

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Махонько М.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов, e-mail: marphed@yandex.ru

Проблема возникновения побочных эффектов (ПЭ) лекарственных препаратов (ЛП) у пациентов является важной для клинической фармакологии. ПЭ – любое непреднамеренное действие ЛП, выходящее за рамки рассчитанного терапевтического влияния, обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании ЛП в рекомендуемых дозах. Число нежелательных побочных реакций неуклонно возрастает. ПЭ большинства используемых ЛП хорошо известны и описаны в справочной литературе. ЛП, используемые для лечения заболеваний, влияют на здоровье полости рта, органов и систем организма. Побочные реакции на ЛП являются распространенным явлением и могут иметь различные клинические проявления. Число одновременно принимаемых больными ЛП растет, вероятность нежелательного лекарственного взаимодействия повышается, что может привести к ПЭ. В настоящее время ЛП, представленные в статье, являются важными, часто назначаемыми и применяемыми ЛП у различных категорий пациентов. Необходимо предельно внимательно подходить к назначению и приему ЛП, так как нельзя полностью исключить возможность появления ПЭ и несовместимость ЛП. Все ЛП потенциально могут вызывать побочные реакции, следовательно, целесообразно проведение врачом анализа соотношения между риском и пользой назначения ЛП. Тема возникновения осложнений лекарственной терапии становится все более актуальной во всем мире.

Ключевые слова: лекарственные препараты; побочные эффекты; осложнения; пациенты.

COMPLICATIONS IN THE TREATMENT AND SIDE EFFECTS OF DRUGS IN CLINICAL PHARMACOLOGY

Makhonko M.N.¹

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of the Russian Federation», Saratov, e-mail: marphed@yandex.ru

The problem of the occurrence of side effects (SE) of drugs (D) in patients is important for clinical pharmacology. SE is any unintended action of a D that goes beyond the calculated therapeutic effect due to its pharmacological properties, observed when using a D in recommended doses. The number of undesirable side reactions is steadily increasing. The SE of most of the used D is well known and described in the reference literature. D used to treat diseases affect the health of the oral cavity, organs and systems. Adverse reactions to D are common and may have various clinical manifestations. The number of simultaneously taken by patients with D is growing, the probability of undesirable drug interaction is increasing, which can lead to SE. Currently, the D presented in the article are important, frequently prescribed and used drugs in various categories of patients. It is necessary to be extremely careful about the appointment and reception of D, since it is impossible to completely exclude the possibility of SE and incompatibility of D. All D can potentially cause adverse reactions, therefore, it is advisable for a doctor to analyze the relationship between the risk and benefit of prescribing D. The topic of complications of drug therapy is becoming more and more relevant all over the world.

Keywords: drugs; side effects; complications; patients.

Прием лекарственных средств (ЛС) всегда связан с определенным риском. Нежелательное побочное действие (или ПЭ) – это любое выявление нежелательного (иногда опасного для здоровья пациента) эффекта, возникающего в пределах терапевтических доз ЛП (рекомендованных для лечения, диагностики, профилактики заболеваний) или модификации физиологических функций. ЛП назначаются все чаще и в больших количествах. Серьезные ПЭ от назначенных ЛС составляют от 2,4% до 16,2% всех

госпитализаций. Многие ПЭ ЛП проявляются внутри ротовой полости, периорально изолированно или как клинический симптом системного эффекта. Распознавание и лечение нежелательных явлений, связанных с приемом ЛП, важны для повышения приверженности пациентов, управления медикаментозной терапией или выявления ранних признаков потенциально серьезных исходов [1].

Цель исследования – обзор и анализ данных современной зарубежной литературы о побочных действиях некоторых важнейших, часто назначаемых и применяемых ЛП у различных категорий пациентов.

Материалы и методы исследования

Был проведен поиск и представлен анализ иностранной литературы, отвечающей требованиям доказательной медицины и действующей нормативной базы, в период с 2015 по 2023 гг. в открытых базах научной литературы (PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Google Scholar, Elsevier, Embase). Детально изучены материалы публикаций, результаты проведенных исследований зарубежных ученых.

Изучены сведения 263 научных трудов, из которых отобраны 49 источников, наиболее корректно соответствующих данной теме.

Результаты исследования и их обсуждение

Гипогликемические синтетические и другие средства. Неблагоприятные иммунологически опосредованные реакции слизистой оболочки полости рта на системные ЛП – это повышенные иммуновоспалительные реакции на аллергенные компоненты ЛС, возникающие у генетически восприимчивых лиц. Лихеноидная реакция тканей / пограничный стоматит могут быть идиопатическими или индуцированными системными ЛП [2]. В Швеции больные находились под наблюдением F. Frankenhaeuser et al. [3] в течение 35 лет с применением национальных регистров пациентов. Результаты показали, что лица с пародонтитом приобрели значительно больше ЛП для терапии сахарного диабета, патологии нервной системы, а также блокаторов кальциевых каналов и ЛС, действующих на ренин-ангиотензиновую систему. Аналогично, по данным I.-C. Wang et al. [4], потребление пероральных гипогликемических, противосудорожных ЛС, блокаторов кальциевых каналов, инсулина, диуретиков было значительно выше у лиц с пародонтитом. Также была отмечена зависимость тяжести заболевания от частоты приема ЛС. Наиболее распространенными ЛП являлись ингибиторы АПФ (17,9%), антидепрессанты (17,8%) и гиполипидемические ЛС (16,5%). Таргетная терапия и новые биологические агенты произвели революцию в лечении рака, аутоиммунных, воспалительных и ревматологических заболеваний, но также были связаны с нежелательными явлениями в полости рта: гипосаливацией, лихеноидными реакциями, язвами, буллезными нарушениями, пигментацией, фиброваскулярной

гиперплазией, реактивным кератозом, дизестезией, остеонекрозом, инфекцией, ангионевротическим отеком и злокачественными новообразованиями [5].

Ингибиторы костной резорбции. Моноклональные антитела и другие ЛС.

Бисфосфонаты подавляют патологическую резорбцию костной ткани и стимулируют новообразование кости. Поскольку бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата и прочно связываются с гидроксиапатитом кости, их структура не поддается гидролизу, они накапливаются в костях при повторном введении. Во время резорбции кости эти ЛП проникают в остеокласты и проявляют цитотоксичность, оказывая длительное антирезорбтивное действие [6]. Характерными ПЭ бисфосфонатов являются: эзофагит, абдоминальная боль, диарея, мышечно-скелетная боль, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, гриппоподобные симптомы, атипичные переломы бедра. Остеонекроз челюсти является редким, но серьезным ПЭ некоторых ЛП, из которых наиболее широко известны бисфосфонаты. Эта патология также связана с другими ЛС, такими как биологическое антирезорбтивное средство деносуаб и некоторые антиангиогенные ЛП, в частности сунитиниб (ингибитор протеинтирозинкиназы), бевацизумаб (моноклональное антитело) или афлиберцепт (моноклональное антитело эндотелиальному фактору роста А (VEGF-A)) [7]. Согласно системе сообщений о нежелательных явлениях FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США) Adverse Event Reporting System (FAERS или AERS), имелось 18 421 сообщение, касающееся остеонекроза челюсти, индуцированного антирезорбтивными ЛП, с января 2004 года по сентябрь 2021 года. В анализ были включены 8 антирезорбтивных ЛП (от высокого к низкому показателю): памидронат, золедроновая кислота, деносуаб, алендронат, ризедронат, этидроновая кислота, ибандронат и ромосозумаб. Констатировано, что время манифестации остеонекроза челюсти составило для деносуаба около 1,3 года, а ромосозумаба – менее 1 года. При применении в соответствии с инструкциями риск развития остеонекроза челюсти, вызванного деносуабом, был выше, чем у золедроновой кислоты, независимо от показаний [8]. H.S. Ahdi et al. [9] представили надежный анализ отчетов базы данных FAERS за 2010–2014 годы, выявивший несколько ЛП и классов ЛС, связанных с остеонекрозом челюсти, которые ранее не были описаны. К ним относятся: леналидомид, глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон и дексаметазон), доцетаксел и паклитаксел, летрозол, метотрексат, иматиниб и терипаратид. Новые ЛП и классы, описанные в период с 2015 по 2021 годы, включали палбоциклиб, помалидомид, радия хлорид 223, ниволумаб и кабозантиниб. Деносуаб был наиболее часто упоминаемым ЛП, связанным с остеонекрозом челюсти. Основными ПЭ деносуаба считаются: катаракта, гипокальциемия, экзема, боли в конечностях, гипофосфатемия, гипергидроз, воспаление подкожной клетчатки.

Противокашлевые средства. Известно, что бутамират цитрат относится к классу ЛС для подавления кашля, действующих централизованно через рецепторы в стволе головного мозга. Он снижает сопротивление дыхательных путей за счет подавления бронхоспазма и противовоспалительного эффекта. У 0,5–1% пациентов редко наблюдаются его ПЭ в виде кожной сыпи, тошноты, диареи, головокружения, обычно проходящие во время лечения [10]. S.P. Lee et al. [11] провели открытое рандомизированное сравнительное исследование с участием больных с хроническим кашлем. 45 пациентам перорально назначили кодеин (60 мг/сут.) и 43 – леводропропизин (180 мг/сут.) в течение 2 недель. ПЭ, связанные с лечением, включая сонливость, запор и головные боли, были более частыми в группе кодеина, чем в группе леводропропизина. Ежегодно в США регистрировалось несколько случаев серьезных нежелательных явлений, включая смерть, при применении бензоната (противокашлевой ЛП, противопоказанный до 10 лет) у детей в период с 2010 по 2018 годы [12].

Аденозинергические средства и другие респираторные средства. Учитывая низкую стоимость теофиллина (группа метилксантинов), его аналогичную эффективность и частоту ПЭ по сравнению с другими ЛП, G. Mahemuti et al. [13] предположили, что теофиллин, назначаемый вместе с бронходилататорами и ГКС или без них, является экономически эффективным и безопасным выбором при обострениях бронхиальной астмы (БА). Монотерапия теофиллином малоэффективна. Его можно назначать пациентам, которые не могут использовать ингаляционные средства доставки. Известно, что в отношении контроля БА комбинация ингаляционных ГКС и теофиллина так же эффективна, как удвоение дозы ингаляционных стероидов у больных, у которых сохраняются симптомы при дозировке 400–800 мкг в день. Однако M. Cazzola et al. [14] отмечают, что доксифиллин (производное ксантина) является эффективным бронходилататором для облегчения обструкции дыхательных путей у пациентов с БА или хронической обструктивной болезнью легких, обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с теофиллином и может рассматриваться в качестве альтернативы. Впрочем, доксифиллин вызывал значительное увеличение частоты нежелательных явлений: эпигастралгию, тошноту, диспепсию, головную боль.

Бета-адреномиметики. М-холинолитики. Глюкокортикостероиды. Главными ПЭ сальбутамола признаются: тахикардия, тремор, головная боль, нарушение сна, редко – аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, артериальная гипотензия, парадоксальный бронхоспазм), преходящая периферическая вазодилатация. С особой осторожностью сальбутамол используют при тяжелых заболеваниях сердца (хроническая ИБС, острый инфаркт миокарда, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, нарушения ритма). Комбинированное применение сальбутамола с другими

адреномиметиками не рекомендуется, так как повышается риск развития ПЭ со стороны сердечно-сосудистой системы. Вдыхаемый сальбутамол приводит к увеличению жесткости артерий и снижению проточно-опосредованной дилатации у пациентов с БА. У них усиливаются симпатические реакции на β_2 -агонисты, что может способствовать повышению сердечно-сосудистого риска при БА [15]. М. Elgassim et al. [16] описали индуцированное сальбутамолом удлинение интервала QT, что является относительно редким ПЭ β_2 -агонистов. Специалисты сообщили о случае 2-летней пациентки, которую родители доставили в отделение неотложной помощи через 30 минут после приема общей дозы 97 мг раствора сальбутамола со стойкой тахикардией и тахипноэ. Хотя ингаляционный сальбутамол широко используется в клинической практике, врачи имеют ограниченный опыт в отношении серьезных проявлений его токсичности. Известно, что сальбутамол вызывает минимальные ПЭ, которые могут быть недооценены и прогрессировать до серьезных проявлений, таких как гипокалиемия, удлинение интервала QT и внезапная сердечная смерть. М. Colombo et al. [17] представили случай 12-летнего итальянского мальчика массой тела 34 кг, у которого во время умеренного обострения БА развилась серьезная лекарственная реакция с сопутствующим обезвоживанием после прерывистой ингаляции сальбутамола (0,2 мг с интервалом в 3 часа – всего 1,4 мг за 24 часа до прибытия) и лечения распылением (3,25 мг с 20-минутными интервалами в течение 60 минут, всего 11,25 мг в отделении неотложной помощи). У пациента развились гипергликемия, гипокалиемия, изменения интервала QT на электрокардиограмме, длительная артериальная гипотензия, несмотря на болюсное введение жидкости и повышенный уровень лактата в крови, после третьей распыленной дозы. Инфекции, дисфункция печени и токсичность после приема других ЛП были исключены. Вышеупомянутые изменения улучшились в течение 24 часов после прекращения приема сальбутамола. Врачи подтверждают сообщение о том, что даже периодическое применение сальбутамола в виде аэрозолей при обострении БА средней тяжести может привести к тяжелым преходящим осложнениям у детей. По данным К. Ayed et al. [18], у 50-летнего пациента наблюдались в анамнезе повторные приступы БА после ингаляции сальбутамола или распыления тербуталина. Двойное слепое перекрестное исследование проводилось в течение 3 дней, чтобы сравнить эффекты каждого β_2 -адренергического агониста короткого действия. В первый день было устранено сужение бронхов, вызванное глубокими и повторными ингаляциями. На второй день обструкция дыхательных путей была подтверждена снижением ОФВ1 на 40% от исходных значений после распыления стандартной дозы тербуталина. На третий день была проведена спирометрия до и после распыления стандартной дозы ипратропия бромидом, и существенных изменений в спирометрических параметрах обнаружено не было. Пациент был выписан с

письменным предупреждением об опасности применения сальбутамола и тербуталина как редкого случая парадоксального сужения бронхов.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между β_2 -агонистами и увеличением смертности от БА. S. Janjua et al. [19] представили обновленный Кокрановский обзор, включавший результаты двух крупных исследований, в которых приняли участие 23 422 подростка и взрослых, санкционированных FDA. Они не обнаружили разницы в риске смерти (от всех причин или связанной с БА) у взрослых, принимавших комбинированный формотерол и ингаляционный ГКС, по сравнению с одним только ингаляционным ГКС. O. O'Shea et al. [20] установили: доверительные интервалы слишком широки, чтобы гарантировать факт, что добавление ингаляционных ГКС делает обычные β -агонисты длительного действия полностью безопасными; небольшое число участников и недостаточное количество серьезных ПЭ в этих исследованиях не позволили принять окончательное решение о безопасности комбинированной терапии.

В своем научном труде Y.-A. Neo [21] отмечает, что, подобно другим ингаляционным методам лечения, будесонид/гликопирроний/формотерол могут вызывать: потенциально опасный для жизни парадоксальный бронхоспазм, клинически значимые сердечно-сосудистые эффекты, включая учащение пульса, повышение артериального давления, электрокардиографические изменения, сердечные аритмии, серьезную гипокалиемию. Также данная комбинация ЛП может усугублять предшествующий сахарный диабет и кетоацидоз. Выявлено, что в группах будесонида/гликопиррония/формотерола чаще, чем в группах гликопиррония/формотерола и/или будесонида/формотерола, наблюдались инфекции верхних дыхательных путей (5,7% против 4,8% и 5,4%), пневмония (4,6% против 2,9% и 5,0%), боль в спине (3,1% против 2,6% и 3,0%) и кандидоз полости рта (3,0% против 1,1% и 2,7% соответственно). Специалисты полагают, что тройная комбинация в едином ингаляторе позволяет улучшить контроль над БА и функцию внешнего дыхания, уменьшить риск обострений, отменить прием системных ГКС, повысить комплаентность пациентов, снизить число вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций при снижении прямых затрат на единицу эффективности. Результаты исследования A. S. Ismaila et al. [22] свидетельствуют о благоприятной эффективности тройной терапии с использованием одного ингалятора, включающей флутиказона фууроата/умеклидиния/вилантерола, по сравнению с любыми тройными комбинациями (ингаляционный ГКС/ β_2 -агонист длительного действия (long-acting β_2 -agonist – LABA) / мускариновый антагонист длительного действия (long-acting muscarinic antagonist – LAMA)) и двойной терапией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Процент пациентов с одним серьезным нежелательным эффектом варьировался от 0% до 23,0%.

Иммунодепрессанты, другие респираторные и прочие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Три биологических препарата: омализумаб, меполизумаб и дупилиумаб – одобрены FDA для детей в возрасте от 6 лет, тогда как бенрализумаб и тезепелумаб разрешены для подростков старше 12 лет. Все эти ЛС снижают частоту тяжелых обострений БА, в то время как воздействие на функцию легких у этих ЛП разное. Характеристики безопасности являются обнадеживающими, хотя по-прежнему необходимы дополнительные долгосрочные данные о ней у детей [23]. Значимые зафиксированные ПЭ от применения данных ЛП: назофарингит, головная боль, реакции в месте инъекции, конъюнктивит, экзема, угревая сыпь, боль в верхней части живота, артралгии, миалгии.

Глюкокортикостероиды. ГКС подходят для лечения бронхолегочной дисплазии (БЛД), являющейся основным осложнением преждевременных родов, которое значительно влияет на смертность и отдаленную заболеваемость у многих незрелых младенцев. ГКС также связаны с рядом серьезных ПЭ, которые могут оказать пагубное влияние на отдаленные результаты. Дексаметазон ценится в профилактике и лечении БЛД, тяжелых заболеваний легких после второй-третьей недели жизни. Его применение связано с несколькими тревожными краткосрочными эффектами и, что хуже всего, с увеличением частоты церебрального паралича в долгосрочной перспективе. Гидрокортизон является важной альтернативой дексаметазону, поскольку его применение, по-видимому, не связано с какими-либо нейротоксическими эффектами. Ингаляционные ГКС могут уменьшить воспаление легких с меньшим количеством системных ПЭ; однако недавнее крупное рандомизированное исследование показало, что ингаляционный будесонид был связан с повышенной смертностью, несмотря на его благоприятное действие на органы дыхания. В другом исследовании закапывание будесонида вместе с сурфактантом в трахею интубированных младенцев с тяжелой респираторной недостаточностью оказалось безопасным и привело к значительному снижению частоты БЛД [24]. A. Gates et al. [25] проанализировали 43 исследования с участием 4565 детей с крупом в возрасте до 18 лет, опубликованных в период с 1964 по 2013 годы. ГКС включали беклометазон, бетаметазон, будесонид, дексаметазон, флутиказон и преднизолон. Дексаметазон более эффективен, чем будесонид, в уменьшении симптомов крупа у детей через 6 и 12 часов после лечения. Сообщалось о редких случаях вторичных инфекций (пневмонии, ушной патологии), большинство других ПЭ не были серьезными (эмоциональный стресс, гиперактивность, рвота).

H₁-антигистаминные средства. Существует несколько классификаций антигистаминных ЛП (блокаторов H₁-рецепторов гистамина), однако ни одну из них не

считают общепринятой. Неблагоприятное соотношение риска и пользы от антигистаминных ЛП I поколения обусловило разработку более новых, менее седативных антигистаминных ЛП II и III поколений, которые впервые стали доступны в Канаде в 1980-х годах [26]. Антигистаминные ЛС I поколения не только воздействуют на гистаминовые рецепторы, но и блокируют другие рецепторы; гистамин имеет структурное сходство с разными физиологически активными веществами организма, поэтому их применение сопровождается множеством ПЭ. ЛП II поколения являются пролекарствами. Антигистаминные ЛП III поколения – первично активные метаболиты. По химическому строению антигистаминные ЛП подразделяют на несколько групп. Антигистаминные ЛП I поколения вызывают множество ПЭ: тахикардию, сухость слизистых оболочек, сонливость, повышение вязкости мокроты, внутриглазного давления, нарушение мочеиспускания, боль в желудке, запоры, тошноту, рвоту, увеличение массы тела. Наиболее частыми ПЭ, отмеченными для антигистаминных ЛП II поколения, являются: усталость, головная боль, нервозность, тахикардия, тошнота, сухость во рту, боль в горле; ЛП данного поколения увеличивают риск гепатотоксичности. Все антигистаминные ЛП III поколения не имеют кардиотоксического и седативного эффектов, поэтому их могут использовать лица, деятельность которых связана с высокой концентрацией внимания. Антигистаминные ЛП широко применяются при лечении аллергических заболеваний, таких как крапивница и аллергический ринит. Эти ЛП, как правило, безопасны, но у некоторых пациентов наблюдаются побочные реакции, такие как кардиотоксичность, центральное угнетение и антихолинергические эффекты. Последние данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы генов влияют на восприимчивость к крапивнице и антигистаминную терапию [27]. Факторами кардиотоксичности являются: наличие синдрома удлиненного интервала QT, пожилой возраст, сердечно-сосудистые нарушения, гипокалиемия, гипомагниемия, применение ЛП, которые непосредственно удлиняют интервал QT либо ингибируют метаболизм антигистаминных ЛП II поколения [28]. A.R. Wolfson et al. [29] подчеркивают, что димедрол является одним из наиболее доступных и долго используемых антигистаминных ЛП, но имеет множество ПЭ, включая седативное действие и риск токсичности при передозировке, включая кардиотоксичность. Из-за негативных ПЭ и доступности более новых альтернативных антигистаминных ЛП пришло время окончательно отказаться от димедрола.

Антиаритмические и другие ЛС. Установлено, что наиболее распространенной приобретенной причиной синдрома удлиненного интервала QT является прием ЛП. Механизма действия антиаритмических ЛП, таких как амиодарон, соталол, хинидин, прокаинамид, верапамил и дилтиазем, обуславливает удлинение интервала QT. Другие некардиоваскулярные ЛП, используемые в отделениях интенсивной терапии, такие как

ондансетрон, макролидные и фторхинолоновые антибиотики, типичные и атипичные нейролептики, например галоперидол, тиоридазин и сертиндол, также часто ассоциируются с данным явлением. Этот синдром увеличивает риск полиморфной желудочковой тахикардии (Torsade de pointes) и внезапной смерти [30]. Амiodарон является эффективным антиаритмическим ЛП III класса, часто применяемым на практике как при желудочковых, так и при предсердных аритмиях. Однако этот ЛП имеет несколько ПЭ, включая нарушения функции щитовидной железы, легочный фиброз, при которых рекомендуется наблюдение клиницистами [31].

Ошибки при приеме ЛС являются нередкими причинами заболеваемости и смертности пациентов. Хотя воздействие варьируется от безвредности до серьезных ПЭ, включая смерть, оно требует внимания в приоритетном порядке, поскольку ошибки в приеме ЛП можно предотвратить. Неправильный прием ЛП (из-за замены шприца), передозировка (из-за неправильного понимания дозы, нерационального использования насоса и ошибки разведения), неверный способ введения, недостаточная дозировка и пропуск – распространенные причины ошибок при приеме ЛП, которые возникают во время операции [32].

Антибактериальные и химиотерапевтические ЛС. Анальгетирующие средства.

Антибиотики относятся к группе жизненно важных ЛП. К сожалению, при их применении отмечается множество ПЭ. Одними из наиболее распространенных осложнений при приеме антибиотиков являются развитие аллергических реакций, а также возникновение бактериальной резистентности. Аллергию могут вызывать любые антибиотики, но наиболее часто – цефалоспорины, бета-лактамы и пенициллины. В частности, цефалоспорины являются часто используемыми антибиотиками как у госпитализированных пациентов, так и у амбулаторных. Их применение служит ведущей причиной периоперационной анафилаксии и тяжелых кожных побочных реакций [33]. Важно помнить, что макролиды могут быть индукторами аллергических реакций достаточно редко. Использование анальгетиков для лечения послеоперационной боли является распространенным явлением, однако известно, что эти ЛС имеют потенциальные ПЭ. В. Chabot и С.Е. Ferland [34] изучили 10 исследований (10 871 ребенок), опубликованных в период с 1990 по 2019 годы. ПЭ, с которыми сталкивались пациенты, были тошнота, рвота и зуд. Основными ПЭ опиоидных анальгетиков считаются: угнетение дыхательного центра, брадикардия, гипотония, диспепсия, ухудшение диуреза, повышение внутричерепного давления, быстрое привыкание. Ключевыми ПЭ ненаркотических анальгетиков являются: диспепсические расстройства, эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения и перфорации (в результате системного ингибирования ЦОГ-1), нефротоксичность (интерстициальный нефрит), гематотоксичность

(апластическая анемия, агранулоцитоз), гепатотоксичность (изменение активности трансаминаз, желтуха, иногда лекарственный гепатит), реакция гиперчувствительности (отек Квинке, анафилактический шок, бронхоспазм), нейротоксичность (головная боль, головокружение, нарушение рефлекторных реакций).

Нестероидные противовоспалительные средства. О.С. Rogoveanu et al. [35] провели наблюдение за 30 пациентами с аксиальным или периферическим остеоартритом, госпитализированными в период с января 2013 года по январь 2015 года в реабилитационную клинику окружной клинической больницы скорой медицинской помощи Крайовы (Румыния). По результатам эндоскопических исследований было определено, что ПЭ нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных с остеоартритом различались по степени тяжести. Были выявлены: эзофагит, острый эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиницисты не обнаружили существенных различий в частоте селективных и неселективных поражений, вызванных ЦОГ-2 НПВП. М.У. Zak et al. [36] изучили 122 пациента с остеоартритом, у которых в анамнезе был верифицирован хронический гастрит (50 мужчин и 72 женщины), в возрасте от 42 до 64 лет. Для облегчения артралгии больным был назначен прием селективных НПВП: мелоксикама или нимесулида. Установлено, что их назначение повышало риск развития НПВП-гастропатии/диспепсии в 2,9 раза у пациентов с хроническим гастритом в анамнезе, чем у лиц без сопутствующей патологии гастродуоденальной зоны. В. Nian et al. [37] обследовали 100 пациентов эндоскопическими методами с острым неварикозным кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, поступивших в Первую народную больницу Сучжоу (Китай) с января 2017 года по декабрь 2021 года. В зависимости от возраста пациенты были разделены на молодых (18–39 лет), среднего возраста (40–59 лет) и пожилых (60 лет и старше). Язва желудка была основной причиной в группе пожилых людей (50,0%), язва двенадцатиперстной кишки – в группах среднего возраста и молодежи, а частота рака желудочно-кишечного тракта (7,1%) и краевой язвы (2,3%) в группе пожилых людей была выше, чем в группе молодых. НПВП (52,3%) были основной причиной патологии в группе пожилых людей, что было достоверно выше, чем в группе среднего возраста (13,1%) и молодой группе (5%).

Психотропные средства. Антидепрессанты. В настоящее время на фармацевтическом рынке предлагается огромное количество антидепрессантов, терапия которыми направлена на достижение ремиссии депрессивных симптомов при одновременном снижении осложнений и риска рецидива. Несмотря на то что они доказали свою эффективность, данным ЛП требуется несколько недель, чтобы продемонстрировать полную результативность, и ПЭ проявляются быстрее, что может быть источником плохого

соответствия. Этот последний аспект часто приводит к снижению дозы и/или к отсрочке ремиссии. ПЭ антидепрессантов являются сексуальная дисфункция, тошнота, рвота, изменение веса и нарушение сна [38]. В этой статье рассматриваются наиболее часто применяемые ЛП данной группы.

Классификации, группы ЛП представлены в классических учебных пособиях, справочниках, клинических рекомендациях. Формат статьи не может поместить всю информацию обо всех ЛП и их ПЭ. Сексуальная дисфункция является частым, потенциально неприятным ПЭ антидепрессантов и основной причиной несоблюдения режима приема ЛП. Риск сексуальной дисфункции наибольший при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, меньший – при использовании трициклических антидепрессантов (за исключением кломипрамина) и миртазапина, и самый наименьший – при приеме моклобемида, агомелатина, ребоксетина и бупропиона [39]. Наиболее серьезным ПЭ бупропиона являлось развитие судорог. Также его ПЭ включали возбуждение, сухость во рту, бессонницу, головную боль, мигрень, тошноту, рвоту, запор и тремор. Миртазапин обладает сильным седативным эффектом, его дополнительные ПЭ – повышенный аппетит, увеличение веса, головокружение, кратковременное повышение уровня холестерина и функциональных показателей печени; оказывает гормональное действие, снижающее уровень кортизола в организме. Распространенными побочными реакциями тразодона являлись сонливость, головокружение, сухость во рту и нервозность. ПЭ вортиоксетина были тошнота, сексуальная дисфункция, запор и рвота. ПЭ вилазодона – диарея, тошнота, рвота и бессонница; дополнительные зарегистрированные ПЭ включали головокружение, сухость во рту, усталость, ненормальные сновидения, снижение либидо, артралгии и учащенное сердцебиение, которые самостоятельно проходили через 4–5 дней после начала приема ЛП [40]. V. Oliva et al. [41] проанализировали 304 исследования, в которых сообщалось о желудочно-кишечных ПЭ (тошнота/рвота, диарея, запор, боль в животе, диспепсия, анорексия, повышенный аппетит, сухость во рту) в течение 12 недель лечения, связанных с терапией антидепрессантами у пациентов с тяжелым депрессивным расстройством. Было показано, что эсциталопрам и сертралин являются наименее переносимыми антидепрессантами со стороны желудочно-кишечного тракта, за исключением запоров и повышенного аппетита, в то время как миртазапин является антидепрессантом с меньшим количеством ПЭ на кишечник.

Противоэпилептические и другие средства. В данной работе также упоминаются ЛП, наиболее часто используемые при мигрени и судорогах у пациентов. Н. Tekin и Р. Edem [42] обследовали 186 больных в возрасте от 6 до 18 лет, у которых была диагностирована

мигрень. В качестве профилактического лечения назначались пропранолол, топирамат, флунаризин и ципрогептадин с точки зрения эффективности и безопасности. Наибольшее снижение частоты приступов мигрени наблюдалось у детей, принимавших топирамат. Наиболее распространенным ПЭ ЛП было учащенное сердцебиение. Частыми ПЭ противосудорожных ЛП, применяемых при эпилепсии, являются головная боль, тошнота и головокружение. Однако также могут наблюдаться более серьезные ПЭ, такие как проблемы со слухом, зрением, кожей, дисфункция печени, панкреатит и заболевания почек. Некоторые противосудорожные ЛП могут приводить к опасным для жизни состояниям, а также серьезным отклонениям, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями и у беременных женщин [43].

Альфа-адреномиметики. Фторхинолоны. Другие ЛС. Тизанидин является агонистом α -2 адренорецепторов центрального действия, миорелаксантные эффекты которого часто используются для лечения первичной боли в спине и хронической мышечной спастичности у пациентов в клинической практике [44]. L. Villa-Zapata et al. [45] подчеркивают, что тизанидин метаболизируется главным образом с помощью цитохрома P450 (CYP1A2), и поэтому ЛП, ингибирующие этот фермент, будут влиять на клиренс тизанидина, что приведет к повышению концентрации тизанидина в плазме крови и потенциально серьезным ПЭ. Специалистами был проведен анализ отчетов FAERS за период с 1-го квартала 2004 года по 3-й квартал 2020 года и выявлено 89 сообщений, в которых упоминались тизанидин и нежелательные явления: гипотензия, брадикардия, усталость, обморок, шок, остановка сердца и дыхания, падение или перелом. Некоторые из важных сигналов безопасности включали взаимодействие между тизанидином и ципрофлоксацином или флувоксамином или зафирлукастом. Ципрофлоксацин – это антибиотик, который относится к классу фторхинолонов и считается ингибитором CYP1A2. Из-за этих ПЭ комбинация тизанидина и ципрофлоксацина противопоказана. Врачи описали сложный клинический случай 48-летней пациентки взаимодействия между этими ЛП [46]. S. Chaugai et al. [47] изучили 1626 пациентов, которым назначали тизанидин одновременно с сильным ингибитором CYP1A2. Выявили высокие показатели артериальной гипотензии среди пациентов, которым назначался тизанидин. T.V. Giannouchos et al. [48] также исследовали 70 110 пациентов в возрасте 18 лет и старше, получавших тизанидин, в период с 2000 по 2018 годы в США в 221 больнице. Ципрофлоксацин применялся совместно с тизанидином в 2487 случаях. Было определено, что одновременное применение тизанидина и ципрофлоксацина было связано с повышенной вероятностью развития артериальной гипотензии. S. Morkl et al. [49] описали клинический случай 53-летнего пациента, у которого развились серьезные симптомы отмены тизанидина после длительного лечения высокими дозами в рамках

стрессовой кардиомиопатии. Резкое прекращение приема тизанидина было связано с рефлекторной тахикардией, артериальной гипертензией, тремором, гипертонусом и беспокойством. Центральные миорелаксанты, такие как тизанидин, могут оказывать влияние на развитие делирия. Следует рассматривать возможность отмены тизанидина у пациентов, у которых проявляются признаки и симптомы отмены ЛП.

При выборе ЛП следует учитывать: характер заболевания пациента, возраст больного, генетические и конституциональные особенности, наличие сопутствующей патологии, клинико-фармакологическую характеристику ЛП, непереносимость ЛП, список одновременно назначаемых ЛП, ЛС с «узкой» терапевтической широтой.

Заключение. Прием ЛП может сопровождаться различными ПЭ, которые способны возникать сразу после приема ЛП или через некоторое время после начала приема. Осложнения фармакотерапии часто фиксируются при приеме гипогликемических, противосудорожных, антигипертензивных, сердечно-сосудистых ЛС, моноклональных антител, противокашлевых ЛП, бронходилататоров, ГКС, антигистаминных ЛП, антибиотиков, анальгетиков, НПВП, антидепрессантов, α -адреномиметиков и др. Реакция у каждого пациента на ЛП может быть различной. Некоторые ПЭ проходят самостоятельно, а другие требуют медицинской помощи. Риск побочного действия некоторых ЛП можно уменьшить другими ЛС. К сожалению, побочные действия ЛП достаточно часто приводят к осложнениям и даже к летальным исходам.

Список литературы

1. Glick A., Sista V., Johnson C. Oral manifestations of commonly prescribed drugs // *American family physician*. 2020. Vol. 102. no 10. P. 613-621.
2. Khammissa R.A.G., Chandran R., Masilana A., Lemmer J., Feller L. Adverse immunologically mediated oral mucosal reactions to systemic medication: lichenoid tissue reaction/interface dermatitis-stomatitis, autoimmune vesiculobullous disease, and ige-dependent and immune complex reactions // *Journal of Immunology Research*. 2018. Vol. 2018. P. 7645465. DOI: 10.1155/2018/7645465.
3. Frankenhaeuser F., Soder B., Kallmen H., Korpi E.R., Meurman J.H. Periodontitis may predict the use of prescription medicines later in life, a database study // *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. P. 1146475. DOI: 10.3389/fphar.2023.1146475.
4. Wang I.-C., Askar H., Ghassib I., Wang C.-W., Wang H.-L. Association between periodontitis and systemic medication intake: a case-control study // *Journal of periodontology*. 2020. Vol. 91. no 10. P. 1245-1255. DOI: 10.1002/JPER.19-0593.

5. Yuan A., Woo S.-B. Adverse drug events in the oral cavity // *Dermatologic Clinics*. 2020. Vol. 38. Is. 4. P. 523-533. DOI: 10.1016/j.det.2020.05.012.
6. Endo Y., Funayama H., Yamaguchi K., Monma Y., Yu Z., Deng X., Oizumi T., Yosuke Shikama Y., Tanaka Y., Okada S., Kim S., Kiyama T., Bando K., Shima K., Suzuki H., Takahashi T. Basic studies on the mechanism, prevention, and treatment of osteonecrosis of the jaw induced by bisphosphonates // *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2020. Vol. 140. Is. 1. P. 63-79. DOI: 10.1248/yakushi.19-00125.
7. Eguia A., Bagan-Debon L., Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw // *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2020. Vol. 25. no 1. P. e71-e83. DOI: 10.4317/medoral.23191.
8. Peng J., Wang H., Liu Z., Xu Z.-L., Wang M.-X., Chen Q.-M., Wu M.-L., Ren X.-L., Liang Q.-H., Liu F.-P., Ban B. Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database // *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 13. P. 1017391. DOI: 10.3389/fphar.2022.1017391.
9. Ahdi H.S., Wichelmann T.A., Pandravada S., Ehrenpreis E.D. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) // *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2023. Vol. 24. suppl. 1. P. 15. DOI: 10.1186/s40360-023-00657-y.
10. Plusa T. Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation // *Polski merkuriusz lekarski*. 2017. Vol. 43. no 254. P. 69-74.
11. Lee S.P., Lee S.M., Lee B.-J., Kang S.-Y. Effectiveness and safety of codeine and levodropropizine in patients with chronic cough // *Journal of Korean Medical Science*. 2022. Vol. 37. suppl. 36. P. e275. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e275.
12. Kim I., Goulding M., Tian F., Karami S., Pham T., Cheng C., Biehl A., Munoz M. Benzonatate exposure trends and adverse events // *Pediatrics*. 2022. Vol. 150. no 6. P. e2022057779. DOI: 10.1542/peds.2022-057779.
13. Mahemuti G., Zhang H., Li J., Tielwaerdi N., Ren L. Efficacy and side effects of intravenous theophylline in acute asthma: a systematic review and meta-analysis // *Drug Design, Development and Therapy*. 2018. Vol. 12. P. 99-120. DOI: 10.2147/DDDT.S156509.
14. Cazzola M., Calzetta L., Rogliani P., Page C., Matera M.G. Impact of doxofylline in COPD: a pairwise meta-analysis // *Pulmonary pharmacology and therapeutics*. 2018. Vol. 51. P.1-9. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.04.010.

15. Moore L.E., Kapoor K., Byers B.W., Brotto A.R., Ghods-Esfahani D., Henry S.L., James R.B.S., Stickland M.K. Acute effects of salbutamol on systemic vascular function in people with asthma // *Respiratory Medicine*. 2019. Vol. 155. P. 133-140. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.018.
16. Elgassim M., Abdelrahman A., Saied A.S.S., Ahmed A.T., Osman M., Hussain M., AlJaufi I., Salem W. Salbutamol-induced QT interval prolongation in a two-year-old patient // *Cureus*. 2022. Vol. 14. no 2. P. e21904. DOI: 10.7759/cureus.21904.
17. Colombo M., Plebani A., Bosco A., Agosti M. Severe lactic acidosis and persistent diastolic hypotension following standard dose of intermittent nebulized salbutamol in a child: a case report // *Journal of Medical Case Reports*. 2022. Vol. 16. Is. 1. P. 160. DOI: 10.1186/s13256-022-03357-z.
18. Ayed K., Khalifa I.L.H., Mokaddem S., Jameleddine S.B.K. Paradoxical bronchoconstriction caused by β_2 -adrenoceptor agonists // *Drug Target Insights*. 2020. Vol. 14. P. 12-15. DOI: 10.33393/dti.2020.2188.
19. Janjua S., Schmidt S., Ferrer M., Cates C.J. Inhaled steroids with and without regular formoterol for asthma: serious adverse events // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019. no 9(9). P. CD006924. DOI: 10.1002/14651858.CD006924.pub4.
20. O'Shea O., Elizabeth Stovold E., Cates C.J. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021. no 4(4). P. CD007694. DOI: 10.1002/14651858.CD007694.pub3.
21. Heo Y.-A. Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol: a review in COPD // *Drugs*. 2021. Vol. 81 no 12. P. 1411-1422. DOI: 10.1007/s40265-021-01562-6.
22. Ismaila A.S., Haeussler K., Czira A., Youn J.-H., Malmenas M., Risebrough N.A., Agarwal J., Nassim M., Sharma R., Compton C., Vogelmeier C.F., Han M.L.K., Halpin D.M.G. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy compared with other therapies for the treatment of COPD: a network meta-analysis // *Advances in Therapy*. 2022. Vol. 39. no 9. P. 3957-3978. DOI: 10.1007/s12325-022-02231-0.
23. Bacharier L.B., Jackson D.J. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2023. Vol. 151. no 3. P. 581-589. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.01.002.
24. Filippone M., Nardo D., Bonadies L., Salvadori S., Baraldi E. Update on postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia // *American journal of perinatology*. 2019. Vol. 36. no S 02. P. S58-S62. DOI: 10.1055/s-0039-1691802.

25. Gates A., Gates M., Vandermeer B., Johnson C., Hartling L., Johnson D. W., Klassen T.P. Glucocorticoids for croup in children // The Cochrane database of systematic reviews. 2018. no 8(8). P. CD001955. DOI: 10.1002/14651858.CD001955.pub4.
26. Fein M.N., Fischer D.A., O'Keefe A.W., Sussman G.L. CSACI position statement: newer generation H₁-antihistamines are safer than first-generation H₁-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria // Allergy Asthma and Clinical Immunology. 2019. Vol. 15. P. 61. DOI: 10.1186/s13223-019-0375-9.
27. Li L., Liu R., Peng C., Chen X., Li J. Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines // Experimental Dermatology. 2022. Vol. 31. no 7. P. 993-1004. DOI: 10.1111/exd.14602.
28. Cataldi M., Maurer M., Taglialatela M., Church M.K. Cardiac safety of second-generation H₁ -antihistamines when updosed in chronic spontaneous urticaria // Clinical and experimental allergy. 2019. Vol. 49. no 12. P. 1615-1623. DOI: 10.1111/cea.13500.
29. Wolfson A.R., Wong D., Abrams E.M., Wasserman S., Sussman G.L. Diphenhydramine: time to move on? // The journal of allergy and clinical immunology: in practice. 2022. Vol. 10. Is. 12. P. 3124-3130. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.07.018.
30. Etchegoyen C.V., Keller G.A., Mrad S., Cheng S., Girolamo G.D. Drug-induced QT interval prolongation in the intensive care unit // Current Clinical Pharmacology. 2017. Vol. 12. no 4. P. 210-222. DOI: 10.2174/1574884713666180223123947.
31. Hamilton Sr.D., Nandkeolyar S., Lan H., Desai P., Evans J., Hauschild C., Choksi D., Abudayyeh I., Contractor T., Hilliard A. Amiodarone: a comprehensive guide for clinicians // American journal of cardiovascular drugs. 2020. Vol. 20. no 6. P. 549-558. DOI: 10.1007/s40256-020-00401-5.
32. Dhawan I., Tewari A., Sehgal S., Sinha A.C. Medication errors in anesthesia: unacceptable or unavoidable? // Brazilian Journal of Anesthesiology. 2017. Vol. 67. Is. 2. P. 184-192. DOI: 10.1016/j.bjane.2015.09.006.
33. Khan D.A., Banerji A., Bernstein J.A., Bilgicer B., Blumenthal K., Castells M., Ein D., Lang D.M., Phillips E. Cephalosporin allergy: current understanding and future challenges // The journal of allergy and clinical immunology: in practice. 2019. Vol. 7. Is. 7. P. 2105-2114. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.001.
34. Chabot B., Ferland C.E. Inpatient postoperative undesirable side effects of analgesics management: a pediatric patients and parental perspective // Pain Reports. 2020. Vol. 5. Is. (5). P. e845. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000845.

35. Rogoveanu O.C., Streba C.T., Vere C.C., Petrescu L., Traistaru R. Superior digestive tract side effects after prolonged treatment with NSAIDs in patients with osteoarthritis // *Journal of Medicine and Life*. 2015. Vol. 8. Is. 4. P. 458-61.
36. Zak M.Y., Klymenko M.O., Iakovenko N.O., Grischenko G.V. Medico-social value of osteoarthritis. Secondary prevention and treatment of osteoarthritis in comorbidity with chronic gastritis // *Wiadomości lekarskie*. 2019. Vol. 72. no 5/ cz 2. P. 1064-1067.
37. Nian B., Wang B., Wang L., Yi L. A cohort study to compare effects between ulcer- and nonulcer-related nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Applied Bionics and Biomechanics*. 2022. Vol. 2022. ID 3342919. DOI: 10.1155/2022/3342919.
38. David D.J., Gourion D. Antidepressant and tolerance: determinants and management of major side effects // *L'Encéphale*. 2016. Vol. 42. Is. 6. P. 553-561. DOI: 10.1016/j.encep.2016.05.006.
39. Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction // *The Medical journal of Australia*. 2020. Vol. 212. no 7. P. 329-334. DOI: 10.5694/mja2.50522.
40. Schwasinger-Schmidt T.E., Macaluso M. Other antidepressants // *Handbook of experimental pharmacology*. 2019. Vol. 250. P. 325-355. DOI: 10.1007/164_2018_167.
41. Oliva V., Lippi M., Paci R., Del Fabro L., Delvecchio G., Brambilla P., De Ronchi D., Fanelli G., Serretti A. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis // *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2021. Vol. 109. P. 110266. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110266.
42. Tekin H., Edem P. Effects and side effects of migraine prophylaxis in children // *Pediatrics international*. 2022. Vol. 64. no 1. P. e15094. DOI: 10.1111/ped.15094.
43. Akyuz E., Koklu B., Ozenen C., Arulsamy A., Shaikh M.F. Elucidating the potential side effects of current anti-seizure drugs for epilepsy // *Current Neuropharmacology*. 2021. Vol. 19. Is. 11. P. 1865-1883. DOI: 10.2174/1570159X19666210826125341.
44. Frascarolo S., Moutinot B., Sartori C. Focus on tizanidine in primary care medicine // *Revue medicale suisse*. 2021. Vol. 17. no 746. P. 1374-1376.
45. Villa-Zapata L., Gomez-Lumbreras A., Horn J., Tan M.S., Boyce R.D., Malone D.C. A disproportionality analysis of drug-drug interactions of tizanidine and cyp1a2 inhibitors from the fda adverse event reporting system (FAERS) // *Drug safety*. 2022. Vol. 45. no 8. P. 863-871. DOI: 10.1007/s40264-022-01200-4.
46. Goyal L., Mallick D., Zapata M.R., Yashi K., Chourasia P., Surani S. Tizanidine toxicity from ciprofloxacin: a cautionary tale // *Cureus*. 2022. Vol. 14. no 12. P. e32492. DOI: 10.7759/cureus.32492.

47. Chaugai S., Dickson A.L., Shuey M.M., Feng Q.P., Barker K.A., Wei W.-Q., Luther J.M., Stein C.M., Chung C.P. Co-prescription of strong CYP1A2 inhibitors and the risk of tizanidine-associated hypotension: a retrospective cohort study // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019. Vol. 105. no 3. P. 703-709. DOI: 10.1002/cpt.1233.
48. Giannouchos T.V., Gomez-Lumbreras A., Malone D.C. Risk of tizanidine-induced adverse events after concomitant exposure to ciprofloxacin: a cohort study in the U.S. // *The American journal of emergency medicine*. 2022. Vol. 55. P. 147-151. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.03.008.
49. Morkl S., Bengesser S.A., Schoggl H., Bayer D., Kapfhammer H.P. Tizanidine withdrawal symptoms in stress cardiomyopathy // *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. 2015. Vol. 83. no 3. P. 170-3. DOI: 10.1055/s-0034-1399167.