

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-114-122
УДК: 616-006:616-009.7-08-06:615.212.7

Для цитирования: *Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дыхно Ю.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф.* Клинико-фармакологические особенности лекарственных взаимодействий опиоидов у пациентов с хроническим болевым синдромом в практической онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 114–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-114-122.

For citation: *Bobrova O.P., Shnayder N.A., Zyryanov S.K., Dykhno Yu.A., Petrova M.M., Nasyrova R.F.* Clinicopharmacological characteristics of opioid drug-drug interactions in cancer patients with chronic pain syndrome. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 114–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-114-122.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ОПИОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

**О.П. Боброва^{1,2}, Н.А. Шнайдер³, С.К. Зырянов⁴, Ю.А. Дыхно^{1,2},
М.М. Петрова¹, Р.Ф. Насырова³**

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: bor_351971@mail.ru¹
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия²
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³
Россия, г. Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева, 3. E-mail: naschnaider@yandex.ru³
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия⁴
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com⁴

Аннотация

Цель исследования – анализ отечественной и зарубежной литературы о влиянии лекарственных взаимодействий опиоидов на индивидуальный выбор схем анальгетической терапии в онкологии. **Материал и методы.** Поиск источников производился в системах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library. **Результаты.** В обзоре показано клиническое значение фармакокинетических взаимодействий опиоидов с другими лекарственными средствами в рамках анальгетической терапии хронического болевого синдрома в онкологии. Освещаются вопросы индивидуального выбора анальгетиков разных групп в условиях коморбидности и сопутствующей лекарственной терапии с целью обеспечения эффективности/безопасности стратегии лечения, влияющей на качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями. **Заключение.** Комплексная оценка факторов у пациентов, получающих опиоидные анальгетики, является предиктором эффективной и безопасной анальгетической терапии.

Ключевые слова: лекарственные взаимодействия, опиоиды, хронический болевой синдром, коморбидность, злокачественные новообразования, анальгетики, лекарственная терапия, антидепрессанты, тамоксифен, antimикотики.

CLINICO-PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OPIOID DRUG-DRUG INTERACTIONS IN CANCER PATIENTS WITH CHRONIC PAIN SYNDROME

O.P. Bobrova^{1,2}, N.A. Shnayder³, S.K. Zyryanov⁴, Yu.A. Dyhno^{1,2},
M.M. Petrova¹, R.F. Nasyrova³

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Health Ministry of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia¹

1, P. Zheleznyaka Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: bop_351971@mail.ru¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia²
16, Smolenskaya Street, 660133-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²

V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology of the Health Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia³

3, Bekhterev Street, 192019-St. Petersburg, Russia. E-mail: naschnaider@yandex.ru³

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia⁴

6, Miklukho-Maklay Street, 117198-Moscow, Russia. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com⁴

Abstract

The aim of the review was to analyze published studies on the impact of opioid drug-drug interactions on the choice of analgesic therapy regimens. **Material and methods.** A systematic literature search was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and E-library databases. **Results.** The review showed a clinical significance of pharmacokinetic interactions of opioids with other drugs in cancer pain treatment. The problems of individual choice of analgesics from different groups under conditions of co-morbidity and concomitant medication were discussed to ensure the effectiveness/safety of the treatment strategy affecting the quality of life of cancer patients. **Conclusion.** A comprehensive assessment of factors in patients receiving opioid analgesics is a predictor of effective and safe analgesic therapy.

Key words: drug interactions, opioids, chronic pain syndrome, comorbidity, malignant neoplasms, analgesics, drug therapy, antidepressants, tamoxifen, antimycotics.

Введение

Многокомпонентный характер анальгетической терапии у пациентов с хроническим болевым синдромом (ХБС) онкологического генеза, согласно анальгетической лестнице ВОЗ, как правило, предопределяет риск лекарственных взаимодействий (ЛВД) как между анальгетиками и адьювантами, так и с лекарственными средствами (ЛС), назначенными для коррекции коморбидной патологии [1]. Доля пациентов, получающих опиоидную терапию, подвергающихся ЛВД, составляет 27–58 % [2], при этом ЛВД является причиной смерти примерно у 4 % больных с онкопатологией [3]. Однако точная распространенность ЛВД среди больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) неизвестна из-за разных схем и методов существующих исследований и популяций. ЛВД составляют значительную причину заболеваемости и смертности во всем мире, поскольку они могут приводить к снижению/инактивации терапевтического эффекта ЛС или усилению их токсичности, нарушая приверженность терапии [2, 3]. Медико-социальный характер ХБС и его масштабность с учетом имеющихся прогнозов по нарастанию частоты ЗНО в России и мире [4], необходима длительность приема анальгетиков, отсутствие ре-

комендаций и стандартов медицинской помощи по персонализированному выбору опиоидов в условиях онкологического заболевания предопределили проведение данного исследования.

Цель исследования – анализ отечественной и зарубежной литературы о влиянии фармакокинетических лекарственных взаимодействий опиоидов на индивидуальный выбор эффективных и безопасных схем анальгетической терапии в онкологии.

Материал и методы

Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library по ключевым словам: опиоиды, лекарственные взаимодействия, фармакокинетика, хронический болевой синдром, онкология, персонализация, обзор литературы, opioids, druginteractions, pharmacokinetics, chronic pain syndrome, oncology, personalization, literature review.

Результаты и обсуждение

Охарактеризовано 18 семейств цитохрома P-450(CYP) [5], являющихся основными ферментами биотрансформации и катализирующих, как правило, первую фазу метаболических превращений ЛС [5]. Ведущую роль в метаболизме

Ферменты биотрансформации опиоидов

| МНН | CYP2D6 | CYP3A4 | CYP2B6 | CYP2C8 | UGT2B7 | UGT1A1 |
|-------------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Бупренорфин | | + | | + | ++ | |
| Фентанил | + | ++ | | | | |
| Оксикодон | Активация | ++ | | | + | |
| Тапентадол | + | | | | ++ | |
| Трамадол | Активация | ++ | + | | | |
| Морфин | | | | | ++ | + |

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; ++ – основной путь метаболизма; + – альтернативный путь метаболизма.

опиоидов играют изоферменты семейств 2D6 (CYP2D6) и 3A4 (CYP3A4) цитохрома P 450 [6]. Опиоиды в основном метаболизируются несколькими изотипами ферментов, создавая возможность ферментативного шунтирования при возникновении блокады одного из изоферментов CYP другими ЛС или пищевыми продуктами (табл. 1) [7]. Полифункциональный характер изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, обеспечивающих 75 % метаболических превращений опиоидов, а также других ЛС и пищевых продуктов, предопределяет риск CYP-ассоциированных ЛВД в первую фазу лекарственного метаболизма [8].

Известно, что метаболизм опиоидов в печени представлен двумя фазами [6]. Методу конъюгации (глюкуронирования) – II фаза метаболизма с участием фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) – подвержены морфин, бупренорфин и тапентадол, имеющие наименьший потенциал ЛВД [9]. Однако морфин, бупренорфин и тапентадол, подвергаясь в основном глюкуронированию, сохраняют риск фармакодинамических взаимодействий с адъювантными ЛС [10], что необходимо учитывать в клинической практике.

Паллиативное лечение онкологических пациентов, как правило, значительно повышает риск ЛВД, приводящих к изменению эффективности и/или токсичности опиоидной терапии [11]. Известно, что многие ЛС являются ингибиторами или индукторами изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, характеризуясь сильным или слабым влиянием на метаболизм (табл. 2).

Блокирование метаболизма CYP2D6 и CYP3A4 приводит к возрастанию концентрации опиоидов, вызывая токсичность [14], и, наоборот, активация метаболизма вышеупомянутых изоферментов приводит к снижению терапевтического эффекта, так как пациент приобретает фенотипический статус, соответствующий измененному метаболизму. Блокада CYP2D6 хинидином изменяет фармакокинетические параметры оксиморфона и нороксиморфона, уменьшая активность на 40 и 80 % соответственно [15]. Активность CYP3A в результате ЛВД может варьировать в 400 раз [16]. Учитывая риск ЛВД, необходимо помнить, что тамоксифен, диклофенак, налоксон, карбамазепин, трициклические антидепрессанты (ТЦА) и

бензодиазепины являются ингибиторами UGT2B7, что может привести к повышенной опиоидной чувствительности и реализации нежелательных побочных реакций (НПР) [17].

Морфин не обладает фармакокинетическими ЛВД с габапентином, тогда как АУС габапентина значительно (на 44,4 %) увеличилась в результате фармакодинамического взаимодействия [18].

Лекарственные взаимодействия опиоидов с антипсихотиками

Известно, что изоферменты CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4 играют ведущую роль в метаболизме антипсихотиков, входящих в состав комплексной анальгетической терапии ХБС [19]. Хотя изофермент CYP2D6 в центральной нервной системе максимально экспрессируется в мозжечке, а изофермент CYP3A4 – в нейронах мозжечка, стриатума, гиппокампа, базальных ганглиев и коры лобной доли больших полушарий головного мозга [20], печеночное содержание этих изоферментов играет основную роль в метаболизме ЛС, включая опиоиды и антидепрессанты [21] (табл. 3). Антидепрессанты венлафаксин, пароксетин, флуоксетин, сертралин ингибируют изофермент CYP2D6 [21], флувоксамин ингибирует CYP1A2.

Одновременное применение антидепрессантов в программах комплексной анальгетической терапии с опиоидами-пролекарствами (трамадол, кодеин, оксикодон) с превалирующим CYP2D6-метаболизмом может приводить к развитию НПР за счет избыточного накопления ЛС в крови при достижении насыщения изоферментов метаболизма через 4–5 периодов полувыведения последних [6], при применении опиоидов (морфин, фентанил, тапентадол) – к неэффективности анальгезии соответственно. Использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (например, пароксетина, венлафаксина) с трамаделом способствует реализации серотонинового синдрома за счет более высоких уровней (+) энантиомера трамадола, связанного с серотонинергической активностью [22], что необходимо учитывать при проведении комбинированной анальгетической терапии в клинической онкологии. Необходимо учитывать, что ингибиторы изофермента CYP2D6 (антидепрессанты и другие ЛС) также при взаимо-

Таблица 2

**Субстраты, индукторы и ингибиторы ферментов CYP2D6 и CYP3A4 [12, 13] с модификацией
О.П. Бобровой и соавт. [10]**

| Субстраты | Ингибиторы | Индукторы |
|--|--|---|
| | CYP2D6 | |
| Антиаритмические: флекаинид, лидокаин, мексилетин, пропафенон | Антиаритмические: амиодарон, хинидин | Рифампицин дексаметазон |
| Антипсихотики: галоперидол, перфеназин, респеридон, тиоридазин, зуклопентиксол | Антипсихотики: галоперидол, хлорпромазин | |
| Антидепрессанты: венлафаксин, дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин | Антидепрессанты: циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин, дулоксетин | |
| Трициклические антидепрессанты: amitриптилин, кломипрамин, дезипрамин, доксефин, имипрамин, нортриптилин, сертралин | Трициклические антидепрессанты: кломипрамин | |
| Блокаторы H1 гистаминовых рецепторов: метоклопрамид, тамоксифен, фенформин, дифенгидрамин, лоратадин | Блокаторы H2 гистаминовых рецепторов: ранитидин, циметидин | |
| Бета-адреноблокаторы: карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол, алпренолол, небиволол | Блокаторы H1 гистаминовых рецепторов: хлорфенирамин | |
| Другие ЛС: амфетамин, хлорфенирамин, декстрометорфан, золпидем | Другие ЛС: целекоксиб, доксорубицин, ритонавир, тербинафин | |
| Таргетные ЛС: gefitinib, imatinib | | |
| | CYP3A4 | |
| Антагонисты кальциевых каналов: амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил | Статины: simvastatin | Статины: atorvastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin |
| Статины: atorvastatin, lovastatin, simvastatin | | |
| Сердечно-сосудистые ЛС: амиодарон, дигоксин, ивабрадин, варфарин, клопидогрель, дронедазон, прасугрел | Антиаритмики: амиодарон, хинидин | |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы: sildenafil, tadalafil, benzodiazepines, alprazolam, clonazepam, midazolam, triazolam, diazepam, lorazepam | Ингибиторы фосфодиэстеразы: tadalafil | |
| Психоактивные ЛС: bromocriptin, carbamazepine, galoperidol, risperidone, valproate, venlafaxine, citalopram, fluoxetine | Психоактивные ЛС: clonazepam, fluoxetine, fluvoxamine, galoperidol, nortriptyline, sertraline | Психоактивные ЛС: phenobarbital, anticonvulsants, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, valproate, caffeine |
| Снотворные: золпидем, зопиклон, diazepam | | |
| Антибиотики: azithromycin, clarithromycin, erythromycin, oleandomycin | Антибиотики: ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, dжозамицин, norfloxacin, oleandomycin, roxithromycin, telithromycin | |
| Противогрибковые: itraconazole, ketoconazole, terbinafine | Противогрибковые: clotrimazole, fluconazole, itraconazole, miconeazole, voriconazole | |
| Химиопрепараты: cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, etoposide, gefitinib, ifosfamide, paclitaxel, vinblastine, vincristine, imatinib, erlotinib, metotrexate, vinorelbine, paclitaxel | Химиопрепараты: imatinib, irinotecan | |
| Гормональные ЛС: tamoxifen, estradiol, levonorgestrel, testosterone, fluvastatin, dexamethasone, prednisolone, anastrozole | Гормональные ЛС: tamoxifen, levonorgestrel, ethinyl estradiol, raloxifene | |
| Другие: granisetron, glybenclamide, finasteride, galantamine, lansoprazole, loperamide, lorazepam, ondansetron, repaglinid, tamulosin, tropisetron, lapatinib, trastuzumab | Другие: cimetidine, disulfiram, methylprednisolone, bergamot (grapefruit juice) | |

Таблица 3

Изоферменты цитохрома Р 450, участвующие в метаболизме антидепрессантов [20]

| Лекарственное средство | CYP 2D6 | CYP3A4 | CYP2C9 | CYP2C19 |
|------------------------|---------|--------|--------|---------|
| Амитриптилин | + | + | | |
| Флуоксетин | + | | + | |
| Пароксетин | + | | | |
| Циталопрам | | + | | |
| Эсциталопрам | ++ | + | | + |
| Дулоксетин | ++ | | | |
| Венлафаксин | ++ | ++ | | |
| Имипрамин | + | | | |
| Сертралин | + | + | + | |

действию с субстратами способствуют повышению активности последних (табл. 2, 3), предотвращая развитие НПР.

Барбитураты и антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин) представляют собой индукторы изофермента CYP3A4 [23], и при их совместном назначении вместе с препаратами CYP3A4-ассоциированного метаболизма (галоперидол, клозапин, кветиапин) приводят к субтерапевтической концентрации субстратов, что требует коррекции дозового режима. Кроме того, показано, что изофермент CYP2C19 участвует в метаболизме диазепама, а изофермент CYP3A4 – в метаболизме альпразолама, клоназепама, мидазолама и триазолама [23], что может требовать учета субстратной активности в условиях коморбидной патологии.

Кроме антидепрессантов субстратами, ингибиторами изоферментов цитохрома Р450 являются некоторые сердечно-сосудистые ЛС, антибиотики, антимикотики, противовирусные и многие другие, что необходимо учитывать при определении объема терапии в условиях коморбидности. В зарубежном ретроспективном когортном исследовании, выполненном в 2008–10 гг. с включением 57 752 больных с ХБС, проанализирован отпуск опиоидов по результатам коммерческих заявок и электронных баз и показано, что частота фармакокинетических ЛВД составляет 5,7 % случаев (3 302 чел.). Расходы, связанные с терапией последствий ЛВД за 90-дневный период лечения опиоидами, составили \$ 3 366 против \$ 2 757 при отсутствии ЛВД с разницей в \$609 в мес. Среди наблюдаемых пациентов 97,7 % имели ЛВД, из них 83,3 % – за счет ингибирования изофермента CYP3A4, 11,9 % – за счет ингибирования изофермента CYP2D6, 57,3 % – за счет индукции изофермента CYP 3A4 [24]. Частота ЛВД у оксикодона составляла 57,3 %, у фентанила – 32,9 %, у метадона – 18,3 %, у кодеина – 1,8 %. Частота ЛВД у ЛС по сопутствующей терапии составляла 34,5 % у флуконазола, 14 % – у дилтиазема, 11,4 % – у кларитромицина, 10,9 % – у верапамила (рис. 1). Время реализации CYP-ассоциированного ЛВД при 90-дневном наблюдении составило 25,4 дня

(18,6; 2,4 и 4,8 дня для ингибирования 3А, индукции 3А и ингибирования 2D6 соответственно). Структура наиболее частых ЛВД представлена на рис. 2 [24].

Пищевые лекарственные взаимодействия опиоидов

Способностью влиять на активность системы цитохромов Р450 обладают и продукты питания, а также никотин и другие вещества. Соединения, содержащиеся в соках, могут обеспечивать фармакокинетические взаимодействия с опиоидами, благодаря влиянию на скорость метаболических превращений ферментов биотрансформации, активность транспортеров [25]. Показано, что грейпфрутовый, клюквенный, сок помеллы, лайма и карамболя снижает активность изофермента CYP3A4. Причем минимальное влияние на CYP3A4 грейпфрутового сока показано при одновременном применении фентанила [26]. Также грейпфрутовый сок ингибирует гликопротеин Р, OATP-A, OATP-B и OATP-C [26]. Блокирование изофермента CYP3A4 также может быть вызвано чесноком и компонентами нефилтрованного кофе, кафетолом, зверобоем [26]. Влияние соков на активность изофермента CYP2D6 остается малоизученным.

Лекарственные взаимодействия опиоидов с тамоксифеном

Известно, что тамоксифен метаболизируется преимущественно CYP2D6- и CYP3A-зависимыми путями до 4-гидрокси-тамоксифена и эндоксифена, имеющих активность, в 30–100 раз большую, за счет плотности связывания с рецепторами эстрогенов, которая в 100 раз выше, чем у тамоксифена [27]. Блокирование изофермента CYP2D6 повышает риск рецидива гормонположительного рака молочной железы за счет блокирования образования метаболитов, что требует назначения альтернативной терапии ингибиторами ароматазы вместо тамоксифена. Совместное применение тамоксифена и СИОЗС также снижает эффективность противоопухолевой терапии за счет ингибирования изофермента CYP2D6 антидепрессантом [27].

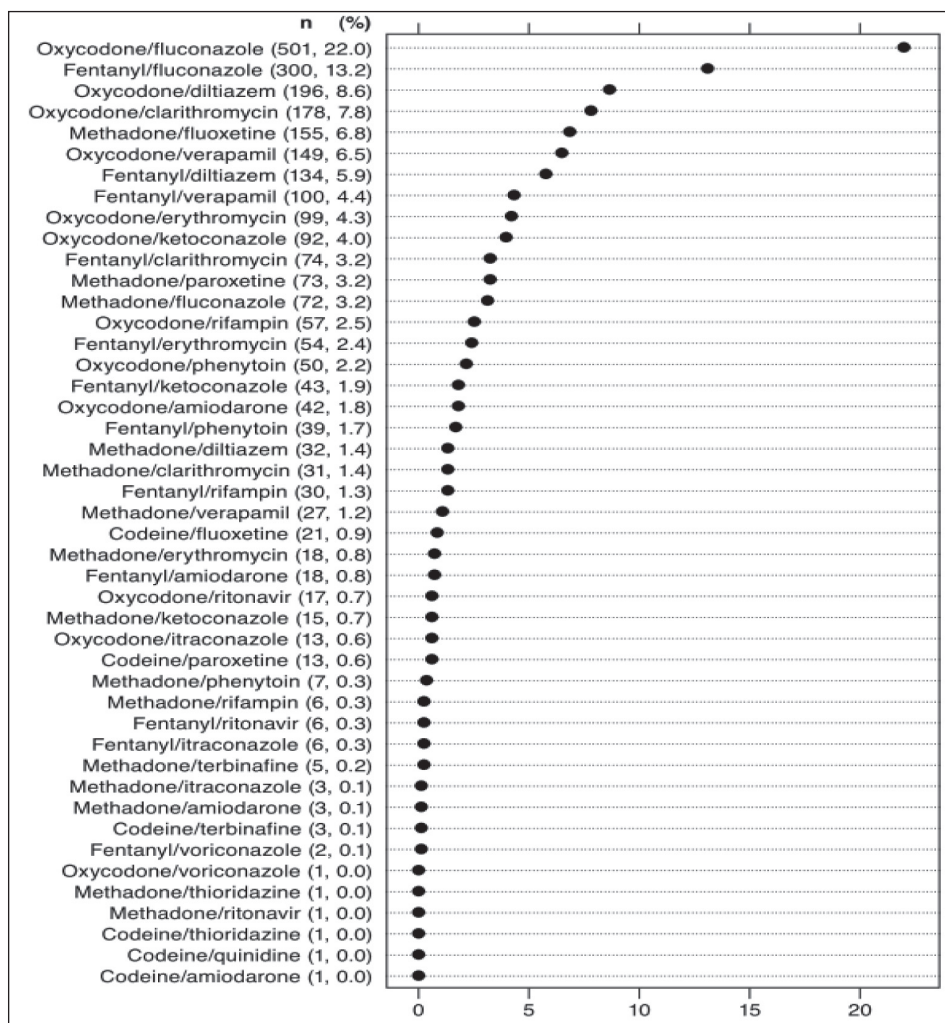


Рис. 1. Частота лекарственных взаимодействий опиоидов [24]

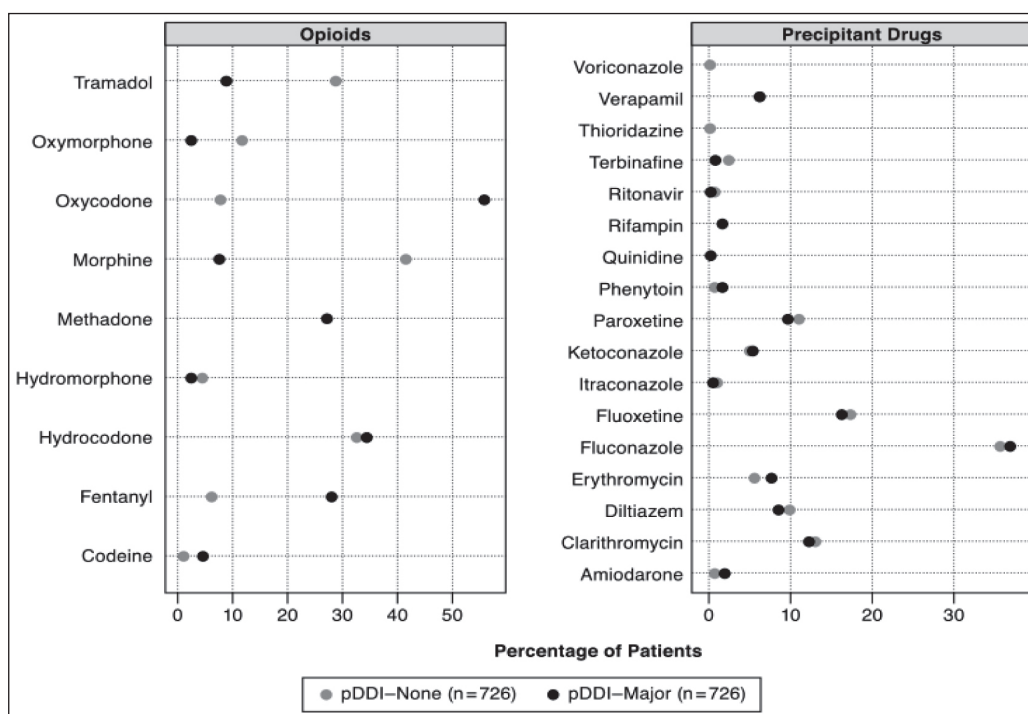


Рис. 2. Структура наиболее частых лекарственных взаимодействий опиоидов (результаты когортного исследования) [24]

Лекарственные взаимодействия опиоидов с антимикотиками

В многочисленных исследованиях показано различающееся влияние противогрибковых средств на фармакокинетические параметры опиоидов у здоровых добровольцев [28]. В частности, у здоровых добровольцев мужчин увеличивалась площадь под фармакокинетической кривой (AUC) бупренорфина при сопутствующей терапии вориконазолом и позаконазолом [28]; у фентанила в комбинации с вориконазолом показано снижение плазменного клиренса на 23 % и 16 % соответственно; у морфина сульфата в комбинации с итраконазолом продемонстрировано увеличение концентрации в плазме морфина на 28 %; оксикодон в комбинации с вориконазолом увеличивал $AUC_{0-\infty}$ в 3,6 раза соответственно за счет метаболического шунта. Основным механизмом влияния антимикотиков на фармакокинетику опиоидов является ингибирование гликопротеина Р. Однако кетоконазол усиливает болеутоляющее действие и НПР (например, тошноту, сонливость и зуд) у оксикодона. Итраконазол существенно не влияет на уровень глюкуроноидов М3G и М6G и фармакодинамические эффекты морфина. Поэтому следует проявлять осторожность, особенно у пациентов, получающих кетоконазол, вориконазол или флуконазол во время длительного лечения фентанилом, чтобы избежать респираторных депрессий, вызванных повышенной концентрацией фентанила [29].

Взаимодействие трамадола с противогрибковыми агентами тербинафином (ингибитор CYP2D6) и итраконазолом (ингибитор CYP3A4) у здоровых людей приводило к увеличению $AUC_{0-\infty}$, C_{max} и периода полувыведения орального трамадола 50 мг на 115, 53 и 48 % соответственно. Напротив, итраконазол оказывал незначительное влияние на фармакокинетику трамадола [28].

Ингибирование изофермента CYP3A кетоконазолом у пациентов с ХБС уменьшает фармакокинетические параметры оксикодона и метаболитов

нороксикодона и нороксиморфонана на 80 %. Сочетание кетоконазола и хинидина приводит к компенсационному 1,9-кратному увеличению $AUC_{24ч}$ нороксикодона и 1,5-кратному увеличению Стах нороксикодона, а также несущественному 1,15-кратному увеличению $AUC_{24ч}$ оксикодона за счет ферментного шунтирования [30].

Известно, что кахексия и нутритивная недостаточность приводят к снижению ферментативной активности цитохрома P450 [31], что может потребовать коррекции дозы опиоидов-лекарств в сторону уменьшения и в сторону увеличения для опиоидов-пролекарств.

Заключение

Оценка биотрансформации опиоидов у конкретного пациента трудна в связи с многофакторностью, особенно из-за сочетания цитохром-опосредованных и цитохром-независимых путей метаболизма. Риск ЛВД возрастает у лиц пожилого и старческого возраста, при нарушениях абсорбции ЛС в связи с асцитом, вызванным канцероматозом брюшной полости, и/или мукозитом на фоне полихимиотерапии, при нарушении моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, приводящего к изменению спланхического кровотока, а также при функциональной недостаточности печени и/или почек за счет метастатического поражения и/или конкурирующей патологии, и/или основного опухолевого заболевания.

Возможность фармакогенетического тестирования пациентов на различные по скорости лекарственного метаболизма фенотипы по каждому изоферменту цитохрома (нормальные, сверхбыстрые, промежуточные) позволит внести вклад в персонализацию анальгетической фармакотерапии. Комплексная оценка факторов, влияющих на фармакокинетические параметры опиоидных анальгетиков у конкретного пациента, является предиктором эффективной и безопасной анальгетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Summers K.H., Puenpatom R.A., Rajan N., Ben-Joseph R., Ohsfeldt R. Economic impact of potential drug – drug interactions in opioid analgesics. *J Med Econ.* 2011; 14 (4): 390–96. doi: 10.3111/13696998.2011.
2. van Leeuwen R.W.F., Swart E.L., Boven E., Boom F.A., Schuitemaker M.G., Hugtenburg J.G. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol.* 2011 Oct; 22 (10): 2334–41. doi: 10.1093/annonc/mdq761.
3. Buajordet I., Ebbesen J., Erikssen J., Brørs O., Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med.* 2001; 250: 327–341.
4. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb; 64 (1): 9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
5. Kapur B.M., Lala P.K., Shaw J.L. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clin Biochem.* 2014 Sep; 47 (13–14): 1169–87. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.065.
6. Overholser B.R., Foster D.R. Opioid pharmacokinetic drug – drug interactions. *Am J Manag Care.* 2011 Sep; 17 Suppl 11: S276–87.
7. Cavallari L.H., Jeong H., Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2011; 4: 123–36. doi: 10.2147/PGPM.S15497.
8. Gudín J. Opioid therapies and cytochrome p450 interactions. *J Pain Symptom Manage.* 2012 Dec; 44 (6 Suppl): S4–14. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.08.013.

9. Mercadante S., Porzio G., Aielli F., Adile C., Verna L., Ficorella C., Giarratano A., Casuccio A. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jun; 29 (6): 661–6. doi: 10.1185/03007995.2013.791617.
10. Боброва О.П., Дыхно Ю.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17 (3): 94–100. [Bobrova O.P., Dyhno Y.A., Shnayder N.A., Petrova M.M., Zyryanov S.K. Pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of personalized analgesic therapy with fentanyl TTS in clinical oncology. *Siberian journal of oncology.* 2018; 17 (3): 94–100. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100.
11. Bernard S.A., Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (8): 1780–1799. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1780
12. Smith H.S. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009 Jul; 84 (7): 613–24. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60750-7.
13. Samer C.F., Lorenzini K., Ing, Rollason V., Daali Y., Desmeules J.A. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther.* 2013 Jun; 17 (3): 165–84. doi: 10.1007/s40291-013-0028-5.
14. Madadi P., Hildebrandt D., Gong I.Y., Schwarz U.I., Ciszowski C., Ross C.J., Sistonen J., Carleton B.C., Hayden M.R., Lauwers A.E., Koren G. Fatal hydrocodone overdose in a child: pharmacogenetics and

- drug interactions. *Pediatrics*. 2010 Oct; 126 (4): e986–9. doi: 10.1542/peds.2009-1907.
15. *Samer C.F., Daali Y., Wagner M., Hopfgartner G., Eap C.B., Rebsamen M.C., Rossier M.F., Hochstrasser D., Dayer P., Desmeules J.A.* The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol*. 2010 Jun; 160 (4): 907–18. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00673.x.
16. *Wilkinson G.R.* Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2211–21. doi:10.1056/NEJMra032424.
17. *Donato M.T., Montero S., Castell J.V., Gómez-Lechón M.J., Lahoz A.* Validated assay for studying activity profiles of human liver UGTs after drug exposure: inhibition and induction studies. *Anal Bioanal Chem*. 2010 Mar; 396 (6): 2251–63. doi: 10.1007/s00216-009-3441-1.
18. *Chen C., Upward J., Arumughan T., Stier B., Davy M.* Gabapentin enacarbil and morphine administered in combination versus alone: a double-blind, randomized, pharmacokinetic, and tolerability comparison. *Clin Ther*. 2015 Feb 1; 37 (2): 349–57. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.10.015.
19. *Фурса О.О., Козловский В.Л.* Роль цитохром p450-зависимой биотрансформации в метаболизме антипсихотиков. Социальная и клиническая психиатрия. 2013; 23 (4): 51–55. [Foursa O.O., Kozlovsky V.L. The role of cytochrome p450-dependent biotransformation in metabolism of antipsychotics. Russian Society of Psychiatrists. 2013; 23 (4): 51–55. (in Russian)].
20. *Tekes K., Hashemi F., Szegi P., Sotonyi P., Laufer R., Kalasz H.* Prodrugs and active metabolites among antidepressive compounds. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2011 Jun; 13 (2): 103–10.
21. *Alfaro C.L., Lam Y.W., Simpson J., Ereshefsky L.* CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations. *J Clin Pharmacol*. 2000 Jan; 40 (1): 58–66.
22. *Parker R.B., Soberman J.E.* Effects of paroxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immediate-release and extended-release metoprolol. *Pharmacotherapy*. 2011 Jul; 31 (7): 630–41. doi: 10.1592/phco.31.7.630.
23. *Donato M.T., Halifax D., Picazo L., Castell J.V., Houston J.B., Gomez-Lechón M.J., Lahoz A.* Metabolite formation kinetics and intrinsic clearance of phenacetin, tolbutamide, alprazolam and midazolam in adenoviral P450 transfected HepG2 cells, and comparison with hepatocytes and in vivo. *Drug Metab Dispos*. 2010 Sep; 38 (9): 1449–55. doi: 10.1124/dmd.110.033605.
24. *Pergolizzi J.V.Jr., Ma L., Foster D.R., Overholser B.R., Sowinski K.M., Taylor R.Jr., Summers K.H.* The prevalence of opioid-related major potential drug-drug interactions and their impact on health care costs in chronic pain patients. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20 (5): 467–76. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.5.467.
25. *Feng X.Q., Zhu L.L., Zhou Q.* Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *J Pain Res*. 2017; 10: 1225–39. doi: 10.2147/JPR.S138698. ecollection 2017.
26. *Hanley M.J., Cancelon P., Widmer W.W., Greenblatt D.J.* The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Mar; 7 (3): 267–86. doi: 10.1517/17425255.2011.553189.
27. *Madlensky L., Natarajan L., Tchu S., Pu M., Mortimer J., Flatt S.W., Nikoloff D.M., Hillman G., Fontecha M.R., Lawrence H.J., Parker B.A., Wu A.H., Pierce J.P.* Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May; 89 (5): 718–25. doi: 10.1038/clpt.2011.32.
28. *Fihlman M., Hemmilä T., Hagelberg N.M., Kuusniemi K., Backman J.T., Laitila J., Laine K., Neuvonen P.J., Olkkola K.T., Saari T.* Voriconazole more likely than posaconazole increases plasma exposure to sublingual buprenorphine causing a risk of a clinically important interaction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72 (11): 1363–1371. doi: 10.1007/s00228-016-2109-y.
29. *Ziesenitz V.C., König S.K., Mahlke N.S., Skopp G., Haefeli W.E., Mikus G.* Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55 (6): 708–717. doi: 10.1002/jcp.469.
30. *Samer C.F., Daali Y., Wagner M., Hopfgartner G., Eap C.B., Rebsamen M.C., Rossier M.F., Hochstrasser D., Dayer P., Desmeules J.A.* The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol*. 2010 Jun; 160 (4): 907–18. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00673.x.
31. *Trobec K., Kerec Kos M., von Haehling S., Springer J., Anker S.D., Lainscak M.* Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS One*. 2013 Nov 8; 8 (11): e79603. doi: 10.1371/journal.pone.0079603.

Поступила/Received 27.08.18
Принята в печать/Accepted 26.10.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; врач-клинический фармаколог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). E-mail: bob_351971@mail.ru. SPIN-код: 3525-8218. ORCID: 0000-0002-1779-9125.

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: naschnaider@yandex.ru. SPIN-код: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X. ResearcherID (WOS): M-7084-2014.

Зырянов Сергей Кенсариневич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов (г. Москва, Россия). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. SPIN-код: 2725-9981. ORCID: 0000-0002-6348-6867.

Дыхно Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). E-mail: Dykhno_yury@mail.ru. SPIN-код: 2505-2322. ORCID: 0000-0003-0075-215x. ResearcherID (WOS): O-8028-2015.

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). E-mail: stk99@yandex.ru. SPIN-код: 3531-2179. ORCID: 0000-0002-8493-0058. ResearcherID (WOS): L-5623-2014.

Насырова Регина Фаритовна, доктор медицинских наук, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: reginaf@bekteterev.ru. SPIN-код: 3799-0099. ORCID: 0000-0003-1874-9434. ResearcherID (WOS): B-1259-2014. Author ID (Scopus): 15769218400.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Bobrova, MD, PhD, Associated Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting and Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; Clinical Pharmacologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: bop_351971@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1779-9125.

Natalya A. Shnayder, MD, Professor, Leading Researcher, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Federation Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: naschnaider@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2840-837X. ResearcherID (WOS): M-7084-2014.

Sergei K. Zyryanov, MD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6348-6867.

Yuri A. Dykhno, MD, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: Dykhno_yury@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0075-215x. ResearcherID (WOS): O-8028-2015.

Marina M. Petrova, MD, Professor, Head of the Department of Ambulance Care, State Educational Institution of the Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: stk99@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8493-0058. ResearcherID (WOS): L-5623-2014.

Regina F. Nasyrova, MD, DSc, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Leading Researcher, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Federation Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: reginaf@bekhterev.ru. Author ID (Scopus): 15769218400. ORCID: 0000-0003-1874-9434. ResearcherID (WOS): B-1259-2014.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.