

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Содержание

Болезни и возбудители

- Сацук А.В., Солопова Г.Г., Чурилова Н.С., Власенко Н.В., Панасюк Я.В., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
- 340** Вирусный гепатит С у иммунокомпрометированных пациентов педиатрического профиля: эпидемиологический анализ данных центра детской гематологии, онкологии и иммунологии
- Баранова И.Б., Яременко А.И., Зубарева А.А., Карпищенко С.А., Попова М.О., Курусь А.А., Портнов Г.В., Пинегина О.Н., Лукина О.В., Маляревская М.В., Калакуцкий И.Н., Илюхина М.О., Климо Н.Н.
- 347** Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19
- Степин А.В.
- 359** Структура возбудителей и основные проблемы антибиотикорезистентности при инфекции области хирургического вмешательства в кардиохирургии

Антимикробные препараты

- Сычев И.Н., Федина Л.В., Сычев Д.А.
- 367** Антибактериальная терапия в условиях полипрагмазии: курс на безопасность

Антибиотикорезистентность

- Гостев В.В., Пунченко О.Е., Сидоренко С.В.
- 375** Современные представления об устойчивости *Staphylococcus aureus* к бета-лактамам антибиотикам
- Садеева З.З., Новикова И.Е., Шакирзянова Р.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Мелков М.С., Карасева О.В., Вершинина М.Г., Фисенко А.П.
- 388** Молекулярно-генетическая характеристика механизмов антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных из крови и ликвора у детей

Опыт работы

- Лёдов В.А.
- 400** Определение функциональных и антиген-специфических антител в сыворотке у мышей после иммунизации кандидатной вакциной против *Shigella flexneri* 1b, 2a, 3a, 6, Y
- Умпелева Т.В., Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В.
- 404** Разработка технологии длительного хранения культур микобактерий туберкулеза

Антибактериальная терапия в условиях полипрагмазии: курс на безопасность

Сычев И.Н.^{1,2}, Федина Л.В.^{1,2}, Сычев Д.А.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

² Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Москва, Россия

Контактный адрес:

Игорь Николаевич Сычев
Эл. почта: sychevigor@mail.ru

Ключевые слова: полипрагмазия, лекарственные взаимодействия, антимикробные препараты.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании Pfizer. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Pfizer.

Назначение безопасной и эффективной лекарственной терапии становится все более сложной задачей. В последнее время наблюдается тенденция к росту числа пациентов с полипрагмазией. Так, по данным эпидемиологического анализа 180815 амбулаторных карт в Шотландии, установлено, что пациентам в возрасте 18 лет и старше одновременно назначается 4–9 лекарственных препаратов (ЛП) в 16,9% случаев, 10 и более ЛП – в 4,6% случаев. Поскольку растет количество ЛП, принимаемых отдельным пациентом, возрастает и вероятность лекарственных взаимодействий, которые имеют клинически важные последствия. Количество лекарственных взаимодействий в области инфекционных заболеваний продолжает расширяться по мере регистрации новых препаратов, открытия различных метаболических путей и переносчиков ЛП, а также появления рекомендаций по совместному назначению препаратов. В данной статье представлен обзор принципов и механизмов лекарственных взаимодействий, описываются фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия, связанные с антибактериальной терапией.

Review

Antibiotic therapy under polypragmatic conditions: a course to safety

Sychev I.N.^{1,2}, Fedina L.V.^{1,2}, Sychev D.A.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² S.S. Yudin State Clinical Hospital, Moscow, Russia

Contacts:

Igor N. Sychev
E-mail: sychevigor@mail.ru

Key words: polypragmasy, drug-drug interactions, antimicrobials.

Conflicts of interest: this article is supported by Pfizer. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of Pfizer.

Prescribing safe and effective drug therapy is becoming increasingly challenging. Recently, there has been an upward trend in the number of patients experiencing polypragmasy. Thus, according to epidemiological analysis of 180,815 outpatient records in Scotland, 4–9 medications were simultaneously prescribed in 16.9% of cases, 10 or more drugs – in 4.6% of cases. As the number of medications taken by an individual patient increases, so does the likelihood of drug-drug interactions which have clinically important consequences. The number of drug-drug interactions is increasing as new drugs are approved, different metabolic pathways and drug transporters are discovered, and co-prescribing recommendations emerge. This article provides an overview of principles and mechanisms of drug-drug interactions and describes pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions associated with antibiotic therapy.

Введение

В современном мире наблюдается стремительный рост создания и внедрения в практическое здравоохранение огромного количества лекарственных препаратов (ЛП), которые, с одной стороны, способны излечить и/или улучшить состояние пациента, а с другой, – нанести значительный вред его здоровью. Стремление повысить эффективность лечения и помочь пациенту избавиться от всех имеющихся у него заболеваний неизбежно приводит к назначению большого

количества ЛП – полипрагмазии (от греч. poly – много + pragma – предмет, вещь). Полипрагмазия является серьезной проблемой здравоохранения, поскольку клинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием серьезных неблагоприятных побочных реакций (НПР), а также значительным увеличением расходов.

В последнее время наблюдается тенденция к росту случаев полипрагмазии. Так, по данным эпидемио-

логического анализа 180815 амбулаторных карт в Шотландии, установлено, что пациентам в возрасте 18 лет и старше одновременно назначается 4–9 ЛП в 16,9% случаев, 10 и более ЛП – в 4,6% случаев.

Причинами одновременного назначения нескольких ЛП могут быть наличие сопутствующих заболеваний (полиморбидность), доступность лекарств, а также клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ и стандарты лечения, содержащие в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более чем 5 ЛП только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности. Полипрагмазию делят на обоснованную и необоснованную. При обоснованной полипрагмазии для достижения терапевтической цели назначается несколько ЛП при постоянном мониторинге эффективности и безопасности. При необоснованной полипрагмазии, чаще встречающейся при самолечении, для достижения цели используют ЛП разных групп, способные вступать в лекарственное взаимодействие и вызывать серьезные НПР, а мониторинг эффектов не проводится.

Лекарственное взаимодействие и его виды

Лекарственное взаимодействие – это изменение эффективности и безопасности одного ЛП при одновременном или последовательном его применении с другим ЛП. При использовании 5 и менее ЛП частота НПР не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛП она резко увеличивается – до 25%. По имеющимся данным, от 17% до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛП являются потенциально опасными и могут приводить к тяжелым последствиям, вплоть до летального исхода. В то же время в подавляющем большинстве случаев НПР являются прогнозируемыми, и, соответственно, их развита можно избежать.

В клинической практике встречаются следующие виды лекарственных взаимодействий: фармацевтическое, фармакокинетическое, фармакодинамическое.

Фармацевтическое взаимодействие может происходить до поступления ЛП в организм пациента; в его основе лежат физико-химические реакции между ЛП. Наибольшее клиническое значение имеют фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия ЛП.

Фармакокинетическое взаимодействие может происходить на следующих уровнях:

1. Всасывание ЛП из ЖКТ (при применении внутрь): при образовании комплексов и хелатных соединений; изменение рН желудочного содержимого; изменение состояния нормальной микрофлоры ЖКТ; изменение моторики ЖКТ; влияние на активность гликопротеина-Р.
2. Распределение по механизмам вытеснения из связей с белками плазмы крови, влияния ЛП на активность гликопротеина-Р, локализованного в эндотелиоцитах ГЭБ.
3. Биотрансформация ЛП по механизмам индукции или ингибирования изоферментов цитохрома

P450 (обновляемая информация о субстратах, ингибиторах и индукторах изоферментов цитохрома P450).

4. Выведение по механизмам влияния на клубочковую фильтрацию, угнетения канальцевой секреции или секреции гепатоцитами в желчь, изменения канальцевой реабсорбции.

Результатом фармакокинетического взаимодействия является изменение плазменной концентрации ЛП и, как следствие, изменение фармакологического ответа на ЛП.

Клиническими проявлениями фармакодинамического взаимодействия ЛП могут быть антагонизм или синергизм. Синергетическое или антагонистическое фармакодинамическое взаимодействие в зависимости от механизма, лежащего в его основе, может быть прямым и косвенным. Результат фармакодинамического взаимодействия – это изменение механизма действия ЛП на уровне молекул-мишеней [1].

Антибактериальные препараты (АБП) являются одними из наиболее часто назначаемых ЛП как в амбулаторной практике, так и в стационаре. Потребление АБП в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 10 раз выше, чем в обычных отделениях. При совместном назначении АБП и ЛП других фармакологических групп высока вероятность возникновения лекарственных взаимодействий. Лекарственные взаимодействия между АБП и ЛП других групп могут повлиять как на эффективность, так и на безопасность фармакотерапии и в конечном результате на исход заболевания.

Фармакокинетическое взаимодействие АБП на уровне всасывания может быть связано со следующими факторами:

- 1) изменение рН желудочного сока; адсорбция, хелатирование или другие механизмы комплексообразования;
- 2) изменение моторики ЖКТ;
- 3) индукция или ингибирование белков-переносчиков (гликопротеина-Р) лекарств или изоферментов СYP;
- 4) изменение нормальной микрофлоры ЖКТ.

Так, например, всасывание и биодоступность пероральных цефалоспоринов III поколения (цефподоксим, цефдиторен) и цефалоспоринов II поколения – цефуроксима аксетила – зависят от рН желудочного сока. При их совместном назначении с антисекреторными препаратами (ингибиторы протонной помпы и H₂-блокаторы) и антацидными препаратами повышается рН желудочного сока – это приводит к снижению биодоступности АБП на 30–40%. Следствием этого является снижение плазменной концентрации антибиотика и снижение его клинической эффективности [2, 3].

Рекомендации. С целью уменьшения лекарственных взаимодействий с пероральными цефалоспориновыми назначать антисекреторные и антацидные препараты следует только по строгим показаниям, а при невозможности отказа от этих препаратов соблюдать двухчасовой интервал между их приемом.

Лекарственные взаимодействия АБП и система гемостаза

Большое значение имеют лекарственные взаимодействия между АБП и ЛП, действующими на систему гемостаза. Такие взаимодействия могут быть как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими.

Фармакокинетические взаимодействия

Типичным примером является рифампицин. Рифампицин – это индуктор СYP3A4 и гликопротеина-Р. При совместном применении рифампицина и прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) – дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, которые являются субстратами СYP3A4 и гликопротеина-Р, – снижается плазменная концентрация дабигатрана, ривароксабана, апиксабана на 66%, 50%, 42% соответственно. Снижение плазменной концентрации ПОАК представляет собой фактор риска тромбоемболических осложнений [4, 5].

Кларитромицин и эритромицин, АБП из группы макролидов, являются сильными ингибиторами СYP3A4 и гликопротеина-Р. При их совместном применении с ПОАК замедляется метаболизм и выведение антикоагулянтов. В результате взаимодействия повышаются плазменные концентрации дабигатрана, апиксабана, ривароксабана на 20%, 30% и 54% соответственно. Повышение плазменной концентрации ПОАК увеличивает вероятность геморрагических осложнений.

Рекомендации. Азитромицин, также относящийся к группе макролидов, является более слабым ингибитором СYP3A4 и гликопротеина-Р и, соответственно, в меньшей степени будет влиять на плазменные концентрации ПОАК [3–5].

Фторхинолон ципрофлоксацин является слабым ингибитором СYP3A4, и при совместном его назначении с апиксабаном и ривароксабаном возможно повышение плазменной концентрации прямых ингибиторов фактора Ха и риска геморрагических осложнений.

Рекомендации. Такие представители фторхинолонов, как левофлоксацин и моксифлоксацин, в меньшей степени влияют на систему СYP3A4, и при совместном назначении с ПОАК нет риска клинически значимых лекарственных взаимодействий [6, 7].

Фармакодинамические взаимодействия

Ингибиторозащищенный цефалоспориин III поколения цефоперазон/сульбактам содержит в структуре N-метилтиотетразоловую цепь, которая ингибирует фермент витамин К эпиксидредуктазу, в результате чего в печени нарушается синтез витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). При совместном назначении цефоперазона/сульбактама и ЛП, влияющих как на коагуляционное, так и на тромбоцитарное звено гемостаза (антикоагулянты, антиагреганты, НПВС), увеличивается риск геморрагических осложнений.

Рекомендации. В этой ситуации предпочтительно применение не цефоперазона/сульбактама, а других ингибиторозащищенных цефалоспоринов, не оказы-

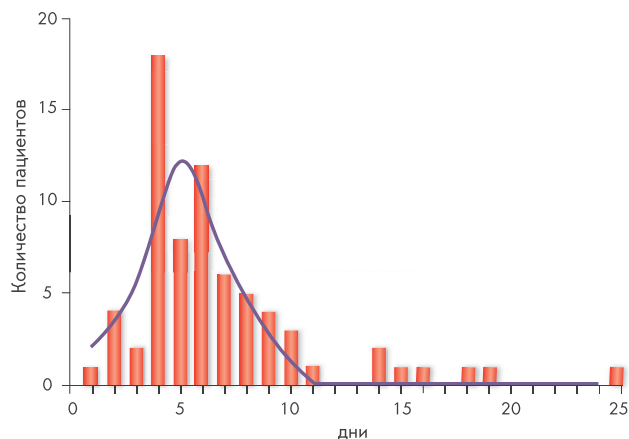


Рисунок 1. Время до возникновения гипофибриногенемии от начала приема тигециклина

вающих влияния на систему гемостаза (цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам), либо, в случае необходимости применения НПВС, возможно назначение парацетамола, который не влияет на систему гемостаза [5, 8].

Тигециклин, АБП из группы глицилциклинов, снижает уровень фибриногена (Рисунок 1). При совместном назначении тигециклина и антикоагулянтов, антиагрегантов и НПВС повышается риск геморрагических осложнений [9].

Рекомендации. При лечении серьезных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, рассмотреть назначение более безопасной альтернативы тигециклину, например цеftarолина, не оказывающего влияния на систему гемостаза.

Линезолид – препарат из группы оксазолидинонов, обладающий активностью в отношении грамположительных бактерий, в том числе устойчивых к другим антибиотикам. С одной стороны, при применении линезолида более двух недель и/или при повышении показателей плазменной концентрации > 7 мг/л высока вероятность развития миелосупрессии (тромбоцитопении). С другой стороны, являясь слабым обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы, линезолид повышает содержание серотонина и снижает серотонин-опосредованную агрегацию тромбоцитов, в результате чего нарушается тромбоцитарное звено гемостаза. При совместном применении линезолида и ЛП, влияющих на систему гемостаза (антиагреганты, НПВС, антикоагулянты), повышается риск геморрагических осложнений [8].

Рекомендации. При лечении больных с инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными MRSA, которые одновременно получают антиагреганты или антикоагулянты, более безопасным с точки зрения лекарственных взаимодействий будет назначение, например, цеftarолина, не оказывающего влияние на тромбоцитарное звено гемостаза.

Лекарственные взаимодействия АБП и ЦНС

Фармакокинетические взаимодействия

При совместном назначении ципрофлоксацина (слабый ингибитор СYP3A4) и снотворных препаратов из группы не бензодиазепиновых агонистов бензодиазепиновых рецепторов, таких как зопиклон, золпидем (субстраты СYP3A4), возможно повышение плазменной концентрации зопиклона, золпидема и риска развития НПР в виде угнетения ЦНС. АБП из группы фторхинолонов – левофлоксацин и моксифлоксацин – в меньшей степени влияют на СYP3A4, и при совместном назначении с зопиклоном, золпидемом не будет клинически значимых лекарственных взаимодействий [5, 10].

Совместное назначение производных вальпроевой кислоты (оказывают противосудорожное действие) и АБП из группы карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем) приводит к снижению плазменной концентрации вальпроевой кислоты на 5–90%. Карбапенемы ингибируют фермент β-глюкуронидазу, под действием которого образуется активная форма вальпроевой кислоты. Снижение плазменной концентрации вальпроевой кислоты повышает судорожную активность [5, 11].

Рекомендации. В данной ситуации необходим мониторинг ЭЭГ, замена вальпроевой кислоты на противосудорожные препараты других фармакологических групп или, если есть такая возможность, замена карбапенемов. При невозможности замены препаратов вальпроевой кислоты возможно повышение их дозы под контролем плазменной концентрации.

Фармакодинамические взаимодействия

Антидепрессанты – это одна из наиболее часто назначаемых групп ЛП. При совместном назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС: флуоксетин, пароксетин, сертралин) или ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина (ИОЗСН: дулоксетин, венлафаксин) с линезолидом повышается концентрация серотонина, и возникает риск развития «серотонинового синдрома» [3, 12].

Рекомендации. Рассмотреть возможность замены СИОЗС и ИОЗСН на селективные ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (СИОЗН – атомоксетин, ребоксетин) или на антидепрессанты из группы агонистов мелатониновых рецепторов (агомелатин), не влияющих на концентрацию серотонина.

Взаимодействия АБП и сердечно-сосудистая система

АБП могут оказывать кардиотоксическое действие, влиять на проводящую систему сердца – удлинять интервал QT. Выделяют следующие категории риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes – TdP) для АБП, удлиняющих интервал QT:

1. Известный риск – могут вызвать развитие аритмии типа TdP в терапевтических дозах (макролиды и фторхинолоны).

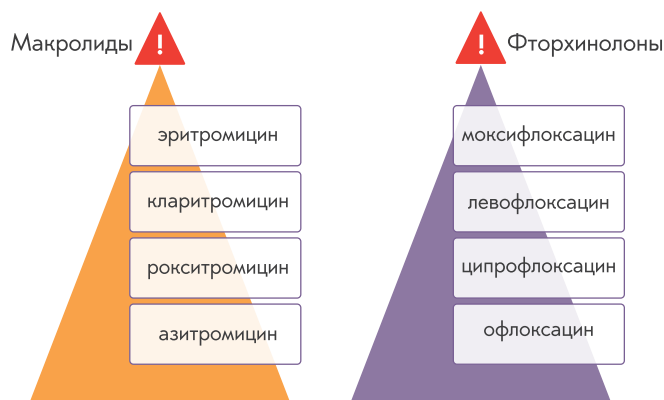


Рисунок 2. «Рейтинг» кардиотоксичности макролидов и фторхинолонов

2. Возможный риск – развитие аритмии типа TdP. Могут удлинять интервал QT, но отсутствуют данные о риске развития аритмии типа TdP при назначении в терапевтических дозах (телаванцин).
3. Условный риск – развитие аритмии типа TdP возможно при определенных условиях: применение препарата в токсической дозе, наличие гипокалиемии и/или гипомагниемии, при совместном применении двух и более ЛП, удлиняющих интервал QT (пиперациллин/тазобактам, метронидазол) [13].

Макролиды и фторхинолоны блокируют потенциал-зависимые K⁺-каналы проводящей системы сердца, удлиняя интервал QT и тем самым повышая риск развития аритмии типа TdP. Наибольшее влияние на интервал QT среди макролидов и фторхинолонов оказывают эритромицин и моксифлоксацин (Рисунок 2).

При совместном применении АБП из группы макролидов или фторхинолонов с антиаритмическими препаратами прокаинамидом и хинидином (класс IA), амиодароном, соталолом, дронедавроном (класс III) вероятно развитие фармакодинамического взаимодействия (блокирование потенциал-зависимых K⁺-каналов), а с амиодароном и хинидином – еще и фармакокинетического взаимодействия (ингибирование СYP3A4 и гликопротеина-P, что приводит к повышению плазменной концентрации). Результатом такого взаимодействия является удлинение интервала QT и повышение риска развития аритмии типа TdP. При совместном назначении макролидов или фторхинолонов с ингибиторами протонной помпы (ИПП) вероятно развитие как фармакодинамических взаимодействий (ИПП при длительном приеме вызывают гипомагниемиию), так и фармакокинетических взаимодействий (ингибирование СYP3A4 и гликопротеина-P), в результате чего повышается риск развития аритмии типа TdP [14, 15].

Рекомендации. При применении препаратов, удлиняющих интервал QT, ЭКГ назначается перед началом лечения, контроль осуществляется 1 раз в 5 дней. При появлении жалоб на аритмию проводится внеочередная ЭКГ. Пациентам без факторов риска (мужчины > 55 лет, женщины > 65 лет, сердечно-сосудистые заболевания

в анамнезе) проводится клинический мониторинг. При появлении жалоб назначается ЭКГ. В случае удлинения интервала QT > 500 мс (или на > 60 мс от исходного значения) – прекращение дальнейшего приема ЛП, подозреваемого в кардиотоксичности. Пациентам с факторами риска развития аритмий при лечении внебольничной пневмонии рассмотреть вопрос замены фторхинолонов и макролидов на АБП, не влияющие на интервал QT (например, цефтаролин).

При совместном назначении линезолида (ингибирует моноаминоксидазу, в результате чего повышается содержание серотонина и норадреналина, Рисунок 3) и симпатомиметиков, преимущественно воздействующих на β₁-адренорецепторы (адреналин, допамин, добутамин), у пациентов с септическим шоком, вызванным MRSA, повышается риск кардиотоксичности в виде тахикардий и ишемии миокарда [5, 8].

Рекомендации. Мониторинг ЭКГ. По возможности использовать симпатомиметики, не действующие на β₁-адренорецепторы или с низкой аффинностью к β₁-адренорецепторам. К таким препаратам относятся: норадреналин, обладающий меньшим аффинитетом к β₁-адренорецепторам по сравнению с адреналином; мезатон – агонист α₁-адренорецепторов; вазопрессин – агонист рецепторов вазопрессина подтипа V_{1A}. Если есть возможность, заменить линезолид с учетом локализации инфекции на АБП, активные в отношении MRSA, но не вступающие в фармакодинамические взаимодействия с симпатомиметиками (цефтаролин, ванкомицин, даптомицин).

При совместном назначении даптомицина и статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) существенно повышается риск развития рабдомиолиза [5, 16].

Рекомендации. Рассмотреть возможность отмены статинов на весь период назначения даптомицина. Определение уровня КФК – 1 раз в 7 дней. Даптомицин следует отменить у пациентов с симптомами миопатии в сочетании с уровнем КФК, превышающим в 5 раз верхнюю границу нормы, или у пациентов без симптомов, у которых отмечен рост КФК в 10 раз от исход-

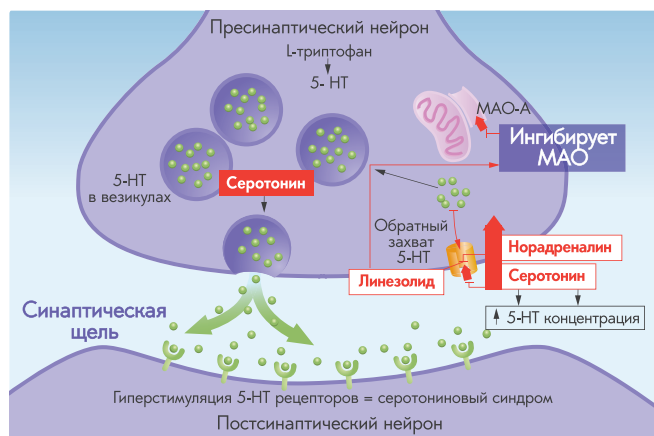


Рисунок 3. Линезолид – неселективный ингибитор моноаминоксидазы

ного уровня. Если проводится терапия инфекции кожи и мягких тканей, вызванной MRSA, то рассмотреть вопрос замены даптомицина на более безопасный препарат с анти-MRSA активностью, например цефтаролин.

Совместное назначение фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) с глюкокортикостероидами повышает в 2,3 раза риск повреждения соединительной ткани, особенно у пациентов старше 60 лет [5, 17, 18].

Рекомендации. Избегать совместного применения фторхинолонов и глюкокортикостероидов у пациентов старше 60 лет. В других возрастных группах – по возможности, замена фторхинолонов на АБП других классов, не оказывающих влияние на соединительную и хрящевую ткань.

Взаимодействия АБП и нейромышечная проводимость

Некоторые АБП могут вызывать нарушение нейромышечной проводимости. В зависимости от выраженности угнетающего эффекта на нейромышечную проводимость выделяют 3 группы АБП [19]:

1. Незначительный эффект на нейромышечную проводимость (тетрациклин, эритромицин, бензилпенициллин, ванкомицин, клиндамицин).
2. Умеренный эффект на нейромышечную проводимость (канамицин, линкомицин, гентамицин, стрептомицин, тобрамицин, амикацин).
3. Выраженный эффект на нейромышечную проводимость (нетилмицин, неомицин, колистин, полимиксин).

Основные механизмы действия АБП на нейромышечную проводимость (Рисунок 4) связаны с влиянием на:

- передачу потенциала действия в двигательном нерве и двигательном нервном окончании;



Рисунок 4. Схема возможных мест действия АБП на нейромышечную проводимость

- процесс синтеза, мобилизации и высвобождения ацетилхолина из нервного окончания;
- активность постсинаптического холинергического рецептора;
- генерация и распространение потенциала действия в мышечной мембране.

Фармакодинамические взаимодействия

При совместном назначении таких АБП, как полимиксины, аминогликозиды, ванкомицин, тетрациклины, и препаратов, влияющих на нейромышечную проводимость, антидеполяризующих миорелаксантов (векуроний, рокуроний, атракурий), происходит усиление и пролонгация нейромышечного блока [20].

Рекомендации. В раннем послеоперационном периоде проводить мониторинг нейромышечной проводимости (ТОF-монитор). Не использовать данные группы АБП у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. При лечении тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам энтеробактериями, рассмотреть возможность замены полимиксина на цефтазидим/авибактам в виде монотерапии, а при выявлении металло-бета-лактамаз – на комбинацию цефтазидим/авибактам + азтреонам. Коррекция гипокалиемии и гипокальциемии, которые являются факторами риска нарушения нейромышечной проводимости.

Взаимодействия АБП и углеводный обмен

Фармакодинамические взаимодействия

АБП из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), блокируя K^+ -каналы β -клеток поджелудочной железы, способствуют выделению инсулина. При совместном назначении фторхинолонов и гипогликемических препаратов (инсулины, пероральные сахароснижающие препараты) повышается риск развития гипогликемии [5]. Таким же свойством – блокадой K^+ -каналов β -клеток поджелудочной железы – обладает и ко-тримоксазол. При совместном назначении ко-тримоксазола и гипогликемических препаратов также повышается риск развития гипогликемии [21, 22].

Фармакокинетические взаимодействия

Пероральные сахароснижающие препараты из группы производных сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид) являются субстратами CYP2C9. При их совместном назначении с ко-тримоксазолом (ингибитор CYP2C9) возможно повышение плазменной концентра-



Рисунок 5. Виды взаимодействия ЛП по клинической значимости

ции глибенкламида и глипизид и, как следствие, повышение риска гипогликемии.

Пероральный сахароснижающий препарат из группы бигуанидов (метформин) является субстратом органических катионов OCT2 и MATE1, с помощью которых метформин выводится почками путем активной канальцевой секреции. При совместном назначении метформина и ко-тримоксазола, который блокирует канальцевую секрецию метформина за счет ингибирования органических катионов (OCT2, MATE1), повышается плазменная концентрация метформина и, соответственно, возрастает риск гипогликемии [22].

Рекомендации. Рассмотреть возможность замены фторхинолонов и ко-тримоксазола на другие группы АБП, не оказывающие влияние на углеводный обмен. Если нет возможности произвести замену, то тогда контролировать уровень гликемии, особенно у пациентов с исходно нарушенным углеводным обменом.

Полипрагмазия, что делать?

- оценить вероятность и значимость лекарственного взаимодействия, от которой зависит тактика врача (Рисунок 5);
- сравнить степень такого взаимодействия для препаратов с аналогичными показаниями;
- консультация клинического фармаколога, обсуждение возможности замены ЛП с клиническим фармакологом и специалистом, назначившим эти препараты [1, 5].

Литература

1. Sychev D.A., Otdelenov V.A., Andreev D.A., Bogova O.T., Bordovsky S.P., Salpagarova Z.K., et al. Polypragmasia in clinical practice: problems and solutions. SPb "Profession"; 2016. 224 p. Russian. (Сычев Д.А., Отделенов В.А., Андреев Д.А., Богова О.Т., Бордовский С.П., Салпагарова З.К. и соавт. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб: ЦОП «Профессия»; 2016 г. 224 стр.)
2. Finch R.G., Editor. Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. 9th Ed. Edinburgh: Saunders/Elsevier; 2010. 900 p.
3. Pai M.P., Momary K.M., Rodvold K.A. Antibiotic drug interactions. *Med Clin North Am.* 2006;90(6):1223-1255. DOI: 10.1016/j.mcna.2006.06.008
4. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
5. Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects. Available at: www.drugs.com. Accessed November 2021.
6. Indiana University School of Medicine. Clinical Pharmacology. Drug Interactions. Available at: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>. Accessed November 2021.
7. Sanford Guide. Antimicrobial Stewardship. Available at: www.sanfordguide.com/stewardship/. Accessed November 2021.
8. State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed November 2021. Russian. (Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на ноябрь 2021 г.)
9. Hu J., Xiao Y.H., Zheng Y., Lai Y.X., Fang X.L., Fang Q. Clinical characteristics and risk factors of tigecycline-associated hypofibrinogenaemia in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(7):913-922. DOI: 10.1007/s00228-020-02860-w
10. Vlase L., Popa A., Neag M., Muntean D., Leucuța S.E. Pharmacokinetic interaction between zolpidem and ciprofloxacin in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;35(3-4):83-87. DOI: 10.1007/s13318-010-0014-9
11. Mori H., Takahashi K., Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev.* 2007;39(4):647-657. DOI: 10.1080/03602530701690341
12. Gatti M., Raschi E., De Ponti F. Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(2):233-239. DOI: 10.1007/s00228-020-02990-1
13. Crediblemeds. Available at: www.crediblemeds.org. Accessed November 2021.
14. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie.* 2010;9(9):631-640. PMID: 21038838.
15. Owens R.C. Jr., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Suppl. 2):S144-157. DOI: 10.1086/428055
16. Bland C.M., Bookstaver P.B., Lu Z.K., Dunn B.L., Rumley K.F. Musculoskeletal safety outcomes of patients receiving daptomycin with HMG-CoA reductase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):5726-5731. DOI: 10.1128/AAC.02910-14
17. van der Linden P.D., Sturkenboom M.C., Herings R.M., Leufkens H.M., Rowlands S., Stricker B.H. Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med.* 2003;163(15):1801-1807. DOI: 10.1001/archinte.163.15.1801
18. Wise B.L., Peloquin C., Choi H., Lane N.E., Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med.* 2012;125(12):1228.e23-1228.e28. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.027
19. Caputy A.J., Kim Y.I., Sanders D.B. The neuromuscular blocking effects of therapeutic concentrations of various antibiotics on normal rat skeletal muscle: a quantitative comparison. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;217(2):369-378. PMID: 6112258
20. Sokoll M.D., Gergis S.D. Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology.* 1981;55(2):148-159. DOI: 10.1097/00000542-198108000-00011
21. Tan A., Holmes H.M., Kuo Y.F., Raji M.A., Goodwin J.S. Coadministration of co-trimoxazole with sulfonyleureas: hypoglycemia events and pattern of use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(2):247-254. DOI: 10.1093/gerona/glu072
22. Grün B., Kiessling M.K., Burhenne J., Riedel K.D., Weiss J., Rauch G., Haefeli W.E., Czock D. Trimethoprim-metformin interaction and its genetic modulation by OCT2 and MATE1 transporters. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(5):787-796. DOI: 10.1111/bcp.12079