

УДК 665.5; 646.7

DOI 10.24412/2312-2935-2025-3-126-146

ВОПРОСЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРИМЕРЕ ОТПУСКА АНТИБИОТИКОВ

Р.А. Сурин¹, О.А. Мельникова^{1,2}, А.Ю. Петров¹, М.Ю. Кинев¹, А.С. Гаврилов¹

¹.ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

².РОО «Научно-исследовательский институт Фармации и химии»

Введение. Переход пациента из стационарного лечения на амбулаторное часто сопровождается недостаточной координацией между медицинскими специалистами и аптечными учреждениями, что может привести к тому, что пациент не получает необходимую информацию о новых назначениях и возможных взаимодействиях между препаратами. Это увеличивает риск нежелательных эффектов и снижает эффективность терапии. Обострение сопутствующих заболеваний в период выписки из больницы требует особого внимания к вопросам полипрагмазии, когда пациент принимает несколько препаратов одновременно. В таких случаях важно, чтобы фармацевтические работники могли объективно оценивать и прогнозировать потенциальные взаимодействия, что позволит минимизировать риски и улучшить исходы лечения. Недостаток мониторинга в постмаркетинговом периоде подчеркивает необходимость внедрения систематического подхода к фармацевтическому сопровождению пациентов, что позволит повысить качество медицинской помощи и снизить финансовые затраты на лечение осложнений, вызванных взаимодействиями лекарств.

Цель. Провести частотный анализ встречаемости лекарственных взаимодействий на примере антибактериальных лекарственных препаратов с различными веществами, а также подробное описание взаимодействия и возможных последствий в ходе их применения в аптеке, осуществляющей розничную продажу и льготный отпуск лекарственных средств пациентам.

Материалы и методы. Исследование проходило в период с 1.10. 2023 по 30.11.2024 в ходе 33706 обращений было выявлено 1688 покупки, которые могут привести в дальнейшем к лекарственным взаимодействиям. При анализе было принято условие, что возможные взаимодействия лекарственных препаратов с группой пенициллиновых антибиотиков определялись при покупке в одном чеке. Т.е. представлялось логичным, что пациент, совершая такую покупку намеревается принимать, покупаемые лекарственные препараты одновременно.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было выявлено 1,688 потенциальных лекарственных взаимодействий среди 33,706 обращений пациентов, из которых препараты пенициллинового ряда составили 6,36% от общего числа взаимодействий и 50,94% всех зарегистрированных случаев. Анализ 210 комбинаций препаратов, применяемых совместно с пенициллинами, показал, что 64 взаимодействия не рекомендуется использовать, 35 взаимодействий имеют слабую рекомендацию, а 11 взаимодействий настоятельно рекомендуется. Эти результаты подчеркивают важность внимательного подхода к назначению пенициллинов, учитывая их частое применение и потенциальные нежелательные реакции. Внедрение систем мониторинга лекарственных взаимодействий в аптечных

организациях и обучение фармацевтов могут значительно повысить безопасность антибактериальной терапии, что является критически важным для улучшения качества медицинской помощи и снижения рисков для пациентов.

Заключение. В ходе проведенного исследования была проанализирована частота встречаемости лекарственных взаимодействий антибактериальных препаратов, с особым акцентом на препараты пенициллинового ряда. Результаты показали, что пенициллины занимают значительное место в практике назначения антибактериальной терапии в г. Екатеринбург, составив более половины всех зарегистрированных лекарственных взаимодействий. Несмотря на то, что доля пенициллинов в общем количестве взаимодействий составляет 6,36%, этот показатель подчеркивает важность внимательного подхода к назначению и применению данных препаратов, учитывая их потенциальные нежелательные реакции.

Ключевые слова. Ретроспективное исследование, фармацевтическое консультирование, лекарственное взаимодействие, пенициллины, безопасность лекарственных препаратов

ISSUES OF IDENTIFICATION OF POTENTIAL ADVERSE REACTIONS ON THE EXAMPLE OF ANTIBIOTICS DISPENSING

R.A. Surin, O.A. Melnikova, A.Yu. Petrov, M.Yu. Kinev, A.S. Gavrilov

*Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia.
"Research Institute of Pharmacy and Chemistry"*

Introduction. The transition of a patient from inpatient to outpatient care is often accompanied by insufficient coordination between medical professionals and pharmacy institutions, which can lead to the patient not receiving necessary information about new prescriptions and potential drug interactions. This increases the risk of adverse effects and reduces the effectiveness of therapy. The exacerbation of comorbidities during hospital discharge requires special attention to polypharmacy issues, where a patient takes multiple medications simultaneously. In such cases, it is important for pharmaceutical workers to be able to objectively assess and predict potential interactions, which will help minimize risks and improve treatment outcomes. The lack of monitoring in the post-marketing period highlights the need for a systematic approach to pharmaceutical support for patients, which will enhance the quality of medical care and reduce financial costs associated with treating complications caused by drug interactions.

Objective. To conduct a frequency analysis of drug interactions using antibacterial medications with various substances, as well as a detailed description of interactions and potential consequences during their use in a pharmacy that conducts retail sales and provides preferential dispensing of medications to patients.

Materials and Methods. The study was conducted from October 1, 2023, to November 30, 2024. During 33,706 patient visits, 1,688 purchases were identified that could potentially lead to drug interactions. It was assumed that possible interactions with the group of penicillin antibiotics were determined when purchased in a single transaction. That is, it was logical to assume that the patient, making such a purchase, intends to take the purchased medications simultaneously.

Results and Discussion. The study identified 1,688 potential drug interactions among 33,706 patient visits, of which penicillin drugs accounted for 6.36% of the total number of interactions and 50.94% of all registered cases. An analysis of 210 combinations of drugs used in conjunction with

penicillins showed that 64 interactions are not recommended, 35 interactions have a weak recommendation, and 11 interactions are strongly recommended. These results underscore the importance of a careful approach to prescribing penicillins, considering their frequent use and potential adverse reactions. The implementation of drug interaction monitoring systems in pharmacy organizations and the training of pharmacists can significantly enhance the safety of antibacterial therapy, which is critically important for improving the quality of medical care and reducing risks for patients.

Conclusion. The conducted study analyzed the frequency of drug interactions involving antibacterial medications, with a particular focus on penicillin drugs. The results showed that penicillins play a significant role in the practice of prescribing antibacterial therapy in Yekaterinburg, accounting for more than half of all registered drug interactions. Although the share of penicillins in the total number of interactions is 6.36%, this figure highlights the importance of a careful approach to the prescription and use of these medications, considering their potential adverse reactions.

Keywords. Retrospective study, pharmaceutical counseling, drug interaction, penicillins, drug safety

Введение. Потенциальные лекарственные взаимодействия создают значительные опасности при продаже безрецептурных медикаментов. Это связано с тем, что во время лечения различных болезней люди к прописанным лекарствам добавляют средства, которые можно купить без рецепта. Часто назначают более двух или трёх видов лекарств. Когда пациенты приходят в аптеку, некоторые из них также выбирают безрецептурные препараты, которые, по их мнению, необходимы для лечения их болезни, в дополнение к рецептурным средствам. [1]. Однако, при одновременном приёме нескольких препаратов существует вероятность фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, т.к. лекарственные препараты могут изменять эффекты друг друга. В связи с этим клиническая картина, которая должна быть направлена на излечение определённых заболеваний далека от ожидаемых эффектов и пациенты находясь уже на стадии выздоровления приобретают новые заболевания из-за явления полипрагмазии [2].

В этот период также часто ухудшаются сопутствующие заболевания, что увеличивает вероятность негативного взаимодействия между лекарствами. Это связано со сложными изменениями, которые происходят при переходе с лечения в стационаре на амбулаторное. Такой переход зачастую осуществляется без достаточного контроля и наблюдения, поэтому фармацевтическому работнику крайне важно уметь предсказывать возможные взаимодействия между лекарственными средствами, которые могут приводить к снижению эффективности терапии, а также к высоким рискам появления побочных эффектов. Переход

пациента из стационарного лечения на амбулаторное часто сопровождается недостаточной координацией между медицинскими специалистами и аптечными учреждениями, что может привести к тому, что пациент не получает необходимую информацию о новых назначениях и возможных взаимодействиях между препаратами. Это увеличивает риск нежелательных эффектов и снижает эффективность терапии. Обострение сопутствующих заболеваний в период выписки из больницы требует особого внимания к вопросам полипрагмазии, когда пациент принимает несколько препаратов одновременно. В таких случаях важно, чтобы фармацевтические работники могли объективно оценивать и прогнозировать потенциальные взаимодействия, что позволит минимизировать риски и улучшить исходы лечения. Недостаток мониторинга в постмаркетинговом периоде подчеркивает необходимость внедрения систематического подхода к фармацевтическому сопровождению пациентов, что позволит повысить качество медицинской помощи и снизить финансовые затраты на лечение осложнений, вызванных взаимодействиями лекарств.

Проблема выявления потенциальных лекарственных взаимодействий между рецептурными и безрецептурными ЛП должна решаться на этапе отпуска из аптечной организации путем анализа рецептов и фармацевтическим консультированием. Необходимость эффективного мониторинга и выявления таких взаимодействий является критическим аспектом обеспечения безопасности пациентов и гарантией их скорейшего выздоровления [3].

Цель данного исследования заключается в том, чтобы осуществить частотный анализ возникновения лекарственных взаимодействий, изучая, как прописанные антибиотики взаимодействуют с другими медикаментами, которые приобретаются одновременно с ними, а также предоставить детальное описание этих взаимодействий и возможных последствий в процессе их использования.

Для реализации поставленной цели предстояло решить следующие задачи:

1. Провести анализ частоты встречаемости лекарственных взаимодействий лекарственных препаратов группы пенициллинов и провести контент-анализ отечественного фармацевтического рынка указанных препаратов.
2. Определить возможность использования базы знаний по машинному обучению MACCS fingerprints в прогнозировании потенциальных лекарственных взаимодействий между антибиотиками и прописанными лекарственными препаратами.

В качестве группы модельных препаратов, была выбрана группа антибиотиков пенициллинового ряда.

Пенициллины представляют собой одну из наиболее значимых и широко используемых групп антибиотиков, оказавших глубокое влияние на современную медицинскую практику.

Они остаются важным инструментом в борьбе с бактериальными инфекциями, демонстрируя значительное применение в медицинской практике. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 году было продано более 10 миллиардов доз пенициллинов, что делает их вторыми по популярности антибиотиками после цефалоспоринов. В Соединенных Штатах пенициллины назначаются более чем в 70% случаев пневмонии и более чем в 50% случаев сепсиса, а также активно используются для лечения кожных, урологических и хирургических инфекций. Статистика применения пенициллинов варьируется в зависимости от возрастных групп: они используются более чем в 50% случаев бактериальных инфекций у детей и около 40% у взрослых. Региональные различия также имеют значение: в США пенициллины наиболее часто назначаются, в Европе занимают второе место по популярности, а в Азии находятся на третьем месте после цефалоспоринов и макролидов [4,5]. В России, по данным различных исследований, пенициллины составляют значительную долю всех назначаемых антибиотиков. Например, в некоторых регионах страны их использование может достигать 60-70% от общего числа назначений антибиотиков в стационарной практике. Однако стоит отметить, что в последние годы наблюдается рост резистентности бактерий к пенициллинам, что требует внимательного подхода к их назначению [6].

Пенициллины в свою очередь подразделяются на 2 основные группы: природные и полусинтетические.

- К природным пенициллинам относятся бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин
- К синтетическим пенициллинам относятся оксациллин, ампициллин, амоксициллин, тикарциллин, пиперациллин и их комбинации с ингибиторами бета-лактамаз [7].

Материалы и методы. Исследование проходило в период с 1.10. 2023 по 30.11.2024 в ходе 33706 обращений было выявлено 1688 покупки, которые могут привести в дальнейшем к лекарственным взаимодействиям. Исследования проходили в аптеке, осуществляющей розничную продажу и льготный отпуск лекарственных средств пациентам.

Источниками информации о потенциальных лекарственных взаимодействиях служили различные источники справочной информации, содержащие оригинальную инструкцию по применению лекарственных препаратов, такие как, *vidal* [8], *rls* [9], *combomed* [10], а также материалы зарубежных и отечественных учёных, посвященные исследованию взаимодействий определенных комбинаций лекарственных веществ: фармацевтическая база данных *drugbank* [11], база данных клинических исследований библиотеки *Cochrane* [12] и т.д

При анализе было принято условие, что возможные взаимодействия лекарственных препаратов с группой пенициллиновых антибиотиков определялись при покупке в одном чеке. Т.е. представлялось логичным, что пациент, совершая такую покупку намеревается принимать, покупаемые лекарственные препараты одновременно.

В работе также использовалась база знаний по машинному обучению - отпечатки пальцев *MACCS*. *MACCS*- это тип молекулярного отпечатка, который часто применяется в хемоинформатике и создании медикаментов для отображения химической структуры молекул. Фактически, они выглядят как строка из нулей и единиц, где каждый бит показывает, есть ли или нет определённая заранее установленная химическая подструктура в молекуле.

Молекула анализируется на наличие какой-либо из предопределённых подструктур. Соответствующий бит в отпечатке устанавливается в 1, если подструктура присутствует, и в 0, если она отсутствует.

Результаты. Механизм действия пенициллинов основан на ингибировании синтеза клеточной стенки бактерий, что приводит к их гибели. Пенициллины являются бета-лактамными антибиотиками, которые связываются с белками, ответственными за синтез пептидогликана — основного компонента клеточной стенки грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий.

Когда пенициллины связываются с этими белками, они блокируют активность транспептидазы, фермента, который обеспечивает образование поперечных связей между молекулами пептидогликана. Это приводит к нарушению структуры клеточной стенки и, в конечном итоге, к осмотическому разрушению бактерий. В результате, клетки теряют свою целостность и начинают лизироваться, что приводит к их гибели [13].

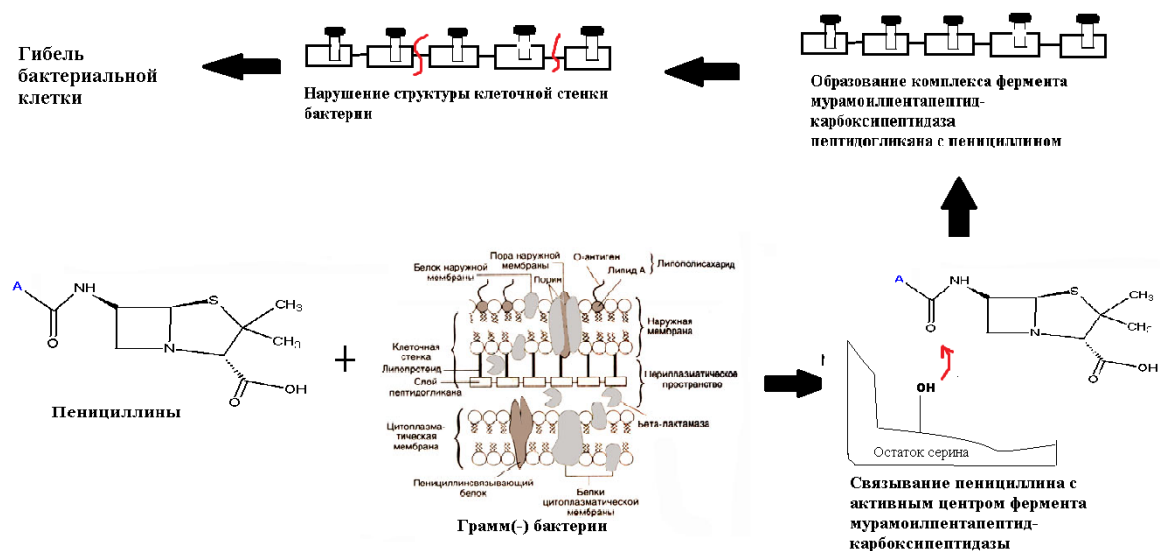


Рисунок 1. Механизм действия антибактериальных препаратов пенициллинового ряда

Антибактериальные препараты, особенно бета-лактамы, играют ключевую роль в лечении инфекционных заболеваний, обеспечивая эффективное воздействие на широкий спектр патогенных микроорганизмов. В частности, пенициллины, входящие в группу АТХ J01C, занимают особое место в арсенале антибактериальной терапии благодаря своей высокой активности, безопасности и относительно низкой стоимости. В условиях растущей антибиотикорезистентности и необходимости оптимизации лечения инфекций, анализ рынка и доступности этих препаратов становится особенно актуальным.

В рамках данного исследования контент-анализ проводился в группе бета-лактамов антибактериальных препаратов, включая 12 международных непатентованных наименований (МНН) и 178 торговых наименований (ТН), зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств [14].

В таблице 1 представлено распределение, с учётом наличия действующего статуса регистрационного удостоверения, препаратов по фирмам-изготовителям, независимо от лекарственной формы препарата.

Таблица 1

Таблица данных по группе J01C “Бета-лактамы антибактериальные препараты:
 пенициллины” по странам-производителям (в абс.числах, %)

№	Международное непатентованное наименование	Страна производитель	Уд.Вес СП в группе J01C, %	Торговые наименования			
				Российские		Иностранные	
				Кол-во ТН	Уд. Вес в подгруппе, %	Кол-во ТН	Уд. Вес в подгруппе, %
1	Ампициллин	2	7,69	20	95,23	1	4,77
2	Ампициллин+оксацаллин	1	3,85	10	100	-	0
3	Ампициллин+сульбактам	2	7,69	16	88,88	2	11,12
4	Бензантина бензилпенициллин	1	3,85	1	100	-	0
5	Бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин натрия + бензилпенициллин прокаина	1	3,85	3	100	-	0
6	Бензатина бензилпенициллин + Бензилпенициллин и прокаин	1	3,85	2	100	-	0
7	Бензилпенициллин	1	3,85	11	100	-	0
8	Оксациллин	1	3,85	6	100	-	0
9	Пиперациллин + тазобактам	2	7,69	9	75	3	25
10	Амоксициллин	7	26,92	22	68,75	10	31,25
11	Амоксициллин + клавулановая кислота	6	23,06	32	58,18	23	41,82
12	Амоксициллин + сульбактам	1	3,85	8	100	-	0
	ИТОГО:	26	100	140		39	

Результаты анализа демонстрируют, что отечественные производители занимают значительную часть рынка пенициллинов, что свидетельствует о высоком уровне развития фармацевтической промышленности в России в данном направлении.

Также стоит отметить, что в рамках проведенного исследования, препараты, содержащие производные пенициллина встречались наиболее часто в сравнении с антибиотиками других групп, на рисунке 2 показаны частоты встречаемости лекарственных взаимодействий различных групп антибиотиков с другими препаратами.

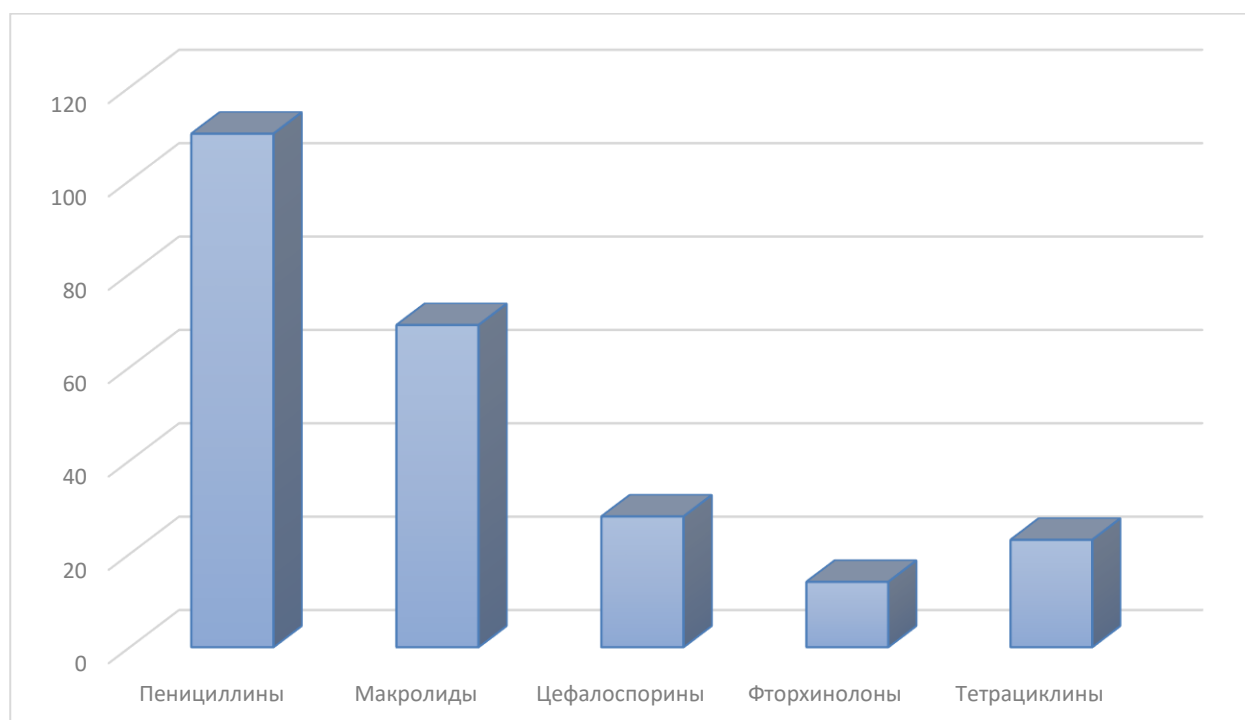


Рисунок 2. Частота встречаемости покупок антибиотиков, с потенциально взаимодействующими препаратами

Исходя из полученных данных, можно сказать, что препараты пенициллинового ряда наиболее часто назначаются врачами г.Екатеринбург и наиболее часто приобретаются покупателями - 50,94%, т.е почти половина всех лекарственных взаимодействий антибиотиков приходится на препараты пенициллинового ряда

Обсуждение. Анализ частоты встречаемости покупок антибактериальных препаратов пенициллинового ряда с потенциально взаимодействующими препаратами показал, (таблица 2), что среди общего количества обращений равного 33 706, было обнаружено 1688 возможных взаимодействий. Доля пары пенициллин + взаимодействующий препарат составила 7,85% (110/14).

С одной стороны, данный показатель может казаться незначительным, однако стоит принять во внимание тот факт, что антибактериальные препараты являются рецептурными и сами по себе могут давать нежелательные реакции, требующие лекарственной/медицинской помощи или же коррекции лекарственной терапии. Для понимания сложности проблемы и важности практического внедрения авторами была разработана система обнаружения лекарственных взаимодействий.

Таблица 2

Общая картина обнаруженных потенциальных лекарственных взаимодействий пенициллина с различными ФТГ

N	Временной промежуток	Общее кол-во обращений	Общее кол-во обнаруженных взаимодействий	Количество взаимодействий антибактериальных препаратов пенициллинового ряда
1	Октябрь 2023	2853	126	8
2	Ноябрь 2023	2692	129	6
3	Декабрь 2023	2877	154	11
4	Январь 2024	2647	150	16
5	Февраль 2024	2481	124	9
6	Март 2024	2583	130	4
7	Апрель 2024	2543	109	8
8	Май 2024	2365	114	9
9	Июнь 2024	2005	102	2
10	Июль 2024	2004	102	5
11	Август 2024	2036	93	3
12	Сентябрь 2024	2314	121	10
13	Октябрь 2024	2279	119	8
14	Ноябрь 2024	2027	115	11
	Всего	33706	1688	110

На рисунке 3, представлена схема внедрения практики работы по обнаружению лекарственных взаимодействий в условиях работы аптечной организации.



Рисунок 3. Дорожная карта внедрения системы обнаружения лекарственных взаимодействий в условиях аптечной организации

Шаг 1 показывает процесс сбора и описания информации о частоте и эффективности назначений клинических комбинаций лекарственных препаратов, а также разработки актуальной системы, способной регистрировать обнаруженные лекарственные взаимодействия. Шаг 2 использован для анализа собранной информации по обнаруженным лекарственным взаимодействиям, а также создание базы данных, обнаруженных в условиях аптечной организации, лекарственных взаимодействий. Шаги 3-4 направлены на обучение фармацевтических работников о потенциальных взаимодействиях, путем проведения семинаров и предоставления доступа к базам данных. Также к данным шагам необходимо отнести обмен информацией между фармацевтами и системой, а также разработку анонимной системы обратной связи. Шаг 5 предполагает регулярное обновление базы данных и периодический анализ обнаруженных взаимодействий, на основании новых научных исследований и отзывов фармацевтов.

В ходе нашего исследования было выявлено 110 различных комбинаций препаратов, применяемых совместно с пенициллинами. Все комбинации были классифицированы на три типа в зависимости от степени возможного взаимодействия:

1. *Тип 1 (отрицательные взаимодействия, не рекомендуемые к применению):*

64 взаимодействия

2. *Тип 2 (взаимодействия возможны, необходим индивидуальный подход):*

35 взаимодействий

3. *Тип 3 (положительные взаимодействия, усиливающие или дополняющие действия других препаратов):* 11 взаимодействий

Первый класс (не рекомендуется, возможны отрицательные взаимодействия):

Это взаимодействия между лекарственными препаратами, которые, как правило, оказывают значительное влияние на организм, а также вызывают нежелательные эффекты. Использование таких комбинаций следует избегать, если нет четкой клинической необходимости.

Пример комбинации:

Амоксициллин + Аценокумарол — эта комбинация не рекомендуется из-за потенциальных нежелательных эффектов. Амоксициллин может усиливать антикоагулянтную активность аценокумарола.

Другая комбинация Амоксициллин + бромгексин признана нецелесообразной на основании рекомендаций Евразийской экономической комиссии (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 05.09.2023 N 22 "О перечне действующих веществ и нерациональных комбинаций действующих веществ, медицинское применение которых в качестве лекарственных препаратов признано нерациональным").

Амоксициллин + ацетилсалициловая кислота - ацетилсалициловая кислота может снизить скорость выведения амоксициллина, что может привести к повышению его уровня в сыворотке крови.

Второй класс (слабо рекомендуется):

В этом классе находятся вещества, взаимодействие с организмом которых может иметь значение, однако достоверный механизм взаимодействия отсутствует. Использование таких комбинаций требует осторожности и предварительной оценки состояния пациента. Эти препараты часто встречаются в клинической практике, и их комбинация может быть оправдана в определенных условиях.

Найз + Амоксиклав — хотя эта комбинация может быть полезна при лечении некоторых инфекций, важно учитывать индивидуальные особенности пациента и следить за возможными нежелательными эффектами.

Третий класс (настоятельно рекомендуется):

Этот класс включает вещества, для которых доказаны конкретные взаимодействия с организмом. Данные взаимодействия могут оказывать положительное влияние.

Амоксициллин + Бифидумбактерин — данная комбинация настоятельно рекомендуется для лечения определенных инфекционных заболеваний, так как она повышает эффективность терапии благодаря синергетическому взаимодействию.

Амоксициллин и Бифидумбактерин можно принимать вместе, но с соблюдением интервала между приемами. Амоксициллин - это антибиотик, который может нарушить баланс микрофлоры кишечника, а Бифидумбактерин - пробиотик, содержащий полезные бактерии, помогающие восстановить этот баланс.

Важность выявления таких взаимодействий очевидна из графического материала, представленного на рисунке 4, отражающего динамику количества взаимодействий препаратов пенициллинового ряда в зависимости от временного промежутка.

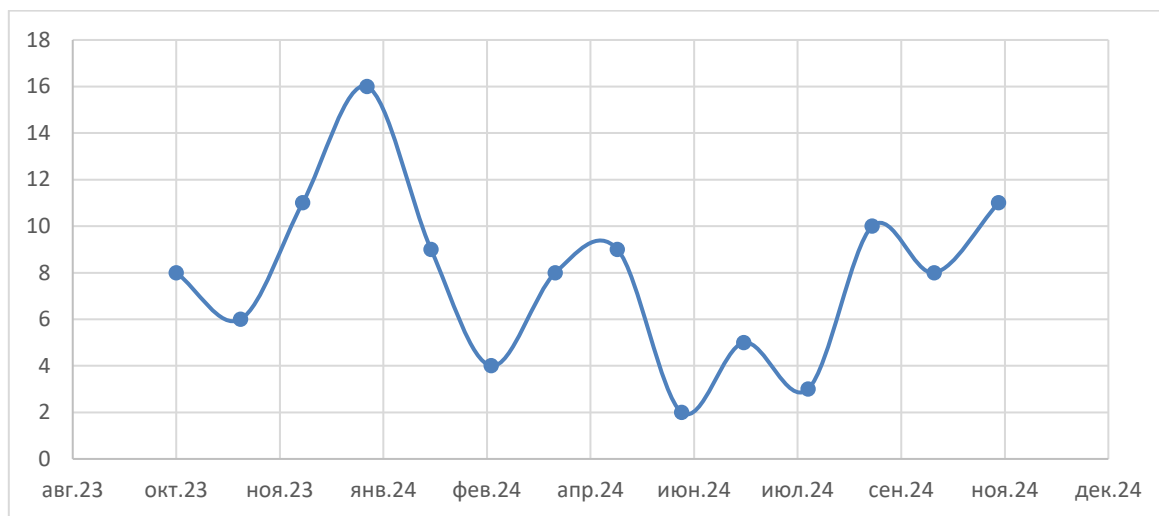


Рисунок 4. Динамика количества лекарственных взаимодействий пенициллинов за каждый месяц

По указанному графику видно, что повышенным спросом данная группа пользуется в зимний и весенний период, что может быть связано с повышенной заболеваемостью, витаминodefицитными состояниями у детей или же взрослых, а летом спрос на данные препараты снижается, частота обращений к врачам уменьшается.

На рисунке 5 представлено процентное отношение обнаруженных лекарственных взаимодействий антибиотиков группы пенициллина по отношению к общему количеству обнаруженных возможных лекарственных взаимодействий между препаратами.

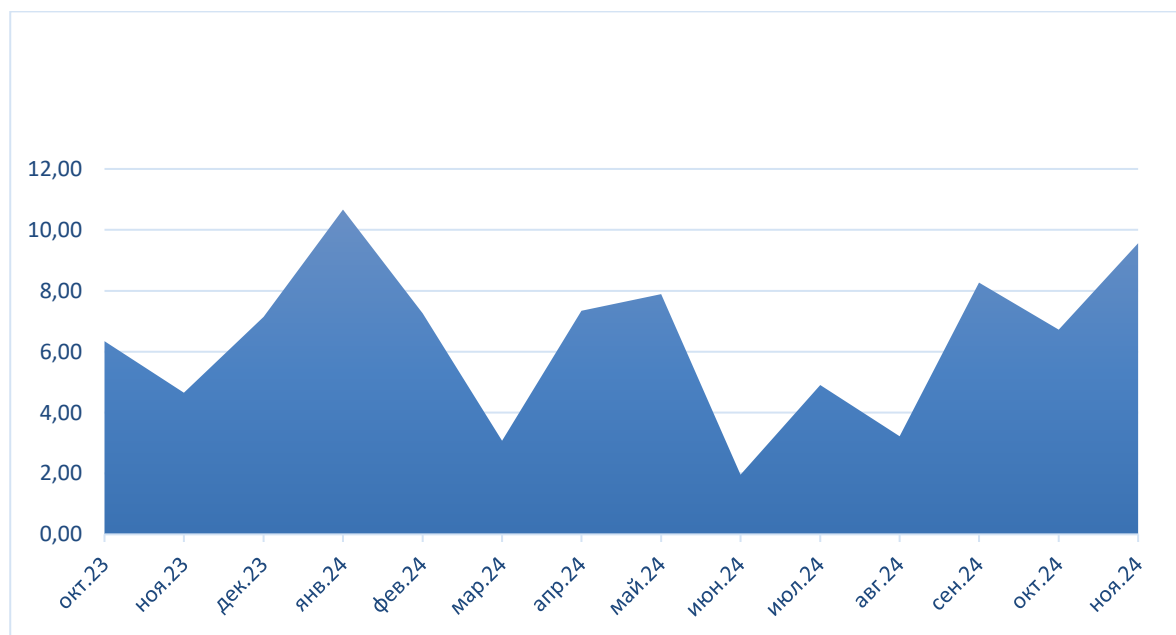


Рисунок 5. Процентное отношение взаимодействий пенициллинов от общего количества, %

Как мы видим на данном графике среднее значение за наблюдаемый период составило 6,36%, наибольшее отношение встречается в январе (10,67%), а наименьшее - в июне (1,96%). Данный график также подтверждает вышеуказанный тренд, связанный в повышенной заболеваемостью в зимнее время и её снижение в летний период

В ходе исследования выявлены 3 наиболее частые комбинации, взаимодействующие друг с другом: “Антибактериальные препараты+ пробиотики”, “Антибактериальные препараты+ муколитики/бронхолитики” и взаимодействие разных групп антибактериальных препаратов.

Рассмотрим подробнее взаимодействие вышеуказанных ФТГ:

Пенициллины+ НПВС

НПВС, такие как ибупрофен, диклофенак, способны изменять функцию почек и влиять на канальцевую секрецию различных веществ, включая амоксициллин. Это происходит, в частности, за счет следующих механизмов:

Ингибирование активного транспорта: НПВС могут конкурировать с амоксициллином за связывание с ОАТ. Это приводит к снижению секреции амоксициллина в почечных канальцах и, как следствие, к увеличению его концентрации в плазме. Конкуренция за те же транспортные механизмы может быть особенно выраженной при одновременном применении этих препаратов [15].

Увеличение уровня простагландинов: НПВС действуют путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) и снижения синтеза простагландинов, которые играют важную роль в поддержании нормальной функции почек. Простагландины способствуют расширению сосудов и увеличению перфузии почек, что может влиять на экскрецию лекарственных средств. Снижение уровня простагландинов может привести к изменению гемодинамики в почках и, как результат, к снижению канальцевой секреции амоксициллина [16].

Изменение pH мочи: НПВС могут также влиять на pH мочи, что в свою очередь может изменить степень ионной диссоциации амоксициллина. Это может привести к снижению его секреции, так как ионизированные формы препарата менее активно транспортируются через клеточные мембраны [17].

При одновременном применении антибактериальных препаратов (не только пенициллинового ряда) с препаратами, обладающими бронхолитической и муколитической активностью, повышается проникновение первых в бронхолегочный секрет и легочную ткань[19].

Так, нами были зафиксированы следующие комбинации: “Амоксициллин+ амброксол” + “Амоксиклав+ аскорил”, “Флемоксин + бромгексин” и т.д

Взаимодействие с другими антибактериальными препаратами

Также стоит отметить, что совместный приём разных антибактериальных препаратов способен проявляться как синергизмом, так и антагонизмом- в зависимости от группы антибиотика и его фармакодинамического действия.

На рисунке 6 представлены результаты использования базы данных по машинному обучению MACCS (Molecular Access System Class Fingerprints) fingerprint амоксициллина, который демонстрирует его молекулярные характеристики и структурные особенности. MACCS fingerprints представляют собой бинарные векторы, состоящие из 166 битов, каждый из которых соответствует определенному структурному элементу или функциональной группе, характерным для молекулы [19,20].

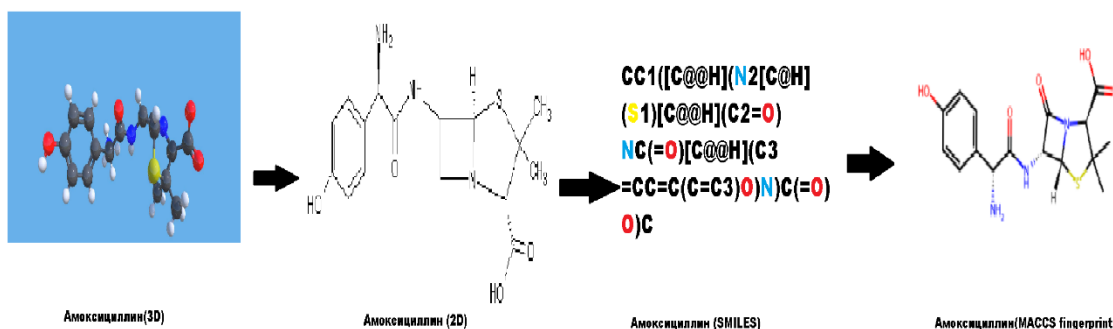


Рисунок 6. MACCS fingerprint соединения амоксициллина

MACCS fingerprint амоксициллина может быть использован для сравнения с другими лекарственными препаратами, что позволяет выявить сходства и различия в их структурных характеристиках и предсказать возможные взаимодействия. Данный инструмент может стать важным инструментом для понимания молекулярной структуры вещества и его потенциальных лекарственных взаимодействий в биологических системах.

Заключение. В ходе проведенного исследования была проанализирована частота встречаемости лекарственных взаимодействий антибактериальных препаратов, с особым акцентом на препараты пенициллинового ряда. Результаты показали, что пенициллины занимают значительное место в практике назначения антибактериальной терапии в г.

Екатеринбурге, составив более половины всех обнаруженных рецептурных назначений. Несмотря на то, что доля пенициллинов в общем количестве взаимодействий с другими ЛП составляет 6,36%, этот показатель подчеркивает важность внимательного подхода к назначению и применению данных препаратов, учитывая их потенциальные нежелательные реакции.

Анализ выявленных взаимодействий позволил классифицировать 110 комбинаций препаратов, применяемых совместно с пенициллинами, на три категории в зависимости от степени возникновения взаимодействий. Это подчеркивает необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту и тщательной оценки клинической необходимости применения тех или иных комбинаций.

Внедрение системы обнаружения лекарственных взаимодействий в аптечных организациях, как показано в дорожной карте, может значительно повысить безопасность и эффективность антибактериальной терапии. Обучение фармацевтов и регулярное обновление базы данных взаимодействий являются ключевыми шагами для минимизации рисков, связанных с назначением антибактериальных препаратов.

Таким образом, результаты нашего исследования подчеркивают важность мониторинга лекарственных взаимодействий и необходимость дальнейших исследований в этой области. Это позволит не только улучшить качество медицинской помощи, но и повысить безопасность пациентов, что является приоритетом в современной фармакотерапии.

Список литературы

1. Pillai, Bindu & Sivaperumal, Suganthi. (2024). Determinants and patterns of self-medication: A comprehensive literature review. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 20. 070-081. 10.30574/wjbphs.2024.20.1.0720.
2. Talukdar, I. H., Thant, P. E., & Saha, S. (2024). Consequences of polypharmacy among the people living with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging & Mental Health*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/13607863.2024.2436501>
3. Dahri K, Araujo L, Chen S, et al. Community pharmacist perceptions of drug-drug interactions. *Can Pharm J (Ott)*. 2022;156(1):42-47. Published 2022 Dec 9. doi:10.1177/17151635221140379
4. World Health Organization. (2021). Antimicrobial Stewardship: A Practical Guide. Available from: [WHO link](<https://www.who.int>).

5. Bertagnolio S, Dobрева Z, Centner CM, et al. WHO global research priorities for antimicrobial resistance in human health. *Lancet Microbe*. 2024;5(11):100902. doi:10.1016/S2666-5247(24)00134-4
6. Захаренков Иван Алексеевич, Рачина Светлана Александровна, Козлов Роман Сергеевич, & Белькова Юлия Андреевна. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: Основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022; 24(3): 220-225.
7. Бузмакова У.А., & Кудряшова О.С.. Химическая классификация и методы определения антибиотиков. *Вестник Пермского университета. Серия: Химия*. 2018; 8(1): 6-28.
8. Справочник лекарственных препаратов Видаль. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.vidal.ru>.
9. Энциклопедия лекарств РЛС. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru>.
10. Сервис для проверки совместимости лекарственных препаратов Combomed. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.combomed.ru>.
11. DrugBank. DrugBank Online. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.drugbank.ca/> (дата обращения: 20.02.2025).
12. Cochrane Library. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cochranelibrary.com/> (дата обращения: 14.03.2025).
13. Saikia, S., Chetia, P. Antibiotics: From Mechanism of Action to Resistance and Beyond. *Indian J Microbiol* **64**, 821–845 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12088-024-01285-8>
14. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 22.02.2025).
15. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(7):2291-2321. Published 2010 Jul 21. doi:10.3390/ph3072291
16. Güllner HG, Gill JR Jr, Bartter FC, Düsing R. The role of the prostaglandin system in the regulation of renal function in normal women. *Am J Med*. 1980;69(5):718-724. doi:10.1016/0002-9343(80)90437-4
17. Cunha, B.A. An infectious disease and pharmacokinetic perspective on oral antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections due to multidrug-resistant Gram-negative

uropathogens: the importance of urinary antibiotic concentrations and urinary pH. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35, 521–526 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2577-0>

18. Papadopoulou E, Hansel J, Lazar Z, et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220141. Published 2023 Jan 25. doi:10.1183/16000617.0141-2022

19. Kuwahara, H., Gao, X. Analysis of the effects of related fingerprints on molecular similarity using an eigenvalue entropy approach. *J Cheminform* 13, 27 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00506-2>

20. Rogers D, Hahn M. Extended-connectivity fingerprints. *J Chem Inf Model.* 2010;50(5):742-754. doi:10.1021/ci100050t

References

1. Pillai, Bindu & Sivaperumal, Suganthi. (2024). Determinants and patterns of self-medication: A comprehensive literature review. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences.* 20. 070-081. 10.30574/wjbphs.2024.20.1.0720.

2. Talukdar, I. H., Thant, P. E., & Saha, S. (2024). Consequences of polypharmacy among the people living with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging & Mental Health*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/13607863.2024.2436501>

3. Dahri K, Araujo L, Chen S, et al. Community pharmacist perceptions of drug-drug interactions. *Can Pharm J (Ott).* 2022;156(1):42-47. Published 2022 Dec 9. doi:10.1177/17151635221140379

4. World Health Organization. (2021). Antimicrobial Stewardship: A Practical Guide. Available from: [WHO link](<https://www.who.int>).

5. Bertagnolio S, Dobрева Z, Centner CM, et al. WHO global research priorities for antimicrobial resistance in human health. *Lancet Microbe.* 2024;5(11):100902. doi:10.1016/S2666-5247(24)00134-4

6. Zaharenkov Ivan Alekseevich, Rachina Svetlana Aleksandrovna, Kozlov Roman Sergeevich, & Bel'kova Julija Andreevna. Potreblenie sistemnyh antibiotikov v Rossii v 2017-2021 GG. [Consumption of systemic antibiotics in Russia in 2017-2021]: Osnovnye tendencii. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2022; 24(3): 220-225. (In Russian).

7. Buzmakova U.A., & Kudrjashova O.S.. Himicheskaja klassifikacija i metody opredelenija antibiotikov [Chemical classification and methods for the determination of antibiotics]. Vestnik Permskogo universiteta [Bulletin of Perm University]. Serija: Himija [Series: Chemistry]. 2018; 8(1): 6-28. (In Russian).
8. Spravochnik lekarstvennyh preparatov Vidal' [Vidal's Handbook of Medicines]. Available at: <https://www.vidal.ru>. (accessed: 13 February 2025).
9. Jenciklopedija lekarstv RLS [Encyclopedia of RLS medicines]. Available at: <https://www.rlsnet.ru/> (accessed: 14 February 2025).
10. Servis dlja proverki sovmestimosti lekarstvennyh preparatov Combomed. [Combomed Drug Compatibility Testing Service]. Available at: <https://www.combomed.ru>. (accessed: 10 February 2025).
11. DrugBank. DrugBank Online. Available at: <https://www.drugbank.ca/> (accessed: 20 February 2025).
12. Cochrane Library. Cochrane Database of Systematic Reviews. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/> (accessed: 20 February 2025).
13. Saikia, S., Chetia, P. Antibiotics: From Mechanism of Action to Resistance and Beyond. *Indian J Microbiol* **64**, 821–845 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12088-024-01285-8>
14. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. [The State Register of Medicines]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed: 22 February 2025).
15. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(7):2291-2321. Published 2010 Jul 21. doi:10.3390/ph3072291
16. Güllner HG, Gill JR Jr, Bartter FC, Düsing R. The role of the prostaglandin system in the regulation of renal function in normal women. *Am J Med*. 1980;69(5):718-724. doi:10.1016/0002-9343(80)90437-4
17. Cunha, B.A. An infectious disease and pharmacokinetic perspective on oral antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections due to multidrug-resistant Gram-negative uropathogens: the importance of urinary antibiotic concentrations and urinary pH. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **35**, 521–526 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2577-0>
18. Papadopoulou E, Hansel J, Lazar Z, et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220141. Published 2023 Jan 25. doi:10.1183/16000617.0141-2022

19. Kuwahara, H., Gao, X. Analysis of the effects of related fingerprints on molecular similarity using an eigenvalue entropy approach. *J Cheminform* **13**, 27 (2021).
<https://doi.org/10.1186/s13321-021-00506-2>

20. Rogers D, Hahn M. Extended-connectivity fingerprints. *J Chem Inf Model*. 2010;50(5):742-754. doi:10.1021/ci100050t

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Сурин Радмир Азатович - аспирант кафедры Фармации, ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Министерство здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: s.radmir86@icloud.com, ORCID 0009-0006-3401-6598, SPIN-код: 8013-7767

Мельникова Ольга Александровна - доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой Фармации, ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Министерство здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: newfarmacia@mail.ru, ORCID 0000-0002-1317-3109, SPIN-код: 1792-5901

Петров Александр Юрьевич - доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Министерство здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
e-mail: uniitmp@yandex.ru, SPIN: 6297-2619 ORCID: 0000-0002-6199-9319

Кинев Михаил Юрьевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Министерство здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
e-mail: 79630315545@yandex.ru, SPIN: 9441-8481 ORCID: 0000-0002-0241-558X

Гаврилов Андрей Станиславович – Доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Министерство здравоохранения Российской Федерации, 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: gavrilov.usma@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2737-3072>, SPIN-код: 6467-4041

Information about authors

Surin Radmir Azatovich - Postgraduate student of the Department of Pharmacy, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, 620028, Ekaterinburg, st. Repina, 3, e-mail: s.radmir86@icloud.com, ORCID 0009-0006-3401-6598, SPIN-code: 8013-7767

Melnikova Olga Aleksandrovna - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacy, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, 620028, Ekaterinburg, st. Repina, 3, e-mail: newfarmacia@mail.ru, ORCID 0000-0002-1317-3109, SPIN-code: 1792-5901

Petrov Alexander Yuryevich - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, 620014, Russia, Yekaterinburg, Repina St., 3, e-mail: uniitmp@yandex.ru, SPIN: 6297-2619 ORCID: 0000-0002-6199-9319

Kinev Mikhail Yuryevich – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, 620014, Russia, Yekaterinburg, Repina St., Repina, 3, e-mail: 79630315545@yandex.ru, SPIN: 9441-8481 ORCID: 0000-0002-0241-558X

Gavrilov Andrey Stanislavovich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, 620014, Russia, Yekaterinburg, Repina St., 3, e-mail: gavrilov.usma@mail.ru, ORCID: [https://orcid.org/ 0000-0002-2737-3072](https://orcid.org/0000-0002-2737-3072), SPIN-code: 6467-4041

Статья получена: 25.07.2025 г.
Принята к публикации: 25.09.2025 г.