

## Проблема межлекарственных взаимодействий у пациентов в критическом состоянии: систематический обзор

© А.И. БАРАНИЧ<sup>1,2</sup>, А.А. СЫЧЕВ<sup>1</sup>, И.А. САВИН<sup>1</sup>, В.Г. КУДРИНА<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова» Минобрнауки России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Межлекарственные взаимодействия (МЛВ) являются распространенными и предотвратимыми осложнениями, связанными как с увеличением длительности пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре, так и с высоким риском неблагоприятного исхода. Пациенты в критическом состоянии представляют собой группу высокого риска развития МЛВ из-за часто возникающего нарушения адсорбции лекарственных препаратов, снижения функциональной активности почек и печени, а также вследствие полипрагмазии. Профилактика МЛВ является важным аспектом безопасности пациента в ОРИТ. Однако данной проблеме уделено недостаточно внимания — к настоящему времени выполнено небольшое количество исследований с анализом возникновения МЛВ у пациентов, находящихся в ОРИТ. В связи с этим проведен обзор данных о МЛВ в ОРИТ, в том числе о частоте и принципах их формирования.

**Ключевые слова:** межлекарственные взаимодействия, пациенты в критическом состоянии, полипрагмазия, система поддержки принятия решений.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Баранич А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1167-0742>

Сычев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0038-1005>

Савин И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3874-4147>

Кудрина В.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4329-1165>

**Автор, ответственный за переписку:** Баранич А.И. — e-mail: [anastasia.baranich@gmail.com](mailto:anastasia.baranich@gmail.com)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г. Проблема межлекарственных взаимодействий у пациентов в критическом состоянии: систематический обзор. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;5:81–87. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305181>

## Drug-drug interactions in critically ill patients

© A.I. BARANICH<sup>1,2</sup>, A.A. SYCHEV<sup>1</sup>, I.A. SAVIN<sup>1</sup>, V.G. KUDRINA<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Neurosurgery Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Drug-drug interactions are common and preventable complications associated with increased length of ICU- and hospital-stay, as well as higher risk of poor outcomes. Critically ill patients are at high risk of drug-drug interactions due to frequent impairment of drug absorption, reduced renal and hepatic function, as well as polypharmacy. Prevention of drug-drug interactions is an important aspect of safety in ICU. However, insufficient attention is paid to this problem. To date, a few studies are devoted to drug-drug interactions in ICU patients. We reviewed data on the incidence and principles of drug-drug interactions in ICU patients.

**Keywords:** drug-drug interactions, critically ill patients, polypharmacy, decision support system.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Baranich A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1167-0742>

Sychev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0038-1005>

Savin I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3874-4147>

Kudrina V.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4329-1165>

**Corresponding author:** Baranich A.I. — e-mail: [anastasia.baranich@gmail.com](mailto:anastasia.baranich@gmail.com)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Baranich AI, Sychev AA, Savin IA, Kudrina VG. Drug-drug interactions in critically ill patients. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2023;5:81–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305181>

## Введение

Межлекарственные взаимодействия (МЛВ) являются распространенными и предотвратимыми осложнениями, связанными как с увеличением длительности пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре, так и с высоким риском неблагоприятного исхода [1, 2]. Пациенты в критическом состоянии представляют собой группу высокого риска развития МЛВ из-за часто возникающего нарушения адсорбции лекарственных препаратов, снижения функциональной активности почек и печени, а также полипрагмазии [3].

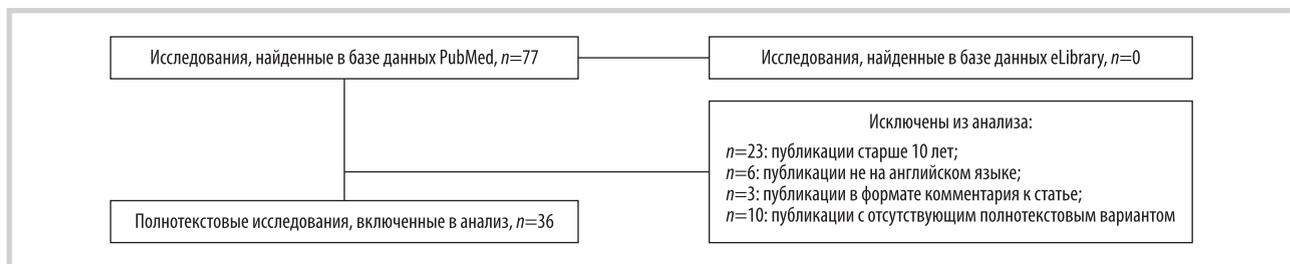
Данный обзор посвящен анализу данных литературы о наиболее распространенных у пациентов ОРИТ МЛВ и принципах их формирования. Для анализа данных использованы индексируемые наукометрические базы PubMed и eLibrary (рисунок). В базе PubMed запрос поиска проведен по следующим ключевым словам: drug interactions and critical care/intensive care. Обнаружено 78 публикаций, в том числе 55 за последние 10 лет (2013—2023 гг.), из них сформирован пул исследований из 36 источников на английском языке. Исследуемая популяция: пациенты ОРИТ как взрослого, так и детского возраста. В базе eLibrary в процессе поиска по ключевым словам «лекарственные взаимодействия» / «межлекарственные взаимодействия» и «реанимация» / «критическое состояние» не выявлены статьи, опубликованные в научных журналах.

## Частота возникновения межлекарственных взаимодействий

По данным ряда авторов [4], МЛВ могут быть выявлены у 27—99,2% пациентов ОРИТ [3, 5—16] (табл. 1). Систематический обзор, выполненный T. Bakker и соавт., показал значительную неоднородность определений и методологии исследований МЛВ, в связи с чем описанная в литературе частота МЛВ широко варьирует [4].

## Принципы формирования межлекарственных взаимодействий

Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных препаратов играют важную роль в возникновении МЛВ [4]. Фармакокинетические МЛВ возникают на этапе абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных препаратов. Фармакодинамические МЛВ возникают на уровне рецепторов или других механизмов действия, не приводящих к изменению биодоступности лекарственных препаратов [17]; в зависимости от эффекта выделяют два взаимодействия — синергизм и антагонизм. В исследовании B.R. Wagh и соавт. (2019) показано, что 73,89% МЛВ в ОРИТ носили фармакодинамический характер [6].



## Отбор исследований для систематического обзора.

### Study flowchart.

Таблица 1. Данные о частоте межлекарственных взаимодействий (МЛВ) у пациентов старше 18 лет в ОРИТ [3, 5—16]

Table 1. Data on the incidence of drug-drug interactions in ICU patients over 18 years old [3, 5—16]

Исследование	Вид исследования	Профиль реанимации	Число исследованных пациентов	Частота МЛВ, %
D.F. Obeid, 2022 [5]	Ретроспективное	Общая	94	93
B.R. Wagh, 2019 [6]	Проспективное	Общая	400	76,26
H.A. Mehralian, 2019 [7]	Проспективное	Общая	300	60,5
D. Vanham, 2017 [3]	Проспективное	Общая	275	79
M.S. Dagdelen, 2021 [8]	Ретроспективное	Общая	144	96,9
M. Jafarova Demirkapu, 2021 [9]	Проспективное	Общая	314	69,7
M. Gülçebi İdriz Oğlu, 2016 [10]	Проспективное	Общая	101	45,5
E.V. Uijtendaal, 2014 [11]	Ретроспективное	Общая	1659	54
M. Ismail, 2016 [12]	Не указано	Общая	416	74,5
M.J. Armahizer, 2013 [13]	Ретроспективное	Кардиологическая	501	47
F. Shakeel, 2018 [14]	Проспективное	Кардиологическая	520	95,7—96,5
M. Masjedi, 2020 [15]	Проспективное	Общая	283	94
F. Shakeel, 2018 [16]	Проспективное	Общая, хирургическая, кардиологическая, ОНМК	1044	71,1

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Многие МЛВ связаны с ингибированием или индукцией ферментов CYP450 — семейства изоферментов, ответственных за биотрансформацию ряда лекарственных препаратов. Большинство этих ферментов находится в печени, но внепеченочный метаболизм может происходить и в желудочно-кишечном тракте, поэтому при приеме внутрь лекарственный препарат в большей степени будет взаимодействовать с CYP450 (и в стенке кишечника, и в печени) [18].

Лекарственные препараты, взаимодействующие с CYP450, делят на следующие основные классы: субстраты, ингибиторы и индукторы. Препараты, метаболизирующиеся под действием ферментов системы CYP450, относят к субстратам. Ингибиторы блокируют метаболическую активность одного или нескольких ферментов CYP450, что приводит к повышению концентрации лекарственных препаратов, метаболизируемых CYP450. Индукторы повышают активность фермента CYP450, что вызывает снижение концентрации препаратов, метаболизируемых CYP450 [19]. Основные субстраты, ингибиторы и индукторы CYP450 [20] представлены в табл. 2.

По данным крупного многоцентрового исследования T. Bakker и соавт., наиболее часто МЛВ связаны с увеличением риска развития аритмий (75,9%), кровотечений (18,7%) и неврологических нарушений (4,5%) [21].

В систематическом обзоре, выполненном M.G. Fitzmaurice и соавт., продемонстрировано, что 7–44% МЛВ в ОРИТ являются клинически значимыми и наиболее часто связаны с удлинением интервала QT на электрокардиограмме [22]. МЛВ, вызывающие удлинение интервала QT, могут быть обусловлены как фармакокинетическими взаимодействиями (при назначении препарата, способного удлинять интервал QT, одновременно с ингибитором метаболизма данного препарата, что приводит к повышению концентрации препарата в сыворотке крови), так и фармакодинамическими взаимодействиями (на фоне применения двух препаратов, вызывающих удлинение интервала QT) [23]. Риск удлинением интервала QT в результате МЛВ увеличивается при наличии у пациента гипотензии или гипокалиемии, а также на фоне полипрагмазии [23].

### Факторы риска

Пациенты, госпитализированные в ОРИТ, подвержены высокому риску МЛВ из-за большого числа назначаемых лекарственных препаратов. В среднем за время пребывания в ОРИТ пациент в критическом состоянии по-

Таблица 2. Основные субстраты, ингибиторы и индукторы CYP450 [20]

Table 2. Substrates, inhibitors and inducers of CYP450 [20]

Класс лекарственных препаратов	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Субстрат	Амитриптилин Клозапин Галоперидол Имипрамин Ондансетрон Парацетамол Пропранолол Ропивакаин Теофиллин Верапамил	Целекоксиб Диклофенак Ибупрофен Ирбесартан Лозартан Фенитоин Тамоксифен Толбутамид Варфарин	Амитриптилин Диазепам Гексобарбитал Имипрамин Лансопризол Омепразол Фенитоин Пропранолол	Аджмалин Амитриптилин Кодеин Дезипрамин Дроперидол Флекаинид Флуоксетин Флувоксамин Имипрамин Метоклопрамид Метопролол Ондансетрон Пропафенон Трамадол	Этанол Десфлуран Энфлуран Галотан Изофлуран Парацетамол Севофлуран	Алфентанил Амиодарон Бупивакаин Бупренорфин Кодеин Циклоспорин Дикалия хлоразепат Дилтиазем Фентанил Кортизон Ловастатин Метилпреднизолон Мидазолам Нифедипин Ондансетрон Парацетамол Петидин Ингибиторы протеазы Ропивакаин Симвастатин Суфентанил Верапамил
Индуктор	Омепразол	Зверобой Фенобарбитал Рифампицин	Карбамазепин Фенобарбитал Рифампицин	Дексаметазон	Этанол Изониазид	Карбамазепин Глюкокортикоиды Зверобой Рифампицин Тиопентал
Ингибитор	Амиодарон Циметидин Ципрофлоксацин Флувоксамин Мибефрадил	Амиодарон Циметидин Флуконазол Флувоксамин Изониазид Ловастатин Пробенецид	Циметидин Флувоксамин Индометацин Кетоконазол Лансопризол Омепразол Тиклопидин	Амиодарон Целекоксиб Циметидин Кокаин Галоперидол Метадон Пароксетин	Дисульфирам	Амиодарон Циметидин Дилтиазем Эритромицин Флувоксамин Сок грейпфрута Кетоконазол Парацетамол Верапамил

Таблица 3. Механизм межлекарственных взаимодействий (МЛВ) с антиконвульсантами [25]

Table 3. Mechanism of drug-drug interactions with anticonvulsants [25]

Группа лекарственных средств, способная вызывать МЛВ	Препарат, способный вызывать МЛВ	Группа препаратов с меняющейся в результате МЛВ концентрацией	Препарат с меняющейся в результате МЛВ концентрацией, эффект	Механизм МЛВ
Антиконвульсанты	Карбамазепин	Бензодиазепины	Клоназепам, мидазолам, диазепам (снижение концентрации)	Индукция CYP3A4
		Анестетики	Пропофол (снижение концентрации)	Индукция CYP2B6
		Влияющие на сердечно-сосудистую систему	Амлодипин, аписабан, тамсулозин, аторвастатин, нитроглицерин (снижение концентрации)	Индукция CYP3A4
		Другие	Кветиапин, алпразолам, эзопрезол (снижение концентрации)	Индукция CYP3A4
Бензодиазепины	Клобазам	Анальгетики	Трамадол (снижение концентрации)	Индукция CYP2D6
Антибактериальные препараты	Рифабутин	Бензодиазепины	Диазепам (снижение концентрации)	Индукция CYP3A4
Нейролептики	Кветиапин	Антиконвульсанты	Карбамазепин (увеличение концентрации)	Ингибирование метаболизма карбамазепина
Антиретровирусные препараты	Дарунавир Ритонавир Этравирин	Бензодиазепины	Диазепам, мидазолам (увеличение концентрации). Мидазолам (увеличение концентрации)	Ингибирование CYP3A4 Ингибирование CYP3A4
Иммунодепрессанты	Такролимус Циклоспорин	Бензодиазепины	Мидазолам	Изменения CYP3A4
Влияющие на сердечно-сосудистую систему	Амлодипин Амиодарон	Антиконвульсанты	Карбамазепин	Изменения CYP3A4

Примечание. CYP — общее обозначение ферментов семейства цитохрома P450.

лучает 25—35 лекарственных препаратов [22]. D.Z. Aleksic и соавт. также отметили, что одним из факторов риска развития МЛВ является полипрагмазия, связанная с «каскадом назначений», т.е. назначением дополнительных лекарственных препаратов для лечения побочных эффектов уже применяемых препаратов [24].

В исследовании S.M. Jankovic и соавт. продемонстрировано, что МЛВ чаще встречаются у пациентов, длительно находящихся в стационаре, с тяжелой сопутствующей патологией, а также у пациентов пожилого возраста [1].

По данным H.A. Mehralian и соавт., вероятность развития МЛВ у пациентов, получавших зондовое питание, была в 3,1 раза выше, чем у получавших пероральное питание [7]. Однако факт зондового питания может отражать более тяжелое клиническое состояние пациента и, как следствие, необходимость применения большего числа лекарственных препаратов; однако данная взаимосвязь в исследовании не оценивалась.

#### Основные группы препаратов, ассоциированных с межлекарственными взаимодействиями

По данным H.A. Mehralian и соавт., большинство МЛВ в ОРИТ обусловлены взаимодействиями с такими препаратами, как фенитоин, дофамин, ранитидин, кортикостероиды (дексаметазон, гидрокортизон), гепарин, варфарин, мидазолам, аспирин, магний, глюконат кальция, клиндамицин, цефтазидим, ципрофлоксацин и ванкомицин [7].

По данным систематического обзора, представленного M.G. Fitzmaurice и соавт., составлен список из 10 лекарственных препаратов, ассоциированных с наибольшим числом МЛВ: аспирин, инсулин, клопидогрел, фуросемид, омепразол, амиодарон, гепарин, мидазолам, фенитоин и флуконазол [22]. Однако перечень препаратов, с которыми наиболее часто связано возникновение МЛВ, может также варьировать в зависимости от специфики групп пациентов отделения реанимации. Возможно, следует учитывать два клинических сценария развития МЛВ: связанные с часто назначаемыми препаратами (аспирин, клопидогрел, гепарин, инсулин, омепразол, фуросемид и т.д.) и препаратами с высоким риском развития МЛВ (амиодарон, флуконазол, фенитоин, мидазолам и т.д.).

Далее мы рассмотрим группы препаратов.

**Антиконвульсанты.** Ряд противосудорожных препаратов характеризуется высокой частотой развития МЛВ, что особенно актуально для пациентов с эпилептическим статусом и необходимостью комплексной противосудорожной терапии. В метаанализе, выполненном C. Le Roux и соавт., посвященном МЛВ у больных с эпилептическим статусом, у 94% пациентов выявлено формирование лекарственных взаимодействий [25]; основные из них представлены в табл. 3. Указанные МЛВ способны существенно изменять концентрации противосудорожных препаратов. Поскольку большинство антиконвульсантов имеют узкие терапевтические окна, увеличение их концентрации может привести к токсическому эффекту. В то же время МЛВ с рядом антибактериальных препаратов снижают концентрацию анти-

конвульсантов в плазме [25], что может привести к аггравации эпилептических приступов.

**Антибактериальные препараты и антимикотики.** В исследовании М.М. Alvim и соавт. продемонстрировано, что у 46% пациентов ОРИТ наблюдались МЛВ, связанные с применением антимикробных препаратов [26]. Антибактериальные препараты группы макролидов, фторхинолонов и антимикотики группы азолов являются сильными ингибиторами изоферментов CYP450, в связи с чем характеризуются множественными МЛВ. Например, эритромицин может повышать уровень в плазме некоторых часто назначаемых противоэпилептических препаратов (карбамазепина и т.д.) [27]. Одновременное применение фторхинолонов и других препаратов, удлиняющих интервал QT, таких как антиаритмические средства класса III (например, амиодарон), нейролептиков (например, галоперидола) и др., может увеличить риск развития аритмий [27].

Карбапенемы (меропенем, эртапенем, имипенем) представляют собой подгруппу бета-лактамов антибиотиков, характеризующихся широким спектром действия. При их одновременном применении с препаратами вальпроевой кислоты наблюдалось значительное и быстрое снижение концентрации вальпроатов [28], что может приводить к аггравации судорожных приступов.

Линезолид представляет собой антибактериальный препарат группы оксазолидинонов, обладающий активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов. Введение линезолида на фоне применения ингибиторов протонной помпы (в том числе омепразола), амиодарона или амлодипина приводит к увеличению концентрации линезолида, в то время как применение фенобарбитала или рифампицина — к ее снижению [29].

**Седативные и психотропные препараты.** Бензодиазепины часто применяют у пациентов в критическом состоянии, в том числе для купирования психомоторного возбуждения. Основным механизмом метаболизма бензодиазепинов является окисление CYP2C19 и/или CYP3A4 до активных метаболитов, в связи с чем данная группа препаратов может вступать в МЛВ с другими препаратами, действующими через CYP450 [30].

Ряд нейролептиков (кветиапин и др.) метаболизируется изоферментами CYP450, поэтому его ингибиторы или индукторы могут изменять концентрации нейролептиков в сыворотке. Эти взаимодействия более значимы для клозапина [30, 31]. Кроме того, комбинации кветиапин + галоперидол, галоперидол + ципрофлоксацин, циталопрам + галоперидол, циталопрам + кветиапин характеризуются удлинением интервала QT. В основе данных взаимодействий — увеличение концентрации препаратов на фоне ингибирования CYP3A4 и CYP2C19 [32, 33].

Большинство селективных ингибиторов обратного захвата серотонина являются ингибиторами изоферментов CYP/CYP450: сертралин оказывает минимальное влияние на ферментную систему CYP450; флуоксетин и пароксетин оказывают наибольшее влияние на CYP2D6; флувоксамин является мощным ингибитором CYP1A2. Ингибиторы обратного захвата серотонина не следует использовать у пациентов, получавших ингибиторы моноаминоксидазы (линезолид, трамадол, фентанил и др.) в течение предыдущих 2 нед, из-за риска МЛВ в виде развития серотонинового синдрома [30]. Серотониновый синдром обычно развивается в течение первых 24 ч после введения препаратов, к его клиническим проявлениям относят делирий, вегетативные реакции, тремор, гиперрефлексию, диарею

и гипертермию. Несмотря на то что данное МЛВ встречается редко, оно может быть фатальным.

Лекарственные препараты, изменяющие уровень артериального давления, могут усиливать гипертензивный или гипотензивный эффект  $\alpha_2$ -агонистов (дексмететомидина, клонидина, метилдопы и др.). Чувствительность  $\alpha_2$ -адренорецепторов снижается на фоне приема трициклических антидепрессантов, данное МЛВ может сохраняться спустя 3 нед после последнего приема антидепрессантов [30].

Клиническим проявлением МЛВ между пропופолом с алфентанилом является развитие эпилептических приступов или опистотонуса. Синдром инфузии пропופола является серьезным побочным эффектом длительного введения пропопола. Его клинические симптомы включают острую рефрактерную брадикардию, метаболический ацидоз, рабдомиолиз, гиперлипидемию, увеличение печени. Одновременное применение с пропополом глюкокортикоидов и катехоламинов является фактором риска формирования данного синдрома. На фоне комбинации данных препаратов необходим мониторинг концентраций триглицеридов, лактата и креатинкиназы [30].

**Гормональные препараты.** Одним из описанных МЛВ является взаимодействие между глюкокортикоидами (включая дексаметазон, преднизолон и метилпреднизолон) и субстратами CYP3A (такими как амиодарон, амлодипин, карбамазепин, клоназепам, ко-тримоксазол, галоперидол, мидазолам и т.д.). Глюкокортикоиды как сильные индукторы CYP3A могут снижать концентрацию и терапевтическую эффективность этих препаратов [27].

### Особые группы пациентов

**Пожилые пациенты.** В исследовании Н. Wang и соавт. выявлена взаимосвязь возраста и частоты развития МЛВ. На фоне старения и увеличения количества хронических заболеваний растет и количество принимаемых лекарственных препаратов, при этом меняются процессы фармакокинетики и фармакодинамики препаратов [34]. В исследовании F. Shakeel и соавт. выявлена статистически значимая связь между формированием МЛВ и применением более 6 препаратов, пребыванием в ОРИТ более 3 сут, а также диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения, острого коронарного синдрома [16]. Большинство МЛВ ассоциированы с применением аспирина, часто используемого при сердечно-сосудистых заболеваниях. Из-за потенциального взаимодействия аспирина с другими препаратами необходим постоянный мониторинг побочных эффектов [16].

**Пациенты детского возраста.** У детей многие ферменты CYP450 характеризуются низким уровнем экспрессии; это может означать, что дети более восприимчивы к побочным эффектам CYP-опосредованных МЛВ [18]. Например, введение мидазолама на фоне приема ингибиторов изоферментов CYP450 (в том числе омепразола) ассоциировано со значительным увеличением времени седации [35, 36].

В исследовании E.D.C. Lima и соавт. флуконазол наиболее часто ассоциировался с возникновением МЛВ у данной категории пациентов. Потенциальное взаимодействие этого противогрибкового препарата с ондасетроном может привести к удлинению интервала QT [35].

По данным Н.Т. Costa и соавт., назначение фуросемида, фентанила, аминофиллина и флуконазола связано

с наибольшим возникновением МЛВ в неонатальной реанимации [36]. Одновременное внутривенное применение аминогликозидов с фуросемидом может увеличить токсичность аминогликозидов за счет изменения их концентрации в сыворотке и тканях, тем самым повышая их нефротоксичность и ототоксичность [37].

### Профилактика развития межлекарственных взаимодействий

Возможным практическим решением профилактики МЛВ является помощь в принятии решений о назначении лекарственных препаратов. Несмотря на наличие программ и сайтов, посвященных оценке МЛВ, приверженность к их использованию в клинической практике может быть относительно небольшой. Кроме того, часто на фоне критического состояния пациента требуется быстрое назначение лекарственной терапии. Компьютеризированная система поддержки принятия решений, отражающая предупреждения о возможных МЛВ, позволяет снизить риск, связанный с их развитием [5]. Однако системы поддержки принятия решений должны быть разработаны с учетом конкретных групп пациентов, что может помочь повысить специфичность систем оповещения и улучшить принятие сгенерированных предписаний.

### Заключение

Профилактика межлекарственных взаимодействий является важным аспектом безопасности пациента, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии. Пациенты в критическом состоянии представляют собой группу высокого риска развития межлекарственных взаимодействий из-за часто возникающего нарушения адсорбции лекарственных препаратов, снижения функциональной активности почек и печени, а также вследствие полипраг-

мазии. Однако проблеме межлекарственных взаимодействий уделено недостаточно внимания — к настоящему времени выполнено небольшое количество исследований с анализом возникновения межлекарственных взаимодействий у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Перечень лекарственных препаратов, ассоциированных с межлекарственными взаимодействиями, варьирует в зависимости от специфики отделения реанимации и интенсивной терапии: в отделениях кардиологического, хирургического и общего профиля перечень часто используемых препаратов может существенно различаться. Необходим дальнейший анализ типов и выраженности межлекарственных взаимодействий, развивающихся у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Выявление часто встречающихся и потенциально клинически значимых межлекарственных взаимодействий, специфичных для различных групп пациентов, и включение этих данных в базу системы поддержки принятия решений может способствовать снижению риска возникновения подобных осложнений.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г.

Сбор и обработка материала — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г.

Написание текста — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г.

Редактирование — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Кудрина В.Г.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-75-30012, <https://rscf.ru/project/23-75-30012/>.*

*The study was supported by the Russian Science Foundation grant No 23-75-30012, <https://rscf.ru/en/project/23-75-30012/>.*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Janković SM, Pejić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*. 2018;43:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2017.08.021>
- Bakker T, Klopotoska JE, de Keizer NF, van Marum R, van der Sijs H, de Lange DW, de Jonge E, Abu-Hanna A, Dongelmans DA; SIMPLIFY Study Group. Improving medication safety in the Intensive Care by identifying relevant drug-drug interactions — Results of a multicenter Delphi study. *Journal of Critical Care*. 2020;57:134-140. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2020.02.012>
- Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *Journal of Critical Care*. 2017;38:97-103. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2016.09.014>
- Bakker T, Dongelmans DA, Nabovati E, Eslami S, de Keizer NF, Abu-Hanna A, Klopotoska JE. Heterogeneity in the Identification of Potential Drug-Drug Interactions in the Intensive Care Unit: A Systematic Review, Critical Appraisal, and Reporting Recommendations. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;62(6):706-720. <https://doi.org/10.1002/jcph.2020>
- Obeid DF, Karara AH. Drug Utilization and Potential Drug-Drug Interactions within an Intensive Care Unit at a University Tertiary Care Hospital in Egypt. *Pharmacy (Basel)*. 2022;10(4):96. <https://doi.org/10.3390/pharmacy10040096>
- Wagh BR, Godbole DD, Deshmukh SS, Iyer S, Deshpande PR. Identification and Assessment of Potential Drug-Drug Interactions in Intensive Care Unit Patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2019;23(4):170-174. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23147>
- Mehralian HA, Moghaddasi J, Rafiei H. The prevalence of potentially beneficial and harmful drug-drug interactions in intensive care units. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2019;34(1). <https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0034>
- Dagdelen MS, Gulen D, Ceylan I, Girgin NK. Evaluation of potential drug-drug interactions in intensive care unit. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021;25(18):5801-5806. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202109\\_26798](https://doi.org/10.26355/eurrev_202109_26798)
- Jafarova Demirkapu M, Pinar Kara S. Potential drug-drug interactions in University Hospital Medical Intensive Care Unit patients in Turkey. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021;25(22):7108-7114. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202111\\_27264](https://doi.org/10.26355/eurrev_202111_27264)
- Gülçebi İdriz Oğlu M, Küçükibrahimoğlu E, Karaalp A, Sarikaya Ö, Demirkapu M, Onat F, Gören MZ. Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2016;46(3):812-819. <https://doi.org/10.3906/sag-1504-147>

11. Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, Egberts TC. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(3):213-219. <https://doi.org/10.1002/phar.1395>
12. Ismail M, Khan F, Noor S, Haider I, Haq IU, Ali Z, Shah Z, Hassam M. Potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2016;38(5):1052-1056. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0340-3>
13. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *Journal of Critical Care*. 2013;28(3):243-249. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.10.014>
14. Shakeel F, Khan JA, Aamir M, Hannan PA, Zehra S, Ullah I. Risk of potential drug-drug interactions in the cardiac intensive care units. A comparative analysis between 2 tertiary care hospitals. *Saudi Medical Journal*. 2018;39(12):1207-1212. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.12.23430>
15. Masjedi M, Mirjalili M, Mirzaei E, Mirzaee H, Vazin A. The effect of different intensivists staffing patterns on the rate of potential drug-drug interactions in adult trauma intensive care units. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2020;11:2042098620980640. <https://doi.org/10.1177/2042098620980640>
16. Shakeel F, Aamir M, Khan AF, Khan TN, Khan S. Epidemiology of potential drug-drug interactions in elderly population admitted to critical care units of Peshawar, Pakistan. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2018;19(1):85. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0276-4>
17. Mainoli B, Gonçalves N, Ferreira JJ, Mégarbane B. Potential drug-drug interactions in acute poisonings managed in the intensive care unit: Occurrence, risk factors and relationship to patient severity on admission. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2022;130(2):337-345. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13698>
18. Li T, Hu B, Ye L, Feng Z, Huang L, Guo C, Wu X, Tan W, Wang Y, Yang G, Guo C. Clinically Significant Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interactions in Children Admitted to Intensive Care Units. *International Journal of Clinical Practice*. 2022;2022:2786914. <https://doi.org/10.1155/2022/2786914>
19. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Archives of Toxicology*. 2020;94(11):3671-3722. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02936-7>
20. Milde AS, Motsch J. [Drug interactions and the anesthesiologist]. *Anaesthesiologist*. 2003;52(9):839-859. <https://doi.org/10.1007/s00101-003-0563-2>
21. Bakker T, Abu-Hanna A, Dongelmans DA, Vermeijden WJ, Bosman RJ, de Lange DW, Klopotowska JE, de Keizer NF; SIMPLIFY study group; Hendriks S, Ten Cate J, Schutte PF, van Balen D, Duyvendak M, Karakus A, Sigtermans M, Kuck EM, Hunfeld NGM, van der Sijts H, de Feiter PW, Wils EJ, Spronk PE, van Kan HJM, van der Steen MS, Purmer IM, Bosma BE, Kieft H, van Marum RJ, de Jonge E, Beishuizen A, Movig K, Mulder F, Franssen EJJ, van den Bergh WM, Bult W, Hoeksema M, Wesselink E. Clinically relevant potential drug-drug interactions in intensive care patients: A large retrospective observational multicenter study. *Journal of Critical Care*. 2021;62:124-130. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.11.020>
22. Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, Kane-Gill SL. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety*. 2019;42(9):1035-1044. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00829-y>
23. Fernandes FM, da Silva Paulino AM, Sedda BC, da Silva EP, Martins RR, Oliveira AG. Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2019;27(2):229-234. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.11.003>
24. Aleksic DZ, Jankovic SM, Mlosavljevic MN, Toncev GL, Miletic Drakulic SD, Stefanovic SM. Potential Drug-drug Interactions in Acute Ischemic Stroke Patients at the Neurological Intensive Care Unit. *Open Medicine*. 2019;14:813-826. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0093>
25. Le Roux C, Destère A, Hervy S, Lloret-Linares C, Reignier J, Caillet P, Jolliet P, Mégarbane B, Boels D. Potential drug-drug interactions when managing status epilepticus patients in intensive care: A cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;88(5):2408-2418. <https://doi.org/10.1111/bcp.15179>
26. Alvim MM, Silva LA, Leite IC, Silvério MS. Adverse events caused by potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2015;27(4):353-359. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150060>
27. Farzanegan B, Alehashem M, Bastani M, Baniyasi S. Potential drug-drug interactions in cardiothoracic intensive care unit of a pulmonary teaching hospital. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(2):132-136. <https://doi.org/10.1002/jcph.421>
28. Al-Quteimat O, Laila A. Valproate Interaction with Carbapenems: Review and Recommendations. *Hospital Pharmacy*. 2020;55(3):181-187. <https://doi.org/10.1177/0018578719831974>
29. Töpfer C, Steinbach CL, Dorn C, Kratzer A, Wicha SG, Schleibinger M, Liebchen U, Kees F, Salzberger B, Kees MG. Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients—Possible Role of Drug-Drug Interactions. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2016;38(5):573-578. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000324>
30. Shafiekhani M, Mirjalili M, Vazin A. Psychotropic drug therapy in patients in the intensive care unit — usage, adverse effects, and drug interactions: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:1799-1812. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S176079>
31. Shobhana A. Drug Interactions of Chronic Neuropsychiatric Drugs in Neuro-critical Care. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2019;23(Suppl 2): 157-161. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23195>
32. Hosseinpoor Z, Farzanegan B, Seyyedi SR, Rajabi M, Baniyasi S. Drug interactions and creatinine levels are associated with QTc prolongation in intensive care units: a prospective, observational study. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2019;34(4):/j/dmdi.2019.34.issue-4/dmpt-2019-0022/dmpt-2019-0022.xml. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2019-0022>
33. Pessoa TL, Clemente Junior WS, Costa TXD, Bezerra PKDV, Martins RR. Drug interactions in maternal intensive care: prevalence, risk factors, and potential risk medications. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(3):eAO4521. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019AO4521](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4521)
34. Wang H, Shi H, Wang N, Wang Y, Zhang L, Zhao Y, Xie J. Prevalence of potential drug-drug interactions in the cardiothoracic intensive care unit patients in a Chinese tertiary care teaching hospital. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2022;23(1):39. <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00582-6>
35. Lima EDC, Camarinha BD, Ferreira Bezerra NC, Panisset AG, Belmino de Souza R, Silva MT, Lopes LC. Severe Potential Drug-Drug Interactions and the Increased Length of Stay of Children in Intensive Care Unit. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:555407. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.555407>
36. Choi YH, Lee IH, Yang M, Cho YS, Jo YH, Bae HJ, Kim YS, Park JD. Clinical significance of potential drug-drug interactions in a pediatric intensive care unit: A single-center retrospective study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246754>
37. Costa HT, Leopoldino RWD, da Costa TX, Oliveira AG, Martins RR. Drug-drug interactions in neonatal intensive care: A prospective cohort study. *Pediatrics and Neonatology*. 2021;62(2):151-157. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.10.006>

Поступила 04.05.2023

Received 04.05.2023

Принята к печати 08.06.2023

Accepted 08.06.2023