

Фармакологические взаимодействия лекарственных препаратов в терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара (на основании электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий)

О.В. Жукова¹✉, Е.С. Хорошавина¹, О.В. Руина^{1,2}, М.В. Хазов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

² Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства: 603001, Россия, Нижний Новгород, Нижне-Волжская набережная, 2

Резюме

Приводятся результаты исследования потенциальных лекарственных взаимодействий при лечении внебольничной пневмонии (ВП) средней и тяжелой степени на госпитальном уровне. Исследование проведено на основании анализа стандартов лечения и данных реальной клинической практики применения антимикробной терапии (АМТ). **Материалы и методы.** Материалами для исследования послужили перечни лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения при лечении ВП (согласно стандарту специализированной медицинской помощи при ВП средней и тяжелой степени с осложнениями), а также данные истории болезни пациентов ($n = 165$) с ВП, госпитализированных в стационары медицинских организаций (Нижний Новгород). Период исследования составил 2 года (2015–2016). В исследование включены пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период. Терапия ВП осуществлялась в соответствии со стандартами лечения. **Результаты.** По результатам анализа потенциальных взаимодействий ЛП, используемых при ВП средней и тяжелой степени согласно стандарту лечения, показано, что могут использоваться 27 и 72 наименования ЛП соответственно. Потенциальных взаимодействий в условиях стационара может быть 325 (при ВП средней степени) и 2 485 – при тяжелой ВП. По стандарту лечения при фармакотерапии ВП средней степени тяжести число минимально клинически значимых потенциальных взаимодействий в условиях стационара составляет 8, умеренно клинически значимых – 19; нежелательных – 7. При фармакотерапии ВП тяжелой степени число потенциальных взаимодействий увеличивается и составляет 27 минимально клинически значимых, 105 – умеренно клинически значимых и 41 – нежелательных. По данным анализа результатов АБТ в реальной клинической практике в стационаре 1 установлено 4 терапевтических дублирования (назначение одновременно 2 β -лактамов антибактериальных препаратов – АБП) и 2 умеренно клинически значимых взаимодействия. В стационаре 2 при проведении АМТ отмечено лишь 1 терапевтическое дублирование. Терапевтическое дублирование установлено между β -лактамами АБП (цефтаролина фосамил и меропенем). В схеме АМТ целесообразно назначать не более 1 β -лактама АБП, при этом в состав схемы нецелесообразно включать > 3 АБП одновременно. **Заключение.** Установлено, что выбор лекарственных препаратов с целью обеспечения безопасного и эффективного применения зарегистрированных лекарственных взаимодействий упрощается при использовании электронных баз данных.

Ключевые слова: фармакологическое взаимодействие, фармакотерапия, внебольничная пневмония, антимикробная терапия, электронная база данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность директору Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации С.В. Романову за оказанную помощь при проведении данного исследования. Также авторы выражают благодарность за помощь при проведении исследования главному врачу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода» Н.Н. Сухачевой и заместителю главного врача по медицинской части И.С. Петелиной.

Для цитирования: Жукова О.В., Хорошавина Е.С., Руина О.В., Хазов М.В. Фармакологические взаимодействия лекарственных препаратов в терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара (на основании электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий). *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 38–45. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-38-45

Pharmacological drug interactions in the treatment of community-acquired pneumonia in hospital settings (based on electronic databases of reported drug interactions)

Ol'ga V. Zhukova¹✉, Elena S. Khoroshavina¹, Ol'ga V. Ruina^{1,2}, Mikhail V. Khazov²

¹ Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation: Minina i Pozharskogo pl. 10/1, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia

² Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency: Nizhne-Volzhskaya nab. 2, Nizhniy Novgorod, 603001, Russia

Abstract

The article presents the results of a study of potential drug interactions in the treatment of moderate and severe community-acquired pneumonia (CAP) in hospital settings. The study was conducted by analysis of treatment standards and data from real clinical practice regarding antimicrobial therapy. **Methods.** The study used the lists of drug products for medical use for the treatment of CAP (according to the standards of specialized medical care for moderate and severe CAP with complications). Also, the medical records of patients ($n = 165$) with CAP, hospitalized in hospitals of medical organizations (Nizhny Novgorod) were used. The study period was 2 years (2015 – 2016). The study included all patients admitted to the

hospital during the analyzed period. CAP was treated in accordance with treatment standards. **Results.** The analysis of potential interactions of drugs used for moderate and severe CAP according to the treatment standards, showed that 27 and 72 drugs can be used, respectively. 325 potential interactions are possible in hospital settings for moderate CAP and 2,485 for severe CAP. According to the treatment standard, the number of minimally clinically significant potential interactions during the pharmacotherapy of moderate CAP in hospital settings is 8, the number moderately clinically significant interactions – 19; undesirable interactions – 7. In case of severe CAP, the number of potential interactions increases and amounts to 27 minimally clinically significant, 105 moderately clinically significant, and 41 undesirable. The analysis of the results of antimicrobial therapy in real clinical practice showed 4 therapeutic duplications (prescribing 2 β -lactam antibacterial drugs simultaneously) and 2 moderately clinically significant interactions during antimicrobial therapy in hospital 1. Only 1 therapeutic duplication was noted during antimicrobial therapy in hospital 2. Therapeutic overlap has been found between β -lactam antibacterial drugs (ceftazidime, ceftazidime/avopivoxil and meropenem). It is advisable to prescribe no more than one β -lactam antibacterial drug and it is inappropriate to include > 3 antimicrobial drugs in an antimicrobial regimen. **Conclusion.** Electronic databases simplify the selection of medicines and thus ensure the safe and effective use of registered drug interactions.

Key words: pharmacological interactions, pharmacotherapy, community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, electronic database of registered drug interactions.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments. The authors are grateful to S.V.Romanov, Director of the Privolzhskiy Federal Research Medical University under Ministry of Healthcare of the Russian Federation, for his assistance in carrying out this study. The authors also express their gratitude for the help in conducting the study to the chief physician of the City Clinical Hospital No.5, Nizhny Novgorod District, Nizhny Novgorod City State Healthcare Institution N.N.Sukhacheva and the Deputy Chief Physician for Medical Affairs I.S.Petelina.

For citation: Zhukova O.V., Khoroshavina E.S., Ruina O.V., Khazov M.V. Pharmacological drug interactions in the treatment of community-acquired pneumonia in hospital settings (based on electronic databases of reported drug interactions). *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 38–45 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-38-45

Нерациональные лекарственные взаимодействия являются важной клинической проблемой для врачей всех профилей, провизоров и клинических фармакологов.

Взаимодействие лекарственных средств (ЛС) — это изменение фармакологического действия или его силы 1 лекарственного препарата (ЛП) при одновременном назначении другого препарата. Это может привести либо к усилению, либо к ослаблению действия ЛП, появлению токсичности одного или обоих ЛП.

Взаимодействие ЛП с ЛП (*drug-drug interactions*) между собой различаются следующим образом:

- взаимодействие ЛП с пищей (*drug-nutrient interactions*);
- взаимодействие ЛП с фитопрепаратами (*drug-herb interactions*) [1].

К факторам риска неблагоприятных лекарственных взаимодействий относятся следующие:

- прием ≥ 5 ЛП;
- ≥ 12 таблеток в день;
- ≥ 4 -кратное изменение режимов лекарственной терапии за 12 мес.;
- наличие ≥ 3 сопутствующих заболеваний;
- низкая приверженность лечению в анамнезе;
- прием лекарств, требующих терапевтического мониторинга [2].

Различаются фармацевтическое (только для внутривенного введения препаратов или в одном шприце) и фармакологическое взаимодействия. К фармакологическому взаимодействию относятся эффекты, происходящие в организме при одновременном введении ≥ 2 ЛП. Это взаимодействие связано с тем, что один ЛП изменяет фармакокинетику и / или фармакодинамику другого ЛП [3].

По разным данным, в среднем 20 % назначаемых врачами комбинаций ЛП являются потенциально опасными, у 6–8 % больных развиваются нежелательные реакции, вызванные взаимодействием назначенных ЛП [4, 5].

Так, в австралийском исследовании [6] показано, что до 21 % случаев госпитализации, связанных с неблагоприятными действиями ЛП, были вызваны лекарственными взаимодействиями.

По данным обзора литературы показано, что 0,6–5 % случаев госпитализации были вызваны лекарственными взаимодействиями, включая потерю важного терапевтического эффекта, такого как обезболивание [7], однако по результатам более позднего систематического обзора подтвердились данные о том, что лекарственные взаимодействия составили 1,1 % случаев госпитализации (22 % госпитализаций по поводу нежелательных побочных явлений) [8]. Установлено также, что 1 из 200 госпитализированных пациентов будет испытывать серьезные нежелательные побочные явления, вызванные лекарственным взаимодействием [9].

По данным 8 ретроспективных и 4 проспективных исследований самые частые лекарственные взаимодействия установлены при использовании ЛП следующих классов:

- нестероидные противовоспалительные препараты;
- антиконвульсанты;
- сахароснижающие препараты;
- антибактериальные препараты (АБП);
- препараты для лечения обструктивных заболеваний легких;
- препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы (в т. ч. антидепрессанты);
- сердечно-сосудистые препараты;
- гормоны [10].

Отмечается важная роль взаимодействий между ЛП в фармакотерапии, их частота возрастает, несмотря на наличие электронных баз зарегистрированных лекарственных взаимодействий. Предупреждение нерационального лекарственного взаимодействия является одним из факторов, позволяющих снизить показатели заболеваемости и смертности в современном здравоохранении [11].

Проблема побочных эффектов и нежелательных взаимодействий ЛП может быть связана с недостатком клинических фармакологов. Именно клинические фармакологи специализируются на обеспечении безопасного и эффективного использования ЛП. Также это связано с недостаточным числом фармакоэпидемиологических исследований как на общенациональном, так и региональном уровне.

В структуре причин смерти в мире пневмонии занимают 4–8-е место после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, cerebro-васкулярной патологии и хронических обструктивных заболеваний легких, а среди инфекционных болезней – 1-е место (каждая 2-я смерть в гериатрической популяции и 90 % летальных исходов от респираторных инфекций у лиц старше 64 лет) [12].

Целью данного исследования явилось исследование потенциальных лекарственных взаимодействий в лечении ВП средней и тяжелой степени на госпитальном уровне.

Материалы и методы

Материалами для исследования послужили перечни ЛП для медицинского применения для лечения ВП (Приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.12 № 1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести»; от 09.11.12 № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями»).

Материалами для исследования послужили данные историй болезни пациентов ($n = 117$: 51,3 % – мужчины, 48,7 % – женщины) с ВП, госпитализированных в стационар муниципального подчинения Нижнего Новгорода (стационар 1) в 2015 г., а также данные 48 историй болезни пациентов с ВП, госпитализированных в стационар федерального подчинения Нижнего Новгорода (стационар 2) в 2016 г. В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемые периоды. Терапия ВП осуществлялась в соответствии со стандартами лечения.

Возраст пациентов, госпитализированных в стационар 1, составил 21–91 год, наибольшую долю составили лица старше 60 лет. Диагноз был подтвержден по результатам рентгенологических и бактериологических исследований при поступлении.

Средняя степень тяжести ВП диагностирована в 85 (72,65 %) случаев, тяжелая форма ВП – в 32 (27,35 %). Возраст пациентов, госпитализированных в стационар 2, составил 22–84 ($54,79 \pm 17,49$) года.

Диагноз подтвержден по результатам рентгенологических исследований при поступлении.

Средняя степень тяжести ВП диагностирована в 20 (41,67 %), тяжелая форма ВП – в 28 (58,33 %) случаях.

Клиническая эффективность лечения оценивалась по данным историй болезни на основании мнения лечащего врача как выздоровление или улучшение.

На основании данных историй болезни стационарных больных ВП проведен ретроспективный анализ антимикробной терапии (АМТ).

Информация о потенциальных взаимодействиях ЛП получена на специализированном сайте *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

Результаты

По данным анализа потенциальных взаимодействий ЛП, используемых при ВП средней и тяжелой степени согласно стандарту лечения, показано, что могут использоваться 27 и 72 наименования ЛП соответственно. Количество потенциальных взаимодействий может быть 325 (для ВП средней степени тяжести).

Таблица 1
Структура потенциальных взаимодействий лекарственных препаратов, используемых для лечения внебольничной пневмонии средней степени тяжести в условиях стационара согласно стандарту лечения*

Table 1
The structure of potential interactions of drugs used for the treatment of community-acquired pneumonia of moderate severity in a hospital setting according to the standard of treatment*

Лекарственные взаимодействия	Число лекарственных взаимодействий (абс.)	Доля в общей структуре потенциальных взаимодействий, %
Минимально клинически значимые	8	2,46
Умеренно клинически значимые	19	5,85
Нежелательные	7	2,15

Примечание: * – согласно данным специализированного сайта *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

Note: *, according to the specialized website *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

Таблица 2
Потенциальные нежелательные взаимодействия лекарственных препаратов при терапии внебольничной пневмонии средней степени тяжести в условиях стационара согласно стандарту лечения

Table 2
Potential adverse drug interactions in the treatment of moderate community-acquired pneumonia in a hospital setting according to the treatment standard

№ п/п	Нежелательные взаимодействия ЛП	Характеристика риска
1	Гемифлоксацин – трамадол	Трамадол, в свою очередь, может вызывать судороги, а при комбинировании его с другими лекарствами, которые также могут вызвать судороги (гемифлоксацин) этот риск может увеличиться
2	Левифлоксацин – трамадол	Трамадол, в свою очередь, может вызывать судороги, а при комбинировании его с другими лекарствами этот риск может увеличиться
3	Моксифлоксацин – флуконазол	Риск нерегулярного сердечного ритма
4	Моксифлоксацин – трамадол	То же
5	Трамадол – лидокаин	Увеличение риска судорог

сти) и 2 485 (для тяжелой степени ВП в условиях стационара) (табл. 1, 2).

К нежелательным взаимодействиям (*major interaction*) относятся клинически высокосignимые взаимодействия ЛП (комбинации), которых стоит избегать (случаи, при которых риск взаимодействия превосходит пользу от назначения) (табл. 2).

К умеренным (*moderate interaction*) лекарственным взаимодействиям относятся те комбинации, которых обычно стоит избегать (использование оправдано лишь при особых обстоятельствах), к минимально клинически значимым — комбинации, при назначении которых целесообразно оценить риск и рассмотреть альтернативный ЛП во избежание риска взаимодействия. Назначение оправдано лишь при проведении мониторинга.

Количество потенциальных взаимодействий при фармакотерапии ВП тяжелой степени в условиях стационара согласно стандарту лечения увеличивается и составляет 27 минимально клинически значимых, 105 умеренно клинически значимых; 41 нежелательное (табл. 3).

Взаимодействия АБП составляют значительную (26 %) часть потенциальных взаимодействий ЛП (табл. 4).

На следующем этапе проанализированы результаты ретроспективных исследований назначения АБП в 2 стационарах города.

В стационаре 1 у всех (100 %) включенных в исследование пациентов проводилась АМТ, что соот-

Таблица 3
Структура потенциальных взаимодействий*
лекарственных препаратов, используемых для
лечения внебольничной пневмонии тяжелой
степени в условиях стационара
согласно стандарту лечения

Table 3
The structure of potential interactions* of drugs used
to treat severe community-acquired pneumonia
in a hospital setting according to the standard of care

Лекарственные взаимодействия	Число лекарственных взаимодействий (абс.)	Доля в общей структуре потенциальных взаимодействий, %
Минимально клинически значимые	27	1,09
Умеренно клинически значимые	105	4,23
Нежелательные	41	1,65

Примечание: * – согласно данным специализированного сайта *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

Note: *, according to the specialized website *Drugs.com. Know more. Be sure* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

ветствует рекомендациям [13]. При средней тяжести ВП в 72 (84,7 %) случаях назначалась монотерапия. В случае неэффективности монотерапии цефтриаксоном назначались дополнительные АБП (табл. 5).

Комбинированная терапия применялась в 13 (15,3 %) случаях ВП средней тяжести, комбинации

Таблица 4
Структура потенциальных взаимодействий антимикробных препаратов, используемых для лечения
внебольничной пневмонии в условиях стационара согласно стандарту лечения

Table 4
The structure of potential interactions of antimicrobial drugs used for the treatment of community-acquired pneumonia
in a hospital setting according to the treatment standard

№	Минимально клинически значимые взаимодействия АМП	Умеренно клинически значимые взаимодействия АМП	Нежелательные взаимодействия АМП
1	Пиперацillin + (тазобактам) – азитромицин	Кларитромицин – ципрофлоксацин	Ванкомицин – пиперацillin + (тазобактам)
2	Пиперацillin + (тазобактам) – кларитромицин	Ампициллин + (сульбактам) – нетилмицин	Моксифлоксацин – ванкомицин
3	Тикарциллин + (клавулановая кислота) – азитромицин	Ампициллин + (сульбактам) – амикацин	
4	Тикарциллин + (клавулановая кислота) – кларитромицин	Пиперацillin + (тазобактам) – амикацин	
5		Тикарциллин + (клавулановая кислота) – нетилмицин	
6		Тикарциллин + (клавулановая кислота) – амикацин	
7		Цефоперазон – нетилмицин	
8		Цефоперазон – амикацин	
9		Цефотаксим – нетилмицин	
10		Цефотаксим – амикацин	
11		Цефтазидим – нетилмицин	
12		Цефтазидим – амикацин	
13		Цефтриаксон – нетилмицин	
14		Цефтриаксон – амикацин	
15		Цефепим – нетилмицин	
16		Цефепим – амикацин	
17		Нетилмицин – амикацин	
18		Нетилмицин – ванкомицин	
19		Нетилмицин – амфотерицин В	
20		Амикацин – ванкомицин	
21		Амикацин – амфотерицин В	

Примечание: АМП – антимикробные препараты.

цефтриаксон + сультамициллин – в 8 (61,5 %), цефтриаксон + левофлоксацин – в 5 (38,5 %).

Монотерапия при тяжелой степени ВП в стационаре 1, в качестве которой использовался цефтриаксон, использовалась у 11 (34,4 %) пациентов, при этом положительный эффект цефтриаксона наблюдался в 63,6 % случаев. Больным с тяжелой ВП при отсутствии положительной динамики в течение 48–72 ч от момента начала АМТ вводился дополнительный препарат (табл. 6).

Таким образом, в стационаре 1 при лечении ВП потенциальные лекарственные взаимодействия между АМП были сгруппированы (табл. 7).

В стационаре 2 при ВП средней тяжести ($n = 20$) использовалась монотерапия АБП [14]. В 3 случаях к стартовой терапии добавлен дополнительный АБП – меропенем и левофлоксацин (при стартовой терапии цефтаролина фосфамилем), азитромицин (при стартовой терапии эртапенемом). В качестве монотерапии применялись цефтриаксон – 5 (25,0 %), левофлоксацин – 7 (35,0 %), цефтаролина фосамил – 7 (35,0 %), эртапенем – 1 (5,0 %) назначение.

Таблица 5

Схемы лечения внебольничной пневмонии средней тяжести с введением дополнительного антибактериального препарата в стационаре 1

Table 5

Treatment regimens for moderate community-acquired pneumonia with the introduction of an additional antibacterial drug in a hospital 1

Стартовая терапия	Дополнительный АМП	
	наименование	частота назначения, n (%)
Цефтриаксон	Левофлоксацин	3 (33,3)
Цефтриаксон	Сультамициллин	6 (66,7)

Примечание: АМП – антимикробный препарат.

Дополнительные АБП вводились при использовании цефтаролина фосамила и эртапенема (табл. 8).

Обсуждение

Осложнения лекарственной терапии являются в настоящее время серьезной медико-социальной и эко-

Таблица 6

Схемы лечения тяжелой внебольничной пневмонии в стационаре 1

Table 6

Treatment regimens for severe community-acquired pneumonia in a hospital 1

Стартовая терапия	Число пролеченных пациентов	Частота положительного эффекта, n (%)	Дополнительный ЛП	Число пациентов, получавших дополнительный ЛП
Цефтриаксон	11	7 (63,6)	–	–
			Моксифлоксацин	2
			Левофлоксацин	2
Цефтриаксон + сультамициллин	12	6 (50)	–	–
			Амикацин	2
			Меропенем	1
			Левофлоксацин	3
Сультамициллин + ципрофлоксацин	9	4 (44,4)	–	–
			Амикацин	1
			Меропенем	2
			Левофлоксацин	2

Примечание: ЛП – лекарственный препарат.

Таблица 7

Характеристика лекарственных взаимодействий антимикробных препаратов при терапии внебольничной пневмонии в стационаре 1

Table 7

Characteristics of drug interactions of antimicrobial drugs in the treatment of community-acquired pneumonia in a hospital 1

№	Лекарственное взаимодействие	Характеристика взаимодействия	Характер лекарственного взаимодействия
1	Цефтриаксон + сультамициллин	Терапевтическое дублирование	
2	Цефтриаксон + левофлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
3	Цефтриаксон + моксифлоксацин	То же	
4	Цефтриаксон + амикацин	Умеренно клинически значимое	Риск повреждения почек
5	Сультамициллин + амикацин	То же	Инактивация в результате комплексообразования
6	Сультамициллин + меропенем	Терапевтическое дублирование	
7	Сультамициллин + левофлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
8	Цефтриаксон + меропенем	Терапевтическое дублирование	
9	Сультамициллин + ципрофлоксацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
10	Ципрофлоксацин + левофлоксацин	Терапевтическое дублирование	
11	Ципрофлоксацин + амикацин	Для данной комбинации не установлено взаимодействия	
12	Ципрофлоксацин + меропенем	То же	

Таблица 8
Схемы лечения внебольничной пневмонии средней тяжести в стационаре 2
Table 8

Treatment regimens for community-acquired pneumonia of moderate severity in a hospital 2

Стартовая терапия	Число пролеченных пациентов	Частота положительного эффекта, n (%)	Дополнительный препарат	Число пациентов, получавших дополнительный препарат
Цефтриаксон	5	5 (100)	–	–
Левифлоксацин	7	7 (100)	–	–
Цефтаролина фосамил	7	5 (71,4)	–	–
		1 (14,3)	Меропенем	1
		1 (14,3)	Левифлоксацин	1
Эртапенем	1	0	Азитромицин	1

номической проблемой. Осложнения фармакотерапии, обусловленные взаимодействием ЛП, занимают 5-е место среди причин смерти в развитых странах, а затраты на их корректирование огромны [16, 17].

Клинические исследования ЛП, проводимые до вывода ЛП на рынок, не могут гарантировать их полную безопасность при применении в реальной клинической практике. Относительно редкие, но опасные осложнения фармакотерапии могут быть выявлены только при широком пострегистрационном применении ЛП в медицинской практике [18]. Проблема безопасности фармакотерапии, связанная с применением нерациональных комбинаций ЛП, которые могут сопровождаться взаимодействием ЛС, приводящим к снижению не только эффективности фармакотерапии, но и ее безопасности, в настоящее время стоит особенно остро. Первым этапом в решении данной проблемы явилось определение степени достоверности причинно-следственной связи неблагоприятной побочной реакции с ЛС. Широко используемые в фармаконадзоре методы определения достоверности причинно-следственной связи — шкалы Наранжо, АВ0 и метод *F.E.Karch, L.Lasagna* — не позволяют получить достоверные данные о степени достоверности причинно-следственной связи взаимодействия ЛП, поскольку они были созданы для оценки взаимосвязи одного лекарственного средства с развитием нежелательных реакций [19, 20].

Крайне важным является формирование электронных баз данных потенциальных взаимодействий ЛП. Таким образом, исследование потенциальных взаимодействий в терапии различных заболеваний с помощью электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий, таких как *Drugs.com*, позволит снизить риск развития нежелательных взаимодействий в результате фармакотерапии. Использование таких баз данных возможно в практическом здравоохранении при повседневной работе клинических фармакологов. Анализ лекарственных взаимодействий в ретроспективных исследованиях позволит в дальнейшем избежать нерациональных назначений. Так, в стационаре 1 из умеренно клинически значимых взаимодействий отмечены комбинации цефтриаксона и амикацина, а также сультамициллина и амикацина. При одновременном использовании цефтриаксона и амикацина возникает повреждение почек. Сультамициллин при одновременном назначении с ами-

Таблица 9
Характеристика лекарственных взаимодействий
антимикробных препаратов при терапии
внебольничной пневмонии в стационаре 2
Table 9

*Characterization of drug interactions
of antimicrobial drugs in the treatment
of community-acquired pneumonia in a hospital 2*

№	Лекарственное взаимодействие	Характеристика взаимодействия
1	Цефтаролин фосамил + меропенем	Терапевтическое дублирование
2	Цефтаролина фосамил + левифлоксацин	Для данной комбинации взаимодействия не установлено
3	Азитромицин + эртапенем	То же

кацином инактивирует его, т. е. их использование должно быть разграничено по времени. В стационаре 2 выявлено терапевтическое дублирование β-лактамов АБП (цефтаролина фосамил и меропенем). Данное назначение выявлено у пациента с ВП и риском госпитальной пневмонии. К данному назначению пришлось прибегнуть вследствие исходной степени тяжести ВП, риска как проблемной внебольничной, так и госпитальной флоры (продуцентов β-лактамазы расширенного спектра действия). При назначении АБП отмечен положительный клинический эффект.

В рамках схемы АМТ целесообразно назначать не более 1 β-лактамов АБП, при этом в состав схемы включать > 3 АБП одновременно нецелесообразно.

Заключение

Таким образом, показаны возможности применения электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий на примере фармакотерапии ВП на основании стандартов лечения и ретроспективного анализа АМТ при ВП в 2 стационарах города, при этом выявлено следующее:

- в стационаре 1 при проведении АМТ отмечено 12 потенциальных взаимодействий, из них 6 эффектов от взаимодействия ЛП не установлено; выявлено 4 терапевтических дублирования (назначение одновременно β-лактамов АБП) и 2 умеренно клинически значимых взаимодействия;
- в стационаре 2 при проведении АМТ выявлено 3 потенциальных взаимодействия ЛП, 2 из кото-

рых не установлены, в 1 случае отмечено терапевтическое дублирование;

- в стационаре 2 установлена более низкая, чем в стационаре 1, лекарственная нагрузка на пациентов, а следовательно, количество потенциальных взаимодействий [15].

Литература

- Sorensen J.M. Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *J. Altern. Complement. Med.* 2002; 8 (3): 293–308. DOI: 10.1089/10755530260127989.
- Koecheler J.A., Abramowitz P.W., Swim S.E. et al. Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1989; 46: 729–732.
- Пестрикова Н.В., Карпова Е.М., Мазина Н.К. Современные аспекты создания лекарственных форм как предпосылка разработки новых фармакотерапевтических технологий (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник.* 2009; (2–4): 26–30.
- Quinn D.I., Day R.O. Drug interactions of clinical importance. An updated guide. *Drug Safety.* 1995; 12 (6): 393–452. DOI: 10.2165/00002018-199512060-00005.
- Sansom L.N., Evans A.M. What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions? *Drug Saf.* 1995; 12 (4): 227–233. DOI: 10.2165/00002018-199512040-00001.
- Roughhead E.E., Kalisch L.M., Barratt J.D., Gilbert A.L. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70 (2): 252–257. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03694.x.
- Becker M.L., Caspers P.W., Kallewaard M. et al. Determinants of potential drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm. World Sci.* 2007; 29 (2): 51–57. DOI: 10.1007/s11096-006-9061-3.
- Dechanont S., Maphanta S., Butthum B., Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2014; 23 (5): 489–497. DOI: 10.1002/pds.3592.
- Fuhr U. Improvement in the handling of drug-drug interactions. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64 (2): 167–171. DOI: 10.1007/s00228-007-0436-8.
- Patel P., Zed P.J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.* 2002; 22 (7): 915–923. DOI: 10.1592/phco.22.11.915.33630.
- Day R.O., Snowden L., McLachlan A.J. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Intern. Med. J.* 2017; 47 (5): 501–512. DOI: 10.1111/imj.13404.
- Синопальников А.И., Козлов Р.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город; 2007.
- Жукова О.В., Руина О.В., Кузоватова Е.А. и др. Эффективность и стоимость антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в типичной стационарной практике. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2016; 3 (25): 89–95.
- Жукова О.В., Руина О.В., Хазов М.В., Романов С.В. Антимикробная терапия внебольничной пневмонии в реальной клинической практике стационара (клинические и экономические аспекты). *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2018; 11 (1): 37–44.
- Жукова О.В., Руина О.В., Кононова С.В. Фармако-эпидемиологический DDD-, DU90%-анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях стационаров федерального и муниципального подчинения. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 430–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-430-435.
- Игнатъева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2014; 7 (3): 3–11.
- Олейников В.Э., Елисеева И.В., Томашевская Ю.А. и др. Эффективность антигипертензивной терапии у пожилых пациентов и анализ приверженности лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (4): 391–396.
- Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2010; (1): 52–58.
- Atella V., Bhattacharya J., Carbonari L. Pharmaceutical price controls and minimum efficacy regulation: evidence from the United States and Italy. *Health Serv. Res.* 2012; 47 (1, Pt 1): 293–308. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2011.01333.x.
- Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Классификация дефектов фармакотерапии как основа оценки качества лекарственной терапии при оказании медицинской помощи. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013; 12 (3): 82–91.

Поступила 24.06.19

References

- Sorensen J.M. Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *J. Altern. Complement. Med.* 2002; 8 (3): 293–308. DOI: 10.1089/10755530260127989.
- Koecheler J.A., Abramowitz P.W., Swim S.E. et al. Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1989; 46: 729–732.
- Pestrikova N.V., Karpova E.M., Mazina N.K. [Modern aspects of creating dosage forms as a prerequisite for the development of new pharmacotherapeutic technologies (literature review)]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik.* 2009; (2–4): 26–30 (in Russian).
- Quinn D.I., Day R.O. Drug interactions of clinical importance. An updated guide. *Drug Safety.* 1995; 12 (6): 393–452. DOI: 10.2165/00002018-199512060-00005.
- Sansom L.N., Evans A.M. What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions? *Drug Saf.* 1995; 12 (4): 227–233. DOI: 10.2165/00002018-199512040-00001.
- Roughhead E.E., Kalisch L.M., Barratt J.D., Gilbert A.L. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70 (2): 252–257. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03694.x.
- Becker M.L., Caspers P.W., Kallewaard M. et al. Determinants of potential drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm. World Sci.* 2007; 29 (2): 51–57. DOI: 10.1007/s11096-006-9061-3.
- Dechanont S., Maphanta S., Butthum B., Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug inter-

- actions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaco-epidemiol. Drug Saf.* 2014; 23 (5): 489–497. DOI: 10.1002/pds.3592.
9. Fuhr U. Improvement in the handling of drug-drug interactions. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64 (2): 167–171. DOI: 10.1007/s00228-007-0436-8.
 10. Patel P., Zed P.J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.* 2002; 22 (7): 915–923. DOI: 10.1592/phco.22.11.915.33630.
 11. Day R.O., Snowden L., McLachlan A.J. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Intern. Med. J.* 2017; 47 (5): 501–512. DOI: 10.1111/imj.13404.
 12. Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.I. [Community-acquired respiratory tract infections: a guide for physicians]. Moscow: Prem'er MT, Nash Gorod; 2007 (in Russian).
 13. Zhukova O.V., Ruina O.V., Kuzovatova E.A. et al. [The cost and effectiveness of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in a typical hospital practice]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2016; 3 (25): 89–95 (in Russian).
 14. Zhukova O.V., Ruina O.V., Khazov M.V., Romanov S.V. [Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia in a hospital setting (clinical and economic aspects)]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2018; 11 (1): 37–44 (in Russian).
 15. Zhukova O.V., Ruina O.V., Kononova S.V. [Pharmaco-economic analysis of hospital antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia using DDD and DU90% methods]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 430–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-430-435 (in Russian).
 16. Ignat'eva V.I., Avksent'eva M.V. [The analysis of methodologic characteristics of researches on social and economic burden of diseases in Russia in the frames of development of standard cost of illness methodology for the health technology assessment]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2014; 7 (3): 3–11 (in Russian).
 17. Oleynikov V.E., Eliseeva I.V., Tomashevskaya Yu.A. et al. [The efficacy of antihypertensive therapy in elderly patients and treatment compliance analysis]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2014; 10 (4): 391–396 (in Russian).
 18. Avksent'eva M.V., Omel'yanovskiy V.V. [Health technology assessment: international experience]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2010; (1): 52–58 (in Russian).
 19. Atella V., Bhattacharya J., Carbonari L. Pharmaceutical price controls and minimum efficacy regulation: evidence from the United States and Italy. *Health Serv. Res.* 2012; 47 (1, Pt 1): 293–308. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2011.01333.x.
 20. Khafiz'yanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. [Classification of defects pharmacotherapy as the basis of quality assessment of drug therapy in healthcare]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2013; 12 (3): 82–91 (in Russian).

Received: June 24, 2019

Информация об авторах / Authors information

Жукова Ольга Вячеславовна — к. ф. н., доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 465-09-27; e-mail: ov-zhukova@mail.ru

Ol'ga V. Zhukova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (831) 465-09-27; e-mail: ov-zhukova@mail.ru

Хорошавина Елена Сергеевна — студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 465-09-27; e-mail: elenakhoroshavina@mail.ru

Elena S. Khoroshavina — student, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (831) 465-09-27; e-mail: elenakhoroshavina@mail.ru

Руина Ольга Владимировна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клинический фармаколог Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (902) 784-08-63; e-mail: ruina@pomc.ru

Ol'ga V. Ruina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation, clinical pharmacologist, Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency; tel.: (902) 784-08-63; e-mail: ruina@pomc.ru

Хазов Михаил Владимирович — к. м. н., заместитель директора по медицинской части Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (831) 421-69-69; e-mail: glvrach@pomc.ru

Mikhail V. Khazov, Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Affairs, Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency; tel.: (831) 421-69-69; e-mail: glvrach@pomc.ru