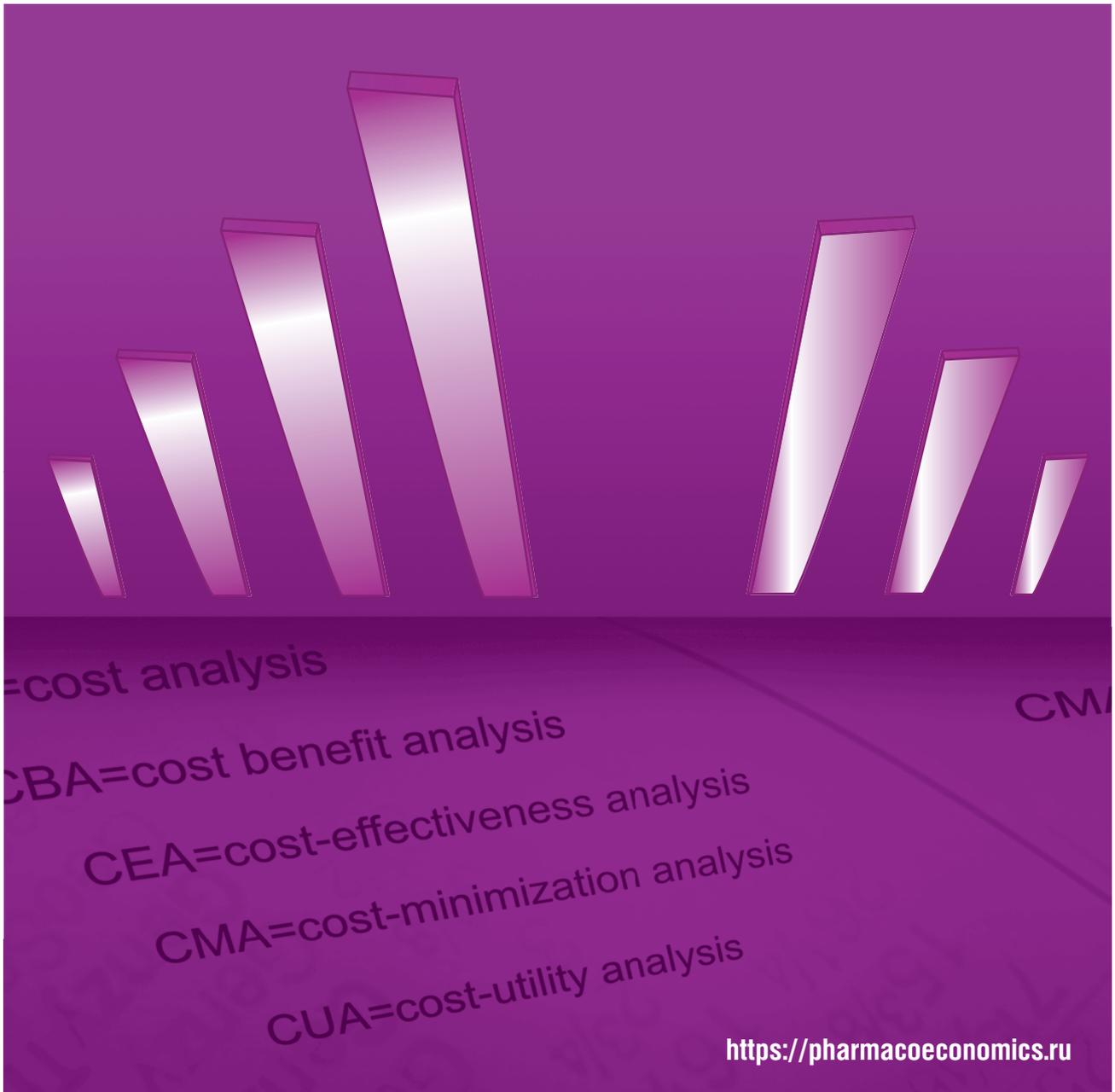


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об авторских правах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEkONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 2

№2

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.139>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэпидемиологический анализ и анализ межлекарственных взаимодействий в терапии хронической почечной и печеночной недостаточности

Жукова О.В.¹, Фокина Д.С.¹, Руина О.В.^{1,2}, Хазов М.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород 603950, Россия)

² Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России (Нижне-Волжская наб., д. 2, Нижний Новгород 603950, Россия)

Для контактов: Фокина Дарья Сергеевна, e-mail: dsfokina4@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: проведение фармакоэпидемиологического анализа и анализа межлекарственных взаимодействий при фармакотерапии, сопровождающей трансплантацию печени/почек.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе многопрофильного стационара г. Нижнего Новгорода, оказывающего как терапевтическую, так и высокотехнологичную хирургическую помощь. Объект исследования – медицинские карты 34 пациентов, проходивших фармакотерапию при трансплантации печени/почек. Оценивали особо опасные умеренные взаимодействия лекарственных препаратов (ЛП), представляющие наибольший риск для здоровья пациента, с помощью электронного ресурса Drugs.com. Фармакоэпидемиологический анализ проводили с использованием рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения методологии ATC/DDD (англ. anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system – анатомо-терапевтико-химическая классификация, defined daily dose (DDD) – установленная суточная доза) по показателю DDD за 100 койко-дней, рассчитывали показатель «средняя занятость койки в году». С помощью ABC-анализа оценили затраты на группы ЛП в терапии при трансплантации почек или печени.

Результаты. В большинстве случаев в терапии больных при трансплантации печени/почек применялись цефалоспорины третьего поколения (55,56% среди всех назначений). Антимикробные препараты использовали преимущественно в качестве монотерапии (61,9%). Всего обнаружено 111 потенциальных взаимодействий, среди которых основные (major) составили 14,41%, умеренные (moderate) – 72,07%. Наибольшее количество рисков умеренного типа связано с изменением уровня давления (в 23,75% назначений возможно снижение, в 10% – повышение), 7,5% случаев сопровождаются головными болями, 6,25% – снижением эффективности ЛП. При антимикробной терапии обнаружено два основных взаимодействия: моксифлоксацин – такролимус (аритмия) и метипред – моксифлоксацин (дистрофия сухожилий), что составляет 12,5% от всех основных взаимодействий по 21 истории болезни. При проведении ABC-анализа в группу А входят иммунодепрессанты (доля затрат 85,8%). Наибольшее количество потребления приходилось на такролимус: число установленных суточных доз (англ. number of defined daily doses, NDDD) в год составило 532,27 мг, а NDDD за 100 койко-дней – 432,18 мг, что является самым высоким показателем среди всех ЛП.

Заключение. Фармакоэпидемиологический анализ позволяет систематизировать данные об использовании ЛП. Выбор ЛП с целью обеспечения безопасного и эффективного применения зарегистрированных межлекарственных взаимодействий упрощается при использовании электронных баз данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, фармакоэпидемиологический анализ, ABC-анализ, анализ потребления лекарственных препаратов, анализ межлекарственных взаимодействий, данные реальной клинической практики.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 20.04.2022. В доработанном виде: 06.04.2023. Принята к печати: 09.06.2023. Опубликовано: 30.06.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Жукова О.В. – дизайн исследования, написание текста;
Фокина Д.С. – сбор материала, написание текста;

Руина О.В. – редактирование статьи;
Хазов М.В. – обработка результатов

Для цитирования

Жукова О.В., Фокина Д.С., Руина О.В., Хазов М.В. Фармакоэпидемиологический анализ и анализ межлекарственных взаимодействий в терапии хронической почечной и печеночной недостаточности. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (2): 176–185. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.139>.

Pharmacoepidemiological and drug interaction analysis in the treatment of chronic renal and hepatic failure

Zhukova O.V.¹, Fokina D.S.¹, Ruina O.V.^{1,2}, Khazov M.V.²

¹ Privolzhskiy Research Medical University (10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia)

² Privolzhskiy District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia (2 Nizhnevolzhskaya Emb., Nizhny Novgorod 603950, Russia)

Corresponding author: Daria S. Fokina, e-mail: dsfokina4@mail.ru

SUMMARY

Objective: to perform pharmacoepidemiological and drug interaction analysis of pharmacotherapy for liver/kidney transplantation.

Material and methods. The study was conducted on the basis of multidisciplinary hospital in Nizhny Novgorod, which provides both therapeutic and high-tech surgical care. The object of the study was medical records of 34 patients who had undergone pharmacotherapy for liver/kidney transplantation. We evaluated the particularly dangerous moderate interactions that pose the greatest risk to patient health using Drugs.com electronic resource. Pharmacoepidemiologic assessment was performed using the ATC/DDD methodology (anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system – defined daily dose (DDD)) recommended by the World Health Organization. The “average bed occupancy per year” was calculated using DDD per 100 bed-days. ABC analysis was used to estimate the costs of drug groups in therapy for liver/kidney transplantation.

Results. In most cases, the third generation cephalosporins were used in the therapy of liver/kidney transplant patients (55.56% of all prescriptions). Antimicrobial drugs were mostly prescribed as monotherapy (61.9%). There were 111 potential major (14.41%) and moderate (72.07%) interactions detected. The largest number of moderate type risks was associated with changes in blood pressure levels (in 23.75% of cases – possible decrease, in 10% – increase), 7.5% of cases were accompanied by headaches, 6.25% – by reduction of drug effectiveness. In antimicrobial therapy, two main interactions were found: moxifloxacin – tacrolimus (arrhythmia), and metipred – moxifloxacin (tendon dystrophy), which is 12.5% of all main interactions for 21 case histories. In the ABC analysis, immunosuppressants were in group A (cost share 85.8%). Tacrolimus accounted for the largest amount of consumption: number of defined daily doses (NDDD) per year was 532.27 mg, NDDD per 100 bed days reached 432.18 (the highest among all drugs).

Conclusion. Pharmacoepidemiologic analysis allows us to systematize data on medication use. The choice of drugs in order to ensure safe and effective use of the registered drug interactions is facilitated by electronic databases.

KEYWORDS

Chronic renal failure, chronic liver failure, pharmacoepidemiological analysis, ABC-analysis, drug consumption analysis, drug interaction analysis, real-world data.

ARTICLE INFORMATION

Received: 20.04.2022. **Revision received:** 06.04.2023. **Accepted:** 09.06.2023. **Published:** 30.06.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

Zhukova O.V. – study design, text writing;

Fokina D.S. – data collecting, text writing;

Ruina O.V. – text editing;

Khazov M.V. – processing of results

For citation

Zhukova O.V., Fokina D.S., Ruina O.V., Khazov M.V. Pharmacoepidemiological and drug interaction analysis in the treatment of chronic renal and hepatic failure. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (2): 176–185 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.139>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Риск возникновения межлекарственных взаимодействий (МЛВ) при комбинированной терапии высок из-за неправильного применения лекарственных препаратов (ЛП), а также при отсутствии у врача и пациента полной информации о потенциальных МЛВ
- ▶ Трансплантация печени/почек является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией хронических болезней печени/почек

Что нового дает статья?

- ▶ Проведен анализ МЛВ при фармакотерапии в реальной клинической практике, сопровождающей трансплантацию печени/почек
- ▶ По результатам ABC-анализа, наибольшие затраты (85,80%) приходятся на группу иммуносупрессантов, в которую входят микофеноловая кислота, иммуноглобулин антимоцитарный и базиликсимаб
- ▶ Самые высокие показатели потребления продемонстрировал такролимус: значения числа установленных суточных доз в год и за 100 койко-дней составили 532,27 и 432,18 мг соответственно

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Анализ МЛВ позволяет скорректировать режим дозирования ЛП для предупреждения неблагоприятных реакций у пациентов, получающих большое количество ЛП
- ▶ Расчет потребления ЛП с учетом их доли в общем числе установленных суточных доз при трансплантации печени/почек помогает определить наиболее используемые в терапии ЛП с целью оптимизации прогнозирования годовой потребности

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ The risk of drug interactions in combined therapy is high due to improper use of drugs, as well as the absence of complete information about potential drug interactions in physicians and patients
- ▶ Liver/kidney transplantation is the most effective and often the only radical method of treatment for patients with terminal stage of chronic renal and hepatic diseases

What are the new findings?

- ▶ Drug interactions in pharmacotherapy in real clinical practice accompanying liver/kidney transplantation were analyzed
- ▶ According to ABC analysis, the group of immunosuppressants, which includes mycophenolic acid, antimycotic immunoglobulin, and basiliximab, accounts for the largest share of costs (85.80%)
- ▶ Tacrolimus demonstrated the highest consumption rates: the values of the number of defined daily doses per year and per 100 bed days were 532.27 and 432.18 mg, respectively

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The analysis of drug interactions allows to adjust the dosing regimen of drugs to prevent adverse reactions in patients receiving large number of drugs
- ▶ The calculation of drug consumption in terms of its share in the total number of defined daily doses in kidney/liver transplantation helps to identify the most used drugs in order to optimize the prediction of the annual need

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение 3 мес или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции.

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, а также с ожирением и метаболическим синдромом. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации выявляют как минимум у каждого десятого представителя общей популяции. Сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах со средним и низким доходом населения. Глобальная распространенность в общей популяции по результатам метаанализа крупных когортных исследований составила в среднем 13,4% [1].

По данным официальной статистики, смертность от ренальных причин (осложнений дисфункции почек) относительно низка. Это связано с развитием методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) (диализ и трансплантация почки), а также с тем, что наиболее распространенной непосредственной причиной гибели больных с нарушенной функцией почек (на додиализном и диализном этапах лечения) являются сердечно-сосудистые осложнения. Поэтому в официальной статистике случаи смерти пациентов с нарушенной функцией почек учитываются как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, а роль заболевания почек как основного фактора сердечно-сосудистого риска игнорируется. Вместе с тем снижение функции почек, по современным представлениям, является самостоятельной и важной причиной ускоренного развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Оказание помощи пациентам с ХБП требует высоких материальных затрат [4, 5]. В первую очередь, это касается проведения ЗПТ – диализа и трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), развивающейся в исходе нефропатий различной природы. Поэтому существует выраженный диссонанс между долей больных с ТПН и долей расходов бюджетов здравоохранения. Так, существенная расходная часть бюджетов систем здравоохранения, направляемая на обеспечение ЗПТ, непропорциональна относительно небольшой доле этих пациентов в общей структуре заболеваемости [6].

В Российской Федерации средний возраст пациентов, получающих ЗПТ, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения. На сегодняшний день, несмотря на определенный прогресс в развитии ЗПТ в течение последних 10 лет, обеспеченность населения этими видами лечения остается в 2,5–7 раз ниже, чем в странах Европейского союза, и в 12 раз ниже, чем в Соединенных Штатах Америки [7]. В то же время возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, а затраты на которую в 100 раз ниже, чем на ЗПТ, используются неэффективно. Таким образом, быстрый рост в популяции числа пациентов со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия для страны.

Трансплантация печени является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией хронических диффузных болезней печени, фульминантной печеночной недостаточностью, злокачественными и доброкачественными опухолями печени [8]. Высокая распространенность и смертность при диффузных заболеваниях печени в России общеизвестна, в структуре смертности от бо-

лезней органов пищеварения болезни печени составляют 60%. Трансплантация печени – комплексное сложное лечение, которое начинается еще задолго до операции и не заканчивается ею. Успех зависит от многих факторов – это и предоперационное состояние пациента, и его сопутствующие патологии, причем каждый фактор отражается на посттрансплантационном течении и исходе операции, а также на дальнейшей жизни пациента. Учитывать нужно и важность экономических затрат: сама трансплантация требует огромных медицинских ресурсов, и в дальнейшем требуется пожизненное наблюдение за реципиентом [9].

Систематизация данных об использовании лекарственных препаратов (ЛП) в различных нозологиях является областью исследования фармакоэпидемиологии. Это синтетическая область знаний по изучению применения и действий лекарственных средств на больших группах людей. Ведущая роль фармакотерапии в современных врачебных стратегиях определяет зависимость результата деятельности системы здравоохранения от качества функционирования системы лекарственного обеспечения, которое как в России, так и в других странах представляет собой один из ключевых и затратных элементов системы здравоохранения [10].

Одной из наиболее важных проблем здравоохранения является удовлетворение потребностей населения в современных, высокоэффективных ЛП и изделиях медицинского назначения [11]. Анализ использования лекарств позволяет получать сведения о применении их в клинической практике, проводить сравнение между странами, регионами и в условиях разных систем здравоохранения, а также отслеживать изменения с течением времени. Изучение потребления лекарств помогает выявлять нерациональное их применение, проводить целенаправленные мероприятия по оптимизации медикаментозного лечения [12]. Международным стандартом потребления ЛП является DDD-анализ (англ. defined daily dose – установленная суточная доза) [13]. DDD-анализ позволяет оценить реальную тенденцию потребления ЛП в медицинской организации, что дает возможность выявить проблемы, связанные с чрезмерным либо недостаточным использованием ЛП [14].

Цель – проведение фармакоэпидемиологического анализа и анализа межлекарственных взаимодействий (МЛВ) при фармакотерапии, сопровождающей трансплантацию печени/почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Исследование выполнено на базе многопрофильного стационара г. Нижнего Новгорода на 200 коек, оказывающего как терапевтическую, так и высокотехнологичную хирургическую помощь.

Объект и период исследования / Study object and period

В качестве объекта исследования использовали медицинские карты пациентов (n=34), проходящих фармакотерапию при трансплантации почек или печени за период 2018 г. и I–III кварталов 2019 г. При этом для выявления МЛВ за основу были взяты периоды I–III кварталов 2018 г. и I квартала 2019 г.

Межлекарственные взаимодействия анализировали с помощью электронного ресурса Drugs.com [15]. Оценивали особо опасные умеренные МЛВ, представляющие наибольший риск для здоровья пациента.

ABC-анализ / ABC analysis

Проводили ABC-анализ ЛП, используемых в терапии почечной и печеночной недостаточности. При этом все лекарственные средства разделяли по затратам с учетом их международных непатентованных наименований (МНН) на три класса: класс А – 10–20%

МНН, на которые было израсходовано 80% денежных средств, класс В – 10–20% МНН, на которые было израсходовано 15% денежных средств, и класс С – 60–80% МНН, на которые было израсходовано 5% денежных средств [16].

С помощью ABC-анализа оценили затраты на группы ЛП в терапии при трансплантации почек или печени.

ATC/DDD-анализ // ATC/DDD analysis

Фармакоэпидемиологическую оценку выполняли с использованием методологии ATC/DDD (англ. anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system – анатомо-терапевтическо-химическая классификация), рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения, по показателю DDD за 100 койко-дней, что позволяет агрегировать данные по применению ЛП с учетом различий в дозировках и активности действующего вещества.

Значения DDD использовали для расчета числа установленных суточных доз (англ. number of defined daily doses, NDDD) и NDDD на 100 пролеченных пациентов.

Значения NDDD рассчитывали для каждого антимикробного ЛП по формуле:

$$NDDD = Q / DDD, \quad (1)$$

где Q – израсходованное количество ЛП (мг); DDD – установленная суточная доза (мг).

Значения NDDD на 100 пролеченных пациентов определяли для каждого антимикробного ЛП по формуле:

$$NDDD_{100} = (NDDD_{год} \times 100) / N_{год}, \quad (2)$$

где NDDD_{год} – число установленных суточных доз в год; N_{год} – число пациентов в год.

При расчете показателя DDD за 100 койко-дней проводили коррекцию числа койко-дней в соответствии с показателем занятости койки. Для вычисления показателя «средняя занятость койки в году» число коек умножали на длительность работы койки.

Статистический анализ / Statistical analysis

Данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Excel (Microsoft, США). Программу использовали для распределения ЛП по группам ABC-анализа. С применением программы проводили ATC/DDD-анализ, рассчитывая показатель DDD за 100 койко-дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Фармакотерапевтические группы / Pharmacotherapeutic groups

В фармакотерапии за анализируемый период использовали ЛП 52 фармакотерапевтических групп. Количество ЛП по МНН – 98.

Среди фармакотерапевтических групп выделили те, в которых ЛП были назначены 3 и более раз. Отдельно рассматривали остальные группы, в которых ЛП применяли по 1–2 раза (табл. 1).

Антимикробная терапия / Antimicrobial therapy

Основное место в терапии больных при трансплантации почек или печени занимают антимикробные препараты (АМП). Антимикробная терапия у пациентов с данной патологией проводилась в 95,24% случаев. Доля АМП среди всех ЛП составила 9,18%.

Выбор антимикробной терапии осуществлялся эмпирическим путем с учетом вероятной этиологии и чувствительности предпо-

Таблица 1. Фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов, используемых при хронической почечной и печеночной недостаточности**Table 1.** Pharmacotherapeutic groups of drugs used in chronic renal and hepatic failure

Фармакотерапевтическая группа / Pharmacotherapeutic group	Количество препаратов, n (%) / Number of drugs, n (%)
Антимикробные препараты / Antimicrobial drugs	9 (9,19)
Бета-адреноблокаторы / Beta-adrenoblockers	5 (5,10)
Ингибиторы протонного насоса / Proton pump inhibitors	4 (4,08)
Иммунодепрессанты / Immunosuppressants	4 (4,08)
Регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния в комбинациях / Regulators of water-electrolyte balance and acid-base status in combinations	4 (4,08)
Макро- и микроэлементы / Macro- and micronutrients	4 (4,08)
Антикоагулянты / Anticoagulants	3 (3,06)
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers	3 (3,06)
Стимуляторы гемопоэза / Stimulants of hematopoiesis	3 (3,06)
Диуретики / Diuretics	3 (3,06)
Гепатопротекторы / Hepatoprotectors	3 (3,06)
Антиагреганты, аденозинергические средства, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции / Antiaggregants, adenosinergic agents, angioprotectors and microcirculatory correctors	3 (3,06)
Остальные препараты (1–2 назначения) / Other drugs (1–2 indications)	50 (51,03)
Всего / Total	98 (100,00)

лагаемого возбудителя к данным препаратам. В основном в терапии больных при трансплантации почек или печени применялись такие группы АМП, как цефалоспорины третьего поколения, фторхинолоны, тетрациклины, пенициллины. Использовалась как монотерапия, так и комбинированная терапия.

Если рассматривать АМП более подробно, то в большинстве случаев применялись АМП группы цефалоспоринов. Их количество наибольшее и составляет 55,56% среди всех назначений (табл. 2).

Чаще всего АМП использовали в качестве монотерапии, что было отмечено в 13 историях болезни. Также в 18% случаев применяли комбинации из двух и трех препаратов. В 14% наблюдений имела место замена АМП (табл. 3).

Анализ потенциальных межлекарственных взаимодействий / Analysis of potential drug interactions

Ведущей проблемой клинической фармакологии является анализ потенциальных МЛВ. В ходе исследования проанализированы комбинации ЛП, которые назначались одновременно. Всего обнаружено 111 потенциальных взаимодействий, среди которых основные (англ. major) составили 14,41%, а умеренные (англ. moderate) – 72,07% (табл. 4).

Особое внимание необходимо уделить основным МЛВ, т.к. именно они являются опасными для жизни пациента. При выявлении таких взаимодействий стоит прибегнуть к пересмотру назначений или смене комбинаций ЛП. В структуре основных взаимодействий наибольшее их количество сопряжено с риском

Таблица 2. Частота назначений антимикробных препаратов при трансплантации печени и почек**Table 2.** Frequency of antimicrobial prescriptions in liver and kidney transplantation

МНН / INN	Фармакотерапевтическая группа / Pharmacotherapeutic group	Число назначений, n (%) / Number of indications, n (%)
Цефазолин / Cefazolin	Цефалоспорины / Cephalosporins	5 (55,56)
Цефепим / Cefepime		
Цефотаксим / Cefotaxime		
Цефтриаксон / Ceftriaxone		
Цефуросим / Cefuroxime		
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	Фторхинолоны / Fluoroquinolones	1 (11,11)
Амоксициллин + клавулановая кислота / Amoxicillin + clavulanic acid	Пенициллины / Penicillins	2 (22,22)
Ампициллин / Ampicillin		
Тигециклин / Tigecycline	Тетрациклины / Tetracyclines	1 (11,11)
Всего / Total		9 (100,00)

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. INN – international nonproprietary name.

Таблица 3. Структура антимикробной терапии

Table 3. Structure of antimicrobial therapy

Вид приема АМП / Type of AMD indication	Количество назначений, n (%) / Number of Indications, n (%)
Монотерапия / Monotherapy	13 (61,90)
Комбинированная терапия (2 АМП) / Combined therapy (2 AMDs)	3 (14,28)
Комбинированная терапия (3 АМП) / Combined therapy (3 AMDs)	1 (4,77)
Замена АМП / Change of AMD	3 (14,28)
Не применялись АМП / AMDs were not used	1 (4,77)
Всего / Total	21 (100,00)

Примечание. АМП – антимикробный препарат.

Note. AMD – antimicrobial drug.

Таблица 4. Структура потенциальных межлекарственных взаимодействий

Table 4. Structure of potential drug interactions

Тип взаимодействия / Type of interaction	Число взаимодействий, n (%) / Number of interactions, n (%)
Основные / Major	16 (14,41)
Умеренные / Moderate	80 (72,07)
Незначительные / Minor	15 (13,52)
Всего / Total	111 (100,00)

кровотечения и непосредственно с приемом эноксапарина натрия. Значительная часть рисков связана с влиянием на сердечно-сосудистую систему, которая является главной точкой приложения МЛВ у такролимуса (табл. 5).

Умеренные МЛВ не так быстро и пагубно воздействуют на здоровье человека, но за счет пролонгированного действия при длительной терапии в стационаре также неблагоприятно влияют на пациента. Их количество больше, чем основных МЛВ. Поэтому за

Таблица 5. Основные межлекарственные взаимодействия при терапии хронической почечной и печеночной недостаточности

Table 5. Main drug interactions in therapy of chronic renal and hepatic failure

МНН / INN	Риск / Risk
Омепразол – такролимус / Omeprazole – tacrolimus	Повышение артериального давления / Increased blood pressure
Омепразол – этилметилгидроксипиридина сукцинат / Omeprazole – ethylmethylhydroxyuridine succinate	Почечная недостаточность / Renal failure
Такролимус – пропранолол / Tacrolimus – esomeprazole	Сердечная недостаточность / Heart failure
Такролимус – эзомепразол / Tacrolimus – esomeprazole	Повышение артериального давления / Increased blood pressure
Эноксапарин натрия – ацетилсалициловая кислота / Enoxaparin sodium – acetylsalicylic acid	Кровотечения / Bleeding
Тримепиридин – фентанил / Trimepiridine – fentanyl	Депрессия / Depression
Эноксапарин натрия – гепарин / Enoxaparin sodium – heparin	Кровотечения / Bleeding
Тримепиридин – фентанил / Trimepiridine to fentanyl	Действие на центральную нервную систему / Effect on central nervous system
Эноксапарин натрия – тикагрелор / Enoxaparin sodium – ticagrelor	Кровотечения / Bleeding
Эноксапарин натрия – ацетилсалициловая кислота / Enoxaparin sodium – acetylsalicylic acid	
Бисопролол – аминофиллин / Bisoprolol – aminophylline	Бессонница, снижение эффекта / Insomnia, diminished effect
Карведилол – аминофиллин / Carvedilol – aminophylline	Бессонница / Insomnia
Моксифлоксацин – такролимус / Moxifloxacin – tacrolimus	Аритмия / Arrhythmia
Метипред – моксифлоксацин / Metipred – moxifloxacin	Дистрофия сухожилий / Tendon dystrophy
Метопролол – аминофиллин / Metoprolol – aminophylline	Снижение эффективности обоих препаратов / Reduced efficiency of both drugs

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. INN – international nonproprietary name.

счет кумуляции различных воздействий на одну точку приложения может сформироваться разрушительное действие на состояние и здоровье пациента.

Среди умеренных МЛВ чаще всего встречались взаимодействия, влекущие за собой изменение уровня артериального давления (в 19 случаях назначений возможно снижение, в 8 случаях – повышение), головные боли (в 6 случаях), снижение эффективности ЛП (в 5 случаях) (табл. 6).

Отдельно рассмотрели МЛВ при антибиотикотерапии, т.к. помимо повышения риска селекции антибиотикорезистентных штаммов в отделении повышается и риск дополнительных губительных воздействий на организм пациента при частом и длительном применении антибиотиков. При антимикробной терапии было

обнаружено два основных МЛВ: моксифлоксацин – такролимус (аритмия), метипред – моксифлоксацин (дистрофия сухожилий). Это составляет 12,5% от всех основных МЛВ по 21 истории болезни (табл. 7).

Как было указано ранее, умеренные риски составляют наибольший процент всех МЛВ. По умеренным рискам было выделено 8 потенциальных взаимодействий, что составляет 10% от общего количества МЛВ (табл. 8).

Результаты ABC-анализа / ABC analysis results

Наибольшие затраты (группа А) в терапии при трансплантации печени и почек пришлось на фармакотерапевтическую группу иммунодепрессантов: микофеноловая кислота, иммуноглобулин

Таблица 6. Риски умеренных межлекарственных взаимодействий при терапии хронической почечной и печеночной недостаточности

Table 6. Risks of moderate drug interactions in therapy of chronic renal and hepatic failure

Риск / Risk	Число назначений, n (%) / Number of indications, n (%)
Понижение давления / Decreased blood pressure	19 (23,75)
Повышение давления / Increased blood pressure	8 (10,00)
Головные боли / Headaches	6 (7,50)
Снижение эффективности / Reduced efficiency	5 (6,25)
Гипомагниезия / Hypomagnesia	5 (6,25)
Аритмия / Arrhythmia	4 (5,00)
Слабительный эффект / Laxative effect	3 (3,75)
Головокружение / Dizziness	3 (3,75)
Нарушение контроля глюкозы / Impaired glucose control	3 (3,75)
Другие риски / Other risks	24 (30,00)
Всего / Total	80 (100,00)

Таблица 7. Основные межлекарственные взаимодействия при антимикробной терапии

Table 7. Major drug interactions in antimicrobial therapy

МНН / INN	Риск / Risk
Моксифлоксацин – такролимус / Moxifloxacin – tacrolimus	Аритмия / Arrhythmia
Метипред – моксифлоксацин / Metipred – moxifloxacin	Дистрофия сухожилий / Tendon dystrophy

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. INN – international nonproprietary name.

Таблица 8. Умеренные межлекарственные взаимодействия при антимикробной терапии

Table 8. Moderate drug interactions in antimicrobial therapy

МНН / INN	Риск / Risk
Цефотаксим – торасемид / Cefotaxime – thorasemide	Почечная недостаточность / Renal failure
Фуросемид – цефотаксим / Furosemide – cefotaxime	
Амоксициллин + клавулановая кислота – амлодипин / Amoxicillin + clavulanic acid – amlodipine	Понижение давления / Decreased blood pressure
Амоксициллин + клавулановая кислота – метипред / Amoxicillin + clavulanic acid – methypred	
Фентанил – амоксициллин + клавулановая кислота / Fentanyl – amoxicillin + clavulanic acid	
Тигециклин – микофеноловая кислота / Tigecycline – mysophenolic acid	Снижение эффективности ЛП / Reduced drug efficiency
Микофеноловая кислота – цефотаксим / Mysophenolic acid – cefotaxime	
Цефуроксим – омепразол / Cefuroxime – omeprazole	Противодействие ЛП / Drug counteraction

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ЛП – лекарственный препарат.

Note. INN – international nonproprietary name.

антимоцитарный и базиликсимаб (доля затрат 85,8%). Стоимость курса на эту категорию ЛП составила 686 057,99 руб. (табл. 9). Необходимо отметить, что данные препараты использовали в большинстве случаев лечения. Приоритетными ЛП являются микофеноловая кислота, на которую приходится наибольшие затраты (доля затрат 45,4%), и иммуноглобулин антимоцитарный (доля затрат 23,4%).

В группу В вошли препараты, относящиеся к фармакотерапевтическим группам антикоагулянтов (доля затрат 3,8%), регуляторов водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния, включая антитоксины (доля затрат 5,5%). Затраты на них составили 512 516,34 руб. Данные ЛП использовались как у пациентов, проходящих терапию при трансплантации печени или почек, так и у больных, находящихся на поддерживающей терапии.

Группу С составили оставшиеся ЛП. По фармакотерапевтическим группам можно выделить иммунодепрессанты (доля затрат 1,4%), хинолоны/фторхинолоны (доля затрат 0,5%) и стимуляторы гемопоэза (доля затрат 0,4%). Стоимость курса на эту категорию препаратов – 225 741,46 руб.

Результаты АТC/DDD-анализа // ATC/DDD analysis results

Далее был выполнен АТC/DDD-анализ препаратов. При проведении фармакоэпидемиологического исследования определили, что одним из самых назначаемых ЛП стал такролимус, относящийся к фармакотерапевтической группе иммунодепрессантов: его принимали 32 из 34 пациентов при трансплантации почек или печени в стационаре. В метаанализе режимов поддержи-

вающей иммуносупрессии у взрослых [17] показано, что наиболее распространенной поддерживающей иммуносупрессией, используемой в целях контроля трансплантации, является такролимус. Данный ЛП назначался в средней разовой дозе 9,25 мг, среднее число приемов в день – 1,032. Таким образом, общее количество такролимуса, использованного в группе исследования, составило 9,55 мг. Используя формулу (1), мы получили NDDD такролимуса 1,91 мг. Аналогичные расчеты проведены и для других ЛП, применяемых в терапии при трансплантации печени или почек.

На следующем этапе определено значение NDDD за 100 койко-дней по формуле (2), что дает представление о доле пациентов в стационаре, получающих определенный вид лечения. Для этого необходимо рассчитать число койко-дней как произведение среднего числа койко-дней и общего числа пролеченных больных. Число койко-дней в нашем анализе составило 123,159 (21 × 5,8647), потребление такролимуса в отделении – 432,18 NDDD за 100 койко-дней, что является одним из наиболее высоких уровней потребления среди всех ЛП.

Анализ потребления ЛП выполнен с учетом их доли в общем NDDD. Рассчитанные показатели NDDD в год для каждого ЛП ранжировали от большего к меньшему, а затем вычисляли долю каждого ЛП в общем NDDD, которое принимали за 100% всех использованных ЛП.

Итогом стало формирование двух групп ЛП: в 1-ю группу включены ЛП, составляющие 90% потребляемого NDDD в стационаре (англ. drug utilisation 90%, DU90%) (табл. 10), во 2-ю группу – ЛП с небольшим показателем NDDD (оставшиеся 10%).

Таблица 9. Затраты на лекарственные препараты класса А

Table 9. Costs of class A drugs

МНН / INN	Стоимость курса, руб. / Course cost, rub.	Число назначений, n / Number of indications, n	Общие затраты, руб. / General costs, rub.	Доля затрат на ЛП, % / Drug cost share, %	Всего, руб. / Total, rub.
Микофеноловая кислота / Mycophenolic acid	296 661,61	24	7 119 878,82	45,4	686 057,99
Имуноглобулин антимоцитарный / Antithymocytic immunoglobulin	282 003,57	13	3 666 046,42	23,4	
Базиликсимаб / Basiliximab	107 392,81	25	2 684 820,15	17,1	

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ЛП – лекарственный препарат.

Note. INN – international nonproprietary name.

Таблица 10. Результаты DU90%-анализа терапии при трансплантации почек или печени

Table 10. Results of DU90% analysis of therapy in kidney or liver transplantation

МНН / INN	NDDD/год, мг // NDDD/year, mg	Доля ЛП, % / Drug share, %
Такролимус / Tacrolimus	532,27	9,31
Амлодипин / Amlodipine	514,46	9,00
Омепразол / Omeprazole	449,82	7,87
Фентанил / Fentanyl	392,67	6,87
Микофеноловая кислота / Mycophenolic acid	370,66	6,48
Бисопролол / Bisoprolol	258,21	4,52
Лактулоза / Lactulose	250,31	4,38
Метилпреднизолон / Methylprednisolone	226,34	3,96

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; NDDD (англ. number of defined daily doses) – число установленных суточных доз;

ЛП – лекарственный препарат.

Note. INN – international nonproprietary name, NDDD – number of defined daily doses.

В работе O. Moradi et al. наиболее часто применяемой иммуносупрессивной схемой была комбинация «такролимус + микофеноловая кислота + преднизолон», при этом иммунодепрессанты были вовлечены в 87% выявленных МЛВ [18]. В нашем исследовании в группу, составляющую 90% всех потребляемых NDDD в терапии при трансплантации почек или печени, наибольшую часть занимают такролимус (9,31%), амлодипин (9%), омепразол (7,87%), фентанил (6,87%) и микофеноловая кислота (6,48%). Помимо этих ЛП в группу DU90% входят еще 56 наименований ЛП, включая иммунодепрессанты, которые дают основные МЛВ, но являются неотъемлемой частью лечения больных при трансплантации почек или печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Данные, полученные в проведенном исследовании, позволяют сделать следующие выводы:

– в фармакотерапии за анализируемый период были использованы ЛП 52 фармакотерапевтических групп, общее количество ЛП (по МНН) составило 98 наименований;

ЛИТЕРАТУРА:

- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
- Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A., et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0192895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192895>.
- Coresh J., Heerspink H.J.L., Sang Y., et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7 (2): 115–27. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30313-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30313-9).
- Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395 (10225): 709–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).
- Yang C.W., Harris D.C.H., Luyckx V.A., et al. Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care. *Kidney Int Suppl*. 2020; 10 (1): e24–48. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2019.11.010>.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. United States Renal Data System. Progress through research. URL: <https://www.usrds.org/annual-data-report/> (дата обращения 05.03.2022).
- Томилина Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (S): 1–95.
- Шумаков В.И. (ред.) Трансплантология: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА; 2006: 544 с.
- Кучкаров М.Ф., Дунаевская С.С., Карташков Е.В., Косик А.А. Трансплантация донорской печени при циррозе печени: опыт рабо-

REFERENCES:

- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
- Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A., et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: a systematic review and me-

– АМП оказались наиболее часто применяемой фармакотерапевтической группой в структуре терапии, сопровождающей трансплантацию печени или почек (9,81%);

– среди АМП наибольшее количество назначений сопряжено с антибиотиками цефалоспоринового ряда: цефазолин, цефепим, цефотаксим, цефтриаксон, цефуруксим;

– наибольшее количество МЛВ приходилось на группу умеренных взаимодействий (72,07%), а число опасных взаимодействий основного типа составило 14,41%;

– для АМП, используемых в анализируемом периоде, обнаружено 12,5% основных и 10% умеренных МЛВ (от общего количества МЛВ каждого типа);

– ABC-анализ показал, что в группу А входят микофеноловая кислота, иммуноглобулин антимоцитарный и базиликсимаб (доля затрат на эти препараты составила 85,80%);

– наибольшее количество потребления пришлось на такролимус: показатели NDDD в год и за 100 койко-дней составили 532,27 и 432,18 мг соответственно, что является самым высоким результатом среди всех ЛП.

ты федерального сибирского научно-клинического центра. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021; 4: 106–9. <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-4-106-109>.

10. Белоусов Ю.Б., Быков А.В. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров. *Фарматека*. 2003; 3: 10–2.

11. Ягудина Р.И., Юсупова С.Д. Фармакоэпидемиология и оптимизация использования лекарственных средств. *Экономический вестник фармации*. 2003; 10: 38–46.

12. Зиганшина Л.Е., Ниязов Р.Р., Титаренко А.Ф. Клинико-фармакологический анализ (АТС/DDD-анализ, индикаторный анализ, анализ потребления отечественных/импортных лекарственных средств, анализ по Модельному списку ВОЗ): учебное пособие для врачей. Казань: Казанская государственная медицинская академия; 2008: 32 с.

13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения 03.04.2023).

14. Ronning M. Handbook of drug use research methodology. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilisation Research Group; 2000: 1–9.

15. Drugs.com. Drug Interactions Checker. URL: <https://www.drugs.com/interaction/list/> (дата обращения 05.03.2022).

16. Жилевич Л.А., Мигаль Т.Ф., Адаменко Е.И. и др. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра государственной организации здравоохранения. Минск; 2010: 1–18.

17. Rodriguez-Perálvarez M., Guerrero-Misas M., Thorburn D., et al. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3 (3): CD011639. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011639.pub2>.

18. Moradi O., Karimzadeh I., Davani-Davari D., et al. Drug-drug interactions among kidney transplant recipients in the outpatient setting. *Int J Organ Transplant Med*. 2020; 11 (4): 185–95.

ta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0192895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192895>.

3. Coresh J., Heerspink H.J.L., Sang Y., et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet*

- Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (2): 115–27. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30313-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30313-9).
4. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020; 395 (10225): 709–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).
5. Yang C.W., Harris D.C.H., Luyckx V.A., et al. Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care. *Kidney Int Suppl.* 2020; 10 (1): e24–48. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2019.11.010>.
6. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. United States Renal Data System. Progress through research. Available at: <https://www.usrds.org/annual-data-report/> (accessed 05.03.2022).
7. Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregodova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry report of Russian Public Organization of Nephrologists “Russian Dialysis Society”, part 1. *Nephrology and Dialysis.* 2017; 19 (S): 1–95 (in Russ.).
8. Shumakov V.I. (Ed.) Transplantology: a guide for doctors. 2nd ed. Moscow: MIA; 2006: 544 pp. (in Russ.).
9. Kuchkarov M.F., Dunaevskaya S.S., Kartashkov E.V., Kosik A.A. Liver transplantation in hepatic cirrhosis: the experience of work of the Federal Siberian research clinical centre. *Siberian Medical Review.* 2021; 4: 106–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-4-106-109>.
10. Belousov Yu.B., Bykov A.V. Pharmacoeconomics: the optimal choice for formularies. *Farmateka.* 2003; 3: 10–2 (in Russ.).
11. Yagudina R.I., Yusupova S.D. Pharmacoeconomics and optimization of the use of medicines. *Economic Bulletin of Pharmacy.* 2003; 10: 38–46 (in Russ.).
12. Ziganshina L.E., Niyazov R.R., Titarenko A.F. Clinical and pharmacological analysis (ATC/DDD analysis, indicator analysis, analysis of consumption of domestic/imported medicines, analysis according to the WHO Model List): guide for doctors. Kazan: Kazan State Medical Academy; 2008: 32 pp. (in Russ.).
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed 03.04.2023).
14. Ronning M. Handbook of drug use research methodology. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilisation Research Group; 2000: 1–9.
15. Drugs.com. Drug Interactions Checker. Available at: <https://www.drugs.com/interaction/list/> (accessed 05.03.2022).
16. Zhilevich L.A., Migal T.F., Adamenko E.I., et al. Application of pharmacoeconomic and pharmacoepidemiological methods in the development of the drug form of the state health organization. Minsk; 2010: 1–18 (in Russ.).
17. Rodríguez-Perálvarez M., Guerrero-Misas M., Thorburn D., et al. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 (3): CD011639. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011639.pub2>.
18. Moradi O., Karimzadeh I., Davani-Davari D., et al. Drug-drug interactions among kidney transplant recipients in the outpatient setting. *Int J Organ Transplant Med.* 2020; 11 (4): 185–95.

Сведения об авторах

Жукова Ольга Вячеславовна – д.фарм.н., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>; WoS ResearcherID: M-2293-2016; Scopus Author ID: 56596356700; РИНЦ SPIN-код: 4167-1496.

Фокина Дарья Сергеевна – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>; РИНЦ SPIN-код: 4190-0878. E-mail: dsfokina4@mail.ru.

Руина Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, врач – клинический фармаколог ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (Нижний Новгород, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8328-7961>; РИНЦ SPIN-код: 2997-7335.

Хазов Михаил Владимирович – к.м.н., заместитель директора ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (Нижний Новгород, Россия).

About the authors

Olga V. Zhukova – Dr. Pharm. Sc., Associate Professor, Chief of Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Privolzhskiy Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>; WoS ResearcherID: M-2293-2016; Scopus Author ID: 56596356700; RSCI SPIN-code: 4167-1496.

Daria S. Fokina – Postgraduate, Chief of Chair of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Privolzhskiy Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>; RSCI SPIN-code: 4190-0878. E-mail: dsfokina4@mail.ru.

Olga V. Ruina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, Privolzhskiy Research Medical University; Clinical Pharmacologist, Privolzhskiy District Medical Center, FMBA of Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8328-7961>; RSCI SPIN-code: 2997-7335.

Mikhail V. Khazov – MD, PhD, Deputy Director, Privolzhskiy District Medical Center, FMBA of Russia (Nizhny Novgorod, Russia).