

Приложение 5. Лекарственные взаимодействия сахароснижающих ЛС, повышающие риск гипогликемии

Таблица 1. Лекарственные взаимодействия, повышающие риск гипогликемии при применении некоторых синтетических сахароснижающих лекарственных средств [1-4]

Сахароснижающий препарат	Комбинации ЛС с повышенным риском гипогликемии	Комбинации с продуктами питания, которые могут повышать риск гипогликемии
Препараты сульфонилмочевины		
Глибенкламид	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Атенолол Хинолоны/Фторхинолоны Кларитромиин Антагонисты кальция	Гуаровая камедь Рыбий жир
Глипизид	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Атенолол Хинолоны/Фторхинолоны Кларитромиин Антагонисты кальция	Гуаровая камедь Рыбий жир
Гликлазид	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Атенолол Хинолоны/Фторхинолоны Кларитромиин Антагонисты кальция	Гуаровая камедь Рыбий жир
Глимепирид	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Атенолол Хинолоны/Фторхинолоны Эсциталопрам Антагонисты кальция	Рыбий жир Гуаровая камедь
Бигуаниды		
Метформин	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Бромокриптин Циннаризин Циталопрам Эсциталопрам	Гуаровая камедь
Ингибиторы альфа-гликозидаз		
Акарбоза	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Амиодарон Бромокриптин Хинолоны/Фторхинолоны Целекоксиб	Гуаровая камедь

	Циннаризин Антагонисты кальция	
Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа		
Канаглифлозин	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Хинолоны/Фторхинолоны Кларитромицин Кодеин	Гуаровая камедь
Эмпаглифлозин	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Циннаризин Доксициклин Кетопрофен Кеторолак Ламотриджин Левокарнитин Левитирацетам	Гуаровая камедь
Дапаглифлозин	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Атенолол Аторвастатин Кандесартан Каптоприл Карведилол Каспофунгин Целекоксиб Хинолоны/Фторхинолоны	Кофеин Рыбий жир Гуаровая камедь
Тиазолидиндионы		
Пиоглитазон	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Фуросемид Кетоконазол Метиленовый синий Метронидазол Хинолоны/Фторхинолоны	Гуаровая камедь
Меглитиниды		
Репаглинид	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Циталопрам Эсциталопрам Кларитромицин Хинолоны/Фторхинолоны Амлодипин, Бисопролол, Кандесартан, Кодеин, Диклофенак, Дилтиазем, Донепезил, Доксазозин, Доксициклин, Эналаприл,	Рыбий жир Хинин Гуаровая камедь

	Флуоксетин, Клопидогрел	
Агонисты ГПП-1		
Эксенатид	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Антагонисты кальция (нифедипин, Амлодипин, дилтиазем, фелодипин, верапамил, лерканидипин и др.) Амиодарон Бромокриптин Левитирацетам Левоментол Линезолид Магния сульфат Циннаризин Циталопрам Эсциталопрам Ламотриджин Хинолоны/Фторхинолоны Метиленовый синий Нимесулид Пароксетин Хинин Силденафил Тестостерон (не зависимо от соли: пропионат, ундеcanoат, энантат и др.)	Рыбий жир Хинин Гуаровая камедь
Лираглутид	Другие сахароснижающие ЛС Ацетилсалициловая кислота Антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин, дилтиазем, фелодипин, верапамил, лерканидипин и др.) Амиодарон Бромокриптин Циннаризин Циталопрам Эсциталопрам Ламотриджин Левитирацетам Линезолид Левоментол Хинолоны/Фторхинолоны Метиленовый синий Магния сульфат Нимесулид Пароксетин Хинин Силденафил Тестостерон (не зависимо от соли: пропионат, ундеcanoат, энантат и др.)	Рыбий жир Хинин Гуаровая камедь

Дулаглутид	<p>Другие сахароснижающие ЛС</p> <p>Ацетилсалициловая кислота</p> <p>Антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин, дилтиазем, фелодипин, верапамил, лерканидипин и др.)</p> <p>Амиодарон</p> <p>Бромокриптин</p> <p>Левитирацетам</p> <p>Левоментол</p> <p>Линезолид</p> <p>Магния сульфат</p> <p>Циннаризин</p> <p>Циталопрам</p> <p>Эсциталопрам</p> <p>Ламотриджин</p> <p>Хинолоны/Фторхинолоны</p> <p>Метиленовый синий</p> <p>Нимесулид</p> <p>Пароксетин</p> <p>Хинин</p> <p>Силденафил</p> <p>Тестостерон (не зависимо от соли: пропионат, ундеканат, энантат и др.)</p>	<p>Рыбий жир</p> <p>Хинин</p> <p>Гуаровая камедь</p>
Ингибиторы ДПП-4		
Ситаглиптин	<p>Другие сахароснижающие ЛС иАПФ</p> <p>Кларитромицин</p> <p>Хинолоны/Фторхинолоны (особенно гатифлоксацин)</p> <p>Октреотид</p> <p>Средства для снижения веса (орлистат, сибутрамин)</p> <p>Циклоспорин</p>	<p>Алкоголь</p> <p>Алоэ (<i>Aloe Vera</i>), эффект зависит от дозы и способа применения</p>
Саксаглиптин	<p>Другие сахароснижающие ЛС иАПФ</p> <p>Кларитромицин</p> <p>Хинолоны/Фторхинолоны (особенно гатифлоксацин)</p> <p>Октреотид</p> <p>Средства для снижения веса (орлистат, сибутрамин)</p>	<p>Алкоголь</p> <p>Алоэ (<i>Aloe Vera</i>), эффект зависит от дозы и способа применения</p>
Вилдаглиптин	<p>Другие сахароснижающие ЛС иАПФ</p> <p>Кларитромицин</p> <p>Хинолоны/Фторхинолоны (особенно гатифлоксацин)</p> <p>Октреотид</p> <p>Средства для снижения веса (орлистат, сибутрамин)</p>	<p>Алкоголь</p> <p>Алоэ (<i>Aloe Vera</i>), эффект зависит от дозы и способа применения</p>
Линаглиптин	<p>Другие сахароснижающие ЛС иАПФ</p>	<p>Алкоголь</p> <p>Алоэ (<i>Aloe Vera</i>), эффект</p>

	Кларитромицин Хинолоны/Фторхинолоны (особенно гатифлоксацин) Октреотид Средства для снижения веса (орлистат, сибутрамин) Ритонавир	зависит от дозы и способа применения,
Алоглиптин	Другие сахароснижающие ЛС Хинолоны/Фторхинолоны (особенно гатифлоксацин) Кларитромицин иАПФ Октреотид Средства для снижения веса (орлистат, сибутрамин)	Алкоголь Алоэ (<i>Aloe Vera</i>), эффект зависит от дозы и способа применения,

Примечания:

ГПП - глюкагоно-подобный полипептид,

ДПП - дипептидилпептидаза,

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,

ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а),

МАО - моноаминоксидаза,

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

Список литературы.

1. Chaudhury A., Duvoor C, Dendi VSR, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, Marco A, Shekhawat NS, Montales MT, Kuriakose K, Sasapu A, Beebe A, Patil N, Musham CK, Lohani GP, Mirza W. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 6. doi: 10.3389/fendo.2017.00006

Публикация.

Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Ткачева О.Н. Потенциальные лекарственные взаимодействия пероральных сахароснижающих лекарственных средств, повышающие риск развития гипогликемии. *Фарматека* 2019; №4: 96-99. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.96-99>

фвфвфыфвы

Таблица 2. Некоторые фармакокинетические особенности отдельных препаратов для лечения сахарного диабета II типа, которые обуславливают риски межлекарственного взаимодействия [1-3]					
Антигликемический препарат	Метаболизм	Выведение	Путь введения	Влияние приема пищи	Субстрат Р-гликопротеина
Препараты сульфонилмочевины					
Глибенкламид	в печени под действием CYP2C9, 3A4,	почками и через кишечник в виде метаболитов	per os	прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику	нет
Глипизид	в печени под действием CYP2C9, 3A4, отчасти - UGT	преимущественно почками	per os	прием пищи может изменять фармакокинетику. рекомендуется применять натощак	нет
Гликлазид	в печени под действием CYP2C9	почками преимущественно в виде метаболитов	per os	прием пищи не влияет на степень абсорбции	нет
Глимепирид	в печени под действием CYP2C9	почкам 58%, через кишечник – 35%	per os	прием пищи замедляет ее всасывание, но не оказывает существенного влияния на абсорбцию (есть данные, что снижает абсорбцию [3])	нет
Бигуаниды					

Метформин	почти не метаболизируется ферментами печени	почками в неизменном виде	per os	избегать одновременного приема с алкоголем	нет
Ингибиторы альфа-гликозидаз					
Акарбоза	метаболизируется в ЖКТ главным образом кишечными бактериями и частично – пищеварительными ферментами	51% активного вещества выделяется через кишечник и 34% - через почки	per os	эффективно только при приеме вместе с пищей (в начале трапезы)	нет
Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT-2 белка)					
Канаглифлозин	основной путь метаболизма – глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз (UGT) около 7% метаболизируется CYP	преимущественно почками в виде метаболитов, менее 1% выводится почками в неизменном виде	per os	прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику Канаглифлозина	да
Эмпаглифлозин	основной путь метаболизма – глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз (UGT)	Через кишечник – в неизменном виде (41%); через почки (54%) – половина в неизменном – остальное в форме метаболитов	per os	прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина	нет
Дапаглифлозин	Преимущественно опосредован UGT1A9-зависимой	Почками в виде метаболитов	per os	прием пищи с высоким содержанием	да

	глюкоронидной конъюгацией Изоферменты CYP (2A6, 2C9, 2D6, 3A4) вовлечены в метаболизм в меньшей степени			жиров снижал Cmax дапаглифлозина, удлинял Tmax, но не влиял на AUC	
Тиазолидиндионы					
Пиоглитазон	CYP3A4, 2C8, 2C9, CYP1A1	Преимущественно с желчью в неизменном виде или в виде метаболитов; почками 15-30% в виде метаболитов и их конъюгатов	per os	Прием одновременно с пищей замедляет скорость абсорбции, но не влияет на ее полноту	нет
Меглитиниды					
Репаглинид	CYP3A4, 2C8	Преимущественно через кишечник (около 90%). Почками 8% в виде метаболитов	per os	При приеме с жирной пищей может снижаться Cmax и AUC (принимать натощак)	нет
Агонисты ГПП-1					
Эксенатид	метаболизируется эндогенно подобно крупным белкам	Клубочковая фильтрация с последующим протеолитическим распадом	п/к	н/п	н/п
Лираглутид	метаболизируется эндогенно подобно крупным белкам без привлечения какого-	н/д	п/к	н/п	н/п

	либо специфического органа для выделения лизируется эндогенно подобно крупным белкам без привлечения какого-либо специфического органа для выделения				
Дулаглутид	метаболизируется эндогенно подобно крупным белкам	н/д	п/к	н/п	н/п
Ингибиторы ДПП-4					
Ситаглиптин	Метаболизируется незначительно СУР3А4, 2С8	Преимущественно почками (около 79%) в неизменном виде.	per os	Прием одновременно с жирной пищей не оказывает существенного влияния на фармакокинетику	да
Саксаглиптин	метаболизируется СУР3А4/5 с образованием активного метаболита	Выводится с мочой (24% ф неизменном в виде и 36% в виде метаболита) и желчью	per os	Прием одновременно с жирной пищей не оказывает существенного влияния на С _{max} (но увеличивалось время достижения С _{max}), тогда как АUC увеличивалась на 27%	нет

Вилдаглиптин	Активно метаболизируется (около 69%) без участия цитохрома P450.	Преимущественно почками (85%) и в меньшей степени – через кишечник (15%)	per os	Прием одновременно с пищей не оказывает влияния на AUC	нет
Линаглиптин	CYP3A4	Преимущественно через кишечник (80%); около 5% - через почки. Метаболизм играет второстепенную роль в выведении линаглиптина	per os	Прием одновременно с жирной пищей не оказывает клинически существенного влияния на AUC	да
Алоглиптин	CYP2D6, CYP3A4 (ограниченный метаболизм)	Почками в неизменном виде (60-70%)	per os	Прием одновременно с пищей не оказывает влияния на AUC (можно применять независимо от приема пищи)	нет
Инсулины					
Примечание п/к – под кожно н/п – не применимо н/д – нет данных ЖКТ – желудочно-кишечный тракт					

Литература

1. Arun Chaudhury, Chitharanjan Duvoor, Vijaya Sena Reddy Dendi, Shashank Kraleti, Aditya Chada, Rahul Ravilla, Asween Marco, Nawal Singh Shekhawat, Maria Theresa Montales, Kevin Kuriakose, Appalanaidu Sasapu, Alexandria Beebe, Naveen Patil, Chaitanya K. Musham, Govinda Prasad Lohani and Wasique Mirza. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. Front Endocrinol (Lausanne). 2017; 8: 6.
2. grls.rosminzdrav.ru
3. <https://www.drugbank.ca>
4. <https://www.drugs.com>