

Полифармация как риск межлекарственного взаимодействия и возможная причина осложнений фармакотерапии в многопрофильном педиатрическом стационаре

С. С. Постников^{1,2}, М. Н. Костылева^{1,2}, А. Б. Строк^{1,3}, А. Н. Грацианская²,
Н. В. Теплова², А. Е. Ермилин^{1,2}

¹ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Взаимодействие лекарств – важнейшая проблема клинической фармакологии и повседневной клинической практики, поскольку врачи часто сталкиваются с необходимостью назначения комбинации двух и более лекарственных средств (полифармация), особенно при лечении пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями. В некоторых комбинациях лекарственные средства (ЛС), будучи химически активными веществами, могут вступать в межлекарственные взаимодействия (МЛВ) нередко с клинически значимыми неблагоприятными последствиями и (или) снижением эффективности терапии, удорожанием лечения. Под потенциальным взаимодействием лекарств понимается возможность изменения фармакологического эффекта одного или нескольких лекарств при их одновременном или последовательном назначении. В зависимости от конечного результата взаимодействия может быть синергидным (с усилением эффекта) или антагонистическим (ослабление или блокада эффекта).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полифармация, взаимодействие лекарств, синергизм, антагонизм, педиатрия, полифармакотерапия, фармакология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polypharmacy as risk factor of interdrug interactions and possible cause of pharmacotherapy complications in multidisciplinary pediatric hospital

S. S. Postnikov^{1,2}, M. N. Kostyleva^{1,2}, A. B. Strok^{1,3}, A. N. Gratzianskaya², N. V. Teplova², A. E. Ermilin^{1,2}

¹Russian Children's Clinical Hospital of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Drug interactions are a critical problem in clinical pharmacology and daily clinical practice. Physicians often face the need to prescribe a combination of two or more drugs (polypharmacy), especially when treating patients with several comorbidities. In some combinations, drugs, being chemically active substances, can enter into multi-drug interactions often with clinically significant adverse effects and/or reduction of therapy effectiveness, increasing the cost of treatment. Potential multi-drug interaction refers to the possibility of changing the pharmacological effect of one or more drugs when they are prescribed simultaneously or sequentially. Depending on the final result, the interaction may be synergistic (with increasing effect) or antagonistic (weakening or blockage of the effect).

KEYWORDS: polypharmacy, drug interaction, synergism, antagonism, pediatrics, polypharmacotherapy, pharmacology.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В повседневной клинической практике (взрослой и детской) врачи часто сталкиваются с необходимостью назначения комбинаций лекарственных средств (ЛС), особенно при лечении пациентов с несколькими заболеваниями или при одном заболевании, но с полисистемными проявлениями, например муковисцидоз, при котором в соответствии с клиническими рекомендациями только обязательных препаратов – семь [1]. В некоторых комбинациях лекарственные средства, будучи химически

активными веществами, могут вступать в межлекарственные взаимодействия (МЛВ), нередко с клинически значимыми неблагоприятными реакциями и (или) со снижением эффективности лечения.

О важности проблемы МЛВ говорят следующие данные: каждый год из-за осложнений лекарственной терапии в США погибают от 100 до 200 тысяч пациентов, при этом в трети случаев причиной смерти оказывается взаимодействие ЛС при использовании потенциально опасных их комбинаций [2].

У детей МЛВ могут составлять 20,9%, при этом нежелательные побочные реакции (НПР) возникают в 26,4% случаев, а смертность достигает 16,4% [3].

При всем многообразии названий одновременно назначаемого большого количества ЛС (полифармация, полипрагмазия, политерапия, комбинированная фармакотерапия, сопутствующее лечение) именно полифармацию (греч. *poly* – много и *pharmasu* – лекарство) предлагается считать ключевым словом. Определены и пороговые значения количества ЛС и длительность их применения при полифармации: два и более ЛС для детей и пять и более – для взрослых разных терапевтических классов по одному показанию в течение по крайней мере одного дня [3].

В этой связи некоторые авторы предлагают подразделять полифармацию на малую (одновременное назначение 2–4 ЛС), большую (5–9 ЛС) и чрезмерную (10 и более ЛС) [4].

Причиной одновременного назначения многих ЛС может быть не только полиморбидность как таковая, но и клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ, а также протоколы и стандарты лечения, содержащие в некоторых случаях (например, для лечения хронической сердечной недостаточности) рекомендации по применению комплексной терапии более чем пятью препаратами только по одному показанию. Также высок уровень полифармации при онкологических, неврологических заболеваниях и врожденных аномалиях [5].

Однако стартовое количество ЛС часто увеличивается по мере увеличения сроков госпитализации, повышая риск МЛВ и стоимость лечения. Так, при применении пяти ЛС вероятность взаимодействия приближается к 40% и превышает 80% при применении семи и более препаратов. При этом каждый новый добавленный препарат увеличивает потенциал МЛВ в 0,4 раза [6, 7].

Под потенциальным взаимодействием понимается способность одного ЛС влиять на фармакологическую активность другого с изменением терапевтического эффекта (повышение или понижение) или возникновение нежелательной побочной реакции [8–10].

То или иное потенциальное взаимодействие ЛС может выявиться у одного больного с разной степенью выраженности и не проявиться у другого, оставаясь теоретическим или неустановленным [11].

Реализация МЛВ зависит от многих обстоятельств: количества назначаемых в ходе лечения ЛС, длительности приема комбинаций ЛС, генетических особенностей пациента (быстрые или медленные метаболизаторы) и даже от состояния ЦНС. Показано, например, что деменция ослабляет возможность реализации МЛВ [7, 12].

Таблица 1
Клиническая значимость МЛВ*

Класс	Описание
A	Взаимодействие незначительное и не имеет клинической значимости
B	Клинический результат взаимодействия неясен и (или) может варьироваться
C	Клинически значимое взаимодействие, с которым можно справиться, например, коррекцией дозы
D	Клинически значимое взаимодействие, избегать комбинации

Примечание: * – F. Sjoqvist. A new classification system for drug interactions. Eur J Clin Pharmacol, 52 (suppl.): 327a. 1997.

Основными вариантами терапевтического взаимодействия ЛС являются: синергизм – однонаправленное действие ЛС, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности, и антагонизм – взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или полной блокаде части или всех фармакологических эффектов одного препарата другим [10].

По механизму взаимодействия ЛС выделяют фармацевтическое, фармакокинетическое (ФК) и фармакодинамическое (ФД) взаимодействия.

Фармацевтическое взаимодействие происходит вне организма (в шприце, системе для инфузии). Например, ацетилцистеин несовместим с антибиотиками.

Фармакокинетическое взаимодействие может осуществляться на этапах всасывания, распределения, связи с белком, биотрансформации, элиминации. Вследствие ограниченности путей выведения взаимодействие ЛС часто имеет место именно на этом этапе.

Фармакодинамическое взаимодействие происходит на уровне мишеней (рецепторы, ферменты). Например, усиление антибактериального эффекта (однонаправленное действие) при назначении антибиотиков (АБ) разных групп, но конкурентное взаимодействие при использовании двух бета-лактамов.

По тяжести и клинической значимости МЛВ можно разделить на четыре уровня [13].

1. Major – клинически высокосignимые, потенциально опасные МЛВ – риск совместного применения этих ЛС превышает пользу для пациента и может оказаться жизнеугрожающим, поэтому следует избегать назначения подобных комбинаций и искать альтернативу.
2. Moderate – клинически умеренно значимые МЛВ. Применение данной комбинации возможно при особых обстоятельствах с внимательным клиническим, лабораторным и инструментальным контролем эффективности и безопасности.
3. Minor – минимальный риск нежелательных реакций или неэффективности лечения или клинически малозначимые проявления МЛВ.
4. Unknown – информация о взаимодействии отсутствует.

Кроме того, предлагается выделять противопоказанные (contraindicated) для применения комбинации ЛС [14, 15]. Это, например, ингибиторы АПФ в сочетании с петлевыми диуретиками (тиазидами) и НПВС (особенно индометацином) с результирующим выраженным ослаблением, гипотензивным эффектом и угрозой гипертонического криза («опасная тройка») вследствие блокады индометацином гемодинамических механизмов клубочков.

Учитывая актуальность проблемы, мы провели собственное исследование, целью которого было проведение анализа структуры и распространенности потенциально значимых взаимодействий лекарств у пациентов с полифармацией в условиях многопрофильного педиатрического стационара.

Полифармацией считали регулярный прием пяти и более ЛС [16].

Задачи исследования

1. Выявить потенциально значимые МЛВ при полифармации в различных отделениях больницы.

2. Провести анализ выявленных МЛВ по возможному механизму их развития.
3. Выявить условия реализации потенциальных МЛВ.

Материалы и методы

Предметом исследования служила специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК), включавшая профиль отделения, демографические данные, основной и сопутствующий диагноз, перечень препаратов и показания к их назначению. Карта заполнялась лечащим врачом и анализировалась врачом – клиническим фармакологом с помощью чекеров лекарственных взаимодействий на сайтах medscape.com и drugs.com.

Исследование проводилось в 2016–2020 годах.

Таким образом, ретроспективный наблюдательный дизайн исследования мог также приравняться к изучению спонтанных сообщений, письменных сообщений со случайной выборкой.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft, США) и Statistica 13.3. При проведении корреляционного анализа рассчитывали ранговую корреляцию Спирмена (r_s), при этом оценивалась сила связи между признаками, считая значения коэффициента меньше 0,3 признаками слабой связи, значения в диапазоне 0,3–0,7 – сигналом средней силы и значения 0,7 и более – признаком высокой силы.

Ограничениями исследования были: 1) неполный охват пациентов – малое количество карт по отдельным подразделениям; 2) в отдельных случаях продолжительность наблюдения ограничивалась 14 днями; 3) не оценивались непрямые неблагоприятные последствия полифармации – расходы, связанные с излишней лекарственной нагрузкой, а также дополнительные траты в случае возникновения нежелательных реакций.

Результаты и обсуждение

Было проанализировано 269 ИРК из 19 отделений: больше всего из отделений гастроэнтерологии (109 карт; 40,50%), нефрологии (42 карты; 15,60%) и медицинской генетики (35 карт; 13,00%) и меньше всего – из отделения нейрохирургии (1 карта; 0,37%). Большая полифармация (5–9 ЛС) и чрезмерная (10 и более одновременно назначаемых ЛС) отмечались соответственно в 112 (41,60%) и 157 (58,30%) картах.

В представленных ИРК дети по возрасту распределялись следующим образом (табл. 2).

Как видно из таблицы, большую часть пациентов составили дети школьного возраста – 169 (62,8%), а среди них – подростки – 100 (37,2%), что соответствует представлениям о том, что с повышением возраста увеличивается количество назначаемых ЛС и соответственно риск МЛВ [15, 17].

При анализе 269 карт в 106 (39,4%) из них были выявлены потенциально значимые МЛВ, однако только в трети (32,1%) случаев они смогли реализоваться (табл. 3).

I. При проведении иммуносупрессии таргетными препаратами (инфликсимаб, адалимумаб) в сочетании с азатиоприном или ингибиторами кальциневрина (такролимус, циклоспорин) в комбинации с микофеноловой кислотой развитие инфекционных осложнений – ожидаемый эффект. Однако при использовании протокола или клинических рекомендаций для лечения пациента опыт врача проявится в умении справиться

Таблица 2
Распределение по возрасту детей с полифармацией

Периоды детства	Количество детей (n = 269), абс. количество (%)
Грудной возраст (4 недели – 12 месяцев)	25 (9,3%)
Преддошкольный (1–3 года)	40 (14,9%)
Дошкольный (3–6 лет)	35 (13,0%)
Младший школьный (7–11 лет)	69 (25,6%)
Старший школьный (12–17 лет)	100 (37,2%)

Таблица 3
Результаты состоявшихся МЛВ (n = 33)

I	II	III	IV
Иммуносупрессия с исходом в инфекцию (n = 14): вирусную (12) грибковую (1) бактериальную (1)	Гиперкалиемия (n = 10)	Изменение концентрации ЛП (n = 4)	Органотоксичность (n = 5): почки (3) сердце (1) гипертония (1)

с инфекцией, для чего потребуются дополнительные назначения, так называемый фармакологический каскад, что увеличивает лекарственную нагрузку на организм пациента.

II. Гиперкалиемия (значения уровня калия в крови выше 5,3 ммоль/л) зафиксирована при применении следующих комбинаций: эналаприл + лозартан; эналаприл + спиронолактон; ко-тримоксазол + спиронолактон.

1. При двойной блокаде РААС-системы развитие гиперкалиемии, как и других ПЭ, прежде всего гипотензии, – ожидаемое явление. Поэтому терапевтическая целесообразность [11] этой комбинации ограничивается ее применением при диабетической почке, протекающей с гипертензией и микроальбуминурией [18–20], а некоторые авторы и вовсе против ее применения [21].
2. Комбинировать иАПФ, обладающий собственным гиперкалиемическим эффектом с калийсберегающим диуретиком – крайне ответственное решение врача, владеющего информацией об аддитивных побочных эффектах этих групп препаратов.
3. Реализация собственного незначительного гиперкалиемического потенциала ко-тримоксазола возможна только при совместном применении с другими ЛС, у которых гиперкалиемия является хорошо известным ПЭ, в нашем случае была зафиксирована на фоне применения спиронолактона [22].

III. Изменение концентрации препаратов зафиксировано при использовании следующих комбинаций.

1. Такролимус + флуконазол; циклоспорин + вориконазол. В этих комбинациях наблюдалось ожидаемое повышение концентрации иммуносупрессоров с возможным усилением не только основного, но и побочного эффекта и, следовательно, необходимостью коррекции дозы на фоне торможения их биотрансформации ингибиторами оксидазной системы печени – флуконазолом и вориконазолом. При этом у вориконазола ингибиторные возможности выше, чем у флуконазола.
2. Вальпроевая кислота + меропенем.
Объяснение этому факту следующее: вальпроевая кислота в процессе I фазы биотрансформации в печени

Таблица 4
Сравнительная характеристика пациентов
с реализованными и нереализованными МЛВ

Показатели	Нереализованные МЛВ	Реализованные МЛВ	p
Количество ИРК	73	33	–
Количество мальчиков (n = 53)	39	14	–
Средний возраст мальчиков	8,7 ± 5,6	8,9 ± 6,1	–
Количество девочек (n = 53)	34	19	–
Средний возраст девочек	11,2 ± 5,2	9,9 ± 5,6	–
Среднее количество АС на одного ребенка	12 ± 5,0	14 ± 5,0	p = 0,05
Среднее количество диагнозов (основной + сопутствующий) на одного ребенка	4,9 ± 2,4	6,2 ± 3,3	p < 0,05
Среднее количество койко-дней	22 ± 14	28 ± 18	p < 0,05

Таблица 5
Сравнительная характеристика пациентов с состоявшимися
и несостоявшимися МЛВ при использовании препаратов
с иммуносупрессивным действием (n = 46)

Показатели	Нереализованные МЛВ	Реализованные МЛВ
Количество ИРК с иммуносупрессорами	32	14 (30,4%)
Количество мальчиков (n = 22)	13	9
Количество девочек (n = 24)	19	5
Средний возраст мальчиков	5,8 ± 3,9	8,6 ± 6,2
Средний возраст девочек	12,5 ± 4,6	11,4 ± 6,4
Количество диагнозов (основной + сопутствующий)	4,2 ± 1,7	5,9 ± 3,5
Общее количество АС	9,5 ± 3,2	12,2 ± 4,2
Всего койко-дней	14,0 ± 8,4	21 ± 18

образует глюкорониды, которые затем с помощью ацилпептидгидролазы деконъюгируются, восстанавливая вальпроовую кислоту. Эта конвертация обеспечивает больший период полужизни вальпроату и длительность его действия. Карбапенем в данном случае выступает, по-видимому, в качестве ингибитора ацилпептидгидролазы, что приводит к ускорению элиминации вальпроовой кислоты, укорочению T_{1/2} с 15 до 4 часов, снижению плазменной концентрации вальпроовой кислоты на 67–82%. Это снижение отмечается в течение 24 часов от начала применения карбапенемов и может быть клинически значимым – с рецидивом судорог и даже развитием статуса. После отмены карбапенемов их влияние сохраняется в течение 7–14 дней. Столь продолжительное влияние объясняется, скорее всего, неконкурентной (необратимой) блокадой ацилпептидгидролазы.

IV. Органотоксичность.

1. Комбинация «ванкомицин + такролимус», вызвавшая нефротоксичность, является терапевтически нецелесообразной и требует замены ванкомицина, как и в другом сочетании «ванкомицин + внутривенный иммуноглобулин», где ванкомицин усилил слабую нефротоксичность внутривенного иммуноглобулина.
2. Комбинация «гентамицин + фуросемид» является

терапевтически неоправданной и даже ошибочной и требует замены антибактериального препарата, поскольку известно, что петлевые диуретики, конкурируя за активную секрецию в канальцах нефрона, блокируют секрецию аминогликозидов, повышая их концентрацию в почках и сыворотке крови, усиливая тем самым их ото- и нефротоксичность [12].

3. Аритмогенный эффект комбинации «тиоридазин + азитромицин» в известной мере ожидаем, если знать, что способность удлинять интервал QT присуща не только тиоридазину, но и всему классу макролидов [23].
4. Повышение артериального давления (АД), вызванное комбинацией «линезолид + адеметионин» было, скорее всего, неожиданным эффектом для врачей, поскольку оба препарата воспринимаются теперь только либо как антибиотик (линезолид) или как гепатопротектор (адеметионин). А ведь оба ЛС пришли в терапевтическую клинику из психоневрологии, где их применение было обусловлено способностью этих препаратов повышать уровень серотонина.

Следующей задачей было выявить условия, при которых происходит реализация найденных нами потенциально значимых МЛВ (n = 106). Для ее решения были взяты две группы больных и выделены следующие показатели (табл. 4).

Как видно из таблицы, достоверной получилась разница по таким показателям, как количество диагнозов и койко-дней, которые, вероятно, и можно считать условиями, способствующими реализации МЛВ в педиатрической практике. Например, найденная разница между двумя группами по длительности пребывания в стационаре находит объяснение в том, что для части больных требуется большее время для осуществления взаимодействия ЛС – химически активных веществ (скорость химической реакции). Связано это в том числе с особенностями влияния на ферментативный статус печени индукторов и ингибиторов [11]. Индукция ферментов развивается в течение длительного времени, и обычно для этого требуется 7–10 и более дней приема препарата-индуктора (время-зависимый эффект).

Наоборот, ингибирование ферментов зависит от концентрации препаратов – ингибиторов, а не от длительности приема. Даже однократный прием ингибиторов в высокой дозе может привести к торможению активности ферментов печени (концентрация-зависимый эффект).

Кроме того, действие ингибиторов может быть генетически обусловлено: например, торможение изониазидом биотрансформации фенитоина имеет место только у медленных ацетиляторов изониазида.

Как показали наши исследования, одна и та же комбинация ЛС может клинически проявиться у одних пациентов и остаться незначимой у других. Это было продемонстрировано, в частности, на примере препаратов с иммуносупрессивным действием (табл. 5).

Как видно из таблицы, реализованными оказались менее трети МЛВ. При использовании коэффициента Спирмена выяснилось, что показатель «количество ЛС» имеет корреляцию средней силы с показателями «число диагнозов» и «койко-дней», подтвердив тем самым результаты общей группы (табл. 4).

Однако в данном случае важнее оказались другие показатели. Например, как следует из *таблицы 5*, реализация МЛВ с нежелательными последствиями (*табл. 3*) у девочек происходит реже, практически в соотношении 1 к 4 (5:19), а в группе реализованных МЛВ девочек оказалось почти в 2 раза меньше, чем мальчиков, соответственно 5 и 9.

На наш взгляд, эти гендерные различия при реализации МЛВ неслучайны. Обращает на себя внимание сравнительный возраст (в случайной выборке) мальчиков (препубертат) и девочек, вступивших в пубертат. Дело в том, что онтогенез (вызревание) ферментной системы печени происходит с разной скоростью у мальчиков и у девочек (половой дисморфизм). Девочки (в отличие от мальчиков) уже к началу своего пубертата (9–10 лет) обладают многими чертами фармакокинетики взрослых (например, скоростью метаболизма), как это было показано на примере карбамазепина [24]. Это обстоятельство позволяет девочкам лучше справляться с отрицательными последствиями МЛВ.

Таким образом, сама возможность МЛВ зависит от природы лекарств, а осуществление этой возможности опосредуется целым рядом обстоятельств и зависит от характеристик пациента (пол, возраст), количества получаемых ЛС, длительности пребывания в стационаре.

Резюмируя вышесказанное, из 106 выявленных потенциальных значимых межлекарственных взаимодействий у педиатрических пациентов только треть оказались состоявшимися. Выявлены некоторые условия реализации МЛВ: препубертатный возраст мальчиков, количество получаемых лекарств, длительность пребывания в стационаре.

Заключение

Взаимодействие ЛС является одной из актуальных проблем фармакотерапии. Связано это в первую очередь с тем, что в настоящее время создано большое количество ЛС одинаковой направленности действия, что стимулирует их совместное применение для усиления действия и делает неизбежной полифармацию.

Вместе с тем результаты и механизмы взаимодействия ЛС, особенно у детей, изучены недостаточно. К тому же не всегда (как показало наше исследование) совместному назначению ЛС предшествуют размышления врача над последствиями МЛВ.

Кроме необходимой консультации клинического фармаколога, существуют системы поддержки принятия решений врачами при использовании полифармации [25–28]. Суть этих систем – в регулярной переоценке и пересмотре медикаментозной терапии (inappropriate prescribing) с целью снижения лекарственной нагрузки (deprescribing) [29–32].

Существуют также специальные обучающие программы, позволяющие снизить частоту полифармации, внедрение которых в практику стационара уже показало свою эффективность [33].

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. (Электронный ресурс) https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 (дата обращения 06 ноября 2022 г.). Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cystic fibrosis (cystic fibrosis). 2021. (Electronic resource) https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 [circulation date 06.11.2022].

2. Лепакхин В.К., Казаков А.С., Астахова А.В., Фармакоэпидемиологическое исследование нежелательных реакций, связанных с взаимодействием лекарств. Клиническая фармакология и терапия. 2013, 22 (4), стр. 92–96. Lepakhin V.K., Kazakov A.S., Astakhova A.V., Pharmacoepidemiological study of adverse reactions associated with drug interactions. Clinical Pharmacology and Therapy. 2013, 22 (4), p. 92–96.
3. Golchin N., Johnson H., Bakaki P.M., Dawson N., Knight E.M.P., Meropol S.B., Liu R., Feinstein J.A., Bolen S.D., Kleinman L.C., Horace A. Outcome measures in pediatric polypharmacy research: a scoping review. Drugs Ther Perspect. 2019 Sep; 35 (9): 447–458. DOI: 10.1007/s40267-019-00650-8. Epub 2019 Jul 12. PMID: 32256042; PMCID: PMC7123381.
4. Endsley S. Deprescribing Unnecessary Medications: A Four-Part Process. Fam Pract Manag. 2018 May/June; 25 (3): 28–32. PMID: 29989773.
5. Dai D., Feinstein J.A., Morrison W., Zuppa A.F., Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. Pediatr Crit Care Med. 2016 May; 17 (5): e218–28. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000684. PMID: 26959349; PMCID: PMC5243142.
6. Getachew H., Assen M., Dula F., Bhagavathula A. (2016). Potential drug-drug interactions in pediatric wards of Gondar University Hospital, Ethiopia: A cross sectional study. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 6 (6). DOI: 10.1016/j.apjtb.2016.04.002.
7. Daiana Carvalho Soccia, Wendel Mombaque dos Santos, prof. Marli Matiko Anraku de Campos. Potential drug-drug interactions in children with acute lymphoblastic leukaemia: A cohort study. The Australian Journal of Advanced Nursing. 2017, Vol. 35, issue 1, p. 16–22.
8. Janković S.M., Pejić A.V., Milosavljević M.N., Opančina V.D., Pešić N.V., Nedeljković T.T., Babić G.M. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. J Crit Care. 2018 Feb; 43: 1–6. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.08.021. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28822348.
9. Vázquez-Alvarez A.O., Brennan-Bourdon L.M., Rincón-Sánchez A.R., Islas-Carbajal M.C., Huerta-Olvera S.G. Improved drug safety through intensive pharmacovigilance in hospitalized pediatric patients. BMC Pharmacol Toxicol. 2017 Dec 8; 18 (1): 79. DOI: 10.1186/s40360-017-0186-x. PMID: 29216902; PMCID: PMC5721683.
10. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 656 с. Zborovskiy A.B., Tyurenkov I.N., Belousov Yu.B. Adverse side effects of drugs. Moscow: Medical Information Agency, 2008. 656 c.
11. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика, Москва: Ремедиум, 2006. Belousov Yu.B., Gurevich K.G. General and private clinical pharmacokinetics, Moscow: Remedium, 2006.
12. Маркова И.В., Гусель В.А. Справочник педиатра по клинической фармакологии – ЛПМИ. Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1989. Markova I.V., Gusel V.A. Handbook of pediatrician on clinical pharmacology – LPML. L.: Medicine. Leningrad branch, 1989.
13. https://www.drugs.com/drug_interactions.html [circulation date: 06.11.2022].
14. Murtagh G., Khan M.Y., Azhar S., Khan S.A., Khan T.M. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. Saudi Pharm J. 2016 Mar; 24 (2): 220–5. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.03.009. Epub 2015 Mar 20. PMID: 27013915; PMCID: PMC4792893.
15. Feinstein J., Dai D., Zhong W., Freedman J., Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. Pediatrics. 2015 Jan; 135 (1): e99–108. DOI: 10.1542/peds.2014-2015. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25511114.
16. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов» (зарегистрировано в Минюсте России 30.11.2021 № 66124). Order of the Ministry of Health of Russia from 24.11.2021 No. 1094n 'On approval of the order of prescription of medicines, forms of prescription forms for medicines, the order of registration of these forms, their accounting and storage, forms of prescription forms containing the appointment of narcotic drugs or psychotropic substances, the order of their production, distribution, registration, accounting and storage, as well as the Rules for registration of prescription forms, including in the form of electronic documents' (registered with the Ministry of Justice of Russia 30.11.2021 No. 66124)
17. Reeve E., Shalib S., Hendrix I., Roberts M.S., Wiese M.D. The benefits and harms of deprescribing. Med J Aust. 2014 Oct 6; 201 (7): 386–9. DOI: 10.5694/mja13.00200. PMID: 25296058.
18. Feng Y., Huang R., Kavanagh J., Li L., Zeng X., Li Y., Fu P. Efficacy and Safety of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetic Kidney Disease: A Meta-Analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2019 Jun; 19 (3): 259–286. DOI: 10.1007/s40256-018-00321-5. PMID: 30737754.
19. Sudano I., Noll G. Dual blockade versus single blockade of the renin-angiotensin system in the light of ONTARGET. J Hypertens Suppl. 2009 Jun; 27 (2): S11–4. DOI: 10.1097/01.hjh.0000354513.52203.a4. PMID: 19491615.
20. Pannu N., Nadim M.K. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med. 2008 Apr; 36 (4 Suppl): S216–23. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168e375. PMID: 18382197.
21. Makani H., Bangalore S., Desouza K.A., Shah A., Messeri F.H. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013 Jan 28; 346: f360. DOI: 10.1136/bmj.f360. PMID: 23358488; PMCID: PMC3556933.
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ко-тримоксазол https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8ba4e52-ed56-4e3e-9f39-c51e5100d4d0&t (дата обращения: 29.03.2022) Instructions for medical use of the drug co-trimoxazole https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8ba4e52-ed56-4e3e-9f39-c51e5100d4d0&t [circulation date 29.03.2022]
23. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н., Собакинская Т.В. Редкие нежелательные эффекты кларитромицина. Лечебное дело, № 2, 2008, p. 20–22. Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Kostyleva M.N., and Sobakinskaya T.V. Rare undesirable effects of clarithromycin. Medical Business. No. 2, 2008, p. 20–22.
24. Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Особенности популяционной фармакокинетики противосудорожных препаратов у детей. Детская больница 2002, № 1 (7), с. 30–35. 21. Bondareva I.B., Sokolov A.V., Tishchenko I.F. Features of the population pharmacokinetics of anticonvulsant drugs in children. Children's Hospital 2002, No. 1 (7), p. 30–35. 21.
25. Barnett N., Jubraj B.A. Themed journal issue on deprescribing. Eur J Hosp Pharm. 2017 Jan; 24 (1): 1–2. DOI: 10.1136/ejpharm-2016-001118. PMID: 31156887; PMCID: PMC6451589.
26. Hall A. Comparison of losartan and captopril in ELITE II. Lancet. 2000 Sep 2; 356 (9232): 851; author reply 852–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02667-2. PMID: 11022946.
27. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией. Клиническая фармакология и терапия. 2016, 25 (3), 79–81.

- Sychev D. A., Sosnovsky E. E., Odelenov V. A. Rationality index of drug administration as a method of combating polypharmacy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016; 25 (3): 79–81.
28. Grudnikoff E. Yu, Bellonci C. Deprescribing in Child and Adolescent Psychiatry – A Sorely Needed Intervention. *Am J Ther*. 2017 Jan/Feb; 24 (1): e1–e2. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000552. PMID: 28059976.
29. Bensouda-Grimaldi L., Sarraf N., Doisy F., Jonville-Béra A. P., Pivette J., Autret-Leca E. Prescription of drugs contraindicated in children: A national community survey. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Jan; 63 (1): 99–101. DOI: 10.1007/s00228-006-0227-7. Epub 2006 Dec 5. PMID: 17146659.
30. Carpenter M., Berry H., Pelletier A. L. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *Am Fam Physician*. 2019 May 1; 99 (9): 558–564. PMID: 31038898.
31. Berthe-Aucejo A., Nguyen N. P. K. K., Angoulvant F., Boulkedid R., Bellettre X., Weil T., Alberti C., Bourdon O., Prot-Labarthe S. Interrater reliability of a tool to assess omission of

- prescription and inappropriate prescriptions in paediatrics. *Int J Clin Pharm*. 2019 Jun; 41 (3): 734–740. DOI: 10.1007/s11096-019-00819-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30972535.
32. Barry E., Smith S. M. Potentially Inappropriate Prescribing in Children. *J Pediatrics & Pediatr Med*. 2018; 2 (5): 1–4.
33. Лазарева Н. Б., Ших Е. В., Реброва Е. В., Рязанова А. Ю. Полипрагматизм в педиатрической практике: современные реалии. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (3): 212–218. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2039>
- Lazareva N. B., Shikh E. V., Rebrova E. V., Ryazanova A. Yu. Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions. *Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2039>

Статья поступила / Received 07.11.22

Получена после рецензирования / Revised 16.11.22

Принята в печать / Accepted 01.12.22

Сведения об авторах

Постников Сергей Сергеевич, проф. кафедры клинической фармакологии², врач – клинический фармаколог¹. E-mail: salmova@mail.ru

Костылева Мария Николаевна, клинический фармаколог, зав. отделением клинической фармакологии¹, доцент кафедры клинической фармакологии². E-mail: mkostyleva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539

Строк Алина Борисовна, врач – клинический фармаколог¹, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института³. E-mail: strok_ab@pfur.ru. ORCID: 0000-0001-5769-0450

Грацианская Анна Николаевна, клинический фармаколог, доцент кафедры клинической фармакологии². E-mail: annagrats@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-0876-8973

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии². E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Ермилин Алексей Евгеньевич, врач – клинический фармаколог¹, ассистент кафедры клинической фармакологии². E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-9026-2255

¹ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Теплова Наталья Вадимовна. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

Для цитирования: Постников С. С., Костылева М. Н., Строк А. Б., Грацианская А. Н., Теплова Н. В., Ермилин А. Е. Полипрагматизм как риск межлекарственного взаимодействия и возможная причина осложнений фармакотерапии в многопрофильном педиатрическом стационаре. *Медицинский алфавит*. 2022; (30): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-47-52>.

About authors

Postnikov Sergey S., professor at Dept of Clinical Pharmacology², physician – clinical pharmacologist¹. E-mail: salmova@mail.ru

Kostyleva Maria N., clinical pharmacologist, head of Dept of Clinical Pharmacology¹, associate professor at Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: mkostyleva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539

Strok Alina B., clinical pharmacologist¹, assistant at Dept of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute³. E-mail: strok_ab@pfur.ru. ORCID: 0000-0001-5769-0450

Gratsianskaya Anna N., clinical pharmacologist, associate professor at Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: annagrats@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-0876-8973

Teplova Natalya V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Yermilin Aleksey E., clinical pharmacologist¹, assistant at Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-9026-2255

¹Russian Children's Clinical Hospital of Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Teplova Natalya V. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

For citation: Postnikov S. S., Kostyleva M. N., Strok A. B., Gratsianskaya A. N., Teplova N. V., Ermilin A. E. Polypharmacy as risk factor of interdrug interactions and possible cause of pharmacotherapy complications in multidisciplinary pediatric hospital. *Medical alphabet*. 2022; (30): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-47-52>.



Подписка на журнал
2023 год



Медицинский
алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Кардиология. Неотложная медицина»

Печатная версия – 700 руб. за номер, электронная версия любого журнала – 500 руб. за номер.

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфамед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит

Серия «Кардиология. Неотложная медицина» – 4 выпуска в год.

Цена (за год) 2800 руб. печатная версия или 2000 руб. электронная версия.

Как подписаться

- Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
- Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnal/> в разделе «Издательство медицинской литературы».