

Я.О. Ракова

**АНАЛИЗ СПЕЦИФИКИ ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ АНТИИНФЕКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ И ПОИСК ПУТЕЙ
ИХ РЕШЕНИЯ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Е.Н. Скепьян

Кафедра клинической фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Y.O. Rakova

**ANALYZING THE SPECIFICS OF INDIVIDUAL DRUG INTERACTIONS
OF ANTI-INFECTIVE MEDICINES FOR SYSTEMIC USE
AND FINDING WAYS TO RESOLVE THEM**

Tutor: PhD, associate professor E.N. Skepyan

Department of Clinical Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Проанализированы отдельные позиции из перечня антиинфекционных лекарственных средств Республиканского формуляра, выявлены лекарственные взаимодействия антиинфекционных лекарственных средств и предложены способы их предупреждения.

Ключевые слова: лекарственное средство, лекарственное взаимодействие.

Resume. Some items from the list of anti-infective medicines of the Republican Formulary were analyzed, drug interactions of anti-infective medicines were revealed and ways to prevent them were suggested.

Keywords: medicinal product, drug-drug interaction.

Актуальность. В структуре нежелательных реакций, обусловленных применением лекарственных средств, большое значение имеют эффекты, являющиеся последствием лекарственных взаимодействий между препаратами, назначаемыми одновременно. Вероятность развития лекарственных взаимодействий существенно возрастает в условиях коморбидности, полипрагмазии.

В связи с этим, поиск, обоснование и разработка альтернативных путей фармакотерапии, которые позволят избежать лекарственные взаимодействия при лечении сопутствующих патологий, крайне важны на современном этапе. Наиболее рациональным является анализ отдельных позиций, представленных в Республиканском формуляре, так как в нем изложен перечень наиболее экономически выгодных и часто применяемых на территории Республики Беларусь лекарственных средств [1].

Цель: проанализировать лекарственные взаимодействия отдельных антиинфекционных лекарственных средств, представленных в Республиканском формуляре лекарственных средств, и предложить способы их предотвращения.

Задачи:

1. Проанализировать отдельные антиинфекционные средства для системного применения из перечня, представленного в Республиканском формуляре лекарственных средств;

2. Выявить лекарственные взаимодействия отдельных антиинфекционных

лекарственных средств и предложить способы их предупреждения.

Материалы и методы. В качестве источника для формирования перечня анализируемых лекарственных средств выступил Республиканский формуляр. Для изучения лекарственных взаимодействий были использованы актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов, зарегистрированных в Республике Беларусь, размещенные на электронном ресурсе УП «Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении» [2]. С помощью метода критического анализа были предложены пути предотвращения лекарственных взаимодействий изучаемых лекарственных средств.

Результаты и их обсуждение. В пределах перечня антиинфекционных средств для системного применения Республиканского формуляра лекарственных средств для последующего анализа были выбраны следующие позиции: аминогликозидные антибиотики (Тобрамицин), противогрибковые средства для системного применения (Амфотерицин В), средства, активные в отношении микобактерий: средства для лечения туберкулеза (Бедаквилин), средства для лечения лепры (Дапсон, Клофазимин), противовирусные средства для системного применения (Рибавирин), иммунные сыворотки и иммуноглобулины (Иммуноглобулин человека нормальный).

Тобрамицин в виде ингаляций взаимодействует с препаратами, обладающими нефротоксичностью и ототоксичностью. Несмотря на то, что при ингаляционном применении тобрамицин в основном концентрируется в дыхательных путях, незначительная его часть может проникать в системный кровоток, при этом связывание тобрамицина белками плазмы крови незначительно, препарат не метаболизируется и в неизменном виде выводится почками. Поскольку тобрамицин обладает собственной нефро- и ототоксичностью, то при одновременном применении с препаратами со схожими побочными эффектами существует риск усиления неблагоприятного воздействия. Вследствие чего имеет смысл разработка лекарственной формы, которая обеспечит путь введения, позволяющий избежать негативного воздействия препарата на почки.

Диуретики могут усиливать токсичность тобрамицина путем изменения концентрации антибиотика в плазме крови и тканях. В связи с тем, что диуретики будут способствовать выведению жидкости из организма, концентрация препарата будет увеличиваться, что может привести к токсическим эффектам. Для предотвращения этого влияния следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы вводимого тобрамицина.

При парентеральном введении тобрамицина увеличат его токсичность: амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, полимиксины (возможно усиление нефротоксического эффекта); соединения платины (возможно усиление нефротоксического и ототоксического действия). Для предотвращения данного эффекта предлагается корректировка дозы тобрамицина. Соединения платины сами по себе обладают ототоксичностью, поэтому избежать нежелательной реакции не представляется возможным.

На фоне гипокалиемии, вызываемой Амфотерицином В, возможно усиление действия блокаторов нервно-мышечной передачи, увеличение токсичности сердечных гликозидов; а также увеличение гипокалиемии при одновременном применении с глюкокортикостероидами. Для предупреждения данных побочных эффектов необходимо рассмотреть вопрос коррекции гипокалиемии препаратами,

повышающими уровень калия, или осуществить замену препарата на другой класс лекарственных средств, не обладающих влиянием на обмен калия в организме.

При одновременном применении Амфотерицина В с флуцитозином наблюдается синергизм действия. Однако клиренс флуцитозина уменьшается и усиливаются его токсические эффекты. Для коррекции необходимо снижение дозы флуцитозина. Возможно рассмотрение вопроса о мониторинге концентрации флуцитозина в крови.

Поскольку СYP3A4 является основным изоферментом семейства цитохрома P450, принимающим участие в метаболизме бедаквилина, то его содержание в плазме крови может уменьшаться при совместном применении с индукторами СYP3A4 и увеличиваться при совместном назначении с ингибиторами СYP3A4. В данном случае необходима корректировка дозы бедаквилина в зависимости от применяемых препаратов.

Наблюдается аддитивный или синергический эффект в отношении удлинения интервала QT при совместном применении бедаквилина с препаратами, которые удлиняют интервал QT. В связи с данным эффектом возможно снижение дозы препарата, удлиняющего интервал QT, вследствие вероятности развития аритмии.

Дапсон усиливает действие изониазида, протионамида и рифампицина, что позволяет снизить дозы данных препаратов, особенно протионамида.

Наблюдается увеличение концентрации дапсона в крови при одновременном применении с пробенецидом вследствие замедления экскреции дапсона. Возможно уменьшение дозы дапсона.

Умеренное употребление алкоголя не оказывает влияние на всасывание дапсона, благодаря чему возможно совместное применение данного препарата со спиртовыми настойками лекарственного растительного сырья и иными препаратами, в состав которых входит этанол.

Клофазимин: одновременное применение с клофазимином может повысить концентрацию препаратов, являющихся субстратами СYP3A4/5, что может повысить риск их токсичности. Следует уменьшать дозу таких препаратов.

Сообщалось об удлинении интервала QT и желудочковой тахикардии типа "пируэт" у пациентов, получавших клофазимин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. При ее возникновении единственным решением является отмена антиаритмических лекарственных средств.

Поскольку большое количество рибавирина трифосфата накапливается в эритроцитах, достигая плато к 4 дню, и сохраняясь в течение нескольких недель после введения, возрастает возможность лекарственных взаимодействий с рибавирином в течение двух месяцев (5 периодов T_{1/2} рибавирина) после прекращения его применения. Если при совместном применении с интерфероном альфа-2b или пэгинтерфероном альфа-2b наблюдается синергизм действия, то назначение рибавирина во время лечения зидовудином и/или ставудином сопровождается снижением их фосфорилирования, что может привести к ВИЧ-виремии и потребовать изменения схемы лечения. В связи с данными эффектами следует корректировать дозу и сроки назначения совместно применяемых препаратов.

Иммуноглобулин человека нормальный: введение иммуноглобулинов может ослаблять (на протяжении 1,5-3 месяцев) действие живых вакцин против таких ви-

русных заболеваний, как корь, краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа. После введения больших доз иммуноглобулина его влияние может длиться в отдельных случаях до одного года. Прививки указанными вакцинами следует проводить не ранее, чем через 3 месяца после прекращения применения иммуноглобулина.

Выводы: проведенный анализ способствовал подведению следующих итогов, касающихся способов и методов корректировки лекарственных взаимодействий, которые позволят избежать отмены препарата, ввиду его несовместимости с другой группой лекарственных средств:

1. Для коррекции лекарственных взаимодействий Тобрамицина и Амфотерицина В с препаратами сопутствующей терапии часто имеет смысл изменение дозы выше упомянутых лекарственных средств или их замена на другую группу препаратов;

2. Бедаквилин имеет аддитивный или синергический эффект в отношении удлинения интервала QT при совместном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, что влечет за собой необходимость корректировки дозы;

3. Дапсон усиливает действие изониазида, протионамида и рифампицина, что позволяет снизить дозы, особенно протионамида;

4. Умеренное употребление алкоголя не оказывает влияние на всасывание дапсона, вследствие чего возможно его одновременное применение со спиртосодержащими лекарственными препаратами;

5. При применении рибавирина следует обращать внимание на его длительный период полувыведения и возможные лекарственные взаимодействия с сопутствующими препаратами;

6. Наблюдается удлинение интервала QT и появление желудочковой тахикардии типа "пируэт" у пациентов, получающих клофазимин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. При возникновении тахикардии типа "пируэт" следует прекратить применение антиаритмических лекарственных средств.

Литература

1. Национальный Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс] /Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2005. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339566> – Дата доступа: 28.02.2024.

2. УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс]/ Министерство здравоохранение Республики Беларусь Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»- Режим доступа: <https://www.rceth.by/>. - Дата доступа: 28.02.2024.