

## Межлекарственные взаимодействия у пациентов нейрохирургического профиля

© А.И. Баранич<sup>1,2</sup>, А.А. Сычев<sup>1</sup>, И.А. Савин<sup>1</sup>, В.Г. Кудрина<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова» Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Проведен анализ литературных данных о наиболее распространенных межлекарственных взаимодействиях (МЛВ) у пациентов нейрохирургического профиля. МЛВ являются потенциальным источником нежелательных и опасных клинических явлений и могут приводить к неблагоприятному исходу. Знание характера МЛВ позволяет избежать негативные последствия при одномоментном применении нескольких препаратов. Полипрагмазия у пациентов нейрохирургического профиля обусловлена как непосредственно терапией интракраниальной патологии (необходимость гормональной терапии, приема противосудорожных препаратов и т. д.), так и наличием сопутствующих соматических заболеваний, на фоне чего увеличивается риск развития МЛВ.

**Ключевые слова:** межлекарственные взаимодействия, лекарство, пациенты нейрохирургического профиля, антиагреганты, противосудорожная терапия, седация.

### Информация об авторах:

Баранич А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1167-0742>

Сычев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0038-1005>

Савин И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3874-4147>

Кудрина В.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4329-1165>

**Автор, ответственный за переписку:** Баранич А.И. — e-mail: [anastasia.baranich@gmail.com](mailto:anastasia.baranich@gmail.com)

### Как цитировать:

Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г. Межлекарственные взаимодействия у пациентов нейрохирургического профиля. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2023; 87(6):100–105. <https://doi.org/10.17116/neiro202387061100>

## Drug interactions in neurosurgical patients

© А.И. Баранич<sup>1,2</sup>, А.А. Sychev<sup>1</sup>, I.A. Savin<sup>1</sup>, V.G. Kudrina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Plekhanov Russian Economic University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

### Abstract

We analyzed literature data on the most common drug interactions in neurosurgical patients. Drug interactions are a potential cause of adverse and dangerous clinical events and outcomes. Awareness of nature of drug interactions is valuable to avoid negative consequences when using combination of several drugs.

Polypharmacy in neurosurgical patients is caused by treatment of intracranial lesions (hormonal therapy, antiepileptic drugs, etc.) and concomitant somatic diseases that increases the risk of drug interactions.

**Keywords:** drug interactions, medicine, neurosurgical patients, antiplatelet agents, anticonvulsant therapy, sedation.

### Information about the authors:

Baranich A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1167-0742>

Sychev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0038-1005>

Savin I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3874-4147>

Kudrina V.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4329-1165>

**Corresponding author:** Baranich A.I. — e-mail: [anastasia.baranich@gmail.com](mailto:anastasia.baranich@gmail.com)

### To cite this article:

Baranich AI, Sychev AA, Savin IA, Kudrina VG. Drug interactions in neurosurgical patients. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2023;87(6):100–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro202387061100>

## Введение

Межлекарственные взаимодействия (МЛВ) являются потенциальным источником нежелательных и опасных клинических явлений и могут приводить к неблагоприятному исходу. Знание характера МЛВ позволяет избежать негативные последствия при одномоментном применении нескольких препаратов [1]. Полипрагмазия у пациентов нейрохирургического профиля обусловлена как непосредственно терапией интракраниальной патологии (необходимость гормональной терапии, приема противоэпилептических препаратов и т.д.), так и наличием сопутствующих соматических заболеваний, на фоне чего увеличивается риск развития МЛВ. При этом исследования, посвященные частым МЛВ у данной категории пациентов, отсутствуют; в зарубежной литературе есть небольшое число публикаций о МЛВ у пациентов нейрореанимации и неврологических отделений [1, 2].

Данный обзор посвящен анализу литературных данных о наиболее распространенных МЛВ, возможных у пациентов нейрохирургического профиля.

Наибольшее клиническое значение имеют фармакодинамические и фармакокинетические виды МЛВ [3]. Фармакодинамическое взаимодействие представляет собой влияние одного лекарственного препарата на процесс реализации фармакологического действия другого препарата, при этом влияние на концентрацию может отсутствовать; к данному виду относится синергизм и антагонизм. Фармакокинетическое взаимодействие — это влияние одного лекарственного препарата на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого препарата, в результате чего меняется его концентрация в плазме крови [4]. Одним из механизмов фармакокинетического взаимодействия является влияние на активность цитохрома P450 (CYP450). Лекарственные препараты, взаимодействующие с CYP450, делят на два основных класса — ингибиторы и индукторы. Ингибиторы блокируют метаболическую активность одного или нескольких ферментов CYP450, что приводит к повышению концентрации лекарственных препаратов, метаболизируемых CYP450. Индукторы повышают активность фермента CYP450, что приводит к снижению концентрации препаратов, метаболизируемых CYP450 [5].

### Антиагрегантные препараты

В настоящее время использование антиагрегантных препаратов широко распространено как для профилактики, так и для терапии тромботических осложнений, в том числе на фоне стентирования коронарных артерий. Ожидается, что с появлением на рынке новых антиагрегантных препаратов, старением популяции пациентов и увеличением распространенности фибрилляции предсердий использование антиагрегантов в ближайшие годы будет продолжать расти [6].

Проведение нейрохирургического вмешательства на фоне антиагрегантной терапии связано с многократным увеличением риска геморрагических осложнений [7], в связи с чем подготовка к оперативному вмешательству пациентов, получающих антиагреганты, продолжает оставаться крайне важной проблемой [8].

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является одним из необратимых ингибиторов циклооксигеназы и действует путем ацетилирования остатка серина в молекуле циклооксигеназы. Антагонисты рецепторов АДФ (клопидогрел, прасугрел) ингибируют функцию тромбоцитов на рецепторах P2Y1 и P2Y12. Клопидогрел метаболизируется CYP450 до активного метаболита, который затем необратимо влияет на P2Y12, снижая функцию тромбоцитов [9]. Описан ряд МЛВ с антиагрегантами, связанных как с изменением их концентрации в плазме крови пациента, так и с периодом действия.

В табл. 1 представлены наиболее частые МЛВ с аспирином, ассоциированные с усилением его антиагрегантного эффекта, и, как следствие, возможным удлинением его действия, что важно учитывать при планировании нейрохирургического вмешательства.

Информация о МЛВ между нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и ацетилсалициловой кислотой противоречива. По данным одних источников, данное МЛВ ассоциировано с усилением антиагрегантного эффекта [10] за счет синергического влияния данных препаратов на тромбоциты. Однако, по данным ряда исследований, при приеме ибупрофена за 30–120 минут до ацетилсалициловой кислоты наблюдается снижение эффекта аспирина за счет конкурентного блокирования циклооксигеназы-1 тромбоцитов [11–12].

В последнее время появляется все больше данных об МЛВ между опиоидными анальгетиками и тикагрелором, что особенно актуально при выполнении эндоваскулярных вмешательств с установкой стента и необходимостью проведения двойной антиагрегантной терапии. В исследовании IMPRESSION, посвященном фармакокинетике тикагрелора у пациентов с острым инфарктом миокарда, выявлено снижение концентрации тикагрелора в плазме и замедление его антиагрегантного эффекта на фоне применения морфина [13]. Исследование PERSEUS, посвященное МЛВ между фентанилом и тикагрелором, демонстрирует сходные данные [14]. В основе данного МЛВ лежит замедление моторики желудочно-кишечного тракта на фоне применения опиоидов. При этом ряд авторов не выявили значимого влияния опиоидных анальгетиков на время начала и выраженность антиагрегантного эффекта аспирина [15, 16], что может быть связано с различиями времени адсорбции между данными антиагрегантами.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина блокируют поступление серотонина в тромбоциты, что приводит к истощению внутритромбоцитарных запасов серотонина, тем самым снижая

Таблица 1. Межлекарственные взаимодействия с аспирином [10]

Препарат	Эффект при совместном применении с аспирином
Противоопухолевые препараты, цитостатики:	
Акалабрутиниб	Возможно усиление антиагрегантного эффекта аспирина
Анагрелид	
Дазатиниб	
Ибрутиниб	
Селуметиниб	
Занубрутиниб	
Сердечно-сосудистые препараты:	
Блокаторы кальциевых каналов (недигидропиридиновые)	Возможно усиление антиагрегантного эффекта аспирина
Антидепрессанты:	
Кломипрамин	Возможно усиление антиагрегантного эффекта аспирина
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/ норадреналина	
Диуретики:	
Петлевые диуретики	Возможно усиление антиагрегантного эффекта аспирина. Возможно снижение терапевтического эффекта петлевых диуретиков
Другое:	
Синтетические аналоги простаглицина	Возможно усиление антиагрегантного эффекта аспирина
Пентоксифиллин	
Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид и др.)	Возможно усиление неблагоприятного/токсического действия как аспирина, так и ингибиторов карбоангидразы
Вакцины:	
Вакцина против вируса гриппа (живая/аттенуированная)	Возможно усиление антиагрегантного эффекта аспирина
Препараты растительного происхождения и другое:	
Рыбий жир	Возможно усиление антиагрегантного эффекта аспирина
Гинкго билоба	
Продукты растительного происхождения с антикоагулянтным действием (например, люцерна, анис, черника)	
Омега-3 жирные кислоты	
Мультивитамины/фториды (ADE)	
Мультивитамины/минералы (с ADEK, фолиевой кислотой, железом)	
Мультивитамины/минералы (AE, без железа)	
Витамин E (системный)	
Алкоголь	

Таблица 2. Основные межлекарственные взаимодействия с новыми пероральными антикоагулянтами [19]

Препарат	Механизм МЛВ	Клиническая значимость	Рекомендация
Апалутамид	Сильная индукция CYP3A4	Значительная	Избегать комбинации
Карбамазепин	Сильная индукция CYP3A4	Значительная	Избегать комбинации
Энзалутамид	Сильная индукция CYP3A4	Значительная	Избегать комбинации
Фенитоин	Сильная индукция CYP3A4	Значительная	Избегать комбинации
Рифампицин	Сильная индукция CYP3A4	Значительная	Избегать комбинации
Ритонавир	Сильное ингибирование P-gp и Сильное ингибирование CYP3A4	Значительная	Избегать комбинации
Зверобой	Сильная индукция CYP3A4	Незначительная	Ограничение суточной дозировки зверобоя до 4 г/д
Грейпфрутовый сок	Сильное ингибирование CYP3A4	Незначительная	Ограничение суточного потребления грейпфрутового сока до 200 мл

эффективность АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [17].

Фармакологический эффект клопидогрела тесно связан с его биоактивацией посредством ферментов CYP450, в связи с чем прием других препаратов,

подавляющих активность соответствующих ферментов цитохрома, могут нарушать антиагрегантную активность клопидогрела. Например, ингибирование тромбоцитов значительно снижается при одновременном применении клопидогрела с сульфонилмочевинной

Таблица 3. Фармакокинетика антиагрегантов и антикоагулянтов [22—25]\*

Группа	Препарат	Пик действия	Период полувыведения
Антиагреганты	Ацетилсалициловая кислота	от 30—40 мин до 3—4 ч (в зависимости от вида табл.)	2—4 ч
	Клопидогрел	2—4 ч	4—6 ч
	Прасугрел	0,5 ч	7 ч
Антикоагулянты	Варфарин	4—5 сут	40 ч
	Нефракционированный гепарин	в/в — немедленно	0,5—2,5 ч
	Низкомолекулярные гепарины	4 ч	4 ч
	Фондапаринукс натрия	2—3 ч	17 ч
	Дабигатран	1,5—3 ч	12—17 ч
	Ривароксабан	2—4 ч	5—9 ч
	Апиксабан	1—3 ч	9—14 ч

Примечание. \* — возможны изменения в зависимости от клинической ситуации, метода введения препарата, функции желудочно-кишечного тракта, печени или почек.

(субстратами CYP2C9), фенпрокумоном (субстратом CYP3A4 и CYP2C9) или другими ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, эритромицин или тролеандомицин [17]. Было показано, что одновременный прием грейпфрутового сока вызывает снижение биоактивности клопидогрела более чем на 80% из-за подавления CYP2C19 и CYP3A4 [17].

Поскольку желудочно-кишечные кровотечения являются частым побочным эффектом приема антиагрегантов, их часто назначают в комбинации с ингибиторами протонной помпы. Исследования *in vitro* выявили, что омепразол, эзомепразол и лансопризол являются ингибиторами CYP2C19, подавляющими биоактивность клопидогрела. Клинические исследования подтвердили, что одновременный прием омепразола или эзомепразола также приводил к значительному подавлению антиагрегантной активности клопидогрела [17]. По данным Н. Neubauer, пантопризол не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику клопидогрела [18].

Некоторые блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, нитроглицерин и верапамил, являются субстратами и ингибиторами CYP3A4 [17]. Сообщалось, что их одновременное применение с антиагрегантами было связано со значительным снижением активности клопидогрела и увеличением сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца [17].

#### Антикоагулянты

В литературе описано более 500 различных МЛВ с варфарином, но выраженность клинических эффектов в отношении большинства из них не установлена [19]. По данным крупного метаобзора М. Wang, продемонстрирована более высокая частота клинически значимых кровотечений при одновременном применении варфарина и антиагрегантов, азольных противогрибковых препаратов, цефалоспоринов, сульфаниламидов, пенициллинов, хинолонов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и НПВС [20]. Интересно, что МЛВ между варфарином и амиодаро-

ном, сопровождающееся повышением МНО, не было ассоциировано со статистически значимым увеличением частоты геморрагических осложнений.

Общие известные в настоящее время МЛВ, характерные для всех новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) — апиксабана, дабигатрана и ривароксабана — представлены в **табл. 2**.

Ранее описывалось МЛВ между селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и НОАК/гепаринами на фоне ингибирования серотонина, стимулирующего агрегацию тромбоцитов. Однако при проведении крупных исследований данное МЛВ не было подтверждено [21].

Кроме того, описаны лекарственные взаимодействия с антикоагулянтными препаратами, существенно повышающие риск развития геморрагических проявлений [17, 19] за счет синергизма. Часто пик действия антиагрегантного препарата совпадает с пиком действия антикоагулянта (**табл. 3**), что важно учитывать в терапии пациентов нейрохирургического профиля и назначать прием данных препаратов в разное время.

**Противосудорожные препараты.** «Старые» противосудорожные препараты (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота) связаны с большим числом МЛВ, которые не проявляются в более новых противосудорожных препаратах (леветирацетам, лакосамид) [1].

При одновременном применении препаратов вальпроевой кислоты с карбапенемами (меропенем, имипенем, эртапенем) наблюдалось значительное и быстрое снижение концентрации вальпроатов [26], что может приводить к нарастанию тяжести и частоты судорожных приступов. В исследовании С.Р. Huang и соавт. продемонстрировано, что на фоне применения карбапенемов концентрация вальпроатов в сыворотке крови снижалась в 100% случаев; в большей степени — на фоне применения меропенема. Увеличение частоты эпилептических приступов было отмечено у 48% пациентов. Снижение концентрации вальпроатов происходило в течение первых 24—48 ч после

начала терапии карбапенемами, несмотря на увеличение дозировки препаратов вальпроевой кислоты. После отмены карбапенемов уровень вальпроатов в сыворотке возвращался к терапевтическому диапазону через 8—14 сут [27]. Механизм формирования данного МЛВ не установлен, среди основных гипотез, основанных на данных экспериментальных моделей, — усиление глюкуронирования вальпроатов; снижение их адсорбции при пероральном введении за счет ингибирования мембранного транспортера в клетках кишечника; возможно взаимодействие карбапенемов и вальпроатов в эритроцитах при внутривенном введении [1, 27]. Кроме того, у пациентов с почечной недостаточностью нарушается элиминация карбапенемов, что может приводить к пролонгированному взаимодействию с вальпроатами [27].

Поскольку вальпроевая кислота является сильным ингибитором СУР450, на фоне ее введения возможно увеличение концентрации ряда препаратов, в метаболизме которых также участвует СУР450; например, мидазолама, что связано с усилением его терапевтического и токсического эффекта на фоне вальпроатов [1].

#### Седативные препараты и анальгетики

Дексмететомидин является селективным центральным агонистом альфа<sub>2</sub>-адренорецепторов и, учитывая возможность проведения поверхностной седации и оценки неврологического статуса, широко применяется у пациентов нейрохирургического профиля. Его одновременное применение с бета-адреноблокаторами и лакосамидом характеризуется синергичностью и усиливает степень атриовентрикулярной блокады [1].

Фентанил в основном метаболизируется СУР3А4, в связи с чем его одновременное применение с сильными или умеренными ингибиторами СУР3А4, такими как кетоконазол и дилтиазем, может привести к тяжелому угнетению дыхания [28].

Введение мидазолама на фоне приема ингибиторов изоферментов СУР450 ассоциировано со значительным увеличением времени седации [29—31].

#### Гормональные препараты

В результате МЛВ между глюкокортикостероидами (дексаметазон, преднизолон и др.) как сильными

индукторами СУР3А и субстратами СУР3А (итраконазол и кларитромицин) возможно снижение концентрации последних в сыворотке и, как следствие, уменьшение их эффективности [32, 33].

По данным S.A. Irving, выявлены значительные МЛВ между левотиноксином и препаратами железа, кальция, ингибиторами протонной помпы, статинами и эстрогенами. Данные препараты могут снижать эффективность левотиноксина, в связи с чем у этих пациентов необходим мониторинг уровня тиреотропного гормона [34].

### Заключение

Предупреждение формирования МЛВ у пациентов нейрохирургического профиля является актуальной проблемой. Ряд МЛВ на фоне приема ацетилсалициловой кислоты могут быть ассоциированы с усилением антиагрегантного эффекта, что важно учитывать при планировании нейрохирургической операции. Существует значительный риск развития МЛВ и в послеоперационном периоде из-за частого использования противосудорожных, гормональных, седативных препаратов, антибиотиков, а также необходимостью в полипрагмазии, связанной с клиническим состоянием пациента. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы, выявление потенциально значимых и предотвратимых осложнений, связанных с МЛВ у данной категории пациентов.

*Исследование выполнено за счет гранта Российской государственной научной фонды №23-75-30012, <https://rscf.ru/project/23-75-30012/>*

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г.

Сбор и обработка материала — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г.

Написание текста — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г.

Редактирование — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Spoelhof B, Farrokh S, Rivera-Lara L. Drug Interactions in Neurocritical Care. *Neurocritical Care*. 2017;27(2):287-296. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0369-0>
2. Seto S, Rivera A, Barra ME. Drug-Drug Interactions Common in Neurology Patients. In: Albin CS, Zafar SF, eds. *The Acute Neurology Survival Guide*. Springer, Cham; 2022. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-75732-8\\_66](https://doi.org/10.1007/978-3-030-75732-8_66)
3. *Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения*. Под общ. ред. Сычева Д.А. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016;224.
4. *Кукес В.Г. Клиническая фармакология*. Под ред. Кукеса В.Г., Сычева Д.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015;1024.
5. *Кукес В.Г. Клиническая фармакология*. Под ред. Кукеса В.Г., Сычева Д.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015;1024. (In Russ.).
5. Deodhar M, Al Rihani SB, Arwood MJ, Darakjian L, Dow P, Turgeon J, Michaud V. Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):846.

6. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zerfoss CL. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocritical Care*. 2016;24(1):6-46. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0222-x>
7. Лубнин А.Ю., Карнаухов В.В., Мошкин А.В., Рылова А.В., Шиманский В.Н. Нейрохирургическое вмешательство у пациента, находящегося на двойной дезагрегантной терапии. Описание случая и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2016;80(3):91-98. Lubnin AY, Karnaukhov VV, Moshkin AV, Rylova AV, Shimanskii VN. Neurosurgery in a patient on dual antiplatelet therapy. Case report and the review of the literature. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2016;80(3):91-98. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro201680391-98>
8. Fiaschi P, Iaccarino C, Stefani R, Prior E, Prior A, Zona G. Clinical practice for antiplatelet and anticoagulant therapy in neurosurgery: data from an Italian survey and summary of current recommendations — part I, antiplatelet therapy. *Neurosurgical Review*. 2021;44(1):485-493.
9. Prabhakar H, Tandon MS, Kapoor I, Mahajan C. *Transfusion Practice in Clinical Neurosciences*. Germany: Springer; 2022.
10. Drug Decision Support from Wolters Kluwer. [www.lexi.com](http://www.lexi.com)
11. Russo NW, Petrucci G, Rocca B. Aspirin, stroke and drug-drug interactions. *Vascular Pharmacology*. 2016;87:14-22. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.10.006>
12. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(25):1809-1817. <https://doi.org/10.1056/NEJMOa003199>
13. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszał MP, Roś D, Koziniński M. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *European Heart Journal*. 2016;37(3):245-252. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv547>
14. Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, Lauriers N, Masci PG, Degrauwe S. Comparative effects of fentanyl versus morphine on platelet inhibition induced by ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Full results of the PERSEUS randomized trial. *Cardiology Journal*. 2022;29(4):591-600. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0049>
15. Bartko J, Schoergenhofer C, Schwameis M, Wadowski P, Kubica J, Jilma B, Hohl EL. Morphine Interaction with Aspirin: a Double-Blind, Crossover Trial in Healthy Volunteers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2018;365(2):430-436. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.247213>
16. Reis AM, Cassiani SH. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 2011;66(1):9-15. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322011000100003>
17. Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clinical Pharmacokinetics*. 2015;54(2):147-166. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0230-6>
18. Neubauer H, Engelhardt A, Krüger JC, Lask S, Börgel J, Mügge A, Endres HG. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel—a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2010;56(1):91-97. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181e19739>
19. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, Chung MK, Perez A, Dukes J, Ezekowitz MD, Lakkireddy D, Lip GYH, Miletello M, Noseworthy PA, Reiffel J, Tisdale JE, Olshansky B; from the American Heart Association Electrocardiography & Arrhythmias Committee of the Council of Clinical Cardiology. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2022;15(6):e007956. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007956>
20. Wang M, Zeraatkar D, Obeda M, Lee M, Garcia C, Nguyen L, Agarwal A, Al-Shalabi F, Benipal H, Ahmad A, Abbas M, Vidug K, Holbrook A. Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(11):4051-4100. <https://doi.org/10.1111/bcp.14833>
21. Samuel NG, Seifert CF. Risk of Bleeding in Patients on Full-Dose Enoxaparin With Venous Thromboembolism and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2017;51(3):226-231. <https://doi.org/10.1177/1060028016677309>
22. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):e89S-e119S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2293>
23. Song JW, Soh S, Shim JK. Dual antiplatelet therapy and non-cardiac surgery: evolving issues and anesthetic implications. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2017;70(1):13-21. <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.1.13>
24. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*. 2013;1(2):83-97. <https://doi.org/10.1007/s40138-013-0014-6>
25. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41(1):15-31. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1314-3>
26. Al-Quteimat O, Laila A. Valproate Interaction With Carbapenems: Review and Recommendations. *Hospital Pharmacy*. 2020;55(3):181-187. <https://doi.org/10.1177/0018578719831974>
27. Huang CR, Lin CH, Hsiao SC, Chen NC, Tsai WC, Chen SD, Lu YT, Chuang YC. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017;33(3):130-136. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2016.12.001>
28. Ziesenitz VC, König SK, Mahlke NS, Skopp G, Haefeli WE, Mikus G. Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(6):708-717.
29. Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, Hiller A, Saarnivaara L, Himberg JJ, et al. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1993;53:298-305.
30. Ito K, Ogihara K, Kanamitsu S, Itoh T. Prediction of the in vivo interaction between midazolam and macrolides based on in vitro studies using human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*. 2003;31:945-954.
31. Saari TI, Olkkola KT. Azole antimicrobials and drug interactions in the perioperative period. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2010;23(4):441-448. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833a254d>
32. Baniyadi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug-drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Annals of Intensive Care*. 2015;5(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0086-4>
33. Jia SJ, Gao KQ, Huang PH, Guo R, Zuo XC, Xia Q, Hu SY, Yu Z, Xie YL. Interactive Effects of Glucocorticoids and Cytochrome P450 Polymorphisms on the Plasma Trough Concentrations of Voriconazole. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:666296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666296>
34. Irving SA, Vadeloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clinical Endocrinology*. 2015;82(1):136-141. <https://doi.org/10.1111/cen.12559>

Поступила/Received 28.07.2023  
Принята к печати/Accepted 14.09.2023