

© КОВАЛЬСКАЯ Г. Н., ЖУКОВА Д. Я., МИХАЛЕВИЧ Е. Н.

УДК 615.451.015.2

DOI: 10.20333/2500136-2018-6-12-21

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОГО И ИНФУЗИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Г. Н. Ковальская, Д. Я. Жукова, Е. Н. Михалевич

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

**Резюме.** Проблемы доказанной эффективности и безопасности комбинированной инъекционной фармакотерапии связаны с возможным взаимодействием при сочетанном применении двух и более лекарственных средств, которое чаще всего является причиной количественного и качественного изменения эффективности лекарственной терапии, а также уменьшением ее безопасности. Одним из актуальных вопросов комбинированной инъекционной и инфузионной фармакотерапии в настоящее время остается оценка состава прописи на фармакологическую и фармацевтическую совместимость компонентов. Решение данной проблемы заключается как в осуществлении серьезной подготовки медицинских специалистов, так и в возможности оперативного получения необходимой информации с помощью доступных информационно-аналитических систем.

**Ключевые слова:** Комбинированная инъекционная терапия, лекарственные средства, полипрагмазия, фармакологическое взаимодействие, фармацевтическое взаимодействие, информационное обеспечение.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Ковальская ГН, Жукова ДЯ, Михалевич ЕН. Взаимодействие лекарственных средств для инъекционного и инфузионного применения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(6):12-21. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-12-21

## INTERACTION OF MEDICINES FOR INJECTIONS AND INFUSIONS

G. N. Kovalskaya, D. Y. Zhukova, E. N. Mikhalevich

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk 664049, Russian Federation

**Abstract.** The problems of evidenced efficiency and safety of combined injection pharmacotherapy are associated with possible interaction of the combined use of two or more medicines, which most often cause quantitative and qualitative change in the effectiveness of medicine therapy, as well as its safety decrease. One of the urgent issues of the combined injection and infusion pharmacotherapy is currently an assessment of prescription composition for the pharmacological and pharmaceutical compatibility of the components. The solution to this problem lies both in implementation of sufficient training of medical specialists and in the possibility of obtaining all necessary information using available information and analytical systems.

**Key words:** combined injection therapy, medicines, polypragmasia, pharmacological interaction, pharmaceutical interaction, information support.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Kovalskaya GN, Zhukova DY, Mikhalevich EN. Interaction of medicines for injections and infusions. *Siberian Medical Review*. 2018;(6):12-21. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-12-21

В современном мире отмечается стремительный рост создания и внедрения в практическое здравоохранение огромного количества лекарственных средств (ЛС), которые, с одной стороны, способны излечить и/или улучшить состояние пациента, а с другой – нанести значительный вред его здоровью [1, 2]. Стремление повысить эффективность лечения и помочь пациенту избавиться от развившихся у него заболеваний неизбежно приводит к назначению большого количества ЛС – полипрагмазии, которая является ключевым фактором развития межлекарственного взаимодействия, и, как следствие, нежелательных побочных реакций [3]. Многочисленными

исследованиями доказано, что частота нежелательных побочных реакций напрямую коррелирует с количеством назначаемых ЛС: частота нежелательных побочных реакций при совместном назначении 5 и менее препаратов составляет до 5 %, при назначении 6 и более ЛС она резко увеличивается до 25 % [4].

Анализ научных данных показывает, что 7–23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными, т.е. могут повысить риск неблагоприятных побочных реакций. По данным ряда авторов, в условиях многопрофильного стационара при назначении пациентам более 5 ЛС одновременно, в 57 % случаев комбинации ЛС являются

потенциально опасными [5]. Нежелательные побочные реакции как результат межлекарственного взаимодействия составляют 19,8 % от всех спонтанных сообщений, полученных Росздравнадзором, 72,6 % из которых являются серьезными [6].

Известно, что в медицинских организациях, оказывающих помощь в стационарных условиях, комбинированная инъекционная и инфузионная фармакотерапия занимает значительное место в структуре врачебных назначений [7, 8]. Введение нескольких ЛС в составе одной инъекционной и инфузионной смеси можно считать целесообразным, если при этом учитываются все критерии рациональной фармакотерапии [9, 10]. В медицине с успехом широко используется большое количество рациональных, научно обоснованных и всесторонне проверенных прописей и сочетаний ЛС. Если создание готовых комбинированных лекарственных препаратов является результатом тщательного изучения химической, физико-химической, фармакологической и токсикологической совместимости компонентов, то при сочетанном назначении отдельных готовых ЛС (одновременно или последовательно) врачу приходится самостоятельно решать вопрос о целесообразности и допустимости данной конкретной комбинации с учетом свойств отдельных компонентов [11, 12, 13].

Цель представленного обзора – обратить внимание врачей на то, что в настоящее время одним из актуальных вопросов при назначении комбинированной инъекционной и инфузионной фармакотерапии остается оценка состава прописи на фармацевтическую и фармакологическую совместимость ЛС, что требуют не только серьезной базовой и дополнительной подготовки специалистов с медицинским образованием, но и оперативного получения необходимой информации с помощью доступных информационно-аналитических систем.

Это объясняется тем, что в стационарах ЛС используются, как правило, в форме водных растворов и проявляют максимальную реакционную способность, а также тем, что вопросы фармакологического, химического и физико-химического взаимодействия ЛС врачам мало неизвестны [14, 15, 16].

**Фармацевтическое взаимодействие** ЛС в одном шприце и в инфузиях может протекать непосредственно в растворах при смешивании различных ЛС, а также в плазме крови и межтканевой жидкости в виде реакций гидролиза, окисления и восстановления, нейтрализации, полимеризации и

поликонденсации, соединения и обмена, расслоения эмульсий и высаливания высокомолекулярных веществ [17, 18].

Совместимость компонентов сложной смеси при проведении инъекционной фармакотерапии зависит в первую очередь от формы выпуска ЛС (стерильные водные и масляные растворы, концентраты, суспензии, эмульсии, лиофилизаты, порошки и таблетки для растворения), количественных соотношений ЛС, рН среды (определяется физико-химическими свойствами ЛС, наличием стабилизаторов, консервантов, соразтворителей, а также временем и температурой хранения смеси, продолжительностью введения).

Взаимодействия ЛС в одном шприце и в инфузиях можно разделить на две группы: физико-химическую и химическую несовместимости.

*Физико-химические несовместимости* связаны с физико-химическими взаимодействиями компонентов и протекающие без химических процессов. Эти взаимодействия могут привести к изменению агрегатного состояния, консистенции, однородности и в конечном итоге к потере терапевтической эффективности. Наиболее часто они проявляются в виде нерастворимости или ограниченной растворимости компонентов смеси, несмешиваемостью жидкостей, расслоением эмульсий и др. [19,20,21].

*Химические несовместимости* обусловлены химическим взаимодействием компонентов смеси. Скорость протекания химических взаимодействий значительно возрастает, если растворы хранятся при повышенной температуре. Существенное значение имеет концентрация компонентов, чем она выше, тем больше вероятность взаимодействий. С наибольшей скоростью взаимодействия проходят в жидких лекарственных формах с водной дисперсионной средой [22,23]. Комбинированные инфузионные и инъекционные растворы, с точки зрения возможных химических реакций и их последствий, являются наиболее потенциально опасными для пациента.

Однако основная проблема заключается в том, что химические взаимодействия в одном шприце или в инфузии редко сопровождаются видимыми изменениями, что вводит в заблуждение медицинский персонал, который продолжает считать вводимую лекарственную смесь совместимой [24].

Перед введением инъекционных растворов достаточно часто приходится пользоваться различными растворителями для растворения ЛС, выпускаемых

в виде лиофилизированных порошков, например, антибиотиков или для разбавления готовых ампульных растворов лекарственных препаратов (пентоксифиллин, строфантин К, актовегин® и др.). В результате неправильного выбора растворителя могут происходить различные физико-химические и химические взаимодействия, приводящие к частичной или полной инактивации ЛС [25].

Изотонический раствор натрия хлорида 0,9 % широко используется в качестве растворителя для совместного введения с ампульными растворами винпоцетина, церебролизина®, этилметилгидроксипиридина сукцината, пентоксифиллина, тиоктовой кислоты и других ЛС. Не рекомендуется его использовать для разбавления амфотерицина В и фенотерола.

Растворы глюкозы 5, 10, 20 % рекомендованы для разбавления целого ряда ампульных растворов ЛС (ранитидин, дигоксин, пefллоксацин др.), однако нерационально сочетать растворы глюкозы с растворами ЛС, имеющими щелочную реакцию (аминофиллин, кофеин-бензоат натрия и др.). При взаимодействии растворов глюкозы с аминофиллином – происходит побурение раствора; с кофеном-бензоатом натрия – образование осадка бензойной кислоты. В щелочной среде глюкоза претерпевает ряд превращений с образованием продуктов, способных взаимодействовать между собой, с водой, кислородом воздуха, а также многочисленными ЛС.

В некоторых случаях в качестве растворителей используются: растворы прокаина 0,25-2 % или лидокаина (для растворения антибиотиков); раствор Рингера (для разбавления кетопрофена, левофлорксацина); раствор аминокaproновой кислоты 5% (для разбавления транексамовой кислоты, этамзилата).

Для уменьшения болезненности введения некоторых ЛС (антибиотики, хлорпромазин) в качестве растворителя используются растворы прокаина для инъекций 0,25-2 %. Целесообразным считается использование свежизготовленных растворов, а неиспользованные растворы хранению не подлежат. Так, например, бензилпенициллин легко разлагается в кислой среде и его терапевтическая эффективность в сочетании с раствором прокаина постепенно снижается при хранении (через 30 мин. инактивируется до 1,5 %, через 24 часа – до 40 % антибиотика). Раствор прокаина также обеспечивает более длительное пребывание ЛС в организме. Мутность раствора бензилпенициллина в растворе новокаина не является препятствием для внутримышечного введения и обусловлена образованием новокаиновой соли

бензилпенициллина. Стрептомицин более устойчив в кислой среде, поэтому его растворяют в растворе новокаина, а растворы можно хранить некоторое время.

Растворы лидокаина (ксикаина) 0,5-1-2 % используются для растворения и внутримышечного введения некоторых антибиотиков, например цефтриаксона.

Не рекомендованы для использования в качестве растворителей и разбавителей: многокомпонентные солевые растворы (дисоль, ацесоль, трисоль и др.); гемодинамические противошоковые (раствор альбумина, реополиглюкин и др.); кровь, плазма крови; жировые эмульсии (гепасол, интралипид и др.); белковые гидролизаты (Аминоплазмаль, Аминсол и др.). Кроме того, необходимо помнить, что инфузионные растворы имеющие многокомпонентные составы, содержат не только ЛС, но и вспомогательные вещества (натрия хлорид, хлористоводородную кислоту, натрия гидроксид и др.), что еще в большей степени увеличивает риск взаимодействий [26, 27, 28].

Не комбинируются в одном шприце и в инфузиях:

- кровь и плазма крови с гипертоническими растворами солей и концентрированными растворами глюкозы, маннита, сорбита, кальция хлорида, кальция глюконата, натрия тиосульфата, натрия гидрокарбоната, натрия хлорида, магния сульфата и другими ЛС, обладающими дегидратирующими свойствами;
- кровезаменители, представляющие собой растворы высокомолекулярных соединений, с концентрированными электролитами, спиртами, в т.ч. с этиловым спиртом в концентрации выше 8 %;
- плазма крови, растворы альбумина, белковые гидролизаты, растворы аминокислот, сыворотки, жировые эмульсии с антибиотиками, витаминами, концентрированными солевыми растворами;
- окислители (растворы калия перманганата, перекиси водорода, натрия нитрита, которые могут вводиться при отравлениях) с растворами высокомолекулярных соединений, кровью, плазмой крови, препаратами, содержащими элементы крови (эритроцитарная и лейкоцитарная массы) [29].

При проведении комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможность взаимодействия ЛС не только между собой и растворителями,

но со вспомогательными веществами (изотонирующие, антими­кробные консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы и другие вспомога­тельные вещества, указанные в частных фармакопей­ных статьях). Данные вещества широко используются в производстве инъекционных ЛС согласно указани­ям Государственной Фармакопеи XIII (общая фарма­копейная статья «Лекарственные формы для паренте­рального применения»).

Примеры несовместимости компонентов инъек­ционных смесей в разрезе используемых вспомога­тельных веществ представлены в таблице 1.

действие. Связанная с белками форма обеспечивает своеобразное депо, из которого ЛС высвобождается по мере его элиминации из организма (распределение, метаболизм, экскреция). При комбинированном при­менении ЛС нередко наблюдается конкуренция между ними за связывание с плазменным белком. Совместное назначение лекарств с различным аффинитетом к бел­кам плазмы крови может привести к интоксикации, т.к. ЛС с более высоким аффинитетом (например, ди­азепам) вытеснит из связи с белками лекарство с более низким аффинитетом (например, сердечные гликози­ды), в результате чего концентрация свободной фрак­

Таблица 1

**Примеры взаимодействия некоторых вспомогательных веществ с лекарственными средствами**

Table 1

**Examples of the interaction of certain adjuncts with medicines**

Несовместимые компоненты	Результат взаимодействия
Соли альгиновой, полиакриловой кислот + четвертичные органические катионы (Пентамин)	Снижение активности консервантов
Сахара (лактоза) + ЛС, содержащие имино- и аминокгруппы (аминофиллин, эфедрин, эпинефрин)	Образование окрашенных примесей
Вещества, способствующие гидролизу + ЛС, содержащие эфирные, карбонильные группы, атомы хлора (декстроза, метамизол натрия)	Снижение содержания ЛС, терапевтического эффекта

Различают 2 варианта фармакологического взаи­модействия ЛС - фармакокинетическое и фармакоди­намическое. Фармакокинетическое взаимодействие – это влияние одного препарата на фармакокинетиче­ские процессы другого (всасывание, распределение, биотрансформацию, выведение), изменяющее кон­центрацию ЛС в плазме крови и в областях специфиче­ских мишеней. Фармакодинамическое – влияние одного или нескольких препаратов на фармакодина­мику другого, при этом концентрация ЛС в плазме крови может не меняться. При фармакологическом взаимодействии нередко одно вещество вмешива­ется в механизм действия другого. С точки зрения комбинированной фармакотерапии в одном шприце и инфузии внимания заслуживают следующие виды фармакокинетического взаимодействия:

**А. Взаимодействие ЛС при распределении.** Сте­пень связывания ЛС с белками крови определяет ха­рактер и выраженность его действия – скорость на­ступления эффекта, выраженность и длительность действия. Чем большая концентрация в крови ЛС в несвязанном состоянии (в свободной форме) тем силь­нее и быстрее он проявляет свое фармакологическое

действие последних может значительно возрасти, что при­ведет к передозировке и интоксикации сердечными гликозидами. Метамизол натрия, вытесняя из связи с белком глюкокортикостероиды, увеличивает их актив­ность. Антидепрессант сертралин хорошо связывается с белками плазмы крови, поэтому необходимо учиты­вать возможность его взаимодействия с другими пре­паратами, в сильной степени связывающимися с бел­ками, например диазепамом [30].

**Б. Взаимодействие ЛС при метаболизме.** Мно­гие ЛС способны оказывать влияние на метаболизм других веществ путем связывания с определенными ферментами (в частности разными изоформами ци­тохрома Р450). Цитохром Р450 (СYP450) — большая группа ферментов, отвечающая за метаболизм чуже­родных органических соединений и ЛС. Ферменты семейства цитохрома Р450 осуществляют окисли­тельную биотрансформацию ЛС и ряда других эндо­генных биоорганических веществ и, таким образом, выполняющих дезинтоксикационную функцию. Су­ществует около 250 различных видов (изоформ) ци­тохрома Р-450, из них около 50 вариантов имеются в организме человека и только шесть из них (СYP1A2,

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) имеют отношение к метаболизму лекарств. В частности, очень активное участие в метаболизме лекарств принимает CYP2C19. Он активно метаболизирует антидепрессанты, противосудорожные средства, НПВП и другие ЛС. В результате взаимодействия возможно либо повышение (индукция) активности ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, либо угнетение (ингибирование). В результате индукции ферментов ускоряется метаболизм препаратов и уменьшается их период полувыведения, что приводит к снижению клинической эффективности назначенных ЛС. Ингибирование ферментов наоборот замедляет метаболизм ЛС, их плазменная концентрация возрастает, и это может повышать риск развития нежелательных побочных эффектов, например при одновременном назначении эуфиллина с макролидами возрастает риск кардио- и нейротоксичности эуфиллина за счет замедления его метаболизма в результате ингибирования микросомальных ферментов антибиотиком [31].

**В. Взаимодействие ЛС при выведении.** Взаимодействие ЛС при выведении может реализоваться разными механизмами – это изменение скорости клубочковой фильтрации, изменение канальцевой секреции и реабсорбции, а также кислотно-щелочных показателей (рН мочи). Важно знать, что препараты, снижающие скорость клубочковой фильтрации обычно снижают фильтрационное давление, что может нарушить процесс клубочковой фильтрации. Например, снижение скорости клубочковой фильтрации фуросемидом, может, в свою очередь, ограничить пассивную фильтрацию аминогликозидов, что приводит к повышению их концентрации в крови. В другой стороны сами аминогликозиды, как нефротоксичные

ЛС, могут тоже снижать скорость клубочковой фильтрации, и это может привести к накоплению в организме некоторых ЛС, которые выводятся практически только почками, например дигоксин. Подобные варианты прямого и опосредованного взаимодействия имеют большое значение при лечении больных в отделениях интенсивной терапии, и избежать нежелательных взаимодействий можно путем рационального подбора ЛС и их режима дозирования. На пути выведения взаимодействие ЛС может быть обусловлено изменением рН мочи. Некоторые ЛС активно влияют на эти параметры, поэтому, изменяя рН мочи, мы можем в определенной степени регулировать скорость выведения отдельных ЛС [32].

**Фармакодинамическое взаимодействие** – существует два вида фармакодинамического взаимодействия – синергизм и антагонизм.

Синергизм. Различают несколько видов синергидного взаимодействия: сенситизирующее действие, суммирование, потенцирование (табл. 2).

Феномен синергизма широко используется при проведении фармакотерапии различных заболеваний. В анестезиологической практике уже много десятилетий используется уникальная способность наркотических анальгетиков, нейролептиков, анксиолитиков усиливать действие общих анестетиков, что широко используется при проведении общей анестезии.

К сожалению, явления синергизма иногда обобщаются негативной стороной и могут создавать условия для развития нежелательных побочных реакций. Так антигистаминные препараты 1 поколения, например, дифенгидрамин (димедрол), оказывающие угнетающее влияние на центральную нервную систему, могут усиливать действие трициклических

Таблица 2  
**Различные виды и характеристика синергидного взаимодействия лекарственных средств**

*Different types and characteristics of synergistic medicine interactions*

Table 2

Виды синергизма. Характеристика	
Сенситизирующее действие	Усиление фармакологического эффекта одного ЛС другим ЛС, самостоятельно не вызывающим этого фармакологического эффекта (добавление 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида к 0,25 или 0,5 % раствору прокаина значительно усиливает и пролонгирует местноанестезирующий эффект прокаина вследствие замедления всасывания за счет местного сужения сосудов адреналином; сам же адреналин местноанестезирующей активностью не обладает).
Суммация действия	Эффект комбинации ЛС равен сумме эффектов каждого из компонентов (при сочетании аминофиллина с адреналином их бронхолитическое действие суммируется. В данном случае оба препарата влияют на бронхи, но на разные структуры бронхиального дерева – аминфиллин на мускулатуру бронхов, адреналин - на бета-адренорецепторы (непрямой или косвенный синергизм).
Потенцирование	Результат комбинации ЛС по выраженности больше суммы эффектов каждого компонента (потенцирование обезболивающего действия наркотических анальгетиков (фентанил) при совместном применении с нейролептиками (дролиридол) – нейролептанальгезия (непрямой или косвенный синергизм).

антидепрессантов, седативных средств, транквилизаторов, вызывать потерю концентрации внимания, сонливость, и другие реакции. Синергидное действие ЛС нередко используется при поведении комбинированной антибактериальной терапии с целью усиления терапевтического эффекта. Например, облегчение захвата аминокликозидов микроорганизмами в присутствии ингибиторов синтеза бактериальной стенки приводит к усилению антибактериального эффекта и является основой для их совместного применения с  $\beta$ -лактамами антибиотиками и гликопептидами. С другой стороны, комбинация антибиотиков может являться причиной нежелательных побочных реакций у пациентов, получающих сопутствующую фармакотерапию, например, повышение риска нефротоксичности и ототоксичности при комбинации аминокликозидных антибиотиков (гентамицин, амикацин) с гликопептидами (ванкомицин), хотя такая комбинация обеспечивает расширение антимикробного спектра и, иногда, при микст-инфекциях бывает клинически оправданной, но риск НПП возрастает, особенно, если терапия проводится в сочетании с петлевыми диуретиками. В подобном случае вопрос выбора препаратов с позиции эффективности и безопасности иногда бывает трудно разрешимым. Одновременное применение двух препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств усиливает противовоспалительное действие, анальгетическое, жаропонижающее, но в этом случае может возрасти риск язвочерогенного действия, проявления гепато- и нефротоксичности ЛС, что делает проводимую фармакотерапию небезопасной [33].

**Антагонизм.** При проведении комбинированной инъекционной фармакотерапии актуальным является химический и физиологический антагонизм. Химический антагонизм предполагает химическую реакцию между ЛС. Так, при передозировке гепарина вводят протамин-сульфат, блокирующий активные сульфогруппы антикоагулянта и тем самым устраняющий его действие на систему свертывания крови; физиологический антагонизм связан с действием на различные механизмы регуляции. Например, при передозировке инсулина можно использовать адреналин, поскольку в организме он является антагонистом по действию на обмен глюкозы.

Физиологическими антагонистами являются комбинации: бета-блокаторы – атропин; снотворные – кофеин; бензодиазепины – флумазенил (кнексат) и т.д. Полный антагонизм – всестороннее устранение одним препаратом эффектов другого, этот вид антагонизма используется главным образом в антидотной

терапии. Например (Атропин при отравлении М-холинотропными средствами устраняет все эффекты интоксикации).

**Частичный антагонизм** – способность одного вещества устранять не все, а лишь некоторые эффекты другого, широко применяется в фармакологической практике, поскольку позволяет сохранить главное действие препарата и предупредить развитие его нежелательных эффектов (назначение  $H_2$ -блокаторов (ранитидин) в качестве гастропротектора при назначении НПВС (диклофенак) при лечении артроза, артрита. Явление **прямого антагонизма** возникает, если два ЛС с противоположным эффектом конкурентно действуют на одну и ту же мишень. **Косвенный антагонизм** предполагает такое межлекарственное взаимодействие, при котором ЛС проявляют противоположное действие, но имеют разные точки приложения [34,35].

Один из главных путей решения проблемы эффективного, безопасного и экономичного назначения комбинированной инъекционной и инфузионной фармакотерапии лежит в сфере информационных технологий. Информационная система и источники информации о ЛС в РФ включают, в первую очередь, Государственный реестр ЛС и Инструкции по применению ЛС для специалистов.

В разделе инструкции по применению лекарственного препарата «Способ применения и дозы» практически всегда можно найти информацию о рекомендуемых растворителях. Например, 25 % раствора магния сульфата для внутривенного введения может использоваться в сочетании с такими растворителями, как 0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы (глюкозы).

В инструкции по применению в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» можно найти необходимую информацию по вопросам фармацевтической и фармакологической совместимости ЛС. Если в инструкции дано указание, что препарат фармацевтически несовместим со всеми ЛС, то полностью должны исключаться какие-либо комбинации (дексаметазон, метилпреднизолон, актовегин, солкосерил). Может быть вариант частичного запрета на комбинацию с другими ЛС, например, 2,4 % раствор аминофиллина фармацевтически несовместим с растворами кислот [36, 37].

Для некоторых инфузионных растворов нет данных о возможных взаимодействиях с другими ЛС, и в инструкциях по их применению имеется указание «Лекарственное взаимодействие препарата не изучено» (мафусол, нутрифлекс и др.), что исключает любые сочетания в одной инфузии.

Проведенный анализ содержания информации в регламентированных источниках информации по ЛС показал уязвимость специалистов в части получения единых точных достоверных информационных данных о ЛС, и даже при обращении к официальным источникам информации возникает целый ряд вопросов. Например, инструкции на одно и тоже ЛС различных производителей часто содержат разную информацию, либо используются вариативные формулировки для обозначения одной и той же информации, что, в свою очередь, может создавать разное мнение о ЛС, включая параметры их выбора, назначения и использования.

Одним из эффективных способов оценки назначаемого сочетания ЛС является использование различных информационных ресурсов. Опыт зарубежных стран показывает необходимость повышения уровня знаний практикующих специалистов в области фармацевтического и фармакологического взаимодействия ЛС. За рубежом эта проблема активно решается путем внедрения в повседневную практику специалистов как медицинского, так и фармацевтического профиля, руководств, электронных баз данных, а также информационно-аналитических систем, позволяющих оперативно в комплексе обеспечить безопасную комбинированную фармакотерапию.

На сегодняшний день медицинским и фармацевтическим работникам многих стран доступен электронный ресурс *stabilis.org*, представляющий собой информационную базу, концентрирующую информацию о стабильности и фармацевтической совместимости ЛС. На сайте *stabilis.org* практикующий специалист может оценить возможность совместного назначения ЛС с учетом совместимости компонентов, узнать сроки годности и условия хранения инъекционных и инфузионных смесей ЛС, получить рекомендации по использованию растворителей для конкретных ЛС. Любая информация снабжается ссылкой на литературный источник. Данный ресурс создан командой французских врачей и имеет варианты на 29 языках. Информация на сайте представлена как в текстовом формате, так и с использованием системы символов, обеспечивающих наглядность данных. База данных сайта *stabilis.org* включает в настоящее время данные о более чем 450 ЛС для инъекционного и инфузионного введения.

Однако данный сервис имеет недостатки для российского пользователя, в первую очередь, связанные с ограниченным объемом информации о несовместимых ЛС. Необходимо знание английского языка

на профессиональном уровне для ознакомления с первоисточниками. Эти особенности диктуют необходимость разработки отечественных информационно-поисковых систем для оценки риска взаимодействий.

В РФ на сегодняшний день существует проблема отсутствия доступных ресурсов, позволяющих оперативно решить проблему оценки назначаемой комбинации ЛС на предмет отсутствия взаимодействия. Адаптировать зарубежные руководства не представляется возможным ввиду особенностей номенклатуры ЛС, электронные базы данных развитых стран недоступны широкому кругу отечественных пользователей, в РФ данное направление развивается недостаточно активно, а имеющиеся электронные ресурсы достаточно коммерциализированы. Так, например, электронный справочник *rlsnet.ru*, помимо информации о ЛС в формате инструкции по медицинскому применению, включает платный сервис проверки взаимодействия ЛС, доступный ограниченному кругу пользователей.

История развития информационных и экспертных систем по взаимодействию ЛС для инъекционного и инфузионного введения в РФ насчитывает около 20 лет. Впервые принципы построения электронной экспертной системы были разработаны в России профессором Н.Г. Преферанским; в 2003 г. специалистами кафедр фармации и информатики Иркутского государственного института усовершенствования врачей была создана и зарегистрирована информационно-аналитическая система «Инъекционные ЛС». В 2014 г. сотрудниками Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования была разработана информационная база данных «Взаимодействие инъекционных лекарственных средств», которая прошла экспертизу в Российском агентстве по патентам и товарным знакам (Роспатент) (свидетельство об официальной регистрации базы данных №20114620516 от 31 марта 2014 г.). Разрабатываемые системы и информационные базы несут важнейшую функцию - обеспечение практикующих специалистов информацией о совместимости инъекционных ЛС, что, в конечном итоге, позволяет правильно подобрать растворитель или разбавитель, проверить смесь на совместимость компонентов [38].

В связи с тем, что в основу современной рациональной фармакотерапии положены такие критерии, как возможность использования ЛС в комбинированной терапии, доказанная эффективность

и безопасность ЛС, возможность предупреждения побочных эффектов ЛС, при проведении комбинированной инъекционной и инфузионной фармакотерапии вопросы фармацевтического и фармакологического взаимодействия ЛС имеют приоритетное значение и требуют оперативной и профессиональной работы в современном информационном поле.

### Литература/ References

1. Сычев ДА, Отделенов ВА. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача. *Врач*. 2013;(5):5-8. [Sychev DA, Otdelenov A. Drug-drug interactions and polypharmacy in medical practice. *The Doctor*. 2013;(5):5-8. (In Russian)]
2. Замощина ТА. Проблемы взаимодействия лекарств при комбинированной терапии. *Новая аптека*. 2012;(3-1):63-69. [Zamoschina TA. Problems of interaction of drugs in combination therapy. *New Pharmacy*. 2012;(3-1):63-69. (In Russian)]
3. Егорова СН, Неволина ЕВ. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения. *Вестник Росздравнадзора*. 2013;(6):36-38. [Egorova SN, Nevolina EV. Drug manufacturing of dosage forms, problems requiring legal solutions. *Vestnik Roszdravnadzor*. 2013;(6):36-38. (In Russian)]
4. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy*. 2009; 55(4). 215–20.
5. Отделенов ВА, Новакова АН, Карасев АВ. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012; (5): 81–85. [Otdelenov VA, Novakova AN, Karasev AV. Assessment of the frequency of potentially significant inter-drug interactions in patients with polypharmacy in a hospital. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2012; (5): 81–85. (In Russian)]
6. Thong B, Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011; 71 (5): 684–500.
7. Ильин ОМ. Организация работы аптеки в составе лечебно-профилактического учреждения: положительные аспекты и сложности обеспечения деятельности. *Заместитель главного врача*. 2011;12(67):72-76. [Ilyin OM. Organization of work of pharmacies in the treatment and prevention agencies: the positive aspects and difficulties of ensuring activity. *Deputy Chief Physician*. 2011;12(67):72-76. (In Russian)]
8. Ягудина РИ, Проценко МВ, Мисикова ББ. Особенности функционирования больничных аптек в странах Европейского Союза. Зарубежный опыт формирования современной клинической фармации. *Лекарственное обеспечение в России*. 2011;(2):72–81. [Yagudina RI, Protsenko MV, Misikova BB. Peculiarities of functioning of hospital pharmacies in the European Union. Foreign experience of formation of a modern clinical pharmacy. *Provision of Medicines in Russia*. 2011;(2):72-81. (In Russian)]
9. Мирошниченко ЮВ, Умаров СЗ. Некоторые аспекты развития госпитальной фармации за рубежом. *Исследования и практика в медицине*. 2016;(2):61-65. [Miroshnichenko YV, Umarov SZ. Some aspects of development of hospital pharmacy abroad. *Research'n and Practical Medicine Journal*. 2016;(2):61-65. (In Russian)]
10. Bourget P, Moriceau A, Amin A. Stability of irinotecan and sodium levofolinate admixtures in polyolefin bags: clinical and nursing considerations. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2011; (17):66-69.
11. Kaiser J, Krämer I. Physico-chemical stability of nelarabine infusion solutions in EVA infusion bags. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2011; (17). 7-12.
12. Trissel LA. Handbook on injectable drugs: 17th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2013:78-92.
13. O'Grady NP. Guidelines for the Prevention of Intravascular catheter related Infections. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2012;(2):175.
14. Pharmaceutical compounding-sterile preparations (general information chapter 797) / The United States Pharmacopeia, 36th rev., and the National Formulary, 31 ed. Rockville, MD, 2013:361–398.
15. Бударин СС, Гоготова МВ. Аптечная служба некоторых европейских стран. *Фармация*. 2002;(5-6):48-53. [Budarin SS, Gogotova MV. Pharmacy service in some European countries. *Pharmacy*. 2002;(5-6):48-53. (In Russian)]
16. Кукес ВГ, Стародубцев АК. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:28. [Kukes VG, Starodubtsev AK. Clinical pharmacology and pharmacotherapy. Moscow: GEOTAR-media; 2012:828. (In Russian)]
17. Сычев ДА, Отделенов ВА. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(12):18-21. [Sychev DA, Otdelenov VA. Drug-drug interactions in the practice of internist:



the view of clinical pharmacologist. *Directory of Outpatient Physician*. 2014;(12):18-21. (In Russian)]

18. Верлан НВ, Кочкина ЕО, Убеева ИП. Актуальные вопросы контроля безопасности фармакотерапии. *Вестник Бурятского государственного университета. Выпуск Медицина, Фармация*. 2013; (12):3-6. [Verlan, NV, Kochkina EO, Ubeeva IP. Topical issues of monitoring safety of pharmacotherapy. *Bulletin of the Buryat state University. Edition Medicine, Pharmacy*. 2013; (12):3-6. (In Russian)]

19. Верлан НВ. Вопросы безопасности фармакотерапии: метод. рекомендации. Иркутск; 2011:22 [Verlan NV. Safety issues in pharmacotherapy: method. recommendations. Irkutsk; 2011:22. (In Russian)]

20. Белоусов ЮБ, Гуревич КГ. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Специальный выпуск серии «Рациональная фармакотерапия». М.: Литтера; 2005: 288с. [Belousov YB, Gurevich KG. Clinical pharmacokinetics. The practice of dispensing drugs: Special series of "Rational pharmacotherapy". Moscow: Litterra; 2005: 288p. (In Russian)]

21. Астахова АВ, Лепяхин ВК. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М: Эксмо; 2008:231с. [Astakhov AV, Lepakhin VK. Adverse drug reactions and safety monitoring. Moscow: Eksmo; 2008: 231p. (In Russian)]

22. Зырянов СК, Белоусов ЮБ. Как практическому урологу предотвратить неблагоприятные взаимодействия лекарств? *Медицинский совет*. 2013; (6):12-14. [Zyryanov SK, Belousov, YB. As a practical urologist to prevent adverse interactions of medicines? *Meditinskij Sovet*. 2013; (6):12-14. (In Russian)]

23. Сидуллин АЮ, Ослопов ВН, Сидуллина СА. Фармацевтическая несовместимость при комбинации различных лекарств в инфузионной терапии. *Практическая медицина*. 2013;5(71):43-46. [Sidullin AY, Osloпов VN, Sidullina SA. Pharmaceutical incompatibility with a combination of different drugs in infusion therapy. *Practical Medicine*. 2013; 5(71): 43-46. (In Russian)]

24. Асецкая ИЛ. Взаимодействие лекарственных препаратов: что нужно знать клиницисту? Часть 2. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(9):64-68. [Asetskaaya IL. Drug Interactions: What Do Clinicians Need to Know? Part 2. *Directory of the Polyclinic*. 2014; (9): 64-68. (In Russian)]

25. Takeda T, Hao M, Cheng T, Bryant SH, Wang Y. Predicting drug-drug interaction through drug structural similarities and interaction networks incorporating

pharmacokinetics and pharmacodynamics knowledge. *Journal of Cheminformatics*. 2017;(1):16. DOI: 10.1186/s13321-017-0200-8

26. Carter BL, Lund BC, Chrischilles EA. Longitudinal analysis of antihypertensive drug interactions. *American Journal of Hypertension*. 2003;(5):13.

27. Истратов СЮ. Важнейшие взаимодействия лекарственных средств. Новая аптека. 2002;(1): 45-49. [Istratov SY. The most important interactions of drugs. *A New Pharmacy*. 2002; (1): 45-49. (In Russian)]

28. Падалко ВИ, Севастьянова ТВ. Клинические аспекты функционирования системы цитохрома З-450 микросом печени. *Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия Медицина*. 2005;11(705):105-117. [Padalko VI, Sevastyanova TV. Clinical aspects of the functioning of the cytochrome Z-450 system with microsomes of the liver. *Bulletin of the Kharkov National University. V.N. The Karazin. Series Medicine*. 2005; 11(705):105-117. (In Russian)]

29. Payne R, Avery A, Duerden M, Saunders C, Simpson C, Abel G. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(5): 575–581. DOI:10.1007/s00228-013-1639-9

30. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *Medicine*. 2015;(13):74. DOI: 10.1186/s12916-015-0322-7

31. Wright R, Sloane R, Pieper C, Ruby-Scelsi C, Twersky J, Schmader K, Hanlon J. Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: results of a cross-sectional analysis of data from the geriatric evaluation and management drug study. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2009;7(5): 271–280. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2009.11.002

32. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2012;11(1): 83–94. DOI:10.1517/14740338.2012.631910

33. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi M, Markito-Notenboom W, Somers A, Rajkumar C, Bernabei R, Van der Cammen T. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(13): 1142–1148. DOI: 10.1007/s40266-018-0530-x

34. Лазебник ЛБ, Вёрткин АЛ, Конев ЮВ, Ли ЕД, Скотников АС. Старение. Профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014:256с. [Lazebnik LB, Vortkin AL, Konev SE, Lee ED, Skotnikov AS. Aging. Professional medical approach. Moscow: Eksmo, 2014:256p. (In Russian)]

35. Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Archives of Public Health*. 2015;(73):50. DOI:10.1186/s13690-015-0095-7

36. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy — an individual-based study of the Swedish population 2005–2008. *BMC Clinical Pharmacology*. 2010;(10):16. DOI: 10.1186/1472-6904-10-16

37. Казаков АС, Лепяхин ВК, Астахова АВ. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013;(3):70-76. [Kazakov AS, Lepakhin VK, Astakhova AV. Complications of pharmacotherapy-related drug interaction. *Russian Medical-Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov*. 2013;(3):70-76. (In Russian)]

38. Ковальская ГН, Жукова ДЯ, Михалевич ЕН. Несовместимые сочетания инъекционных лекарственных препаратов: практическое пособие. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. 2016; 80с. [Kovalskaia GN, Zhukova DI, Mikhalevich EN. Incompatible combination of injecting drugs: a practical guide. Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO. 2016; 80p. (In Russian)]

#### Сведения об авторах

Ковальская Галина Николаевна, д.фарм.н., профессор; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г.Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: +7(3952)465386, e-mail: kovalskaya\_gn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

Жукова Дина Яковлевна, к.м.н., доцент; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г.Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: +7(3952)465386, e-mail: dina41@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2897-0522>

Михалевич Екатерина Николаевна, ассистент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г.Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: +7(3952)465386, e-mail: katterina24@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8568-1372>

#### Author information

Galina N. Kovalskaya, Dr.Pharm.Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, M/r Yubileyny, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +7(3952)465386, e-mail: kovalskaya\_gn@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4472-4003>.

Dina Y. Zhukova, assistant professor, Cand.Med.Sci., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, M/r Yubileyny, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +7(3952)465386; e-mail: dina41@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2897-0522>

Ekaterina N. Mikhalevich, assistant, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, M/r Yubileyny, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +7(3952)465386; e-mail: katterina24@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8568-1372>

Поступила 26.03.2018 г.

Принята к печати 22.10.2018 г.

Received 26 March 2018

Accepted for publication 22 October 2018