

ОБЗОР REVIEW

РОЛЯ НА БОЛНИЧНИЯ ФАРМАЦЕВТ ЗА ПРЕДОТВРЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Мая Радева-Илиева

*Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия, Факултет по фармация,
Медицински университет – Варна*

ROLE OF THE HOSPITAL PHARMACIST IN PREVENTING DRUG INTERACTIONS IN CLINICAL PRACTICE

Maya Radeva-Ilieva

*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Лекарствените взаимодействия представляват сериозен проблем за съвременната фармакотерапия в световен мащаб, тъй като могат да окажат влияние върху безопасността и/или терапевтичния ефект на лекарствата. В допълнение често се наблюдават при хоспитализирани пациенти, които обикновено приемат няколко лекарства едновременно. Поради това се търсят различни стратегии за откриване и предотвратяване на опасни взаимодействия. Целта на настоящата работа е да обобщи основните механизми, по които възникват лекарствени взаимодействия и да оцени ролята на болничните фармацевти за идентифициране и предотвратяване на потенциално опасни лекарствени взаимодействия. Според изготвения литературен обзор най-често докладваните клинично значими взаимодействия се дължат на модулиране на активността на лекарствометаболизиращите ензими или на трансмембранни транспортери. Необходими са задълбочени познания за фармакологичния и токсикологичния профил на лекарствата, за да бъдат разпознати и предотвратени някои потенциални взаимодействия. Следователно болничните фармацевти могат да играят съществена роля за повишаване на безопасността на пациентите. Освен това проведаните от болничните фармацевти интервенции като съгласуване на лекарствата и обучение на пациентите при изписването могат да намалят броя на последващи хоспитализации, както и риска за поява на проблеми, свързани с лекарствената терапия.

Ключови думи: болничен фармацевт, лекарствени взаимодействия, фармакокинетика, метаболизъм, трансмембранни транспортни протеини

ABSTRACT

Drug-drug interactions (DDIs) represent a serious problem for current pharmacotherapy worldwide, as they may influence drug safety and/or therapeutic effect. In addition, they are often observed in hospitalized patients, who usually have to take several drugs simultaneously. Therefore, different strategies have been sought to detect and prevent dangerous interactions. The aim of the present work is to summarize the main mechanisms of DDIs and evaluate the role of hospital pharmacists in identifying and preventing potentially dangerous DDIs. According to the literature review, the most frequently reported clinically significant interactions are due to modulation of drug-metabolizing enzymes or transmembrane transporter activity. A deep understanding of drug pharmacology and toxicity is necessary to identify and prevent certain potential interactions. Hospital pharmacists can enhance patient safety through interventions such as medication reconciliation and patient education at discharge, reducing hospital readmissions and the risk of drug-related problems.

Keywords: hospital pharmacist, drug-drug interactions (DDIs), pharmacokinetics, metabolism, transmembrane transporters

ВЪВЕДЕНИЕ

Лекарствените взаимодействия са един от основните проблеми на фармакотерапията. Те могат да настъпят при прием на две или повече лекарства едновременно, при което едно лекарство оказва влияние върху фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на друго лекарство. И в двата случая това може да доведе до неблагоприятни последици за пациента като повишена токсичност или намален терапевтичен ефект на лекарствата, а в някои случаи дори и до смърт. Лекарствените взаимодействия представляват огромен проблем особено при хоспитализираните пациенти, тъй като при тях обикновено се наблюдава прием на няколко лекарства едновременно (т. нар. полифармация). Освен това при пациентите, при които възникват лекарствени взаимодействия, обикновено се наблюдава по-дълъг болничен престой и по-високи медицински разходи, а това води до финансово натоварване на здравеопазната система и на самите пациенти. Лекарствените взаимодействия са само една от възможните причини за поява на нежелани лекарствени реакции (НЛР). В голяма част от случаите обаче лекарствените взаимодействия могат да бъдат предвидени и избегнати, ако се познава механизмът, по който възникват. Същевременно е необходимо да се оцени потенциалът за поява на клинично значимо взаимодействие, защото не всички взаимодействия водят до клинична изява (1,2,3).

ЦЕЛ

Целта на настоящата обзорна статия е да обобщи основните механизми, по които възникват лекарствени взаимодействия, и да оцени ролята на болничните фармацевти за идентифициране и предотвратяване на потенциално опасни лекарствени взаимодействия.

МЕТОДОЛОГИЯ

За постигане на поставената цел е извършен обстоен преглед на научната литература в световноизвестни бази данни като PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Подбрани са литературни източници, публикувани през последните години.

РЕЗУЛТАТИ

Видове лекарствени взаимодействия

Лекарствените взаимодействия биват фармакокинетични и фармакодинамични в зависимост от механизма, по който възникват (4).

Фармакокинетични лекарствени взаимодействия

Фармакокинетиката изучава процесите на резорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция на лекарствата. Фармакокинетични лекарствени взаимодействия се наблюдават, когато дадено лекарство повлиява резорбцията, разпределението, метаболизма и/или екскрецията на друг едновременно приет медикамент. В резултат на фармакокинетични взаимодействия може да се наблюдава промяна в плазмената концентрация на лекарствата (5). Повишаването на плазмените нива на лекарственото вещество се свързва с по-висок риск за поява на НЛР, както и на токсични ефекти (6). От друга страна, по-ниската плазмена концентрация най-често води до по-слаб терапевтичен ефект на лекарството (7).

Лекарствените взаимодействия, които възникват на нивото на резорбция, обикновено се дължат на промяна на рН в стомашно-чревния тракт (СЧТ), инхибиция или индукция на трансмембранни транспортери, разположени в чревния епител, комплексобразуване, влияние върху мотилитета на СЧТ и др. На ниво разпределение взаимодействия могат да възникнат вследствие на модулиране на активността на различни транспортери или поради конкуренция за свързване с плазмените протеини (8). Най-често докладваните взаимодействия на ниво метаболизъм са инхибицията и индукцията на лекарство-метаболизиращите ензими (9). В процеса на екскреция на лекарствата взаимодействията обикновено се дължат на конкуренция за едни и същи транспортни протеини, разположени в бъбречните тубули (10).

Фармакодинамични лекарствени взаимодействия

Взаимодействия на фармакодинамично ниво се наблюдават, когато едно лекарство оказва влияние върху фармакологичния ефект на друг едновременно прилаган медикамент поради конкуренция за свързване с една и съща таргетната структура или вследствие на взаимодействие с различни структури. Фармакодинамичните взаимодействия се разделят на синергизъм, адитивен ефект и антагонизъм (11). Синергизъм и адитивен ефект се наблюдават, когато ефектът от комбинираното приложение на лекарствата е съответно по-голям или равен на сумата от индивидуалните ефекти на тези лекарства. Когато ефектът от комбинацията е по-малък от сумата на ефектите на лекарствата поотделно, взаимодействието се означава като антагонизъм. Фармакодинамичният антагонизъм бива компетитивен (конкурентен) и некомпетитивен (неконкурентен) (12).

Основни механизми, по които възникват лекарствени взаимодействия

Най-често докладваните фармакокинетични взаимодействия, водещи до клинична изява, се дължат на модулиране на активността на лекарство-метаболизиращи ензими и/или на трансмембранни транспортери. Поради това изследването на лекарствения ефект върху активността на различни цитохроми и транспортни протеини е заложено в гайдлайните на регулаторните агенции за проучване на лекарствени взаимодействия (13,14,15). В процеса на предклинични и клинични проучвания лекарство с висок риск за участие в лекарствени взаимодействия се определя като инхибитор/индуктор на ензими и/или транспортери (лекарство извършител) или като субстрат (лекарство жертва) (4).

Модулиране на активността на лекарство-метаболизиращи ензими

Цитохромите (CYP450) са основните лекарство-метаболизиращи ензими от фаза I на метаболизма (например CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19 и други), а във фаза II участват главно УДФ-глюкуронил трансфераза, N-ацетил трансфераза, сулфотрансфераза, глутатион-S-трансфераза и други. От тях в лекарствени взаимодействия участват основно цитохромите, а по-рядко и УДФ-глюкуронил трансферазата, като тяхната активност може да бъде инхибирана или индуцирана (4,16). Цитохромите представляват суперфамилия от хем-съдържащи изоензими, които играят съществена роля в биотрансформацията на ендogenous субстанции и ксенобиотици. От тях с най-голямо значение за лекарствения метаболизъм е CYP3A4, отговорен за метаболизма на около половината от предписваните лекарства. Освен това CYP2D6, CYP3A и CYP2C изоформите участват в биотрансформацията на близо 75% от лекарствата. В допълнение CYP3A изоформите са главните ензими, които осъществяват пресистемния метаболизъм на лекарствата (чернодробен и интестинален) след перорален прием (16,17).

Инхибицията на CYP450 ензимите обикновено води до повишаване на плазмената концентрация на лекарството субстрат на съответния ензим, а съответно и до по-висок риск за поява на НЛР. Трябва да се има предвид обаче, че когато лекарството субстрат е предлекарство, което се активира при първото си преминаване през черния дроб от цитохромите, е възможно да се наблюдава по-слаб или липсващ терапевтичен ефект, тъй като лекарството не може да се метаболизира до активен метаболит. Инхибицията на цитохромите бива обратима (компетитив-

на и некомпетитивна) и необратима (или привидно необратима). Обикновено ензимната инхибиция е резултат от директно взаимодействие между ензима и лекарството инхибитор и се проявява бързо или непосредствено след образуване на комплекса инхибитор-ензим (6,18). При компетитивната инхибиция лекарството се свързва с активния център на ензима и го блокира, като не позволява свързването на ендogenous или екзогенни субстрати. Налице е конкуренция между инхибитора и субстрата за едно и също свързващо място в ензима. При некомпетитивната инхибиция в повечето случаи лекарството се свързва с алостеричното място на ензима и по този начин намалява ензимната активност. Възможно е да се наблюдава смесена инхибиция, при която лекарството инхибитор окупира и двете свързващи места на ензима. При обратимата инхибиция възстановяване на ензимната активност се наблюдава след дисоцииране на инхибитора от ензимно-инхибиторния комплекс (18). При необратимата инхибиция (времезависима или суицидна инхибиция) лекарството инхибитор се свързва с активното място на ензима, но се трансформира в електрофилен метаболит, който образува ковалентна връзка с активния център на ензима. Тази връзка е практически необратима и води до загуба на ензимна активност. В този случай активността на лекарство-метаболизиращите ензими се възстановява след спиране приема на лекарството инхибитор, разграждане на образуваните комплекси инхибитор-ензим и *de novo* синтез на ензими (6,18). При привидно необратимата инхибиция полученият реактивен метаболит образува стабилен комплекс с активния център на ензима, но комплексът може да бъде разрушен (18). Счита се, че ензимите от фаза II по-рядко участват в лекарствени взаимодействия в сравнение с цитохромите. По-голямо внимание се обръща на УДФ-глюкуронил трансферазите и N-ацетилтрансферазите, при които е установен генетичен полиморфизъм, в резултат на което може да се наблюдава различна метаболитна активност при отделните индивиди. Следователно променената активност на тези ензими вследствие на инхибиция или индукция също може да окаже влияние върху метаболизма на различни субстрати (19).

При ензимна индукция се наблюдава ускорен метаболизъм и повишен клирънс на лекарствата, което може да бъде причина за намален терапевтичен ефект. В някои случаи индукцията може да доведе до повишено образуване на реактивни междинни продукти или токсични метаболити и съответно по-висок риск за поява на НЛР или токсични ефекти

(20). За разлика от инхибицията ензимната индукция е индиректен процес, който може да възникне по различни механизми, но най-често се дължи на активиране на ядрени рецептори като прегнан Х рецептор (PXR), арил хидрокарбон рецептор (AhR) и конститутивен андростан рецептор (CAR). В резултат на това лекарството индуктор води до повишено образуване на лекарство-метаболизиращи ензими и съответно повишена метаболитна активност. По описания механизъм се повишава експресията на някои CYP450 ензими (CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 и др.) и на някои ензими от фаза II като УДФ-глюкуронил трансферазите. В допълнение активирането на PXR рецептора е причина за силна индукция на CYP3A4. Ефектите вследствие на ензимна индуциране настъпват по-бавно в сравнение с ензимната инхибиция, тъй като индукцията е процес, който е свързан с повлияване на генната транскрипция в клетките. Счита се, че максимална индукция на даден ензим може да се наблюдава след продължителна експозиция на веществото индуктор в продължение на 5 до 10 дни (20,21).

Модулиране на активността на трансмембранни транспортери

В преноса на лекарства участват голям брой трансмембранни транспортни протеини, които се отнасят към двете основни супер фамилии трансмембранни транспортери: SLC транспортери (Solute-linked carrier) и ABC транспортери (ATP-binding cassette). В лекарствени взаимодействия най-често участват Р-гликопротеин (P-gp) и Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), които са основни представители на ABC транспортерите, както и органични анион-транспортиращи полипептиди (OATP1A2, OATP1B1/OATP1B3, OATP2B1 и други), органични анионни транспортери (OAT1/OAT3), органични катионни транспортери (OCT2), транспортери за пренос на множество лекарства и токсини (MATE1/MATE2K), които спадат към SLC суперфамилията (4, 22). SLC транспортерите извършват двупосочен пренос (инфлукс и ефлукс) на ендогенни субстрати и лекарства през биомембраните, докато ABC транспортерите извършват едностранен ефлукс и не позволяват навлизането на молекули в клетките (4,23). Трансмембранните протеини изпълняват различни функции и са локализирани в плазмената мембрана на клетките. Например транспортните протеини, които се откриват в чревните епителни клетки, участват в процеса на резорбция на лекарствата, както и в чревния ефлукс, докато транспортерите на ниво хематоенцефална бариера (ХЕБ) регулират проникването на ендогенни и екзогенни вещества в

ЦНС. Транспортерите в хепатоцитите са отговорни за преноса на лекарствени молекули и други вещества навътре в чернодробните клетки, с цел биотрансформация, а тези в нефрона осъществяват тубулната секреция и реабсорбция на различни молекули, включително лекарства (4,24). Например OATP1B1/OATP1B3 протеините са експресирани предимно в хепатоцитите, а OAT1/OAT3 транспортерите главно в нефроните. OATP1A2 и OATP2B1 транспортерите се откриват в чревните клетки, хепатоцитите, ХЕБ, нефроните и други. В допълнение OCT2 и MATE1/MATE2-K транспортерите са локализирани основно в бъбречните тубулни клетки, като OCT2 се среща и в мозъчните капилляри, а MATE1/MATE2-K в хепатоцитите (23,25). Едни от най-добре проучените транспортни протеини от ABC суперфамилията са Р-gp (ABCB1) и BCRP (ABCG2). Те са локализирани в редица тъкани и са силно експресирани в някои туморни клетки, което е причина за лекарствената резистентност към определени противотуморни медикаменти (23,24,26). Активността на трансмембранните транспортери също може да бъде инхибирана или индуцирана и да настъпят лекарствени взаимодействия на това ниво. Инхибицията се дължи на директно свързване на лекарството инхибитор с протеина и води до блокиране на трансмембрания транспорт на лекарства или ендогенни молекули, включително потискане на клетъчния ефлукс. Подобно на цитохромите, индукцията на транспортерите се осъществява основно чрез активиране на нуклеарни рецептори, в резултат на което се повишава експресията на транспортерите и съответно медирания от тях пренос. В допълнение активирането на PXR рецептора води до индукция на Р-gp (6,27). Промените в активността и/или експресията на транспортни протеини може съществено да повлияе резорбцията, разпределението, метаболизма и/или екскрецията на ендогенни вещества и лекарства (22).

Независимо от механизма, по който възникват, лекарствените взаимодействия биват желани (полезни) или нежелани (вредни). Пример за желано фармакокинетично взаимодействие е приложението на ниска доза ritonavir (силен инхибитор на ензима CYP3A4) в комбинация с останалите протеазни инхибитори в терапията на синдрома на придобитата имунна недостатъчност (СПИН). Ritonavir действа като буустер и повишава плазмените нива на протеазните инхибитори, което подобрява терапевтичния отговор (6). В практиката обаче повечето фармакокинетични взаимодействия са нежелани и трябва да се избягват, като взаимодействието между проти-

вогъбичния препарат itraconazole (силен инхибитор на CYP3A4) и сънотворното средство midazolam (субстрат на CYP3A4), при което се забавят биотрансформацията и клирънсът на midazolam и се наблюдава по-силно изразена седация (28). Синергизмът като вид фармакодинамично взаимодействие също може да бъде търсен и желан ефект от комбинираната терапия или да е причина за нежелани

ефекти. Синергизъм е установен при комбиниране на аминогликозиден и бета-лактам антибиотик, с което се постига по-добър антибактериален ефект. Същевременно синергизъм се наблюдава и при едновременен прием на инхибитори на ензима фосфодиестераза 5 (ФДЕ5) и нитрати, но освен това съществува риск за развитие на тежка хипотония, поради което комбинирането на тези групи лекарства

Таблица 1. По-важни клинично значими взаимодействия

Лекарствено взаимодействие	Механизъм	Ефект
Кумаринови антикоагуланти + тромбоцитни антиагреганти (acetylsalicylic acid, clopidogrel), статици (fluvastatin, atorvastatin, lovastatin, simvastatin), макролиди (erythromycin), противогъбични азоли (fluconazole, voriconazole) (29)	Тромбоцитните антиагреганти потенцират антикоагулантната активност на кумариновите антикоагуланти, а статините, макролидите и азолите инхибират метаболизма на антиагрегантите и повишават плазмените им нива	Повишен риск от кървене
Инхибитори на протонната помпа (omeprazole, esomeprazole) + clopidogrel (30)	Инхибиторите на протонната помпа потискат образуването на активния метаболит на clopidogrel	По-слаб терапевтичен ефект на clopidogrel и повишен риск от тромбообразуване
Антиаритмични лекарства (amiodarone, quinidine, procainamide) + макролидни антибиотици (erythromycin, clarithromycin, telithromycin), флуорохинолони (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) или противогъбични азоли (ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) (31)	Макролидите и азолите инхибират метаболизма на антиаритмичните лекарства от цитохромите и повишават плазмените им нива. В допълнение макролидите, а също и флуорохинолоните инхибират K ⁺ -каналите (IKr) в сърцето и потенцират ефекта на антиаритмичните лекарства	Повишен риск за удължаване на QT-интервала и развитие на <i>torsades de points</i> (животозастрашаваща вентрикуларна аритмия)
Макролидни антибиотици + калциеви блокери или статици (simvastatin, atorvastatin) (32)	Макролидите инхибират активността на CYP3A4 и потискат метаболизма на калциевите антагонисти и на статините, като повишават плазмените им нива	Изразена хипотония (калциеви блокери); Повишен риск за мускулна токсичност и рабдомиолиза (статици)
Антидепресанти (трициклични антидепресанти, citalopram, escitalopram, fluoxetine) + антипсихотици (olanzapine, haloperidol, risperidone, quetiapine) (33)	Антидепресантите и антипсихотиците блокират йонни канали в сърдечно мускулните клетки (бързи натриеви канали, бавни калциеви канали, калиеви канали, особено IKr)	Повишен риск за удължаване на QT-интервала и развитие на <i>torsades de points</i>
Протеазни инхибитори + калциеви антагонисти (дихидропиридици, verapamil, diltiazem), имуносупресори (cyclosporin, tacrolimus, sirolimus) или статици (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) (34)	Протеазните инхибитори потискат метаболизма на калциевите блокери, имunosупресорите и статините и повишават плазмените им нива	Повишен риск за изразена хипотония и кардиодепресивни ефекти (калциеви блокери); Нефротоксичност, хепатотоксичност и др. (имуносупресори); Мускулна токсичност и рабдомиолиза (статици)
Cyclosporin + статици (35)	Cyclosporin инхибира метаболизма на статици и повишава значително плазмените им нива	Повишен риск за мускулна токсичност и рабдомиолиза
Противогъбични азоли + статици (atorvastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin) (28)	Азолите инхибират CYP450-медирания метаболизъм на статините и повишават плазмените им нива	Повишен риск за мускулна токсичност и рабдомиолиза

се разглежда като потенциално опасно фармакодинамично взаимодействие (29). На табл. 1 са представени някои основни примери за клинично значими лекарствени взаимодействия.

Роля на болничния фармацевт за предотвратяване на лекарствени взаимодействия

Преди няколко години Световната здравна организация (СЗО) стартира кампания „Лекарство без вреда“ с цел да се повиши безопасността на пациентите по време на лекарствената терапия. Небезопасният прием на лекарства и грешките при лечението са водеща причина за увреждане на здравето в системите на здравеопазване по света. Лошата комуникация между здравните специалисти например при приемане и изписване на пациентите от болнично заведение повишават риска за поява на грешки в терапията. В допълнение средно при 2-ма от 5-има пациенти се наблюдават лекарствени несъответствия след изписване от болницата, което повишава риска за поява на лекарствени взаимодействия и потенциално опасни НЛР (37). Една от стратегиите за избягване на проблеми, свързани с лекарствената терапия, и подобряване на комуникацията между здравните специалисти и пациента е т.нар. съгласуване на лекарствата на пациента (medication reconciliation), което представлява създаване на списък с всички лекарства, които пациентът трябва да приема. Това е многостъпален процес, който включва пет стъпки: 1) създаване на списък с всички настоящи лекарства; 2) създаване на списък с лекарства, които ще бъдат предписани; 3) сравняване на лекарствата от двата списъка; 4) вземане на решения въз основа на сравнението; 5) съобщаване на новия списък на пациента и/или хората, които ще полагат грижи за него (38). В допълнение доброто познаване на фармакокинетиката, фармакодинамиката и токсикологичния профил на лекарствата, както и механизмите, по които възникват лекарствени взаимодействия, е от огромно значение за откриване и предотвратяване на потенциални взаимодействия от медицинските специалисти. Болничните фармацевти са здравни специалисти, които подробно изучават фармакологичните и токсикологични аспекти на лекарствената терапия по време на своето обучение. Съгласно европейските стандарти за болнична фармация болничните фармацевти трябва да бъдат неразделна част от всички екипи за лечение на пациенти и да участват в съвместното, мултидисциплинарно взимане на решения за лечение на пациентите, както и консултиране относно промени в лекарствени терапии, въвеждането и проследяването им. Всички предписания трябва да бъдат раз-

глеждани и утвърждавани от болничен фармацевт. В допълнение болничните фармацевти трябва да предоставят информация на пациентите и обгрижващите/обслужващи лица относно възможностите за мониториране и провеждане на лечението, най-вече относно употребата на лекарствата, както и да информират, обучават и съветват пациентите, обгрижващите лица и другите медицински специалисти, когато лекарствата се използват извън показанията, посочени в разрешението за употреба (39). Редица проучвания показват, че съгласуването на лекарствата, провеждано от фармацевта при изписване на пациента от болницата, може значително да намали вероятността за лекарствени грешки и поява на НЛР (40).

Проучванията показват, че понякога както лекарите, така и фармацевтите не успяват да разпознаят потенциални лекарствени взаимодействия. Поради това през последните години са създадени различни компютърно базирани техники за прогнозиране и предотвратяване на лекарствени взаимодействия като например компютризираните програми за проверка на лекарствени взаимодействия. В съответната програма се въвеждат имената на лекарствата и комбинациите се проверяват за потенциални взаимодействия. За прогнозиране на взаимодействия компютризираните програми използват бази данни, съдържащи подробна информация за различни характеристики на лекарствените молекули например DrugBank, Sider, PubChem, KEGG и др. Недостатък на тези методи обаче е, че могат да бъдат неточни и да покажат фалшиво позитивни или фалшиво негативни резултати. Именно тук е ролята на болничните фармацевти, които трябва да отсеят реалните предупреждения за клинично значими лекарствени взаимодействия от тези, които ще са без клинична изява. Следователно такъв тип интегрирани системи могат да помогнат на медицинските специалисти за откриване и предотвратяване на потенциални взаимодействия, но не могат да заменят медицинските и практически познания относно лекарствената терапия (41,42). Следователно болничният фармацевт в качеството си на медицински специалист със задълбочени познания за фармакокинетиката, фармакодинамиката и токсикологичния профил на лекарствата и с достъп до медицинската документация на пациентите има изключително важна роля в идентифицирането и оценката на потенциални лекарствени взаимодействия. В допълнение според редица проучвания болничните фармацевти самостоятелно или като част от интердисциплинарни екипи могат да намалят броя на повторни хоспитализации чрез

използването на различни подходи, например съгласуване на предписаните лекарства, консултиране и/или обучение на пациента относно лекарствената терапия след изписването (обсъждане на предписаните лекарства, защо са били предписани, как и кога трябва да се приемат, както и потенциални странични ефекти) (43).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинските специалисти се нуждаят от адекватни и задълбочени знания и умения, за да могат да идентифицират и предотвратяват потенциални лекарствени взаимодействия. Клинично значимите лекарствени взаимодействия могат да бъдат изключително опасни и дори фатални в някои случаи. В допълнение висок риск за възникване на взаимодействия се наблюдава сред хоспитализираните пациенти, поради наличието на полифармация при тях. През последните години се обръща все по-голямо внимание на ролята на болничните фармацевти за разпознаването и предотвратяването на проблеми, свързани с лекарствената терапия, включително потенциални лекарствени взаимодействия. Освен това редица проучвания потвърждават, че болничните фармацевти могат да повишат безопасността на пациентите чрез различни подходи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yuan J, Shen C, Wang C, et al. Assessment of Physician's Knowledge of Potential Drug-Drug Interactions: An Online Survey in China. *Front. Med.* 2021;8:650369. doi: 10.3389/fmed.2021.650369
2. Abubakar AR, Chedi BA, Mohammed KG, et al. Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2015;5:343-349.
3. Gonzaga de Andrade Santos TN, Mendonça da Cruz Macieira G, Cardoso Sodr e Alves BM, et al. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Jul 1;15(7):e0235353. doi: 10.1371/journal.pone.0235353.
4. Peng Y, Cheng Z, Xie F. Evaluation of pharmacokinetic drug-drug interactions: A review of the mechanisms, in vitro and in silico approaches. *Metabolites.* 2021 Jan; 11(2): 75. doi:10.3390/metabo11020075
5. de Oliveira LM, Diel JDAC, Nunes A, et al. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm.* 2021 Jan; 28(1): 4-9. doi:10.1136/ejhpharm-2019-002111
6. Greenblatt DJ. Mechanisms and consequences of drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017 Mar; 6(2): 118-124. doi:10.1002/cpdd.339
7. Malki MA, Pearson ER. Drug-drug-gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J.* 2020 Jun; 20(3): 355-366. doi:10.1038/s41397-019-0122-0
8. Hochman J, Tang C, Prueksaritanont T. Drug-drug interactions related to altered absorption and plasma protein binding: theoretical and regulatory considerations, and an industry perspective. *J Pharm Sci.* 2015 Mar; 104(3): 916-929. doi:10.1002/jps.24306
9. Kamel A, Harriman S. Inhibition of cytochrome P450 enzymes and biochemical aspects of mechanism-based inactivation (MBI). *Drug Discov Today Technol.* 2013; 10(1): e177-e189. doi:10.1016/j.ddtec.2012.09.011
10. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, et al. Renal drug transporters and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Aug; 56(8): 825-892. doi:10.1007/s40262-017-0506-8
11. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Jun; 105(6): 1395-1406. doi:10.1002/cpt.1434
12. Saputra EC, Huang L, Chen Y, et al. Combination therapy and the evolution of resistance: The theoretical merits of synergism and antagonism in cancer. *Cancer Res.* 2018 May; 78(9): 2419-2431. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-1201
13. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. [Internet]. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2 [last updated 2015 Jun 03, cited 2023 Jul 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf
14. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. [Internet]. [last updated 2020 Jan 23, cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://www.fda.gov/media/134581/download>
15. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). In Vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. [Internet]. [last updated 2020 Jan 23, cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://www.fda.gov/media/134582/download>
16. Song Y, Li C, Liu G, et al. Drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes have multifarious influences on treatment outcomes. *Clin Pharmacokinet.* 2021 May; 60(5): 585-601. doi:10.1007/s40262-021-01001-5
17. Янева И, Балабански В, Белчева В, Каранешева Т. Взаимодействия между растителни и лекарствени продукти на ниво цитохром Р 450. *Годишник по болнична фармация.* 2020 Окт; 6(1):33-41
18. Deodhar M, Al Rihani SB, Arwood MJ, et al. Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics.* 2020 Sep; 12(9): 846. doi:10.3390/pharmaceutics12090846
19. Zhang L, Zhang YD, Zhao P, et al. Predicting drug-drug interactions: an FDA perspective. *AAPS J.* 2009 Jun; 11(2): 300-306. doi:10.1208/s12248-009-9106-3
20. Mohutsky MA, Romeike A, Meador V, et al. Hepatic drug-metabolizing enzyme induction and implications for preclinical and clinical risk assessment. *Toxicol Pathol.* 2010 Aug; 38(5): 799-809. doi:10.1177/0192623310375099
21. Graziano S, Montana A, Zaami S, et al. Sildenafil-associated hepatotoxicity: a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Mar; 21(1 Suppl): 17-22.
22. Lepist EI, Ray AS. Beyond drug-drug interactions: effects of transporter inhibition on endobiotics, nutrients and toxins.

- Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017 Oct; 13(10): 1075-1087. doi:10.1080/17425255.2017.1372425
23. Morris ME, Rodriguez-Cruz V, Felmlee MA. SLC and ABC transporters: Expression, localization, and species differences at the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers. *AAPS J*. 2017 Sep; 19(5): 1317-1331. doi:10.1208/s12248-017-0110-8
 24. Ali Y, Shams T, Wang K, et al. The involvement of human organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug-herb/food interactions. *Chin Med*. 2020 Jul; 15: 71. doi:10.1186/s13020-020-00351-9
 25. Knop J, Misaka S, Singer K, et al. Inhibitory effects of Green tea and (-)-epigallocatechin gallate on transport by OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and P-glycoprotein. *PLoS One*. 2015 Oct; 10(10): e0139370. doi:10.1371/journal.pone.0139370
 26. Goebel J, Chmielewski J, Hrycyna CA. The roles of the human ATP-binding cassette transporters P-glycoprotein and ABCG2 in multidrug resistance in cancer and at endogenous sites: future opportunities for structure-based drug design of inhibitors. *Cancer Drug Resist*. 2021 Aug; 4: 784-804. doi:10.20517/cdr.2021.19
 27. Li Y, Meng Q, Yang M, et al. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharm Sin B*. 2019 Nov; 9(6): 1113-1144. doi:10.1016/j.apsb.2019.10.001
 28. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; (182): 335-360. doi:10.1007/978-3-540-74806-9_16
 29. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. *American family physician*. 2019 May; 99(9): 558-564.
 30. Изпълнителна Агенция по Лекарствата. Кратка характеристика на продукта. [Internet]. [cited 2023 Jul 22] Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2020-06-22-119759.pdf>
 31. Wang ZY, Chen M, Zhu LL, et al. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Mar; 11: 449-467. doi:10.2147/TCRM.S80437
 32. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*. 2016 May; 149(3): 139-152. doi:10.1177/1715163516641136
 33. Wang Y, Bahar MA, Jansen AME, et al. Improving antibacterial prescribing safety in the management of COPD exacerbations: systematic review of observational and clinical studies on potential drug interactions associated with frequently prescribed antibacterials among COPD patients. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Oct; 74(10): 2848-2864. doi:10.1093/jac/dkz221
 34. Das B, Ramasubbu SK, Kumar B, et al. Top 20 drug - drug interactions, polypharmacy and analysis of the nature of risk factors due to QT interval prolonging drug use in elderly psychiatry outpatients. *J Family Med Prim Care*. 2020 Dec; 9(12): 6023-6040. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1060_20
 35. Foy M, Sperati CJ, Lucas GM, et al. Drug interactions and antiretroviral drug monitoring. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Sep; 11(3): 212-222. doi:10.1007/s11904-014-0212-1
 36. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. [Internet]. [cited 2023 Jul 22] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sandimmun-neoral-article-30-referral-annex-iii_en.pdf
 37. Fernandes BD, Almeida PHRF, Foppa AA, et al. Pharmacist-led medication reconciliation at patient discharge: A scoping review. *Res Social Adm Pharm*. 2020 May; 16(5):605-613. doi: 10.1016/j.sapharm.2019.08.001.
 38. Barnsteiner JH. Medication Reconciliation. In: Hughes RG, editor. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Apr. Chapter 38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2648/>
 39. EAHP. European Statements of Hospital Pharmacy. Last update: 26 November 2021. Accessed on: 15 Jul 2023. Available from: <https://www.eahp.eu/sites/default/files/bulgarian.pdf>
 40. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Feb 23; 6(2):e010003. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010003.
 41. Missiakos O, Baysari MT, Day RO. Identifying effective computerized strategies to prevent drug-drug interactions in hospital: A user-centered approach. *Int J Med Inform*. 2015 Aug; 84(8):595-600. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2015.04.001.
 42. Han K, Cao P, Wang Y, et al. A Review of Approaches for Predicting Drug-Drug Interactions Based on Machine Learning. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 28; 12:814858. doi: 10.3389/fphar.2021.814858.
 43. Bach QN, Peasah SK, Barber E. Review of the Role of the Pharmacist in Reducing Hospital Readmissions. *J Pharm Pract*. 2019 Dec; 32(6):617-624. doi: 10.1177/0897190018765500.



Адрес за кореспонденция:

Гл. ас. маг. фарм. Мая Радева-Илиева, дф
Факултет по фармация, МУ-Варна
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна 9000
e-mail: maya.radeva@mu-varna.bg,
mayapr89@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5778-4043