

## Сравнительный анализ межлекарственного взаимодействия антибактериальных препаратов при терапии внебольничной пневмонии

\*А. А. Таубэ<sup>1</sup>, М. В. Журавлева<sup>1,2</sup>, Т. В. Александрова<sup>1</sup>, О. А. Демидова<sup>1</sup>, И. А. Мазеркина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),  
Трубцкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

**Резюме.** По данным ВОЗ, пневмония и другие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей занимают одно из ведущих мест в рейтинге причин смерти во всем мире. Одновременное назначение антибактериальных препаратов и сопутствующей фармакотерапии при пневмонии может привести к развитию нежелательных реакций. **Цель работы:** анализ информации о нежелательных реакциях, возникающих в результате межлекарственного взаимодействия (МЛВ) при различных схемах эмпирической антибиотикотерапии нетяжелых внебольничных пневмоний с учетом одновременной симптоматической неантибактериальной терапии и сопутствующей терапии хронических заболеваний. **Материалы и методы:** проанализированы данные спонтанных сообщений международной базы данных Vigibase (по состоянию на 15.02.2021 за весь период сбора информации) о нежелательных реакциях при МЛВ лекарственных препаратов, включенных в отечественные клинические рекомендации по лечению внебольничной пневмонии. **Результаты:** на основании утвержденных рекомендаций по лечению внебольничной пневмонии и часто встречающихся сопутствующих хронических заболеваний составлены перечень антибактериальных лекарственных препаратов (амоксциллин+клавулановая кислота, амоксициллин, ампициллин, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефотаксим, цефтриаксон, линезолид), а также перечни препаратов для симптоматической и сопутствующей терапии. В международной базе данных Vigibase проведен поиск сообщений о нежелательных реакциях, развившихся в результате возможных МЛВ с участием этих лекарственных препаратов. **Выводы:** анализ выявленных нежелательных реакций при приеме комбинаций лекарственных препаратов, назначаемых при терапии нетяжелой внебольничной пневмонии, показал, что наибольшее количество сообщений о связанных с МЛВ нежелательных реакциях было ассоциировано с применением азитромицина, наименьшее — цефотаксима и цефтриаксона. Изучение МЛВ позволит предотвратить возможное развитие нежелательных реакций, выявить рациональные комбинации лекарственных препаратов и усовершенствовать существующие алгоритмы ведения пациентов с внебольничной пневмонией.

**Ключевые слова:** межлекарственное взаимодействие; мониторинг безопасности лекарственных средств; внебольничная пневмония; комбинации лекарственных препаратов; фармаконадзор; нежелательная реакция; антибактериальные лекарственные препараты; клинические рекомендации

**Для цитирования:** Таубэ АА, Журавлева МВ, Александрова ТВ, Демидова ОА, Мазеркина ИА. Сравнительный анализ межлекарственного взаимодействия антибактериальных препаратов при терапии внебольничной пневмонии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):136–143. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-136-143>

\***Контактное лицо:** Таубэ Александра Альбертовна; altaube@mail.ru

## Comparative Analysis of Drug Interactions with Antibacterial Agents in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia

\*А. А. Таубэ<sup>1</sup>, М. В. Журавлева<sup>1,2</sup>, Т. В. Александрова<sup>1</sup>, О. А. Демидова<sup>1</sup>, И. А. Мазеркина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8/2 Trubetskaya St., Moscow 2119991, Russian Federation

**Abstract.** According to the World Health Organisation, pneumonia and other lower respiratory tract infections are one of the leading causes of death all over the world. Simultaneous treatment of pneumonia with antibacterial drugs and concomitant medicines may result in adverse drug reactions (ADRs). **The aim of the study** was to analyse ADRs resulting from drug-drug interactions in different empiric antibiotic treatment regimens used for mild community-acquired pneumonia (CAP), taking into account the concomitant symptomatic non-antibacterial treatment and chronic disease treatment. **Materials and methods:** the authors analysed spontaneous reports in the Vigibase global database (starting from the date the database was created and until 15 February 2021) on ADRs resulting from interactions of medicinal products included in the Russian clinical guidelines for CAP. **Results:** the authors compiled a list of antibacterial drugs (amoxicillin+clavulanic acid, amoxicillin, ampicillin, azithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, cefotaxime, ceftriaxone, linezolid), as well as lists of medicinal products for symptomatic and concomitant treatment, based on the approved guidelines for management of CAP and frequent comorbid chronic diseases. They searched Vigibase for ADRs that may have resulted from drug-drug interactions involving

these medicinal products. **Conclusions:** the analysis of adverse reactions used for mild CAP treatment demonstrated that the largest number of ADRs were associated with drug-drug interactions involving azithromycin, while the smallest number of ADRs were associated with cefotaxime and ceftriaxone. Further study of drug-drug interactions will help to prevent potential ADRs, identify rational drug combinations, and improve the existing patient management strategies.

**Key words:** drug-drug interaction; drug safety monitoring; community-acquired pneumonia; drug combinations; pharmacovigilance; adverse reaction; antibacterial agents; clinical guidelines

**For citation:** Taube AA, Zhuravleva MV, Alexandrova TV, Demidova OA, Mazerkina IA. Comparative analysis of drug interactions with antibacterial agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):136–143. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-136-143>

\*Corresponding author: Aleksandra A. Taube; altaube@mail.ru

Результаты исследования заболеваемости, смертности и этиологии инфекций нижних дыхательных путей, проведенного в 195 странах за период 26 лет [1], показали, что пневмония и бронхит различной этиологии, в первую очередь вызванные *Streptococcus pneumoniae*, являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В 2016 г. инфекции нижних дыхательных путей во всем мире стали причиной 652 572 случаев смерти среди детей младше 5 лет, 1 080 958 случаев смерти среди взрослых старше 70 лет и 2 377 697 смертей среди людей всех возрастов [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. пневмония и другие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей заняли четвертое место в рейтинге ведущих причин смерти в мире<sup>1</sup>. В группе риска возникновения инфекций нижних дыхательных путей находятся дети, особенно в возрасте до 5 лет<sup>2</sup>, и граждане стран с низким уровнем дохода [1]. Количество смертей от пневмонии в странах Европейского союза постепенно снижается: если в период 1993–2000 гг. оно оставалось на уровне 18–20 тыс. на 100 тыс. человек, то в 2016 г. составило порядка 15 тыс. на 100 тыс. человек<sup>3</sup>. В России, по данным ВОЗ, количество смертельных случаев от пневмонии в этот период было несколько выше и сохранялось примерно на одном уровне: в период 1993–2000 гг. зафиксировано до 25 тыс. смертей на 100 тыс. человек, а в 2014 г. — около 23,4 тыс. на 100 тыс. человек<sup>4</sup>.

Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной

экссудации<sup>5</sup>. Наиболее важный с клинической точки зрения принцип классификации предусматривает подразделение пневмонии на внебольничную и нозокомиальную. Внебольничная пневмония (ВП) диагностируется в случае развития заболевания вне стационара либо в первые 48 ч с момента госпитализации<sup>6</sup>. По данным Роспотребнадзора<sup>7</sup>, заболеваемость ВП в Российской Федерации за 2018 г. составила 492,2 случая на 100 тыс. населения, или 721 926 человек. Для сравнения заболеваемость гриппом за тот же период оставила 26,48 случая на 100 тыс. населения. В то же время по данным отдельных эпидемиологических исследований и расчетным данным общее число больных ВП в России ежегодно превышает 1,5 млн человек [2].

Основной терапией ВП является эмпирическая антибиотикотерапия (АБТ) — назначение терапии без определения конкретного возбудителя [3]. Также назначение антибиотиков зависит от чувствительности возбудителя, вызвавшего заболевание, к различным антибактериальным средствам и степени тяжести ВП. Как и любая фармакотерапия, антибактериальная терапия может сопровождаться развитием нежелательных явлений, которые в процессе фармаконадзора могут быть классифицированы как нежелательные реакции (НР). Сообщения о НР поступают в локальные (национальные) базы данных и далее в VigiBase<sup>8</sup> — международную базу спонтанных сообщений Уппсальского центра мониторинга безопасности лекарственных средств (Uppsala Monitoring Centre, UMC) ВОЗ (далее — база данных VigiBase). НР, выявляемые в процессе фармаконадзора, анализируются и учитываются в дальнейшем при составлении алгоритмов выбора фармакотерапии, актуализации

<sup>1</sup> WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019: WHO's 2019 Global Health Estimates. <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>

<sup>2</sup> Защита детей от смертельной, но не получающей достаточного внимания болезни: обнародование глобального плана действий ВОЗ по профилактике и лечению пневмонии. <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2009/11/protecting-children-from-a-forgotten-but-deadly-disease-who-releases-global-action-plan-to-prevent-and-treat-pneumonia>

<sup>3</sup> [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb\\_726-sdr-pneumonia-per-100-000/](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb_726-sdr-pneumonia-per-100-000/)

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество; 2019. [https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin\\_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf)

<sup>6</sup> Там же.

<sup>7</sup> [https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277)

<sup>8</sup> <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по его медицинскому применению.

Одной из причин развития НР могут являться межлекарственные взаимодействия (МЛВ) при одновременном приеме двух и более лекарственных препаратов (ЛП). Одновременное применение ЛП может приводить к различным последствиям, в частности к увеличению или уменьшению эффективности или безопасности фармакотерапии [4]. При этом может возрастать риск развития новых НР или усугубления клинических проявлений, уже имеющих на фоне применения другого ЛП.

**Цель работы** — анализ информации о нежелательных реакциях, возникающих в результате межлекарственного взаимодействия при различных схемах эмпирической антибиотикотерапии нетяжелых внебольничных пневмоний с учетом одновременной симптоматической неантибактериальной терапии и сопутствующей терапии хронических заболеваний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе исследования на основе клинических рекомендаций Минздрава России по лечению ВП были составлены перечни ЛП для дальнейшего изучения. Перечень антибактериальных препаратов и ЛП, используемых для симптоматической терапии, применяемых при нетяжелой ВП, был сформирован на основании анализа клинических рекомендаций<sup>9</sup> и алгоритмов оказания медицинской помощи<sup>10</sup>. Перечень ЛП, используемых для терапии сопутствующих заболеваний при нетяжелых ВП, был сформирован на основании анализа клинических рекомендаций по лечению часто встречающихся хронических заболеваний: хронической обструктивной болезни легких<sup>11</sup>, хронической сердечной недостаточности<sup>12</sup>, сахарного диабета<sup>13</sup>, хронической болезни почек<sup>14</sup>.

Далее был проведен поиск информации о возможных МЛВ при применении ЛП, включенных в перечни, в базе данных VigiBase по состоянию на 15.02.2021 за весь период сбора информации. Были

сформированы поисковые запросы «drug interaction» (лекарственное взаимодействие), включающие международные непатентованные наименования ЛП, и выявлены ЛП, развитие НР при применении которых связано с МЛВ. НР, развивающиеся в результате МЛВ, были распределены по классам в соответствии с терминологией медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)<sup>15</sup>.

Отбор первичных данных проводили по критерию «Co-reported active ingredients» (нежелательные реакции, возникшие в результате совместного применения двух ингредиентов). В полученном массиве первичных данных были выбраны сообщения о МЛВ, включенных в составленные перечни антибактериальных препаратов, с ЛП для симптоматической терапии и сопутствующей терапии хронических заболеваний, а также о МЛВ двух антибиотиков в случае назначения комбинированной антибактериальной терапии.

Проведен качественный сравнительный анализ полученных данных. Поскольку анализировали сообщения о МЛВ за период сбора информации для каждого ЛП с момента начала его обращения, статистическая обработка данных не представляется корректной.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Принципы назначения антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии

В клинических руководствах и протоколах оказания медицинской помощи при пневмонии, утвержденных Минздравом России<sup>16</sup>, антибактериальные ЛП подразделены на препараты выбора, назначаемые в первую очередь, и альтернативные ЛП, назначаемые в случае неэффективности препаратов выбора или возникновения серьезных НР при их применении. При терапии ВП легкой и средней тяжести препаратом выбора является амоксициллин, а для пациентов с сопутствующими заболеваниями — амоксициллин+клавулановая кислота. Бета-лактамы антибиотики наиболее

<sup>9</sup> Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество; 2019. [https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin\\_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf)

<sup>10</sup> Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.03.2020 № 30-4/И2-2702 «Об алгоритме оказания медицинской помощи взрослому населению с внебольничными пневмониями».

<sup>11</sup> Хроническая обструктивная болезнь легких. Российское респираторное общество; 2016. [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf)

<sup>12</sup> Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf)

<sup>13</sup> Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019.

<sup>14</sup> Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов; 2021. [https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)

<sup>15</sup> Organisation. About MedDRA. <https://www.meddra.org/about-meddra/organisation>

<sup>16</sup> Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество; 2019. [https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin\\_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf)

Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.03.2020 № 30-4/И2-2702 «Об алгоритме оказания медицинской помощи взрослому населению с внебольничными пневмониями».

эффективны при лечении стрептококковых инфекций [5]. Алгоритм назначения АБТ также учитывает наличие возможных сопутствующих заболеваний.

В перечень антибактериальных ЛП для дальнейшего изучения МЛВ нами были включены препараты выбора (амоксциллин, амоксициллин+клавулановая кислота) и некоторые антибиотики, используемые в качестве альтернативной терапии (ампициллин, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, линезолид, моксифлоксацин, цефотаксим, цефтриаксон).

### **Симптоматическая терапия при внебольничной пневмонии**

В составе комплексной терапии ВП помимо антибиотиков используют ЛП различных групп, оказывающие воздействие на симптомы заболевания или снижающие тяжесть течения ВП<sup>17</sup>:

- 1) инотропные средства (допамин, эпинефрин, норэпинефрин);
- 2) антикоагулянтные средства (гепарин натрия);
- 3) бронходилататоры:
  - селективные агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов (фенотерол, сальбутамол);
  - комбинированные препараты (ипратропия бромид/фенотерол);
- 4) анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): парацетамол, ибупрофен, кетопрофен (при вирусно-бактериальной пневмонии может использоваться только парацетамол);
- 5) муколитические средства (ацетилцистеин, амброксол);
- 6) блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (фамотидин) и ингибиторы протонного насоса (омепразол).

### **Терапия сопутствующих хронических заболеваний**

Одновременный прием ЛП, назначаемых для лечения сопутствующих хронических заболеваний, с антибактериальными ЛП также может стать причиной МЛВ. Развитие перекрестных МЛВ возможно не только у пациентов с хроническими заболеваниями с ВП, но и при лечении ВП у лиц, не имеющих таких заболеваний. Однако при наличии хронических заболеваний анализ возможных исходов МЛВ затруднен в связи с возможными нарушениями метаболизма и, как следствие, изменениями фармакокинетических параметров некоторых препаратов. Так, минимальные изменения функции почек, в том числе преходящего характера, оказывают существенное влияние на параметры фармакокинетики антибактериальных ЛП [6].

Для изучения возможных МЛВ с антибактериальными препаратами для лечения ВП был сформирован перечень ЛП, применяемых при терапии хронических заболеваний (табл. 1).

### **Анализ тенденций возникновения нежелательных реакций при межлекарственном взаимодействии**

Полученные перечни антибиотиков, ЛП для симптоматической терапии при ВП и сопутствующей терапии основных хронических заболеваний были использованы для составления поисковых запросов для выявления возможных МЛВ при терапии ВП по информации спонтанных сообщений, поступивших в базу данных VigiBase. При анализе данных не учитывали количественные характеристики, а именно весовые доли МЛВ для каждого ЛП в общем объеме МЛВ. Фиксировался только сам факт наличия или отсутствия МЛВ.

Результатом проведенного поиска явилась выборка из базы данных VigiBase сообщений о нежелательных МЛВ при применении антибиотиков и ЛП для симптоматической терапии при ВП, а также препаратов для сопутствующего лечения основных хронических заболеваний (табл. 2). В таблицу 2 не внесены ЛП для симптоматической терапии и терапии хронических заболеваний, при применении которых не были обнаружены МЛВ ни с одним антибиотиком из составленного перечня.

Основные выявленные НР при применении амоксициллина и препарата амоксициллин+клавулановая кислота идентичны, поэтому ЛП объединены в одной ячейке таблицы 2. НР, развивающиеся в результате МЛВ с участием антибиотиков группы пенициллина — ампициллина и комбинированного ЛП амоксициллин+клавулановая кислота — схожи, но ампициллин взаимодействует с меньшим количеством ЛП. Спектр МЛВ при одновременном применении клавулановой кислоты с другими ЛП отличается от спектра МЛВ амоксициллина и препарата амоксициллин+клавулановая кислота с другими ЛП, за исключением наличия МЛВ с ибупрофеном. В то же время не обнаружено МЛВ между ампициллином и ибупрофеном. Все НР (100%), которые развивались в результате МЛВ клавулановой кислоты с другими препаратами, были оценены как серьезные.

Не выявлено МЛВ антибиотиков и ЛП, используемых для симптоматической терапии при ВП, следующих групп: инотропные средства (допамин, эпинефрин, норэпинефрин), ингибитор ренина, нефракционированные гепарины, муколитические средства. Случаи развития НР в результате МЛВ антибактериальных ЛП

<sup>17</sup> Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.03.2020 № 30-4/И2-2702 «Об алгоритме оказания медицинской помощи взрослому населению с внебольничными пневмониями».

**Таблица 1.** Перечень основных лекарственных препаратов, рекомендованных для терапии хронических заболеваний  
**Table 1.** List of essential drugs recommended for chronic conditions

Заболевание	Группы лекарственных препаратов (лекарственные препараты)
Хроническая обструктивная болезнь легких <sup>18</sup>	Бронходилатирующие средства: - селективные агонисты $\beta_2$ -адренорецепторов (сальбутамол, фенотерол; формотерол бромид, салметерол, индакатерол); - ингибиторы фосфодиэстераз (теофиллин). М-холиноблокаторы (аклидиния бромид, гликопиррония бромид, тиотропия бромид, умеклидиния бромид). Глюкокортикостероиды (беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказон, циклесонид). Фосфодиэстеразы-4 ингибитор (рофлумиласт). Отхаркивающие муколитические средства (карбоцистеин, N-ацетилцистеин)
Хроническая сердечная недостаточность <sup>19</sup>	$\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол, метапролол). Гипогликемическое средство (дапаглифлозин). Сердечные гликозиды (дигоксин). Диуретические средства (фуросемид, спиронолактон). Антиангинальные средства (ивабрадин). Вазодилатирующие средства (изосорбида динитрат)
Сахарный диабет <sup>20</sup>	Гипогликемические средства (инсулины, глибенкламид, глипизид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, репаглинид, натеглинид, метформин, акарбоза)
Хроническая болезнь почек <sup>21</sup>	Антигипертензивные средства: - ангиотензинпревращающего фермента ингибиторы (каптоприл, эналаприл, лизиноприл); - ингибиторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбесартан, кандесартан, валсартан); - ингибиторы ренина (алискирен). Статины (симвастатин, аторвастатин). Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, фелодипин, циннаризин)

с препаратами группы бронхолитиков описаны для сальбутамола и ипратропия бромида. Практически все анальгетики и НПВП (за исключением кетопрофена) взаимодействовали с антибиотиками с развитием НР, наибольшая вероятность возникновения МЛВ — с парацетамолом. При одновременном применении антибактериальных ЛП с блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы МЛВ не выявлены только с фамотидином.

Развитие НР в результате МЛВ возможно также при одновременном применении антибиотиков и препаратов для терапии сопутствующих хронических заболеваний. Были отмечены МЛВ с препаратами, рекомендованными для лечения хронической обструктивной болезни легких, в частности при применении будесонида с линеволидом, флутиказона с азитромицином. При назначении антибактериальных ЛП с препаратами группы селективных  $\beta$ -адреноблокаторов, рекомендованных для лечения хронической сердечной недостаточности, наиболее часто были выявлены МЛВ с метапрололом, тогда как при применении бисопролола сообщалось только

о МЛВ с амоксициллинами и кларитромицином. В группе диуретических ЛП наиболее часто были отмечены МЛВ с антибиотиками при применении спиронолактона. Сердечный гликозид дигоксин, по данным спонтанных сообщений, взаимодействовал с ампициллином, азитромицином, кларитромицином, цефотаксимом. Среди гипогликемических средств максимальное количество взаимодействий было отмечено для метформина — с ампициллином, кларитромицином, левофлоксацином и моксифлоксацином, тогда как при применении глимепирида сообщалось только о МЛВ с левофлоксацином, инсулина — с линеволидом, глибенкламида — с азитромицином. Некоторые ЛП, рекомендованные для лечения хронической болезни почек, в частности антагонисты рецепторов ангиотензина II, не взаимодействовали с антибиотиками для терапии ВП, тогда как применение препарата из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента эналаприла сопровождалось МЛВ с азитромицином. Для препаратов группы статинов — симвастатина и аторвастатина (объединены в одну ячейку таблицы) — сообщалось о МЛВ

<sup>18</sup> Хроническая обструктивная болезнь легких. Российское респираторное общество; 2016. [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf)

<sup>19</sup> Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf)

<sup>20</sup> Делов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019.

<sup>21</sup> Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов; 2021. [https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf)

**Таблица 2.** Межлекарственные взаимодействия при терапии нетяжелой внебольничной пневмонии (по данным спонтанных сообщений, поступивших в VigiBase)

**Table 2.** Drug-drug interactions in the treatment of mild community-acquired pneumonia (according to spontaneous reports submitted to VigiBase)

Лекарственные препараты для симптоматической и сопутствующей терапии	Антибактериальные лекарственные препараты									
	Амоксициллин, амоксициллин+клавулановая кислота	Клавулановая кислота	Ампициллин	Азитромицин	Кларитромицин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Цефотаксим	Цефтриаксон	Линезолид
Амиодарон	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Амлодипин	+	–	–	+	+	–	–	–	–	–
Ацетисалициловая кислота	+	–	+	+	+	–	+	+	+	+
Бисопролол	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–
Будесонид	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
Верапамил	–	+	–	+	–	+	–	–	–	–
Гепарин	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+
Глибенкламид	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Глимепирид	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Дигоксин	–	–	+	+	+	–	–	+	–	–
Дилтиазем	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Иpratропия бромид	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
Ибупрофен	+	+	–	+	–	–	–	–	+	–
Инсулины	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
Лизиноприл	+	–	–	+	–	–	–	–	–	+
Метапролол	+	–	–	+	+	+	+	–	–	+
Метформин	–	–	+	–	+	+	+	–	–	–
Омепразол	+	–	–	+	+	+	–	–	+	+
Парацетамол	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+
Сальбутамол	–	–	+	+	+	+	+	–	–	+
Симвастатин, аторвастатин	+	–	–	+	+	+	+	–	+	+
Спиронолактон	–	–	+	+	–	–	–	+	–	–
Флутиказон	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Формотерол	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
Фуросемид	+	–	+	–	+	+	+	+	+	+
Эналаприл	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
<b>Итого межлекарственных взаимодействий</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>13</b>

Примечание: «+» — возможно неблагоприятное межлекарственное взаимодействие; «–» — межлекарственное взаимодействие не выявлено.

Note: + potential adverse drug-drug interactions; – no adverse drug-drug interactions were reported.

практически со всеми рассмотренными антибиотиками, за исключением ампициллина и цефотаксима. В группе блокаторов «медленных» кальциевых каналов наименьшее количество МЛВ выявлено при применении дилтиазема, он взаимодействовал только с азитромицином.

Наибольшее количество МЛВ рассматриваемых антибиотиков с ЛП сопутствующей терапии выявлено при применении азитромицина (взаимодействие с 17 из 22 ЛП), линезолида (13 ЛП), кларитромицина (11 ЛП), амоксициллина и препарата амоксициллин+клавулановая кислота (10 ЛП). Отметим, что к НР привело взаимодействие клавулановой кислоты только с 2 ЛП — верапамилом

и ибупрофеном, но в то же время сообщения о НР при одновременном применении верапамила и препарата амоксициллин+клавулановая кислота не поступали.

Таким образом, результаты анализа спонтанных сообщений, поступивших в базу данных VigiBase, свидетельствуют о том, что наиболее безопасными антибиотиками по критерию количества возможных МЛВ с ЛП для симптоматической терапии при ВП и препаратами для сопутствующей терапии основных хронических заболеваний являются препараты цефалоспоринового ряда цефотаксим и цефтриаксон.

Отдельно были проанализированы данные о МЛВ при назначении комбинированной АБТ (табл. 3).

**Таблица 3.** Нежелательные межлекарственные взаимодействия антибактериальных лекарственных препаратов, назначаемых в комбинированной антибиотикотерапии внебольничных пневмоний (по данным спонтанных сообщений, поступивших в VigiBase)

**Table 3.** Adverse drug interactions with antibacterial drugs used in combination antibiotic therapy for community-acquired pneumonia (according to spontaneous reports submitted to VigiBase)

Лекарственный препарат	Амоксициллин, амоксициллин+клавулановая кислота	Клавулановая кислота	Ампициллин	Азитромицин	Кларитромицин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Цефотаксим	Цефтриаксон
Амоксициллин, амоксициллин+клавулановая кислота	X	+	X	-	+	-	-	X	X
Клавулановая кислота	+	X	-	-	+	+	-	X	X
Ампициллин	-	-	X	+	+	-	-	X	X
Азитромицин	-	-	+	X	X	X(+)	X	-	+
Кларитромицин	+	+	+	X	X	-	-	-	-
Левифлоксацин	-	+	-	X(+)	-	X	-	X(+)	X
Моксифлоксацин	-	-	-	-	-	-	X	X	X
Цефотаксим	X	X	X	-	-	X(+)	-	X	X
Цефтриаксон	X	X	X	+	-	-	X	X	X

*Примечание:* X — совместный прием не предусмотрен; «+» — возможно неблагоприятное межлекарственное взаимодействие, «-» — межлекарственные взаимодействия не выявлены; X(+) — совместный прием не предусмотрен, но межлекарственные взаимодействия зафиксированы.

*Note:* X—no combination treatment prescribed; + potential adverse drug-drug interactions; — no adverse drug-drug interactions reported; X(+)—no combination treatment prescribed, but adverse drug-drug interactions were reported.

По результатам проведенного анализа установлено, что НР в результате МЛВ чаще всего развивались при применении клавулановой кислоты в сочетании с кларитромицином, левифлоксацином, а также в комбинации с амоксициллином. Единственным антибактериальным препаратом, сообщения о нежелательных МЛВ при применении которого в составе комбинированной АБТ при ВП не поступали в базу данных VigiBase, является моксифлоксацин. Также отсутствовали сообщения о МЛВ при комбинированной АБТ на фоне применения цефотаксима при его назначении по утвержденным показаниям, однако его использование off-label при в сочетании с левифлоксацином привело к развитию НР. Кроме того, выявлены случаи МЛВ при off-label применении левифлоксацина одновременно с азитромицином.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные при анализе спонтанных сообщений, поступивших в базу данных VigiBase, свидетельствуют о возможности возникновения нежелательных МЛВ при применении ЛП, назначаемых в комплексной терапии нетяжелой ВП. Наиболее часто в базу данных VigiBase поступали сообщения о развитии НР в результате МЛВ с участием антибиотика азитромицина, наименьшее количество сообщений относилось к МЛВ с участием антибиотиков цефалоспоринового ряда цефотаксима и цефтриаксона.

Взаимное влияние ЛП, применяемых одновременно, следует учитывать при разработке клинических рекомендаций ведения пациентов (алгоритма выбора эмпирической АБТ). В соответствии с полученными данными антибактериальные ЛП могут быть назначены в любых терапевтических комбинациях с инотропными, антикоагулянтными и муколитическими средствами, поскольку МЛВ при этом не наблюдались. При применении антибиотиков в сочетании с препаратами группы анальгетиков и НПВП следует отдать предпочтение кетопрофену, так как МЛВ с его участием не зафиксированы, а из бронходилатирующих ЛП предпочтительно назначать фенотерол. При необходимости назначения терапии блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы в сочетании с антибиотиками следует выбрать фамотидин, применение омепразола сопровождалось МЛВ с большинством рассмотренных антибактериальных ЛП. При выборе гипогликемической терапии предпочтительным является применение глимепирида. Пациентам, получающим инсулинотерапию на фоне АБТ, следует с осторожностью назначать линезолид. При необходимости назначения комбинированной АБТ следует учитывать возможность развития МЛВ между антибактериальными ЛП. По результатам проведенного исследования наиболее безопасными с точки зрения МЛВ с другими антибактериальными ЛП являются моксифлоксацин и цефотаксим.

Дальнейшее изучение причин и механизмов возникновения МЛВ позволит эффективно предотвращать развитие НР, а также совершенствовать существующие алгоритмы ведения пациентов путем выявления и включения рациональных комбинаций ЛП в схемы эмпирической АБТ при ВП.

**Вклад авторов.** *А. А. Таубэ* — концепция исследования, анализ спонтанных сообщений базы данных VigiBase, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи, работа с табличным материалом, ответственность за все аспекты работы; *М. В. Журавлева* — редактирование текста, ответственность за все аспекты выполнения работы; *Т. В. Александрова* — написание и редактирование текста рукописи, обобщение результатов исследования, формулировка выводов; *О. А. Демидова* — анализ научной и методической литературы, написание, редактирование и доработка текста рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных, интерпретация полученных результатов; *И. А. Мазеркина* — анализ научной и методической литературы, интерпретация результатов исследования, редактирование текста рукописи, критический пересмотр содержания статьи.

**Authors' contributions.** *Aleksandra A. Taube*—elaboration of the study idea, analysis of VigiBase spontaneous reports, analysis and interpretation of the obtained results, writing of the text, preparation of the tables, carrying responsibility for

all aspects of the study; *Marina V. Zhuravleva*—editing of the text, carrying responsibility for all aspects of the study; *Tatiana V. Alexandrova*—writing and editing of the text, summarising the study results, formulation of conclusions; *Olga A. Demidova*—analysis of scientific literature and guidelines, writing, editing and revision of the text, carrying responsibility for all aspects of the study related to the reliability of the data, interpretation of the obtained results; *Irina A. Mazerkina*—analysis of scientific literature and guidelines, interpretation of the study results, editing and revision of the text.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2).

**Конфликт интересов.** М. В. Журавлева является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Marina V. Zhuravleva is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Murdoch DR, Howie SRC. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1191–210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
2. Зайцев АА. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия. *Терапия.* 2018;(1):63–71. [Zaitsev AA. Community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Terapiya = Therapy.* 2018;(1):63–71 (In Russ.)]
3. Зырянов СК, Бутранова ОИ. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов. *Качественная клиническая практика.* 2019;(1):97–113. [Zyryanov SK, Butranova OI. Modern approaches to the rational choice of antibiotic for treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2019;(1):97–113 (In Russ.)]
4. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА, Коняева ЕИ. Ретроспективный анализ карт-извещений о нежелательных реакциях антибиотиков пенициллинового ряда с применением метода системы проблем, связанных с лекарственными препаратами. *Фармация и фармакология.* 2020;8(1):57–64. [Matveev AV, Krashennnikov AE, Egorova EA, Konyaeva EI. Retrospective analysis of adverse drug reaction reporting forms associated with penicillin family antibiotics (PCNE-DRP 9.0) based on drug-related approach. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology.* 2020;8(1):57–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-1-57-64>
5. Сиренко НВ, Алексеенко СИ, Цурикова ГП, Волкова МО. Паратонзиллярные абсцессы у детей. Клинико-микробиологические методы исследования. *Антибиотики и химиотерапия.* 2017;62(1–2):35–9. [Sirenko NV, Alekseenko SI, Tsurikova GP, Volkova MO. Paratonsillar abscess in children. Clinical and microbiological methods of investigation. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2017;62(1–2):35–9 (In Russ.)]
6. Лукина МВ, Морозова ТЕ, Андрушишина ТБ, Чукина МА, Раменская ГВ, Шохин ИЕ. Расчет клиренса ванкомицина по данным математического моделирования и фармакокинетического исследования. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(1):72–7. [Lukina MV, Morozova TE, Andrushchishina TB, Chukina MA, Ramenskaya GV, Shokhin IE. Vancomycin clearance calculation according to the mathematical modeling and pharmacokinetic research. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.* 2020;15(1):72–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15016>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

*Таубэ Александра Альбертовна*, канд. фарм. наук. *Aleksandra A. Taube*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5594-4859>  
*Журавлева Марина Владимировна*, д-р мед. наук, профессор. *Marina V. Zhuravleva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

*Александрова Татьяна Владимировна*, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

*Демидова Ольга Александровна*, канд. фарм. наук. *Olga A. Demidova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

*Мазеркина Ирина Анатольевна*, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Статья поступила 03.06.2021

После доработки 29.06.2021

Принята к печати 03.09.2021

Article was received 3 June 2021

Revised 29 June 2021

Accepted for publication 3 September 2021