

АНАЛІЗ ДАНИХ ПРО ВЗАЄМОДІЮ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ В ПЕДІАТРІЇ

© Ю. В. Качерай, М. В. Слабий, О. М. Заліська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено порівняльний аналіз інформації про взаємодію антибіотиків, які застосовують у дітей, за даними офіційних інструкцій, формулярних довідників ВООЗ, Великої Британії, України, Сенфордського довідника антимікробної терапії та українського спеціалізованого навчального посібника. Систематизовано і класифіковано найбільш небезпечні та небажані взаємодії антибіотиків, що особливо необхідно для раціональної фармакотерапії у дітей.

Ключові слова: взаємодії антибіотиків, дитячі лікарські засоби, макроліди.

Вступ. За визначенням ВООЗ серед найпоширеніших проблем із раціонального призначення ліків є поліпрагмазія, недотримання клінічних рекомендацій з лікування захворювань, самолікування та надмірне застосування антибіотиків. На сучасному етапі в Україні проблема поліпрагмазії у педіатрії стоїть досить гостро, оскільки на ринку практично відсутні педіатричні лікарські форми та особливо комплексні педіатричні препарати, зокрема антибіотики [10]. Педіатри змушені одночасно призначати велику кількість лікарських препаратів маленьким пацієнтам, внаслідок чого виникають небажані взаємодії, потенціювання дії, суттєво ускладнюється прийом дитиною цих ліків, дотримання комплайнсу. У результаті ефективність лікування значно знижується [10]. Тому особливо актуальним є усунення небажаних та небезпечних взаємодій препаратів у дітей.

Нами вперше було обґрунтовано та апробовано методика інформаційного аналізу офіційних інструкцій на лікарські засоби (ЛЗ) для дітей, встановлено значні відмінності в інформації, які наводять різні виробники на один лікарський препарат, що суттєво ускладнює його застосування в педіатрії [7]. Було запропоновано уніфіковану структуру інформації про лікарські препарати для створення Формуляру для дітей в Україні, підготовлено наукову пропозицію, яку включено у Реєстр галузевих нововведень МОЗ України та інформаційний лист [7-9]. За аналогічним підходом на даний час тривають дослідження для протидіабетичних, контрацептивних препаратів [1,6]. Метою нашої роботи було проаналізувати дані про особливості застосування антибактеріальних засобів у дітей, зокрема про їх взаємодію з іншими ЛЗ.

Методи дослідження. Використано системний інформаційний аналіз даних про взаємодії

антибіотиків, що застосовують в педіатрії, згідно з такими джерелами:

- офіційні інструкції для медичного застосування (офіційні інструкції) [5];
- формуляр ВООЗ для дітей (2010 р.) [14];
- державний формуляр лікарських засобів, 2011 [3];
- Британський Національний формуляр для дітей (БНФд), 2011р. [12];
- Сенфордський довідник антимікробної терапії, 2010 (Сенфордський довідник) [11];
- довідковий посібник для лікарів та фармацевтів «Взаємодії ліків і ефективність фармакотерапії» / за ред. Л. В. Деримедвідь (навчальний посібник) [2].

Наша методика включала аналіз взаємодії за такими параметрами: 1) фармакотерапевтичними групами; 2) іншими препаратами.

Результати й обговорення. Нами опрацьовано інформацію про взаємодію 48 антибактеріальних засобів за МНН із 7 фармакологічних груп: J01A «Тетрацикліни»; J01C «Беталактамі антибіотики, пеніциліни»; J01D «Інші беталактамі антибіотики»; J01E «Сульфаніламід і триметоприм»; J01F «Макроліди і лінкозаміди», J01G «Аміноглікозиди» та J01M «Хінолони».

Систематизувавши інформацію із літературних джерел ми визначили 346 взаємодій антибіотиків із 12 фармакотерапевтичними групами та 144 препаратами [2, 5, 11, 12, 14]. Детально представимо інформацію про взаємодії антибіотиків групи макролідів, які широко призначають в педіатричній практиці.

Нами виділено 126 взаємодій із 9 фармакотерапевтичними групами та окремими препаратами. Зокрема, найбільша питома вага взаємодій макролідів із трьома групами: J – «Протимікробні засоби для системного застосування»

(24 % взаємодій); N – «Засоби, які діють на нервову систему» (20 %) та С – «Засоби, які впливають на серцево-судинну систему» (20 % взаємодій відповідно).

Необхідно підкреслити, що нами виділено 63 взаємодії як потенційно небезпечні, при яких слід уникати поєднання ліків або призначати лише з великими пересторогами і під ретельним контролем.

За такою ж схемою нами проаналізовано 130 офіційних інструкцій, зокрема, азитроміцин (77), еритроміцин (9) та кларитроміцин (45). На першому етапі проведено аналіз інформації для азитроміцину. Встановлено, що у БНФд, Форумлярі ВООЗ для дітей та Сенфордському довіднику загалом представлено, що азитроміцин взаємодіє з 16 препаратами та 2 фармакологічними групами.

Для порівняння, у 77 відчизняних інструкціях для медичного застосування азитроміцину даних про його взаємодію наведено значно більше – зі 41 препаратом та 4 групами ЛЗ.

Необхідно зазначити, що інформацію про взаємодію азитроміцину з антацидами подано в усіх аналізованих інструкціях, з карбамазепіном – 86,6 % інструкціях, з циклоспорином – 80,0 %, з терфенадином, теофіліном, ерготаміном та дигоксином – 66,6 %, з фенітоїном та метилпреднізолоном – 60,0 %, з іншими препаратами – менше 26,6 % інструкціях. Ці результати ще раз підтверджують необхідність уніфікації інформації в офіційних інструкціях, особливо на препарати для дітей, що було детально представлено у нашому дисертаційному дослідженні [10].

Необхідно зазначити, що дані про взаємодію азитроміцину у вказаних джерелах збігаються лише для 1 фармакологічної групи (антациди) та 3-х препаратів (дигоксин, теофілін та циклоспорин).

Відміним є те, що, наприклад, в офіційних інструкціях не наведено даних про взаємодію азитроміцину із ритонавіром, а у БНФд описано, що при їх сумісному застосуванні можливе збільшення рівня азитроміцину в плазмі крові. Також не наведено даних про взаємодію із пімозидом, а у БНФд та Сенфордському довіднику її зазначено, як таку, що необхідно уникати. Також у БНФд зазначено, що при поєднанні азитроміцину з колхіцином необхідно призупинити застосування або зменшити дозу колхіцину, а при печінковій чи нирковій недостатності – уникати використання.

З усіх проаналізованих джерел тільки в офіційних інструкціях наведено дані про взаємодію азитроміцину з вальпроєвою кислотою, і вказано, що при сумісному застосуванні підвищується токсичність і продовжується період напіввиведен-

ня (що особливо важливо при епілепсії); з хлорамфеніколом – підсилюється ефект азитроміцину, виникає синергізм антибактеріальної дії; з групою алкалоїдів ріжків – підсилюється їх дія і застосування протипоказано; з кетоконазолом – призначати з обережністю тощо.

Для кларитроміцину у формулярах ВООЗ, Британії та Сенфордському довіднику наведено вдвічі більше препаратів, які взаємодіють з ним, порівняно з даними офіційних інструкцій.

В офіційні інструкції до кларитроміцину з не включено інформації про його взаємодію з ефавірэнцом, у БНФд вказано, що підвищується ризик висипання, а у Сенфордському довіднику – знижується рівень кларитроміцину в плазмі крові, і це серйозна взаємодія.

Лише у БНФд із усіх джерел наводяться взаємодії кларитроміцину із фесотеродином, зазначено, що знижується доза кларитроміцину; із силденафілом – можливе збільшення його концентрації в плазмі крові, тому необхідно зменшити початкову дозу силденафілу, така взаємодія є небезпечною; з нілотінібом – уникати взаємодії та ін.

Взаємодія кларитроміцину з карбамазепіном у вітчизняному довіднику зазначена, як небезпечна, і вказано, що пригнічується метаболізм карбамазепіну. У Сенфордському довіднику та БНФд констатується збільшення концентрації в плазмі крові карбамазепіну та виникнення ністагму (це мимовільні швидкі ритмічні коливальні рухи очних яблук у різні боки, при патологічному стані виникає параліч очних м'язів), нудоти, блювання та атаксії. В офіційних інструкціях вказано, що хворі, які мають такі схеми сумісного застосування цих препаратів, повинні знаходитися під постійним контролем лікаря, а у разі необхідності слід змінити цю схему лікування.

У БНФд подано, що комбінація кларитроміцину та симвастатину спричиняє підвищення ризику виникнення міопатії, тому необхідно уникати такого застосування, а в офіційних інструкціях вказано, що необхідно застосовувати з обережністю, рідко виникає рабдоміоліз, рекомендовано вимірювати концентрацію в сироватці крові.

Лише у вітчизняному навчальному посібнику наведено дані про взаємодію кларитроміцину із цизапридом. Зазначено, що така взаємодія є небезпечна, оскільки пригнічується метаболізм цизаприду і виникає ризик шлуночкової аритмії.

Необхідно зазначити, що у Форумлярі ВООЗ для дітей не включено кларитроміцин, тому даних про взаємодію не наводять.

Дані про взаємодію кларитроміцину у вказаних джерелах збігаються лише для 1 фармако-

логічної групи (алкалоїди ріжків) та 17-ти препаратів, з яких у 6 виділено особливо небезпечні взаємодії – з пімозидом, ритонавіром, рифамбутином, симвастатином, цизапридом, карбамазепіном та інші взаємодії з варфарином, дигоксином, зидовудином, індинавіром, мідазо-

ламом, рифампіцином, омепразолом, такроліму-сом, теофіліном, фенітоїном та циклоспорином).

У таблиці 1 наведено деякі дані про взаємодію азитроміцину та кларитроміцину з фармако-терапевтичними групами та окремими препара-тами, які подані у аналізованих вище джерелах.

Таблиця 1. Результати аналізу даних про взаємодії азитроміцину та кларитроміцину

№ за/п	Азитроміцин / Кларитроміцин		БНФд		Формуляр ВООЗ для дпей		Навч. посібник		Сенфорд-ський довідник		Офіційні інструкції	
			-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
2	Антациди		+		+		+		-		+	
3	Антикоагулянти		-		-		-		-		+	
4	Кумарини		+		-		-		-		-	
5	H ₂ -гістамінові рецептори		-		-		-		-		+	
6	Пероральні гіпоглікемічні з-би		-		-		-		-		+	
7	Артеметер/Лумефантрин		+		+		-		-		-	
8	Вальпроєва кислота		-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
9	Варфарин		-	-	+	-	-	-	-	+	+	+
10	Дигоксин		-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
11	Дигітоксин		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
12	Дронедарон		+		-		-		-		-	
13	Еверолімус		+		-		-		-		-	
14	Елетриптан		+		-		-		-		-	
15	Еплеренон		+		-		-		-		-	
16	Ефавіренц		+		-		-		+		-	
17	Карбамазепін		+		-		+		+		+	
18	Колхіцин		+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
19	Кетоконазол		-		-		-		-		+	
20	Пімозид		-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
21	Ритонавір		+	+	+	-	-	+	-	+	-	+
22	Рифабутин		+		-		+		+		+	
23	Симвастатин		+		-		-		-		+	
24	Сіролімус		+		-		-		-		-	
25	Теофілін		+		-		-		-		+	
26	Фесотеродин		+		-		-		+		+	
27	Хлорамфенікол		-		-		-		-		+	
28	Циклоспорин		-		+		+		+		+	
	Загалом взаємодій		18	51	7	0	1	8	4	30	45	35

Примітка. * – виділені препарати – небезпечні взаємодії.

Отже, результати свідчать, що у різних дже-релах подана різна інформація про взаємодії, проте найбільш повно взаємодії представлено в БНФд.

Зокрема, в БНФд наведено, що еритроміцин має взаємодії із 70 препаратами та 3 фармако-логічними групами. За даними вітчизняних інструкцій подано лише взаємодії із 18 препа-ратами та 4 групами. Наприклад, застосування еритроміцину з симвастатином викликає підви-

щений ризик виникнення міопатії, тому необхід-но уникати їх сумісного застосування. Міопатії особливо небезпечні, оскільки це нервово-м'я-зові захворювання, що характеризуються про-гресуючим розвитком дистрофічного або атрофічного процесу в скелетних м'язах, що суп-роводжуються м'язовою слабкістю і порушення-ми руху.

Необхідно зазначити, що дані про взаємодію еритроміцину у вказаних джерелах збігаються

лише для 1 фармакологічної групи (алкалоїди ріжків – зазначена, як небезпечна взаємодія) та 9-ти препаратів, з якими виділено 4 особливо небезпечних – ловастатин, мідазолам, теофілін, циклоспорин та інші – альфентаніл, амінофілін, бромкриптин, дизопірамід, фенітоїн.

За даними навчального посібника, еритроміцин з амінофіліном у дітей підвищує ризик виникнення тяжких судомних реакцій за рахунок сповільнення біотрансформації амінофіліну. В офіційних інструкціях вказано, що амінофілін підвищує концентрацію у плазмі крові, збільшуючи тим самим ризик розвитку їх токсичної дії.

За даними Сенфордського довідника – еритроміцин з ловастатином викликає підвищення рівня ловастатину, що спричиняє рабдоміоліз – серйозна взаємодія. В офіційних інструкціях подано, що може зростати ризик гострого некрозу скелетних м'язів, який звичайно може розвинути після закінчення лікування еритроміцином, потенціює ефекти та токсичність.

Залежно від лікарської форми і шляху введення препарату виникають небезпечні взаємодії, наприклад, при парентеральному введенні еритроміцину з аміодароном або еритроміцину із моксифлоксацином виникає підвищений ризик розвитку шлуночкових аритмій.

За даними літератури та доказової медицини, еритроміцин має доведену ефективність та безпечність при фармакотерапії дітей. Необхідно констатувати, що у Зразковий перелік основ-

них лікарських засобів для дітей (3-тє вид.), експертами ВООЗ включено саме еритроміцин як ефективний і більш безпечний препарат [13].

Відповідно до Європейських рекомендацій антибіотикотерапії для лікування інфекцій бронхолегеневої системи у дітей препаратом першої лінії з макролідів є еритроміцин. Препарати еритроміцину у БНФд наявні у 4-х хімічних модифікаціях у формі солей, а в Державному формулярі ЛЗ препарати еритроміцину лише основи. В Україні склалася необґрунтована практика призначення антибіотиків нового покоління, які є ефективнішими, проте можуть викликати серйозні побічні реакції.

У Державному формулярі України додатку 2 «Взаємодія лікарських засобів» не міститься жодної інформації про взаємодію азитроміцину, кларитроміцину та еритроміцину. А у розділ «Неонатологія лікарські засоби» не включено жодного макролідного антибіотика. Це підтверджує нагальну необхідність створення Формуляру для дітей в Україні, в якому будуть детально описані дані, зокрема про взаємодію лікарських препаратів, що призначаються маленьким пацієнтам.

Висновки. Систематизовано дані про взаємодії антибактеріальних засобів, які застосовують в педіатрії. Виявлено відмінності у даних про взаємодії антибіотиків в офіційних інструкціях. Виділено небезпечні взаємодії антибіотиків. Доведено необхідність уніфікації даних про взаємодії та запровадження Державного формуляру для дітей.

Література

1. Бойко А. І. Трансформація фармацевтичної інформації у фармацевтичні знання та комп'ютерних баз даних у бази знань на прикладі створення експертних систем із взаємодії лікарських засобів, що функціонують на основі методів доказової фармації / А. І. Бойко // Фармац. часопис. – 2011. – № 3. – С. 83–89.
2. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справочное пособие для врачей и фармацевтов / [Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова и др.]. – Х. : Мегаполис, 2001. – 784 с.
3. Державний формуляр лікарських засобів (3-тє вид.) 2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.pharma-center.kiev.
4. Давтян Л. Взаємодія та несумісність лікарських засобів / Л. Давтян, Р. Коритнюк // Фармацевтичний кур'єр. – 2012. – № 2. – С. 24–28.
5. Довідник лікарських засобів України 2011. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas
6. Дорикевич К. І. Профілактика взаємодій гормональних контрацептивів з іншими лікарськими засобами / К. І. Дорикевич // Фармац. часопис. – 2011. – № 3. – С. 112 – 115.

7. Майнич Ю. В. (Качерай Ю. В.) Доцільність стандарту інформаційного забезпечення про лікарські засоби для дітей у формулярному довіднику України / Ю. В. Майнич, О. М. Заліська, Б. Л. Парновський // Фармац. журн. – 2009. – № 4. – С. 65–70.
8. Майнич Ю. В. (Качерай Ю. В.) Методика інформаційного забезпечення про лікарські засоби для дітей при впровадженні формулярів / Ю. В. Майнич, О. М. Заліська, Б. Л. Парновський: [інформ. лист]. – МОЗ України, Укрмедпатентінформ. – Київ, 2009. – 4 с.
9. Майнич Ю. В. (Качерай Ю. В.) Стандарт інформаційного забезпечення про лікарські засоби для дітей для формулярів / Ю. В. Майнич, О. М. Заліська // Реєстр галузевих нововведень МОЗ України (випуск 32-33). – Київ. – 2010 р. – С. 207-208.
10. Майнич Ю. В. (Качерай Ю. В.) Оптимізація лікарського забезпечення дітей при інфекційних захворюваннях: автореферат... дис. канд. фарм. наук /15.00.01. – Львів, 2010. – 21 с.
11. Сенфордский справочник по антимикробной терапии 2010 / D.N. Gilbert, R.C. Moellering, G.M. Eliopoulos, [et.al.] // Therapia. – №10 (51). – 2010 С. 44 –52
12. British National Formulary for Children 2010–2011. –

[Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації:
<http://bnfc.org>

13. WHO Model List of Essential Medicines for Children (2011) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до

інформації: www.who.int/entity/childmedicines/en/ - 25k
14. WHO Model Formulary for Children, 2010 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFc_2010.pdf

АНАЛИЗ ДАННЫХ О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПЕДИАТРИИ

Ю. В. Качерай, М. В. Слабый, О. Н. Залиская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведен сравнительный анализ данных о взаимодействии антибиотиков, применяемых у детей, в официальных инструкциях по медицинскому применению, формулярных справочниках ВОЗ, Великобритании, Украины, также в Сенфордском справочнике по антимикробной терапии, специализированном учебном пособии. Систематизированы данные о взаимодействии антибиотиков, выделены наиболее опасные из них.

Ключевые слова: взаимодействие лекарств, педиатрические лекарственные средства, макролиды.

ANALYSIS OF INTERACTION DATA OF ANTIBIOTICS USED IN PEDIATRICS

Yu. V. Kacheray, M. V. Slabyi, O. M. Zaliska

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: a system analysis of data about interaction of antibiotics which used for children, guidelines for medical use, formularies of WHO, Great Britain, Ukraine and in Senfordsky directory antimicrobial therapy and specific textbook. Data on interaction, with emphasis on the most dangerous of them is systemized and classified.

Key words: drug interaction, children's medicines, macrolides.