

Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии — фокус на межлекарственное взаимодействие

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.
Москва, Россия

Статья посвящена проблеме межлекарственных взаимодействий при комбинированном назначении лекарственных препаратов. 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. В статье рассмотрены основные виды взаимодействий лекарств — фармакокинетическое (связанное с абсорбцией, распределением, метаболизмом и элиминацией лекарственных препаратов) и фармакодинамическое, приводящее к синергии или антагонизму фармакологических эффектов назначаемых лекарственных средств. Последствия взаимодействия различных препаратов могут быть желательными и нежелательными, последние встречаются значительно чаще, и именно на профилактику таких взаимодействий должно быть направлено внимание врачей разных специальностей. Также на примере сведений из специальных шкал и перечней (критерии Beers, START/STOPP критерии), применяемых преимущественно в гериатриче-

ской практике, кратко описаны варианты различных неблагоприятных межлекарственных взаимодействий. Кроме того, в статье приводятся ссылки на ряд Интернет-ресурсов, позволяющих оценить риск межлекарственного взаимодействия при назначении комбинированной фармакотерапии.

Ключевые слова: комбинированная терапия, межлекарственное взаимодействие, фармакокинетика, фармакодинамика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/08-2021

Рецензия получена 16/09-2021

Принята к публикации 28/10-2021



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Драпкина О. М. Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии — фокус на межлекарственное взаимодействие. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3031. doi:10.15829/1728-8800-2021-3031

Basic principles of combination therapy: focus on drug-drug interaction

Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article is devoted to the issue of drug interactions in the combination regimens. Today, when drug therapy is the first-line approach for patients with noncommunicable diseases, and the world population ageing leads to an increase in the number of patients with severe comorbidity and polypharmacy, the problem of drug-drug interaction is especially relevant. The article discusses the main types of drug interactions — pharmacokinetic (related to absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs) and pharmacodynamic ones, leading to synergy or antagonism of the pharmacological effects. The consequences of drug interactions can be desirable and undesirable, while the latter are much more common. Attention should be directed precisely to preventing such interactions. Also, using data from special scales and lists (Beers criteria, STOPP/START criteria), the options for various adverse drug-drug interactions are briefly described. In addition, the article provides a number of Internet resources that allow assessing the drug interaction risk when prescribing combination therapy.

Keywords: combination therapy, drug-drug interaction, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Lukina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8252-3099, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
yuvlu@mail.ru

Received: 20/08-2021

Revision Received: 16/09-2021

Accepted: 28/10-2021

For citation: Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Drapkina O. M. Basic principles of combination therapy: focus on drug-drug interaction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3031. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3031

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 146-14-58

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Лукина Ю. В.* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный специалист-терапевт Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Введение

По мере развития доказательной медицины и внедрения ее достижений в реальную клиническую практику во всем мире отмечается рост количества назначаемых препаратов. В значительной степени это объясняется старением населения и связанным с этим увеличением заболеваемости и коморбидности [1, 2]. В первую очередь наблюдается рост назначений сердечно-сосудистых препаратов, антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов. Особенно заметен этот рост при лечении больных пожилого возраста. Всё сказанное и обуславливает высокую актуальность проблемы межлекарственного взаимодействия [3-5].

При представлении в самом общем виде последствия взаимодействия различных препаратов могут быть желательными и нежелательными, последние встречаются значительно чаще. Существенная часть побочных действий назначенной терапии объясняется именно нежелательным взаимодействием лекарственных препаратов. Нередко при совместном назначении двух препаратов приходится оценивать последствия их взаимодействия с позиции “польза-риск” [6]. Например, при назначении комбинации амиодарона и варфарина дозу последнего заранее уменьшают, чтобы компенсировать возможное увеличение концентрации варфарина в крови под влиянием амиодарона и предотвратить появление его побочных эффектов.

Вместе с тем, некоторые приводимые в литературе данные о межлекарственных взаимодействиях имеют сомнительную клиническую значимость. Например, аторвастатин способен увеличивать концентрацию дигоксина в крови на 20%, однако это взаимодействие у большинства больных не влияет на эффективность и безопасность сочетанной терапии данными препаратами. Упоминаемые в инструкциях к лекарственным препаратам многочисленные межлекарственные взаимодействия, в т.ч. и клинически незначимые, нередко дезориентируют врача и больного и приводят к отказу от назначения необходимого лечения [7].

Литературный поиск проводился в сети Интернет, главным образом, на сайтах MEDLINE/PubMed, e-library, Google scholar, сайтах зарубежных и российских издательств: Elsevier, Springer, DovePress, Силица-Полиграф, Медиа-Сфера, и сайтах контролирующих организаций (<https://www.fda.gov/drugs/>; <https://roszdravnadzor.gov.ru/>) по ключевым словам: *межлекарственное взаимодействие, полипрагмазия, фармакокинетика, фармакодинамика, фармацевтическое взаимодействие* и их англоязычных аналогов: *drug-drug interaction, polypharmacy, pharmacokinetics,*

pharmacodynamics, pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions, pharmaceutical interaction. При написании работы использованы материалы сайтов (клинические рекомендации за 2013-2021гг) профессиональных сообществ — Европейского кардиологического общества, Европейского общества по артериальной гипертензии, Европейской ассоциации сердечного-ритма, кардио-торакальной хирургии и др. Были протестированы сайты, позволяющие проверить вероятность неблагоприятных межлекарственных взаимодействий по вводимым международным непатентованным названиям лекарственных средств из комбинаций, планируемых к назначению (сайты найдены по ключевым словам *Drug Interaction Checker, Drug-Drug Interaction Checker, проверка совместимости OR взаимодействия лекарственных средств*). Настоящая публикация представляет собой краткий обзор состояния проблемы межлекарственных взаимодействий на сегодняшний день, а не систематический обзор исследований, выполненных по данной теме за определенный период, поэтому в качестве литературных источников были выбраны те, где наиболее полно представлена информация по основным рассматриваемым вопросам. Предпочтение отдавалось монографиям отечественных и зарубежных авторов, полнотекстовым статьям и специализированным сетевым ресурсам, предназначенным для оценки межлекарственных взаимодействий конкретных лекарственных препаратов. В качестве примеров были выбраны наиболее яркие и показательные данные, иллюстрирующие рассматриваемые виды межлекарственных взаимодействий.

Основные виды взаимодействий лекарств

Основными причинами межлекарственных взаимодействий являются фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие лекарственных препаратов, а также комбинация этих двух видов взаимодействия. Кроме того, выделяют фармацевтическое взаимодействие препаратов, происходящее в условиях *in vitro* [4, 7-10]. Фармакокинетическое взаимодействие является результатом изменений абсорбции, распределения, метаболизма и/или экскреции препаратов. Фармакодинамическое взаимодействие основано на сочетании фармакологического эффекта препаратов, в результате чего изменяется и результирующий терапевтический эффект [8-10].

Фармакокинетическое взаимодействие

Абсорбция

В основе фармакокинетического взаимодействия могут лежать различные виды нарушения аб-

сорбции лекарств из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): нарушение связывания лекарств с образованием неабсорбируемых комплексов, изменения pH в желудке, кишечной микрофлоры и моторики ЖКТ [11].

Примером последнего вида взаимодействия является ухудшение всасывания лекарств с контролируемым высвобождением при приеме метоклопрамида, вызывающего усиление моторики желудка.

Лекарства, ухудшающие моторику желудка, например, антихолинергические препараты, напротив, увеличивают абсорбцию лекарств из ЖКТ [12].

Абсорбция лекарств, растворение которых зависит от величины pH (например, розувастатина), может снижаться при назначении антацидных препаратов или препаратов, способных увеличивать pH желудка (например, ингибиторов H₂-рецепторов или ингибиторов протонной помпы) [13]. Антибиотики могут усиливать эффективность варфарина за счет их влияния на кишечную флору и снижения бактериального синтеза витамина K. Абсорбция дигоксина, частично метаболизируемого микроорганизмами ЖКТ, может увеличиваться при одновременном назначении эритромицина, действующего на кишечную микрофлору [10, 11].

Распределение

Фармакокинетическое взаимодействие, вызванное нарушением распределения лекарств, в основном происходит за счет изменений их связывания с белками плазмы. Одно лекарство может вытеснить другое из мест его связывания с белками и, таким образом, переводить его в свободное состояние. Поскольку лекарственные препараты, как правило, оказывают свой фармакологический эффект в несвязанном виде, такое взаимодействие может приводить к усилению действия вытесненного препарата [14]. Примером служит способность вальпроевой кислоты (противоэпилептический препарат) вытеснять варфарин из мест его связывания с белками, с последующим усилением эффекта антикоагулянта.

Метаболизм

Нарушение метаболизма является наиболее распространенным видом фармакокинетического взаимодействия лекарств. Лекарства метаболизируются в самых различных органах и тканях, но наиболее часто метаболизм происходит в печени и кишечнике. Лекарство при этом, как правило, превращается в неактивный или менее активный метаболит. Приблизительно 80% всех реакций окислительного метаболизма лекарственных препаратов происходит с участием одного или нескольких ферментов цитохрома P450 (из семейств

цитохромов 1-3), на долю которого также приходится половина всех реакций по элиминации лекарств из организма [15].

На ферменты, участвующие в превращении лекарств, могут воздействовать другие лекарственные препараты, за счет этого возникает взаимодействие. Ингибирование этих ферментов обычно ведет к увеличению концентрации препарата в крови и усилению его действия (как терапевтического, так и побочного). И, напротив, индукция ферментов служит причиной ускоренного метаболизма лекарственного препарата и снижения эффективности и длительности его действия [11, 15].

Примером усиления эффекта является воздействие амиодарона на метаболизм варфарина и усиление действия последнего [16]. Существует и противоположный вариант, когда ингибирование фермента приводит к снижению концентрации препарата в крови, в том случае, когда фермент переводит неактивное пролекарство в активный препарат. Примером такого рода является воздействие омепразола на метаболизм клопидогреля, в результате чего конверсия клопидогреля в его активный метаболит уменьшается. Доказано, однако, что такое взаимодействие омепразола и клопидогреля не имеет клинической значимости: ни в одном крупном рандомизированном исследовании не было продемонстрировано отрицательного эффекта омепразола на клиническую эффективность клопидогреля [16, 17].

Элиминация

Элиминация лекарств из организма, как правило, происходит через почки. Остальные пути (через кишечник, потовые, грудные, слюнные железы, легкие) существенно уступают по значимости выведению лекарственных препаратов почками [18, 19].

Существует три механизма почечной элиминации водорастворимых веществ. Во-первых, это гломерулярная фильтрация, которая зависит от скорости самой гломерулярной фильтрации и от степени связывания препарата с белком. Во-вторых, это активная канальцевая секреция, которая происходит в проксимальных отделах почечных канальцев. В-третьих, это пассивная канальцевая реабсорбция. Взаимодействие лекарств, влияющее на гломерулярную фильтрацию, увеличивает концентрацию в сыворотке крови препарата, элиминация которого происходит посредством гломерулярной фильтрации, и может давать нефротоксический эффект. Взаимодействие лекарств, затрагивающее активную канальцевую реабсорбцию, как правило, происходит тогда, когда лекарства конкурентно воздействуют на одну и ту же транспортную систему. Так, например, хини-

дин может на 30-50% уменьшить почечный клиренс дигоксина [20].

На реабсорбцию лекарств в почках влияет pH мочи: лекарства, ощелачивающие или закисляющие мочу, могут изменять выведение других лекарственных препаратов. Например, экскреция с мочой хинидина может уменьшаться антацидами, которые ощелачивают мочу. Снижение амиодароном почечного клиренса дигоксина приводит к увеличению концентрации сердечного гликозида в крови. Реабсорбция салицилатов снижается антацидами, при этом почечный клиренс салицилатов возрастает [19].

Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамическое взаимодействие является результатом взаимодействия лекарств, приводящим к изменению фармакологического эффекта. Фармакодинамическое взаимодействие нередко бывает следствием фармакокинетического взаимодействия лекарств, но иногда может быть и самостоятельным процессом, происходящим, например, на уровне рецепторов. Это взаимодействие может иметь аддитивный (когда действие лекарств суммируется) или антагонистический (когда действие лекарств ослабляется) характер [20]. Примером аддитивного взаимодействия является взаимодействие тиазидных диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении артериальной гипертензии (АГ). В этом случае взаимодействие носит благоприятный характер [21].

Нередко фармакодинамическое взаимодействие может приносить вред. Так, совместное назначение спиронолактона и препаратов калия может приводить к гиперкалиемии и связанным с ней побочным эффектам. Антагонистическое взаимодействие развивается при комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов и антигипертензивных средств, результатом чего может быть снижение выраженности антигипертензивного эффекта.

Следует отметить, что препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, часто вступают во взаимодействие как друг с другом, так и с препаратами, используемыми для лечения других заболеваний [14, 22].

Фармацевтическое взаимодействие

К данному виду относят физико-химические реакции, развивающиеся на этапах изготовления, хранения лекарственных препаратов, т.е. происходящие *in vitro*. В результате этих реакций происходит выпадение осадка, инаktivация одного или всех компонентов смеси препаратов. Так, например, кислоты, папаверин, атропина сульфат приводят к инаktivации сердечных гликозидов, нико-

тиновая кислота вызывает разложение витаминов группы В и аскорбиновой кислоты [4, 23].

Как учитывать лекарственные взаимодействия в клинической практике

Не все фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия имеют клиническую значимость [10]. Поэтому задачей врача является определение значимости каждого конкретного взаимодействия у каждого конкретного больного, хотя далеко не всегда эта задача может быть решена однозначно.

В помощь практическому врачу, для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии, в разных странах были разработаны специальные шкалы для оценки назначаемого лекарственного лечения. Целевым контингентом больных, для которых и создавались подобные перечни, являются люди пожилого и старческого возраста, коморбидно-отягощенные, с частой, вынужденной полипрагмазией (в результате назначений лекарств врачами разных специальностей, ведущими пациента) и высоким риском возникновения нежелательных межлекарственных взаимодействий.

Наиболее известными из этих шкал являются критерии Beers и START критерии (the Screening Tool to Alert to Right Treatment)/STOPP критерии (the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) [24-27].

Один из шести перечней, включенных в критерии Beers (основной документ Американского гериатрического общества, последнее обновление от 2019г), посвящен именно межлекарственным взаимодействиям, наиболее актуальным у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) [24, 25].

Европейская шкала оценки потенциально неприемлемых, и, напротив, рекомендуемых назначений пациентам >65 лет — STOPP/START критерии также включает в перечень STOPP критериев наиболее неблагоприятные и опасные по нежелательным межлекарственным взаимодействиям комбинации лекарственных препаратов. В частности, к ним относятся комбинации нестероидных противовоспалительных средств с кортикостероидами и с варфарином, значительно повышающие риск развития язвенной болезни и желудочно-кишечных кровотечений у больных >65 лет [26, 27].

Рациональные и нерациональные комбинации лекарств

Несмотря на наличие в указанных перечнях информации о наиболее опасных межлекарственных взаимодействиях, единого общепринятого списка рациональных и нерациональных комбина-

ций лекарственных средств не существует. В некоторых клинических рекомендациях (КР), но далеко не во всех, содержатся сведения о рациональных и нерациональных комбинациях отдельных лекарственных препаратов. Так, данная информация доступна в КР по лечению АГ, вероятно, как наиболее частой сердечно-сосудистой патологии, встречающейся у большого количества пациентов с другими ХНИЗ. В КР по диагностике и лечению АГ до 2013г приводилась схема возможных рациональных и нерациональных комбинаций основных антигипертензивных препаратов (АГП) [28, 29]. В КР 2018г Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского кардиологического общества комбинированная терапия позиционируется, как основа лечения всех пациентов с АГ [30]. В рекомендациях приводятся ступенчатые алгоритмы назначения комбинированной антигипертензивной терапии при различных сердечно-сосудистых коморбидных состояниях (ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий) с указанием рациональных комбинаций лекарственных препаратов; отмечены рациональные комбинации АГП и те, которых следует избегать при ряде некардиальных коморбидных состояний (хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, онкопатологии). Также рассматривается вопрос полипилов, как примера рациональной комбинации лекарственных препаратов в одной таблетке, причем, как комбинации АГП различных классов, так и их сочетание с другими препаратами, снижающими риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — статинов, антиагрегантов [24]. Подобная информация приводится и в других КР по лечению пациентов с различными ХНИЗ, обычно в разделах, посвященных терапии коморбидных состояний: например, рациональные комбинации антитромботических препаратов у больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий; сахароснижающих средств у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистой патологией и др. [31, 32].

Во временных методических рекомендациях Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции приводится таблица, в которой содержатся сведения о нерациональных комбинациях препаратов, использующихся для лечения COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019), с лекарственными препаратами, используемыми для терапии других заболеваний (АГП, антиагрегантов) [33].

В настоящее время доступен целый ряд бесплатных Интернет-ресурсов, позволяющих оценить наличие/отсутствие неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, с указанием рациональных и нерациональных комбинаций лекарственных препаратов:

https://www.drugs.com/drug_interactions.html (регулярно обновляемый англоязычный ресурс по >24 тыс. лекарственных препаратов. Источники данных: IBM Watson Micromedex (updated 1 July 2021), Cerner Multum™ (updated 1 July 2021), ASHP (updated 30 June 2021) и др.);

<https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm> (англоязычный медицинский сайт, в т.ч. предоставляющий возможность проверить наличие межлекарственного взаимодействия препаратов);

<https://checkmed.info/> (русскоязычный Интернет-ресурс);

<https://combomed.ru/> (русскоязычный сервис проверки совместимости лекарственных препаратов);

<https://kiberis.ru/?vsaimodeistvia> (русскоязычная онлайн-программа Киберис);

www.covid19-druginteractions.org (сайт Ливерпульского университета).

Тем не менее, наиболее перспективным считается разработка автоматизированных систем по оценке возможных межлекарственных взаимодействий непосредственно на этапе назначения лечения пациенту (специальная компьютерная программа — система помощи принятия врачебных решений) [34–36].

Заключение

Проблема межлекарственного взаимодействия в настоящее время приобрела особую актуальность. Старение населения планеты приводит к повышению количества пациентов с выраженной коморбидностью и вынужденной полипрагмазией, что увеличивает риск взаимодействия препаратов, в т.ч. неблагоприятного. С другой стороны, благоприятные виды взаимодействия, используемые, в частности, при создании фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, могут применяться для обеспечения максимально эффективного лечения пациентов. Тем не менее, основной акцент рассматриваемой проблемы следует сделать на предупреждении возможных последствий нежелательного межлекарственного взаимодействия. Знание практическими врачами основных механизмов взаимодействия лекарственных препаратов, а также использование доступных Интернет-ресурсов и специальных компьютерных программ, направленных на помощь в принятии врачебного решения, позволят на этапе назначения выявить возможные нежелательные комбинации препаратов и снизить риск нежелательных последствий многокомпонентной медикаментозной терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorb.* 2011;1:28-44. doi:10.15256/joc.2011.1.4.
- Oliveira MVP, Buarque DC. Polypharmacy and the use of potentially inappropriate medications among aged inpatients. *Geriatr Gerontol Aging.* 2018;12:38-44. doi:10.5327/Z2447-211520181800001.
- Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;22:21. doi:10.1186/s12911-017-0419-3.
- Sychev DA. Polypragmasia in clinical practice: problem and solutions. M.: GBOU DPO RMAPO, 2016. p. 249. (In Russ.) Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. 249 с. ISBN: 978-5-7249-2542-6.
- Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Ilyina ES. Polypragmasia: the view of a clinical pharmacologist. *Therapeutic Archive.* 2016;88:94-102. (In Russ.) Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив.* 2016;88(12):94-102. doi:10.17116/terarkh2016881294-102.
- Cascorbi I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:546-56. doi:10.3238/arztebl.2012.0546.
- Zheng WY, Richardson LC, Li L, et al. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:15-27. doi:10.1007/s00228-017-2357-5.
- Das S, Behera SK, Xavier AS, et al. Are drug-drug interactions a real clinical concern? *Perspect Clin Res.* 2019;10:62-66. doi:10.4103/picr.PICR_55_18.
- Farkas D, Shader RI, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Mechanisms and consequences of drug-drug interactions. In: Gad SC, ed. *Preclinical Development Handbook: ADME and Biopharmaceutical Properties.* Philadelphia: Wiley. 2008:879-917. doi:10.1002/9780470249031.ch25. (2 September 2021).
- Roberts AG, Gibbs ME. Mechanisms and the clinical relevance of complex drug-drug interactions. *Clin Pharmacol.* 2018;27:10:123-34. doi:10.2147/CPAA.S146115.
- Chevereau G, Bollenbach T. Systematic discovery of drug interaction mechanisms. *Mol Syst Biol.* 2015;11:807. doi:10.15252/msb.20156098.
- Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013;18:601-10.
- Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:509-33. doi:10.2165/11531320-000000000-00000.
- Greenblatt DJ. Mechanisms and Consequences of Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6:118-24. doi:10.1002/cpdd.339.
- Song Y, Li C, Liu G, et al. Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes Have Multifarious Influences on Treatment Outcomes. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60:585-601. doi:10.1007/s40262-021-01001-5.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: The randomized, double, blind OCLA (Omeprazole C
- Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:256-60. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.064.
- Harrison RW, Mahaffey KW. Clopidogrel and PPI interaction: clinically relevant or not? *Curr Cardiol Rep.* 2012;14:49-58. doi:10.1007/s11886-011-0233-y.
- Buxton ILO. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 13th ed. New-York: McGraw Hill; 2017. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=166182905> (2 September 2021).
- Bonate PL, Reith K, Weir S. Drug interactions at the renal level. Implications for drug development. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34:375-404. doi:10.2165/00003088-199834050-00004.
- Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105:1395-406. doi:10.1002/cpt.1434.
- Mignat C, Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1995;12:334-47. doi:10.2165/00002018-199512050-00005.
- Sever P, Dahlof N, Wedel Y, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian outcomes trial. *Eur Heart J.* 2006;27:2982-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl403.
- Becker DE. Adverse drug interactions. *Anesth Prog.* 2011;58:31-41. doi:10.2344/0003-3006-58.131.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.
- American Geriatrics Society 2019. Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-694. doi:10.1111/jgs.15767.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72-83. doi:10.5414/cpp46072.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44:213-8. doi:10.1093/ageing/afu145.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press.* 2007;16:135-232. doi:10.1080/08037050701461084.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology

- and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
32. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
33. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 11, 07.05.2021. 225 p. (In Russ.) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 11, 07.05.2021. 225 с. <http://nasci.ru/?id=40123> (2 September 2021).
34. Liu S, Tang B, Chen Q, Wang X. Drug-Drug Interaction Extraction via Convolutional Neural Networks. *Comput Math Methods Med.* 2016;2016:6918381. doi:10.1155/2016/6918381.
35. Zheng W, Lin H, Luo L, et al. An attention-based effective neural model for drug-drug interactions extraction. *BMC Bioinformatics.* 2017;18:445. doi:10.1186/s12859-017-1855-x.
36. Payne TH, Hines LE, Chan RC, et al. Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. *J Am Med Inform Assoc.* 2015;22:1243-50. doi:10.1093/jamia/ocv011.