

УДК 615.015.2:615.06]:616.5

О.Ю. Городнича, А.Б. Зіменковський

НЕРАЦІОНАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКОВИХ КОМБІНАЦІЙ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації,
м. Львів, Україна

e-mail: oxana_gor@mail.ru

Резюме: Проведено аналіз сучасних доступних інформаційних потоків стосовно лікових комбінацій за потенційними дерматологічними проявами їх взаємодій. За результатами дослідження сформовано 6 кластерів поєднань лікарських засобів, при застосуванні яких існує ризик розвитку змін із боку шкіри та її придатків.

Ключові слова: дерматологічні прояви ускладнень фармакотерапії, лікові взаємодії.

Вступ. Попередження чи мінімізація ризику виникнення небажаних наслідків застосування лікарських засобів (ЛЗ) є одними із пріоритетних завдань світової та вітчизняної медичної практики і основною метою діяльності клінічного провізора⁷. Підвищення безпеки медикаментозного лікування, перш за все, реалізується шляхом оцінки якості призначеної фармакотерапії (ФТ) через виявлення, ідентифікацію та верифікацію лікопов'язаних проблем (*drug-related problems – DRP*), оскільки значна кількість небажаних реакцій при застосуванні ЛЗ є результатом їх неналежного призначення^{7,8}. За даними ДП «Державний експертний центр» МОЗ України медикаментозні помилки виявлені у 2,7% повідомлень про побічні реакції (ПР) ЛЗ за 2010–2011 рр. Найбільше зауважень (56,7%) стосувалися призначення протипоказаних ЛЗ, у 25,9% випадків мало місце перевищення дози ЛЗ, у 2% – ліки використовувалися не за показаннями, у 0,5% – нераціонально застосовувалися декілька ЛЗ водночас, у 6,5–12% призначень не враховувалися дані алергоанамнезу¹. У той же час, за кордоном найбільшу частку DRP складають лікові взаємодії (ЛВ)^{12,26}. Як засвідчили результати численних досліджень, проведених у різних країнах світу, від 3,9% до 41% ПР насправді є клінічним проявом ЛВ, а не ПР окремих ЛЗ^{12,19,27}. Така ситуація, на нашу думку, в одних клінічних випадках може значно ускладнювати, а то й унеможливити ви-

значення істинного етіологічного підґрунтя виникнення небажаних наслідків ФТ, у інших – перешкоджати проведенню чіткої верифікації діагнозу, а також диференціації самостійної нозології від клінічних проявів ЛВ, перш за все, для фахівців дерматологічного та алергологічного скерування, оскільки значна частка ПР ЛЗ – це зміни з боку шкіри та її придатків (23–34,1% усіх ускладнень ФТ)^{10,13,14}. Отож, зважаючи на все вищезазначене, а також відсутність подібних досліджень в Україні, вважаємо доцільним і необхідним дослідити лікові комбінації, застосування яких може мати небажаний дерматологічний прояв та систематизувати їх шляхом кластеризації (без застосування математичних методів) за потенційними дерматопатологіями внаслідок взаємодій типу ЛЗ-ЛЗ.

Мета дослідження – інформаційний пошук, стандартизація, клініко-фармацевтична та клініко-фармакологічна оцінка лікових поєднань у розрізі потенційних проявів ЛВ із боку шкіри та її придатків, а також надання рекомендацій стосовно сучасного раціонального застосування ЛЗ у ракурсі попередження призначення недоцільних, із дерматологічної точки зору, комбінацій ЛЗ-ЛЗ для підвищення якості та безпеки ФТ.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження були: інструкції для медичного застосування (ІМЗ) ЛЗ, зареєстрованих в Україні станом на 01.03.2012 р.⁵, додаток 2-й Державного формуляра ЛЗ 4-го

випуску, чинного на момент дослідження⁴, Британський національний формуляр 61-го випуску (2011 р.)¹⁷, база стандартів надання медичної допомоги², *on-line* довідково-пошукові системи^{20,28} та інші сучасні доступні інформаційні потоки з проблеми, що розглядається^{11,18,24}. Застосовано методи: системний, бібліографічний, клініко-фармацевтичний, клініко-фармакологічний, аналізу наукової інформації та стандартизації.

Дослідження не виконувалось на замовлення фізичних чи юридичних осіб і не передбачало цільового фінансування. Конфлікт інтересів у ході виконання дослідження – відсутній.

Результати дослідження та їх обговорення. Як засвідчили результати проведено-

го нами дослідження, більшість дерматологічних ускладнень ФТ, у тому числі й внаслідок ЛВ, є відносно безпечними, однак, у 1–5% випадків можуть мати важкий перебіг, серйозні наслідки чи, навіть, летальний вислід¹³. Зокрема, до небезпечних шкірних ПР ЛЗ належать синдром *Стівенса-Джонсона* (ССД) та синдром *Лайелла* (СЛ), що у 1–5% та 30–40% випадків відповідно завершуються смертю пацієнта^{21–23}. Для підвищення безпеки ФТ існують переліки ЛЗ, призначення яких потребує врахування можливості розвитку цих життєво небезпечних нозологій^{3,13}. Разом із тим, ССД та СЛ можуть виникати і при сумісному прийманні водночас кількох ЛЗ, комбінації яких наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Небезпечні комбінації ЛЗ-ЛЗ та потенційні дерматологічні прояви їх ЛВ

№ з/п	Клінічний прояв потенційних ЛВ	ЛЗ №1 (ФТ група)	ЛЗ №2 (ФТ група)
1.	Важкі некротичні ураження шкіри	деквалінію хлорид (антисептичний ЛЗ)	кайексалат* (ЛЗ для ФТ гіперкаліємії)
2.	СЛ	вальпроат натрію / вальпроева кислота (протиепілептичний ЛЗ)	ламотриджин (протиепілептичний ЛЗ)
		дексаметазон (ГКС**)	талідомід (імуносупресор)
3.	ССД	алопуринол (ЛЗ, що пригнічує утворення сечової кислоти)	еналаприл, каптоприл, лізиноприл, периндоприл (іАПФ***)
		прокаїнамід (антиаритмічний ЛЗ)	каптоприл, лізиноприл (іАПФ***)

Примітка: *станом на 01.03.2012 р. ЛЗ не зареєстрований в Україні;
**ГКС – глюкокортикостероїд;
***іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента.

Слід зазначити, що ймовірність розвитку ССД та СЛ існує також при застосуванні вальпроату натрію/вальпроевої кислоти, ламотриджину, талідоміду, алопуринолу, еналаприлу, каптоприлу, лізиноприлу та периндоприлу в режимі монотерапії, однак дексаметазон та прокаїнамід можуть зумовлювати ССД та СЛ лише при сумісному застосуванні з талідомідом та іАПФ відповідно. Механізм розвитку цих небезпечних дерматопатологій у більшості випадків невідомий. Лише для комбінації вальпроат натрію/вальпроева кислота із ламотриджином встановлено, що зростання ризику виникнення СЛ пояснюється сповільненням швидкості біотрансформації ламотриджину, оскільки вальпроати інгібують діяльність ферментів печінки²⁰.

Незважаючи на потенційну небезпеку для життя, деякі з вищезазначених комбінацій ЛЗ-ЛЗ застосовуються для ФТ певних нозологій. Зокрема, згідно рекомендацій *ASCO* (*American Society of Clinical Oncology*)²⁵, а також чинного вітчизняного клінічного протоколу надання медичної допомоги², основою ФТ множинної мієломи є високодозова хіміотерапія комбінацією дексаметазону і талідо-

миду. Безперечно, користь від одночасного застосування цих ЛЗ буде переважати над ризиком, оскільки йдеться про лікування злоякісного захворювання крові.

Серед низки комбінацій типу ЛЗ-ЛЗ для ФТ епілепсії пацієнтів, у яких відсутній терапевтичний ефект при монотерапії протиепілептичними ЛЗ, є небезпечне лікове поєднання через потенційний ризик виникнення СЛ²⁶. Йдеться про сумісне приймання вальпроату натрію/вальпроевої кислоти із ламотриджином. При застосуванні інших альтернативних комбінацій ліків, зокрема протиепілептичних ЛЗ першої лінії (бензодіазепіни, вальпроати, карбамазепін, ламотриджин, топірамат) із габапентином, окскарбазепіном, фенітоїном чи фенобарбіталом² ризик виникнення СЛ (згідно ІМЗ) відсутній.

У ході нашого дослідження виявлено ще одне небезпечне для життя ускладнення ФТ – некротичні ураження шкіри. Така дерматопатологія може бути наслідком сумісного приймання кайексалату (полістеренсульфонату натрію – іонообмінної смоли для ФТ гіперкаліємії) та ліків для місцевого застосування при захворюваннях ротової порожни-

ни і глотки, до складу яких входить декваліній. Слід зазначити, що згідно ІМЗ декваліній-вмісних ЛЗ ризик розвитку некротичних уражень шкіри існує лише при їх застосуванні з кайексалатом і відсутній при використанні цих ЛЗ у режимі монотерапії⁵.

У подальшому нами було проведено пошук лікових комбінацій, приймання яких супроводжується зростанням ризику виникнення алергійних реакцій (АР), адже відомо, що більшість їх клінічних проявів – це зміни з боку шкіри, які переважно проявляються свербіжем, кропивницею, еритемою тощо,

причому $\frac{1}{3}$ усіх дерматопатологій алергійного генезу мають важкий перебіг та потребують госпіталізації пацієнтів^{15,16}. Отож, для підвищення безпеки індивідуалізованої комбінованої ФТ, а також із метою покращення якості життя пацієнтів упродовж та після медикаментозного лікування, сформовано кластер поєднань ЛЗ-ЛЗ, призначення яких потребує, на нашу думку, ретельного збору алергологічного анамнезу пацієнтів, особливо стосовно епізодів АР до нижченаведених ЛЗ у минулому (табл. 2).

Таблиця 2. Перелік лікових комбінацій, при застосуванні яких зростає ризик виникнення АР

Комбінації «антибактерійний ЛЗ – інші ЛЗ»	
бацитрацин	аміноглікозиди, цефалоспорини
ванкомицин	міорелаксанти
Комбінації «antineoplastичний ЛЗ – інші ЛЗ»	
альдеслейкін*	дакарбазин, цисплатин (antineoplastичні ЛЗ); інтерферон альфа (імуностимулятор); тамоксифен (антиестрогенний ЛЗ)
прокарбазин	протиепілептичні ЛЗ
ритуксимаб	моноклональні антитіла
Комбінації «антисептичний ЛЗ – інші ЛЗ»	
натрію тетраборат	ЛЗ для нашкоїрного застосування, до складу яких входять борна кислота, гормони, клотримазол, фенол
фурагін розчинний	етанол-вмісні ЛЗ
Комбінації «ЛЗ для ФТ серцево-судинних захворювань – інші ЛЗ»	
блокатори β -адренорецепторів	алергени, які застосовуються для імунотерапії; екстракти алергенів для проведення шкірних проб; рентгеноконтрастні йодовмісні ЛЗ
зофеноприл (іАПФ)	алопуринол (ЛЗ, що пригнічує утворення сечової кислоти); імунодепресанти, цитостатики; прокаїнамід (антиаритмічний ЛЗ)
тіазидні діуретики	алопуринол (ЛЗ, що пригнічує утворення сечової кислоти)
Інші комбінації ЛЗ-ЛЗ	
анальгетики-антипіретики, НПЗЗ**	<i>comb drug</i> ***: метамізол натрію + кофеїн + тіаміну гідрохлорид; <i>comb drug</i> : метамізол натрію + пітофенону гідрохлорид + фенпіверинію бромід
апротинін (інгібітор фібринолізу)	інфузійні розчини, що містять декстран
ціанокобаламін**** (вітамін групи В)	нікотинова кислота**** (периферичний вазодилататор); тіаміну гідрохлорид**** (вітамін групи В)

Примітка: * станом на 01.03.2012 р. ЛЗ в Україні не зареєстрований;
 ** НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб;
 *** *comb drug* – комбінований ЛЗ;
 **** взаємне посилення алергійних властивостей обох речовин.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що поширеним небажаним дерматологічним проявом ЛВ є фотосенсибілізація чи її посилення (табл. 3).

Таблиця 3. Поєднання ліків, що можуть спричинити фотосенсибілізацію чи її посилення

Комбінації «antineoplastичний ЛЗ – інші ЛЗ»	
вертепорфін	гризеофульвін (протигрибковий ЛЗ); сульфаніламід, тетрацикліни; похідні сульфонілсечовини (пероральні гіпоглікемічні ЛЗ); тіазидні діуретики; похідні фенотіазину (антипсихотичні ЛЗ)
дакарбазин	метоксипсорален* (фотосенсибілізуючий ЛЗ)
флюороурацил	темопорфін* (antineoplastичний ЛЗ)
Комбінації «ЛЗ, що діє на нервову систему – інші ЛЗ»	
екстракт трави звіробою	ЛЗ, у переліку ПР яких зазначена фотосенсибілізація
левомепромазин	ЛЗ, у переліку ПР яких зазначена фотосенсибілізація

Інші комбінації ЛЗ-ЛЗ	
аміодарон (антиаритмічний ЛЗ)	ЛЗ, у переліку ПР яких зазначена фотосенсибілізація; піридоксин (вітамін групи В)
диклофенак (НПЗЗ)	ЛЗ, у переліку ПР яких зазначена фотосенсибілізація
порфімер* (фотосенсибілізуючий ЛЗ)	аміодарон (антиаритмічний ЛЗ); гідрохлортіазид, фуросемід (діуретики); гідроксихлорохін, хінін* (протималарійні ЛЗ); дилтіазем (блокатор кальцієвих каналів); еналаприл (ІАПФ); ібупрофен, кетопрофен, напроксен, цефекоксид (НПЗЗ); ізотретиноїн (ретиноїд); сульфаніламід, тетрациклін, фторхінолон; п-амінобензойна кислота та саліцилати для місцевого застосування у дерматології; пероральні гіпоглікемічні ЛЗ; флюороурацил (антинеопластичний ЛЗ); флуфеназин, хлорпромазин (антипсихотичні ЛЗ)
<i>comb drug</i> ** : гвайфенезин + трипролідину гідрохлорид + псевдоєфедри-ну гідрохлорид (комбінований муколітичний та відхаркуючий ЛЗ)	гіпотензивні ЛЗ; симпатоміметики; трициклічні антидепресанти

Примітка: *станом на 01.03.2012 р. ЛЗ в Україні не зареєстрований; ***comb drug* – комбінований ЛЗ.

Прикметно, що в аналізованих нами інформаційних потоках деякі лікові поєднання наведені без конкретизації ФТ груп та деталізації їх окремих представників. Це значно ускладнює реалізацію поставлених метою дослідження завдань та унеможливорює точний підрахунок кількості комбінацій ЛЗ-ЛЗ, сумісне застосування яких потенційно супроводжується дерматологічними змінами, зокрема фотосенсибілізацією чи її посиленням. Йдеться про одночасне приймання аміодарону, диклофенаку, екстракту трави звіробою та левомепромазину з ЛЗ, що можуть підвищувати чутливість шкіри до дії сонячного проміння, однак, без зазначення їх переліку. Ця проблема стосується і деяких інших лікових поєднань як у розрізі кластеру комбінацій ЛЗ-ЛЗ, застосування яких супроводжується посиленням фотосенсибілізації, так й інших, сформованих нами переліків дерматопатологій. Отож, очевидно, що реальна кількість недоцільних комбінацій ЛЗ-ЛЗ перевищує встановлену, зважаючи на децю недостатнє інформаційне наповнення аналізованих нами об'єктів дослідження, зокрема ІМЗ ЛЗ.

Згідно вимог належної клінічної практики призначень ліків та принципів сучасної ра-

ціональної ФТ, більшість ЛЗ мають певні обмеження стосовно тривалості застосування. Зокрема, для попередження низки ПР НПЗЗ при їх системному прийманні, у деяких клінічних ситуаціях можуть призначатися лікові форми НПЗЗ для зовнішнього застосування, а для посилення терапевтичного ефекту – їх комбінації. Таким чином, досягається мінімізація ризику виникнення НПЗЗ-асоційованих гастропатій внаслідок ульцерогенної дії та, разом із тим, зростає ризик розвитку уражень шкіри. Застосування водночас кількох топічних ЛЗ має місце і у дерматологічній практиці з метою впливу на різні етапи етіопатогенезу шкірного захворювання. Наприклад, для ФТ вульгарних вугрів, згідно чинного клінічного протоколу², рекомендується призначати комбінації ізотретиноїну з кератолітичними ЛЗ, ізотретиноїну з бензоїлу пероксидом, а також адапалену з еритроміцином. Слід зазначити, що при таких поєднаннях ліків спостерігається посилення подразнюючої дії вказаних ЛЗ на шкіру. Це не загрожує життю пацієнта, проте, потребує призначення додаткової ФТ, ускладнює процес лікування основного захворювання, а також знижує якість життя хворого (табл. 4).

Таблиця 4. Лікові комбінації, при застосуванні яких зростає ризик виникнення контактного дерматиту

ЛЗ №1 / ФТ група	ЛЗ №2 / ФТ група	Елементи дерматопатології
1	2	3
Комбінації «антисептичний ЛЗ – інші ЛЗ»		
натрію тетраборат	ЛЗ для напшкірного застосування, до складу яких входять борна кислота, гормони, клотримазол, фенол	подразнення шкіри
хлоргексидин	йодовмісні ЛЗ для зовнішнього застосування	↑ ризику виникнення дерматиту

Продовження табл. 4

1	2	3
Комбінації «місцевий ЛЗ для лікування акне – інші ЛЗ»		
адапален	ЛЗ для нашкірного застосування, до складу яких входять еритроміцин, саліцилова кислота, сірка, резорцин	подразнення шкіри
бензоїлу пероксид	ЛЗ для нашкірного застосування, до складу яких входять ізотретиноїн, етанол, саліцилова кислота, сірка, резорцин	подразнення та ксероз шкіри
ізотретиноїн	ексфоліативні або кератолітичні ЛЗ для місцевого застосування	значне подразнення шкіри
Інші комбінації ЛЗ-ЛЗ		
НПЗЗ-вмісні ЛЗ для нашкірного застосування	НПЗЗ-вмісні ЛЗ для нашкірного застосування	лущення шкіри, подразнення, почервоніння

Примітка: ↑ – зростання, збільшення, посилення.

До решти верифікованих нами потенційних дерматологічних проявів ЛВ належать дерматит при пероральному застосуванні ЛЗ, еритема, кропивниця, свербіж тощо. Перелік

поєднань типу ЛЗ-ЛЗ, результатом одночасного застосування яких можуть бути ці ПР ЛЗ, наведений у табличному форматі (табл. 5).

Таблиця 5. Різні дерматологічні прояви потенційних ЛВ

Комбінації «антибактерійний ЛЗ – інші ЛЗ»		
еритема	антибактерійні ЛЗ	нікотинова кислота (периферичний вазодилататор)
еритема, кропивниця, свербіж	ванкомицин	анестетики
зростання ризику висипань	амоксацилін, ампіцилін, бензатину бензилпеніцилін; цефоперазон	алопуринол (ЛЗ, що пригнічує утворення сечової кислоти)
	ампіцилін	цефоперазон
	кларитроміцин	ефавіренз (протівірусний ЛЗ)
різні шкірні реакції	ципрофлоксацин	індометацин (НПЗЗ)
Інші комбінації ЛЗ-ЛЗ		
висипання, еритема, свербіж	інтерлейкін-2* (інтерлейкін)	рентгеноконтрастні йодовмісні ЛЗ*
дерматит	динатрію фолінат (ЛЗ, що ↓ токсичні ефекти протипухлинної терапії)	флюороурацил (антинеопластичний ЛЗ)
зростання ризику висипань	тріамцінолон (ГКС), флудрокортизон (мінералокортикоїд)	анаболічні стероїди; андрогени
кропивниця	трамадол (наркотичний анальгетик)	НПЗЗ
різні шкірні реакції	алопуринол (ЛЗ, що пригнічує утворення сечової кислоти)	еналаприл, каптоприл, лізиноприл (іАПФ)
	карбамазепін (протиепілептичний ЛЗ)	ранітидин, фамотидин (блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів)

Примітка: *ризик розвитку ПР при застосуванні обох ЛЗ у часовому інтервалі менше 2-х тижнів;
↓ – зменшення, зниження.

Дерматологічні прояви ускладнень ФТ, зокрема еритема та висипання, також можуть бути симптомами антабус-подібної реакції, тобто дисульфірамоподібного синдрому⁵. Цей симптомокомплекс, елементом якого є зміни з боку шкіри, виникає при застосуванні етанол-вмісних ліків разом із антибактерійними (цефазолін, цефтріаксон, хлорамфенікол, ніфуроксазид, метронідазол, німоразол та тинідазол), антигельмінтними (левамізол), антинеопластичними (прокарбазин), протигрибковими (кетоконазол) ЛЗ та

ліками для ФТ алкогольної залежності (дисульфірам).

Слід зазначити, що існують випадки, коли при застосуванні однієї лікової комбінації можуть виникати кілька дерматопатологій, проте у різних інформаційних ресурсах наводяться дещо відмінні дані стосовно їх клінічних проявів. Це зумовлено низкою причин, передусім відсутністю чіткого регламентування ІМЗ ЛЗ щодо інформативності та стандартів подання інформації у них⁹. Наприклад, у деяких ІМЗ ЛЗ групи іАПФ назнача-

ється, що можливим результатом сумісного приймання алопуринолу та іАПФ можуть бути різні шкірні реакції, зокрема, висипання. У інших ІМЗ ЛЗ групи іАПФ така інформація відсутня, однак, у рубриці «Взаємодія з іншими ЛЗ» серед можливих наслідків потенційних ЛВ із алопуринолом зазначається лише ССД⁵. Вважаємо, що у реальній клінічній практиці така ситуація може ускладнювати визначення причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням деяких лікових комбінацій та виникненням дерматопатоло-

гій, а це, у свою чергу, перешкоджає адекватному прийняттю клінічних рішень стосовно їх усунення чи корекції. Вирішення цієї проблеми вбачаємо у формуванні єдиної бази дерматологічних ускладнень ФТ.

За результатами наступного етапу дослідження нами додатково сформовано кластер потенційних проявів ЛВ за 5-ма варіантами ураження придатків шкіри, до яких, згідно МКХ-10⁶, належать: акне, гірсутизм, порушення діяльності потових залоз, а також алопеція чи, навпаки, гіпертрихоз (табл. 6).

Таблиця 6. Зміни придатків шкіри як потенційний результат ЛВ

Результат ЛВ	ЛЗ №1 (ФТ група)	ЛЗ №2 (ФТ група)
акне	нандролону деканоат (анаболічний ЛЗ для системного застосування)	ГКС, мінералокортикоїди; кортикотропін* (гормон гіпофіза); ЛЗ, що містять натрій
акне, гірсутизм	бетаметазон (ГКС)	анаболічні стероїди; андрогени, естрогени; пероральні контрацептиви
алопеція	динатрію фолінат (ЛЗ, що ↓ токсичні ефекти протицуклинної терапії)	флуороурацил (ангінеопластичний ЛЗ)
	еритроміцин (макролід)	циметидин* (блокатор H ₂ -гістамінових рецепторів)
гіпертрихоз	міноксидил (дерматологічний ЛЗ)	циклоспорин (селективний імуносупресор)
посилення потовиділення	венлафаксин, пароксетин (антидепресанти)	інгібітори MAO**
	декстрометорфан (протикашлевий ЛЗ)	лінезолід (антибактерійний ЛЗ для системного застосування)
	селегілін (протипаркінсонічний ЛЗ)	флуоксетин (трициклічний антидепресант)
	цефоперазон та інші цефалоспорици	етанол-вмісні ЛЗ

Примітка: *станом на 01.03.2012 р. ЛЗ в Україні не зареєстрований; **MAO – моноамінооксидаза; ↓ – зменшення, зниження.

Вважаємо, що стандартизовані переліки лікових комбінацій за потенційними дерматологічними проявами їх взаємодій потребують регулярного перегляду та доповнення, зважаючи на постійне поповнення інформа-

ційних ресурсів результатами досліджень щодо сумісного застосування ліків, їх ЛВ типу ЛЗ-ЛЗ та дерматопатологій, що виникають при цьому.

Висновки:

1. За результатами проведеного дослідження нами сформовано 6 кластерів лікових комбінацій за можливістю виникнення дерматологічних ускладнень фармакотерапії при їх застосуванні: 1) небезпечні прояви лікових взаємодій; 2) алергійні реакції чи зростання ризику їх виникнення; 3) фотосенсибілізація чи її посилення; 4) контактний дерматит; 5) зміни придатків шкіри; 6) різні дерматологічні порушення. Вважаємо, що отримані результати допоможуть, перш за все, лікарям-дерматологам та алергологам диференціювати самостійні дерматологічні нозології від ускладнень фармакотерапії

- (зокрема внаслідок лікових взаємодій). Це, у свою чергу, дозволить покращити якість та безпеку фармакотерапії, а також стати важливим інформаційно-дидактичним ресурсом навчального процесу.
2. На нашу думку, формування єдиної бази побічних реакцій лікарських засобів у ракурсі дерматологічних проявів ускладнень фармакотерапії – перспективний напрямок сучасної вітчизняної системи охорони здоров'я. Опрацювання цієї бази має проводитись обов'язково із залученням клінічного провізора, який також стане одним із головних її користувачів.

Література:

1. Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів в Україні: за результатами здійснення фармаконагляду 2010 року / *О.В. Матвеева, О.П. Вікторов, В.С. Бліхар* [та ін.] // Раціональна фармакотерапія. – 2011. – № 3. – С. 72-83.
2. База стандартів медичної допомоги в Україні станом на 20.12.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/?docID=12144>
3. *Городнича О.Ю.* Дерматологічні ризики та потенційні шкірні прояви лікопов'язаних проблем (DRP) / *О.Ю. Городнича, А.Б. Зіменковський* // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – № 1-2. – С. 32-37.
4. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск 4 (Додаток 2). – К.: Моріон. – 2012. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/formylar>
5. Довідник лікарських засобів України 2012. Випуск 6. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua/view>
6. Міжнародна статистична класифікація хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям Десятого перегляду (МКХ-10). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://likar.org.ua/content/section/50/435/>
7. Роль і місце клінічного провізора у покращенні якості надання медичної допомоги населенню України / *А.Б. Зіменковський, О.І. Лопатинська, О.Ю. Грем* [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – № 1-2. – С. 24-34.
8. Уніфікована методика оцінки фармакотерапії за листками лікарських призначень. Методичні рекомендації / *А.Б. Зіменковський, А.М. Морозов, А.В. Степаненко* [та ін.] // Український центр медичної інформації і патентно-інформаційної роботи. Київ, 2011. – 38 с.
9. Моделювання інформаційних стандартів парентерального застосування лікарських засобів / *А.Л. Федущак, Б.Я. Николайчук, О.А. Федущак* [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2009. – № 3-4. – С. 166-174.
10. *Aagaard L.* Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007 / *L. Aagaard, C.B. Weber, E.H. Hansen* // *Drug Saf.* – 2010. – № 33. – P. 327-339.
11. Adverse drug interaction: a handbook for prescribers / *L. Karalliedde, S.F.J. Clarke, U. Collignon, J. Karalliedde.* – London, 2010. – 771 p.
12. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study / *N. Mirosevic Skvrce, V. Macolic Sarinic, I. Mucalo* [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2011. – V. 52, № 5. – P. 604-614.
13. Adverse drug reactions / Ed. by *Anne Lee.* – London; Chicago: Pharmaceutical Press, 2006. – 474 p.
14. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes [Електронний ресурс] / *E.C. Davies, C.F. Green, S. Taylor* [et al.] // *PLoS ONE.* [Електронний ресурс]. – 2009. – № 4. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>
15. Allergic reactions to oral drugs: a case/non-case study from an Italian spontaneous reporting database (GIF) / *F. Salvoa, G. Polimenia, P.M. Cutroneo* [et al.] // *Pharmacological Research.* – 2008. – № 58. – P. 202-207.
16. *Ardern-Jones M.R.* Skin manifestations of drug allergy / *M.R. Ardern-Jones, P.S. Friedmann* // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – V. 71, № 5. – P. 672-683.
17. BNF 61. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://bnf.org/bnf/bnf/current/3575.htm>
18. Drug-drug interactions – a preventable patient safety issue? / *J. Strandell, A. Bate, M. Lindquist* [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – № 65. – P. 144-146.
19. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy / *R. Leone, L. Magro, U. Moretti* [et al.] // *Drug Saf.* – 2010. – V. 33, № 1. – P. 667-675.
20. Medscape reference / Drug Interaction Checker. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://reference.medscape.com/druginteractionchecker>
21. *Paquet Ph.* New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyeirs syndrome). Clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited / *Ph. Paquet, G.E. Piérard* // *Drug Saf.* – 2010. – V. 33, № 3. – P. 189-212.
22. Patient experiences of serious adverse drug reactions and their attitudes to medicines. A qualitative study of survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis in the UK / *T.F. Butt, A.R. Cox, H. Lewis* [et al.] // *Drug Saf.* – 2011. – V. 34, № 4. – P. 319-328.
23. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study / *M. Mockenhaupt, C. Viboud, Ar. Dunant* [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – V. 128. – P. 35-44.
24. Stockley's drug interactions / Ed. by *K. Baxter.* – London, Pharmaceutical Press, 2010. – 1792 p.
25. Thalidomide in multiple myeloma: guideline recommendations / *L.K. Hicks, A.E. Haynes, D.E. Reece* [et al.]. – 2010. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.cancer-care.on.ca/common/pages/UserFile.aspx>
26. The importance of drug interactions in epilepsy therapy / *P.N. Patsalos, W. Fröscher, F. Pisani* [et al.] // *Epilepsia.* – 2002. – Vol. 43, № 4. – P. 365-385.
27. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibi-

tors in France / *F. Montastruc, A. Sommet, E. Bondon-Guitton* [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – V. 68, № 5. – P. 767-775.

28. Vidal. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.vidal.ru/vracham/vzaimodeistvie-lekarstvennyh-sredstv>

УДК 615.015.2:615.06]:616.5

НЕРАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМБИНАЦИЙ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

О.Ю. Городничая, А.Б. Зименковский

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, кафедра клинической фармации, фармакотерапии и медицинской стандартизации, г. Львов, Украина

Резюме: Проведен анализ доступных информационных потоков на предмет лекарственных комбинаций за потенциальными дерматологическими проявлениями их взаимодействий. По результатам исследования сформированы 6 кластеров сочетаний лекарственных средств, при применении которых существует риск развития изменений со стороны кожи и ее придатков.

Ключевые слова: дерматологические проявления осложнений фармакотерапии, лекарственные взаимодействия.

UDC 615.015.2:615.06]:616.5

NONRATIONAL DRUG COMBINATIONS AS THE RISK FACTOR OF DERMATOLOGICAL COMPLICATIONS OF PHARMACOTHERAPY

O.Yu. Gorodnycha, A.B. Zimenkovsky

Danylo Halysky Lviv National Medical University, Department of Clinical pharmacy, pharmacotherapy and medical standardization, Lviv, Ukraine

Summary: The analysis of available modern flows of information on drug-drug interactions and their potential dermatological manifestations was done. Drug combinations were standardized into six clusters regarding to the potential risk of skin and its appendages lesions.

Keywords: dermatological complications of pharmacotherapy, drug-drug interactions.

Надійшла до редакції 27.07.2013 р.