фенобарбитал фенитоин энзалутамид	дабрафениб дексаметазон** зверобой лорлатиниб пексидартиниб эфаверенц

* Классифицируется как слабый ингибитор CYP3A4 по системе FDA.

** Классифицируется как слабый индуктор CYP3A4 согласно системе FDA.

■ В целях взаимодействия с лекарственными средствами перечисленные выше ингибиторы и индукторы метаболизма CYP3A могут изменять концентрации в сыворотке лекарств, которые зависят от ферментов печени подсемейства CYP3A, включая CYP3A4, для элиминации или активации.

■ Эти классификации основаны на рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). В других источниках может использоваться другая система классификации, в результате чего некоторые агенты классифицируются иначе.

■ Данные относятся к системным лекарственным формам. Степень ингибирования или индукции может зависеть от дозы, метода и времени введения.

■ Слабые ингибиторы и индукторы не указаны в этой таблице, за исключением нескольких примеров. Иногда могут возникать клинически значимые взаимодействия из-за слабых ингибиторов и индукторов (например, целевое лекарственное средство сильно зависит от метаболизма CYP3A4 и имеет узкий терапевтический индекс).

Индукторы р-гликопротеина
[оригинальная таблица]

Приложение 3

Противоопухолевые препараты	Кортикостероиды и другие гормональные препараты	Сердечно-сосудистые препараты	Противовирусные и противомикробные	Другие
апалутамид винбластин винкристин даунорубин доксорубин митоксантрон лорлатиниб стрептозоцин тамоксифен	альдостерон беклометазон бетаметазон гидрокортизон дексаметазон кортизон левотироксин метипреднизолон мифепристон преднизолон прогестерон эстрон	ацетилсалициловая кислота амиодарон дигоксин нифедипин спиронолактон	атазанавир индинавир лопинавир рифампицин ритонавир триметоприм	диклофенак зверобой карбамазепин пропофол сиролимус такролимус фенобарбитал циметидин

Ингибиторы р-гликопротеина [оригинальная таблица]

Приложение 4

Противоопухолевые препараты	Антипсихотические препараты	Сердечно-сосудистые препараты	Противовирусные и противомикробные	Другие
абемациклиб афатиниб алпелисиб акситиниб босутиниб вемурафениб венетоклакс винбластин винкристин гифитиниб даунорубин доксорубин иматиниб иксабепилон кабазитаксел карфилзомиб кризотиниб лапатиниб ленватиниб мегестрола ацетат олапариб паклитаксел палбоциклиб регорафениб сорафениб сунитиниб тамоксифен темсиrolimus эверолимус энтректиниб энзалутамид эрдафитиниб эрлотиниб этопозид	венлафаксин галантамин галоперидол дулоксетин кломипрамин ламотриджин пароксетин сертралин циталопрам флуоксетин	амиодарон амлодипин аторвастатин бисопролол верапамил дигоксин дилтиазем доксазозин кандесартан каптоприл лозартан нифедипин пропранолол телмисартан тикагрелор эналаприл	атазанавир азитромицин дарунавир индинавир итраконазол каспофунгин кетоконазол левофлоксацин klaritromycin метронидазол нелфинавир ритонавир триметоприм цефтриаксон флуконазол эритромицин	дезлоратадин ибупрофен лидокаин лоратадин напроксен омепразол ранитидин цетиризин циклоsporin фентанил эзомеразол

Приложение 5
 Препараты, удлиняющие интервал QT
 [оригинальная таблица]

Группа	Международные непатентованные наименования лекарственных препаратов
Антиаритмические	аденозин, амиодарон, флекаинид, хинидин, соталол
Противосудорожные	фенитоин
Антидепрессанты	амитриптилин, циталопрам, дезипрамин, доксерпин, имипрамин, пароксетин, сертралин
Антигистаминные	астемизол, дифенгидрамин, лоратадин, терфенадин
Антигипертензивные	индапамид, гидрохлортиазид, нифедипин
Противомикробные	макролиды (кларитромицин, рокситромицин, эритромицин, джозамицин), фторхинолоны (левофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин)
Гормональные	тамоксифен
Антипсихотические	гидроксизин, хлопромазин, клозапин, дроперидол, галоперидол, рисперидон
Действующие на желудочно-кишечный тракт	цизаприд, октреотид, ондансетрон

Приложение 6
 Полезные ресурсы по поиску межлекарственного взаимодействия



 **Drugs.com**
 Know more. Be sure.



Medscape

 **Drug Interaction Checker**



 **ONCOASSIST®**



 **DRUGBANK** online

Контрольные вопросы:

1. Основные понятия фармакокинетики.
2. Фармакокинетические показатели.
3. Пути введения лекарственного вещества.
4. Абсорбция. Общая характеристика.
5. Биодоступность. Общая характеристика.
6. Распределение. Общая характеристика.
7. Метаболизм. Общая характеристика.
8. Выведение. Общая характеристика.
9. Влияние пищи на уровень лекарственных веществ в крови.
10. Межлекарственные взаимодействия.
11. Международный рейтинг оценки серьезности фактора лекарственного взаимодействия.
12. CYP3A4-индукторы.
13. CYP3A4-ингибиторы.
14. Противоопухолевые препараты, не метаболизируемые с помощью фермента CYP3A4.
15. Народная и нетрадиционная медицина.
16. Общие правила для цитостатических противоопухолевых средств.
17. Потенциальные межлекарственные взаимодействия циклофосфида.
18. Потенциальные межлекарственные взаимодействия 5-фторурацила.
19. Потенциальные межлекарственные взаимодействия капецитабина.
20. Потенциальные межлекарственные взаимодействия метотрексата.
21. Потенциальные межлекарственные взаимодействия гемцитабина.
22. Потенциальные межлекарственные взаимодействия доксорубина.
23. Потенциальные межлекарственные взаимодействия иринотекана.

24. Потенциальные межлекарственные взаимодействия этопозида.
25. Потенциальные межлекарственные взаимодействия паклитаксела.
26. Потенциальные межлекарственные взаимодействия винбластина.
27. Потенциальные межлекарственные взаимодействия цисплатина.
28. Потенциальные межлекарственные взаимодействия панитумумаба.
29. Потенциальные межлекарственные взаимодействия гекситиниба.
30. Потенциальные межлекарственные взаимодействия афатиниба.
31. Потенциальные межлекарственные взаимодействия осимертиниба.
32. Потенциальные межлекарственные взаимодействия анти HER-2 препаратов – трастузумаба.
33. Потенциальные межлекарственные взаимодействия лапатиниба.
34. Потенциальные межлекарственные взаимодействия антиангиогенных препаратов – бевацизумаба.
35. Потенциальные межлекарственные взаимодействия афлиберцепта.
36. Потенциальные межлекарственные взаимодействия анти-BRAF-препаратов – вемурафениба.
37. Потенциальные межлекарственные взаимодействия дабрафениба.
38. Потенциальные межлекарственные взаимодействия тамоксифена.
39. Взаимодействия антикоагулянтов и антиагрегантов с противоопухолевыми препаратами.
40. Взаимодействия антиаритмических средств IA и IB классов с противоопухолевыми препаратами.
41. Взаимодействия антиаритмических средств III и IV классов с противоопухолевыми препаратами.

42. Взаимодействия статинов с противоопухолевыми препаратами.

43. Взаимодействия психотропных средств с противоопухолевыми препаратами.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Площадь под кривой, это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения	+
б	количество лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизменном виде	
в	время снижения концентрации лекарственного вещества в крови на 50%	
г	условный объем жидкости, в котором нужно растворить введенную в организм дозу лекарственного вещества, чтобы получилась концентрация, равная концентрации препарата в плазме крови	

2. Биодоступность, это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения	
б	доля лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившая в системное кровообращение в неизменном виде	+
в	время снижения концентрации лекарственного вещества в крови на 50%	
г	условный объем жидкости, в котором нужно растворить введенную в организм дозу лекарственного вещества, чтобы получилась концентрация, равная концентрации препарата в плазме крови	

3. Период полувыведения, это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения	
б	количество лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизмененном виде	
в	время снижения концентрации лекарственного вещества в крови на 50% от максимальной	+
г	условный объем жидкости, в котором нужно растворить введенную в организм дозу лекарственного вещества, чтобы получилась концентрация, равная концентрации препарата в плазме крови	

4. Кажущийся объем распределения, это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения	
б	количество лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизмененном виде	
в	время снижения концентрации лекарственного вещества в крови на 50%	
г	условный объем жидкости, в котором нужно растворить введенную в организм дозу лекарственного вещества, чтобы получилась концентрация, равная концентрации препарата в плазме крови	+

5. Парентеральным путем введения является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сублингвальный	
б	пероральный	
в	ректальный	
г	трансдермальный	+

6. Общий клиренс, это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения	
б	количество лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизмененном виде	
в	сумма клиренсов из всех тканей и органов, участвующих в элиминации веществ	+
г	условный объем жидкости, в котором нужно растворить введенную в организм дозу лекарственного вещества, чтобы получилась концентрация, равная концентрации препарата в плазме крови	

7. Энтеральным путем введения является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ингаляционный	
б	подкожный	
в	ректальный	+
г	трансдермальный	

8. Абсорбция, это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровеносную и /или лимфатическую систему через биологические мембраны	+
б	количество лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизмененном виде	
в	переход лекарства из системного кровотока в органы и ткани организма	
г	процесс химического преобразования препаратов в организме	

9. Распределение, это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровеносную и /или лимфатическую систему через биологические мембраны	
б	количество лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизменном виде	
в	переход лекарства из системного кровотока в органы и ткани организма	+
г	процесс химического преобразования препаратов в организме	

10. Метаболизм, это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровеносную и /или лимфатическую систему через биологические мембраны	
б	количество лекарственного вещества по отношению к его введенной дозе, поступившее в системное кровообращение в неизменном виде	
в	переход лекарства из системного кровотока в органы и ткани организма	
г	процесс химического преобразования препаратов в организме	+

11. Элиминация, это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровеносную и /или лимфатическую систему через биологические мембраны	
б	удаление лекарственных средств из организма в результате биотрансформации и экскреции	+
в	переход лекарства из системного кровотока в органы и ткани организма	
г	процесс химического преобразования препаратов в организме	

12. Согласно инструкции к препарату процент связывания с белком тамоксифена составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	99%	+
б	65%	
в	10%	
г	0%	

13. Согласно инструкции к препарату период полувыведения фторурацила составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	начальный 7-14 ч, конечный – 7 дней	
б	начальный 2,5 ч, конечный – 14,2 ч	
в	начальный 1-2 ч, конечный – 3-6 ч	
г	8-22 мин	+

14. Иринотекан преобразуется в активный метаболит SN38 под действием

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кеторедуктазы	
б	карбоксилэстеразы	+
в	дигидропиримидиндегидрогеназы	
г	альдегиддегидрогеназы	

15. Наиболее частая реакция метаболизма фазы II является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	глюкуронирование	+
б	алкилирование	
в	деалкилирование	
г	гидролиз	

16. Всасывание гефитиниба увеличивается при одновременном приеме с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	персиками	
б	водой	
в	ягодами	
г	цитрусовыми	+

17. Цитрусовые ингибируют фермент

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CYP1A2	
б	CYP3A4	+
в	CYP2C9	
г	CYP2B6	

18. Капецитабин рекомендуется принимать

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	во время еды, потому что пища снижает его уровень в плазме	+
б	до или после еды, потому что пища снижает его уровень в плазме	
в	во время еды, потому что пища повышает его уровень в плазме	
г	до или после еды, потому что пища повышает его уровень в плазме	

19. Омепразол снижает AUC эрлотиниба на

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	15%	
б	23%	
в	37%	
г	46%	+

20. CYP3A4 индукторами являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	зверобой	+
б	индинавир	
в	грейпфрут	
г	дексаметазон	+

21. CYP3A4 ингибиторами являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	зверобой	
б	индинавир	+
в	грейпфрут	+
г	дексаметазон	

22. Циклофосамид относится к следующей группе противоопухолевых препаратов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	хлорэтиламины (алкилирующие агенты)	+
б	антиэстрогены (гормоны и антигормоны)	
в	бисфосфонаты (остеомодифицирующие препараты)	
г	антагонисты пиримидина (антиметаболиты)	

23. Карбамазепин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ускоряет метаболизм и уменьшает активность лапатиниба	+
б	ускоряет метаболизм и увеличивает активность лапатиниба	
в	замедляет метаболизм и уменьшает активность лапатиниба	
г	замедляет метаболизм и увеличивает активность лапатиниба	

24. Кетоконазол

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ускоряет метаболизм и уменьшает активность лапатиниба	
б	ускоряет метаболизм и увеличивает активность лапатиниба	
в	замедляет метаболизм и уменьшает активность лапатиниба	
г	замедляет метаболизм и увеличивает активность лапатиниба	+

25. Аппетитант – умеренный ингибитор фермента

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CYP1A2	
б	CYP3A4	+
в	CYP2C9	
г	CYP2B6	

26. Свойством сильной индукции ферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 и ABCB1 обладает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эхинаcea	
б	японская маранта	
в	зверобой	+
г	кава-кава	

27. ГКСФ (гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, филграстим) должны быть назначены не менее чем за () и через () после введения цитостатиков

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	12 часов	
б	24 часа	+
в	48 часов	
г	72 часа	

28. Рофлумиласт

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	усиливает миелосупрессивное действие цитостатиков; категория взаимодействия D	+
б	снижает миелосупрессивное действие цитостатиков; категория взаимодействия D	
в	усиливает миелосупрессивное действие цитостатиков; категория взаимодействия X	
г	снижает миелосупрессивное действие цитостатиков; категория взаимодействия X	

29. Живые аттенуированные вакцины не должны вводиться не менее () месяцев после завершения лечения химиопрепаратами

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2	
б	3	+
в	4	
г	5	

30. Введение инактивированных вакцин возможно, как минимум за () нед. до начала химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2	+
б	3	
в	4	
г	5	

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
2. Свистунов А.А., Тарасова В.В. Фармакология: учебник. – Москва: Лаборатория знаний, 2017. – 768 с.
3. Almomen A., Maher H.M., Alzoman N.Z., Shehata S.M., Alsubaie A. Flavoured water consumption alters pharmacokinetic parameters and increases exposure of erlotinib and gefitinib in a preclinical study using Wistar rats // *Peer. J.* – 2020. – Vol. 8. – P. e9881.
4. Chi K.N., Spratlin J., Kollmannsberger C., North S., Pankras C., Gonzalez M., Bernard A., Stieltjes H., Peng L., Jiao J., Acharya M., Kheoh T., Griffin T.W., Yu M.K., Chien C., Tran N.P. Food effects on abiraterone pharmacokinetics in healthy subjects and patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *The Journal of Clinical Pharmacology.* – 2015. – Vol. 55, № 12. – P. 1406-1414.
5. Cytochrome P450 3A inhibitors and inducers - UpToDate. - URL: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD/76992>.
6. Graham R.A., Lum B.L., Cheeti S., Jin J.Y., Jorga K., Von Hoff D.D., Rudin C.M., Reddy J.C., Low J.A., LoRusso P.M. Pharmacokinetics of Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib (GDC-0449) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: the Role of Alpha-1-Acid Glycoprotein Binding // *Clinical Cancer Research.* – 2011. – Vol. 17, № 8. – P. 2512-2520.
7. Inhibitors and inducers of P-glycoprotein drug efflux - UpToDate. - URL: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DRUG%-2F73326>.
8. Palleria C., Di Paolo A., Giofrè C., Caglioti C., Leuzzi G., Siniscalchi A., De Sarro G., Gallelli L. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management // *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences.* – 2013. – Vol. 18, № 7. – C. 601-610.
9. Lullmann H. et al *Color Atlas of Pharmacology.* – 2nd, revised

and Expanded edition. – Stuttgart: Thieme, 2000. – 380 с.

10. Lyman G.H., Allcott K., Garcia J., Stryker S., Li Y., Reiner M.T., Weycker D. The effectiveness and safety of same-day versus next-day administration of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: a systematic review // *Supportive Care in Cancer.* – 2017. – Vol. 25, № 8. – P. 2619-2629.
11. Mathijssen R.H.J., Sparreboom A., Verweij J. Determining the optimal dose in the development of anticancer agents // *Nature Reviews Clinical Oncology.* – 2014. – Vol. 11, № 5. – P. 272-281.
12. Narod S., Nazarali S. Tamoxifen for women at high risk of breast cancer // *Breast Cancer: Targets and Therapy.* – 2014. – P. 29.
13. Nusair M.B., Al-Azzam S.I., Arabyat R.M., Amawi H.A., Al-zoubi K.H., Rabah A.A. The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2020. – Vol. 28, № 2. – P. 155-160.
14. Smith D.A., Koch K.M., Arya N., Bowen C.J., Herendeen J.M., Beelen A. Effects of ketoconazole and carbamazepine on lapatinib pharmacokinetics in healthy subjects // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2009. – Vol. 67, № 4. – P. 421-426.
15. Song Y., Li C., Liu G., Liu R., Chen Y., Li W., Cao Z., Zhao B., Lu C., Liu Y. Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes Have Multifarious Influences on Treatment Outcomes // *Clinical Pharmacokinetics.* – 2021. – Vol. 60, № 5. – P. 585-601.
16. V. T. D. J. M., S. A. R. M. P., T. S. L. M. DeVita P., Hellman, Rosenberg DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* – 11th edition. – Philadelphia: LWW, 2018. – 2432 с.

ISBN 978-5-6051651-3-2



9 785605 165132 >

Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 31.03.25
Формат 60х90/16. Тираж 50 экз.