

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-69-79>

## Полипрагмазия в практике детского онколога

Ю.В. Диникина<sup>1,2</sup>, И.Л. Никитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

**Контактные данные:** Юлия Валерьевна Диникина [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru)

На сегодняшний день проблема полипрагмазии является крайне актуальной для всех медицинских направлений, однако в онкопедиатрии определяется преимущественно особенностями лечения основного заболевания, включая комбинированные режимы противоопухолевой терапии, а также необходимостью коррекции ассоциированных мультисистемных осложнений с использованием различных классов лекарственных препаратов. Ключевыми рисками полипрагмазии являются увеличение вероятности межлекарственных взаимодействий, нежелательных лекарственных реакций, развития когнитивных нарушений, продолжительности госпитализаций, а также снижение эффективности лечения и качества жизни пациентов. При этом следует отметить малочисленность исследований, посвященных проблеме оптимизации назначения лекарственной терапии. В данной статье приведены основные понятия полипрагмазии и рассмотрены существующие практические стратегии управления навыками назначения лекарственной терапии в детской онкологии.

**Ключевые слова:** полипрагмазия, дети, онкология, межлекарственные взаимодействия, токсичность, химиотерапия

**Для цитирования:** Диникина Ю.В., Никитина И.Л. Полипрагмазия в практике детского онколога. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):69–79.

### Информация об авторах

Ю.В. Диникина: д.м.н., доцент, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, старший научный сотрудник лаборатории «Вероятностные методы в анализе» СПбГУ, e-mail: [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

И.Л. Никитина: д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

### Вклад авторов

Авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

## Polypharmacy in pediatric oncologist practice

*Yu. V. Dinikina<sup>1,2</sup>, I. L. Nikitina<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia

Today, the problem of polypharmacy is extremely important for all medical specialties, however, in pediatric oncology, it is determined by the specific treatment characteristics of the underlying disease, including combination antitumor therapy regimens, as well as the need to correct associated multisystem complications using various classes of drugs. The key risks of polypharmacy include an increased likelihood of drug interactions, adverse drug reactions, cognitive impairment, and prolonged hospitalization, as well as decreased treatment effectiveness and patient quality of life. However, there is limited research on optimizing drug therapy prescriptions. This article outlines the basic concepts of polypharmacy and review existing practical strategies for managing drug therapy prescription skills in pediatric oncology.

**Key words:** polypharmacy, children, oncology, drug-drug interactions, toxicity, chemotherapy

**For citation:** Dinikina Yu.V., Nikitina I.L. Polypharmacy in pediatric oncologist practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):69–79.

### Information about the authors

Yu. V. Dinikina: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Laboratory of probabilistic methods of analysis, Saint Petersburg State University, e-mail: [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

I. L. Nikitina: Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology at the Almazov National Medical Research Centre, e-mail: [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

### Authors' contributions

The authors contributed equally to the manuscript, reviewed the final version, and agreed to publication.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках реализации научного проекта по соглашению № 075-15-2025-013 от 14.06.2024. / **Funding.** The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the framework of a scientific project under agreement No. 075-15-2025-013 from 14.06.2024.

## Введение

Вопросы оптимизации оказания помощи детям с онкологическими заболеваниями сохраняют свою высокую актуальность и на сегодняшний день направлены не только на повышение эффективности противоопухолевой терапии, но и на минимизацию сопряженной токсичности в целях сохранения удовлетворительного качества жизни у излеченных пациентов.

Ежегодно в мире диагностируется около 20 млн новых случаев рака, занимающего лидирующие позиции среди причин смертности у детей и подростков, несмотря на применение современных комбинированных и комплексных методов терапии [1]. Вероятность достижения длительных ремиссий в онкопедиатрии, приравняемых к выздоровлению, по совокупности нозологий составляет ~80 % [2]. При этом успехи в лечении за последние 20 лет достигнуты не только благодаря широкому внедрению в рутинную практику современных методов диагностики, молекулярно-направленной терапии, клеточных технологий, но и их стандартизации в рамках контролируемых мультицентровых исследований, усовершенствованию сопроводительной терапии, уходу за больными и организации соответствующей инфраструктуры для оказания специализированной помощи. Тем не менее следует обратить внимание, что излеченные пациенты находятся в группе высокого риска по развитию отдаленных осложнений и ассоциированных с ними тяжелых жизнеугрожающих состояний, определяющих снижение продолжительности жизни [3].

Вклад в развитие нежелательных явлений (НЯ) определяется применением не только химио-/лучевой, таргетной, иммунотерапии, но и ряда лекарственных агентов сопроводительного лечения, включая иммуносупрессивные, противомикробные препараты, диуретики, глюкокортикостероиды и др. [3]. Очевидно, что сочетанное назначение нескольких групп лекарственных средств неизбежно ведет к изменению процессов их абсорбции, распределения, метаболизма и выведения, к которому пациенты детского возраста всегда более чувствительны по сравнению со взрослыми и имеют большие риски развития избыточной токсичности и изменения эффективности [1, 4]. Другой причиной возможного изменения фармакокинетики (ФК) лекарственных препаратов (ЛП) являются химиоиндуцированные осложнения, например мукозит, токсический гепатит, обменные нарушения, что следует учитывать при выборе оптимальной формы выпуска и пути введения препаратов [5].

На сегодняшний день, несмотря на наличие ряда исследований, посвященных проблеме межлекарственных взаимодействий (МЛВ), информация о таковых имеет крайне ограниченный характер. Кроме того, наличие важных расхождений между существующими базами данных определяет сложности для выделения значимых МЛВ для рутинной клинической практики [4]. При этом необходимость инди-

видуального подхода в определении объема лечения в каждом случае с учетом конкретного варианта опухоли, ее клинических характеристик, а также факторов со стороны пациента, включая возраст, антропометрические данные, соматический статус, наличие сопутствующих заболеваний и ряда других аспектов, становится все более очевидной.

**Целью данного литературного обзора** является представление актуальных подходов к профилактике и коррекции нежелательных лекарственных реакций в рамках неизбежной полипрагмазии у пациентов с онкологическими заболеваниями детского возраста.

## Понятие полипрагмазии, факторы риска

Полипрагмазия (с греч. poly – «много», pragma – «предмет, вещь»)/полифармация (зарубежный термин, с греч. poly – «много», pharmasy – «лекарство») определяется как назначение большого количества медикаментов на постоянной основе. Согласно большей части рекомендаций cut-off (пороговое значение, граница) из 5 лекарственных средств обозначено ввиду наибольших рисков развития серьезных НЯ [6], но в отношении детей термин может использоваться и в случаях применения более 1 препарата [7]. Тем не менее однозначного консенсуса в отношении определения полипрагмазии нет, и в литературе встречаются ряд других – в количестве более 20 [6, 8, 9].

Наиболее распространена полипрагмазия среди пожилых людей, страдающих несколькими хроническими заболеваниями, и молодых лиц (до 45 лет) из группы риска с мультиморбидностью, определяемой как наличие 3 и более хронических заболеваний, вовлекающих различные системы организма. Отдельную когорту составляют пациенты раннего возраста, особенно до 1 года, в связи с физиологическими особенностями детского организма, влияющими на изменение ФК и фармакодинамики (ФД) ЛП [10]. Ятрогенными причинами являются нарушение преемственности и согласованности при применении лекарственных средств, отсутствие клинических рекомендаций для целого спектра нозологий [8, 9].

Большое количество цитат советского ученого-терапевта, основоположника клинической фармакологии в России академика Академии медицинских наук СССР Б.Е. Вотчала как нельзя лучше отражает необходимость взвешенного выбора лекарственных препаратов для пациента: *«Каждый не показанный препарат противопоказан», «У постели больного врач должен думать не о том, что еще можно назначить, а о том, без чего можно обойтись»*. Ученый утверждал: *«...Мы живем в век безопасной хирургии и все более опасной лекарственной терапии»*. С этим нельзя не согласиться, осознавая риски побочных и токсических эффектов со стороны различных органов и систем при назначении большого количества препаратов.

Но все же нельзя не отметить, что в некоторых случаях полипрагмазия может являться клинически выгодной за счет усиления эффектов терапии/ниве-

лирования побочных эффектов ряда ЛП вследствие возникновения МЛВ [9].

В основе борьбы с полипрагмазией лежат формирование профессиональных компетенций врачей-специалистов, а также контроль лекарственных назначений врачебными комиссиями в рамках действующих приказов Минздрава России № 1094н от 24.11.2021 и № 180н от 10.04.2025. Пациенты всегда должны получать клинически обоснованную лекарственную терапию с оптимизацией подходов к предотвращению НЯ, тем самым при достижении указанной цели можно предполагать, что полипрагмазия не всегда будет вредна [11].

#### **Эпидемиологические аспекты полипрагмазии в детской онкологии**

В последние годы имеет место тенденция к увеличению случаев обоснованной полипрагмазии в реальной клинической практике, в том числе ввиду появления новых возможностей терапии ранее инкурабельных состояний и возрастающей коморбидности наблюдаемых пациентов. На сегодняшний день как в российских, так и в международных исследованиях данные о распространенности и моделях полипрагмазии у детей и молодых людей крайне малочисленны, что ограничивает возможности разработки системных подходов к их решению.

Обзор литературы по оценке педиатрической полипрагмазии на основании анализа 284 исследований, выполненный Baker et al. (2019), свидетельствует о ее высокой вариабельности по частоте (22–54 %) в зависимости от дизайна исследования, методологии, типа заболевания, популяции и возраста больных [12]. В наблюдательном исследовании Fraser et al. (2022) с включением 15 829 пациентов детского возраста (0–19 лет) с ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями частота использования более 5 медикаментов была в пределах 27–39 %, а более 10 – 8–12 %, при этом факторами риска были респираторные, неврологические и метаболические нарушения, а также сочетанные ограничивающие продолжительность жизни заболевания и хронические коморбидные состояния. Возраст дебюта заболевания до 1 года также был статистически значимым в аспекте повышения рисков полипрагмазии [13]. Ряд исследований посвящены изучению лекарственной терапии у пациентов с паллиативным статусом, а также находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где полипрагмазия также закономерно имеет место в большинстве наблюдаемых случаев [7, 13–15].

Отдельного внимания заслуживает когорта пациентов, завершивших лечение по поводу онкологического заболевания. Риск развития хронических коморбидных состояний как следствие перенесенного лечения, таких как кардиомиопатия, нарушение фертильности, метаболический синдром, нейрокогнитивные нарушения, у излеченных от детского рака в 8 раз превышает таковой у здоровой популяции [16].

Отдаленные осложнения лечения определяют необходимость продолжения медикаментозной терапии. В исследовании Ewig et al. проведен анализ 625 пациентов (медиана возраста – 17,9 года) после завершения противоопухолевой терапии (медиана – 9,2 года), при этом 35 % из них продолжали получать как минимум 1 ЛП. Авторами отмечено, что в большей части случаев среди назначений доминировали антигистаминные препараты (26,5 %), половые (19,2 %) и тиреоидные (16,0 %) гормоны, а также системная противомикробная терапия. Частота полипрагмазии находилась в пределах 5,3 % и преобладала у пациентов, перенесших лечение по поводу опухолей центральной нервной системы (13,6 %), подвергшихся краниальному облучению или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [17]. Схожие данные представила группа исследователей из Университета Северной Каролины, указав на 1,5–4,5-кратные риски приема опиоидов у выжившей от рака когорты пациентов. В 2–5 раз возрастала вероятность применения антидепрессантов у излеченных от лейкемии, лимфомы, опухолей центральной нервной системы и костей, а также в 3–13 раз – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на 3-м году после терапии по поводу лейкемии, лимфомы и опухолей костей [16]. Кроме этого, авторы акцентируют внимание на более высоких показателях использования рецептурных препаратов различных классов, включая противомикробные, опиоиды, антидепрессанты, анксиолитики, антиконвульсанты, гормональные препараты различных классов [17]. Безусловно, следует ожидать недооценки истинного распространения отдаленной коморбидности и сопряженной с ней полипрагмазии, а также различий наблюдаемых закономерностей в зависимости от исследуемой группы риска, возраста, принятых стандартов учреждения и ряда других факторов [17].

Большое внимание врачей-педиатров и специалистов узких профилей должно уделяться указанной когорте пациентов в целях контроля возникающей коморбидности после завершения специфического лечения, а также своевременной и обоснованной их коррекции с контролем полипрагмазии в группах риска. Преимуществом наличия клинического фармаколога в составе междисциплинарной команды специалистов, осуществляющей наблюдение за пациентами с хроническими заболеваниями и высокой лекарственной нагрузкой, является сокращение избыточных и потенциально опасных лекарственных комбинаций [17].

#### **Вопросы межлекарственных взаимодействий в онкопедиатрии**

Понятие МЛВ определяется как явление, при котором одновременное применение 2 ЛП и более дает результат, отличный от эффекта каждого препарата в отдельности, с рисками развития серьезных, а в ряде случаев – угрожающих жизни НЯ с вариабельной

частотой (5–25 %) в зависимости от количества одновременно назначаемых ЛП [4, 9, 18]. В клинической практике выделяют 3 вида МЛВ по механизму развития – фармацевтическое, фармакокинетическое, фармакодинамическое [19].

В основе фармацевтического взаимодействия ЛП лежат физико-химические реакции, возникающие вне организма пациента. Причинами являются одновременное использование несовместимых ЛП и многокомпонентных растворов для внутривенного введения, что в большинстве случаев приводит к инактивации одного из компонентов лекарственной терапии или образованию токсических соединений [9, 18].

Фармакодинамическое взаимодействие обусловлено изменением фармакологических эффектов одного ЛП под действием другого на уровне молекул-мишеней без изменения биодоступности препарата, клиническим проявлением которого могут являться антагонизм или синергизм. По механизму выделяют прямое (у ЛП со схожим механизмом действия) и непрямое (разные механизмы действия ЛП с независимым влиянием на органы и ткани) фармакодинамические взаимодействия.

Наиболее сложными и разнообразными по механизму являются фармакокинетические взаимодействия, в основе которых лежит изменение концентрации в сыворотке крови одного ЛП или его активного метаболита под влиянием другого. Таковые могут происходить на этапах абсорбции (взаимодействие в просвете кишечника, влияние на рН, моторику желудочно-кишечного тракта, биоценоз кишечника), транспорта (связывание с белками плазмы, величина кровотока), метаболизма (изменение активности изоферментов цитохрома P450) и экскреции (изменение рН мочи, конкуренция за активные транспортеры, снижение почечного кровотока) ЛП [9, 18]. Также следует отметить, что наличие генетических полиморфизмов может являться причиной изменения ФД и ФК ЛП, тем самым влияя на эффективность и токсичность проводимой терапии, что требует формирования алгоритмов диагностики для рутинной клинической практики и индивидуализации терапии [20]. Примеры различных вариантов МЛВ представлены в табл. 1.

К факторам риска МЛВ относят полипрагмазию, возраст пациента (преимущественно детский), наличие сопутствующих заболеваний, изменяющих ФК и ФД ЛП (например, почечная/печеночная недостаточность, заболевания щитовидной железы), применение препаратов узкого терапевтического индекса (химиотерапия). К группам ЛП с наибольшей вероятностью МЛВ относят пероральные антикоагулянты, сердечные гликозиды, пероральные гипогликемические, противосудорожные препараты, теофиллин/эуфиллин, цитостатики, антидепрессанты, нейролептики [9]. Сроки возникновения различаются в зависимости от конкретного механизма МЛВ и осо-

бенностей метаболизма ЛП, могут быть отсроченными в случаях длительного периода полувыведения ЛП.

Очевидно, что в соответствии с вышеуказанными факторами риска наибольшие частота и степень тяжести МЛВ ожидаются в период интенсивных фаз противоопухолевого лечения в условиях стационара, особенно у пациентов, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Метод сопряжен с переменными соматическими нарушениями, обусловленными как непосредственной токсичностью химиотерапии, так и развитием иммунологических и инфекционных осложнений. Высокая потребность в одномоментном использовании препаратов патогенетической и симптоматической терапии, включая анальгетики, противорвотные средства, противомикробные агенты, иммуносупрессанты, антидепрессанты, определяет максимально высокий риск МЛВ.

Ключевым семейством ферментов, играющих жизненно важную роль в метаболизме ЛП, в том числе противоопухолевых, является цитохром P450, а CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6 – как наиболее частые его представители [25]. В табл. 2 представлены некоторые примеры ЛП, метаболизируемых с участием цитохрома P450.

МЛВ в метаболическом контексте возникают, когда один ЛП изменяет активность фермента, метаболизирующего другие ЛП, тем самым оказывая влияние на ФК.

МЛВ принято классифицировать в зависимости от степени тяжести и клинической значимости в целях прогнозирования рисков и принятия решений о лечебной тактике. На сегодняшний день актуальными классификациями являются представленные в базах данных Micromedex Solutions [26] и G-standard database (табл. 3).

Эпидемиологические данные по МЛВ у пациентов детского возраста с онкогематологическими заболеваниями ограничены. В одном из исследований подчеркивается их высокая частота встречаемости, достигающая для потенциально значимых МЛВ порядка 50 %. При этом большая часть из них была обусловлена использованием препаратов поддерживающей терапии: противомикробных, противорвотных, антигипертензивных средств, диуретиков, иммуносупрессантов, кортикостероидов. Наиболее значимыми были МЛВ, влияющие на электрическую проводимость сердца, приводящие к усилению эффекта удлинения интервала QT; повышающие риск развития гиперкалиемии; с участием ферментной системы цитохрома P450, в частности ингибиторов CYP3A4 [4]. Схожие данные были получены исследователями из Бразилии, указывающими на высокий процент МЛВ тяжелой степени (91,0 %) с преобладанием фармакокинетических по механизму развития (50,9 %) и высокого процента научной доказательности (47,2 %). Строгая корреляция была выявлена между количеством назначаемых рецептурных пре-

**Таблица 1.** Примеры клинически значимых МЛВ с различными механизмами реализации у пациентов с онкологическими заболеваниями

**Table 1.** Examples of clinically significant drugs with different mechanisms of implementation in patients with cancer

№	Комбинация ЛП <i>Drugs combinations</i>	Механизм <i>Mechanism</i>	Эффект <i>Effect</i>	Источник <i>Reference</i>
1	Амикацин и фуросемид <i>Amikacin and furosemide</i>	Нет данных <i>No data</i>	Повышение ототоксичности, нефротоксичности, потеря волос <i>Increased ototoxicity, nephrotoxicity, hair loss</i>	[21]
2	Винкристин и апрепитант <i>Vincristine and aprepitant</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение концентрации винкристина в плазме <i>Increased plasma vincristine concentrations</i>	[21]
3	Винкристин и вориконазол <i>Vincristine and voriconazole</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение токсичности винкристина <i>Increased toxicity of vincristine</i>	[21]
4	Винкристин и филграстим <i>Vincristine and filgrastim</i>	ФД <i>PD</i>	Тяжелая периферическая нейропатия <i>Severe peripheral neuropathy</i>	[21]
5	Высокодозный метотрексат (> 1 г/м <sup>2</sup> ) и ко-тримоксазол <i>High-dose methotrexate (&gt; 1 g/m<sup>2</sup>) and co-trimoxazole</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение токсичности метотрексата <i>Increased toxicity of methotrexate</i>	[21]
6	Гранисетрон, кризотиниб и азитромицин <i>Granisetron, crizotinib and azithromycin</i>	ФД <i>PD</i>	Повышение риска удлинения интервала QT <i>Increased risk of QT prolongation</i>	[21]
7	Дексаметазон и флуконазол <i>Dexamethasone and fluconazole</i>	ФК <i>PK</i>	Усиление эффекта и токсичности кортикостероидов <i>Enhanced effect and toxicity of corticosteroids</i>	[4]
8	Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста в комбинации с химиотерапией <i>Epidermal growth factor receptor inhibitors in combination with chemotherapy</i>	ФД, синергизм <i>PD, synergy</i>	Усиление противоопухолевого эффекта <i>Enhancement of the antitumor effect</i>	[22]
9	Меркаптопурин и метотрексат <i>Mercaptopurine and methotrexate</i>	ФК <i>PK</i>	Усиление токсичности меркаптопурина (тошнота, рвота, отсроченная лейкопения) <i>Increased toxicity of mercaptopurine (nausea, vomiting, delayed leukopenia)</i>	[4]
10	Флуконазол и ондансетрон <i>Fluconazole and ondansetron</i>	ФД <i>PD</i>	Повышение риска удлинения интервала QT <i>Increased risk of QT prolongation</i>	[4]
11	Фторурацил и кальция фолинат <i>Fluorouracil and calcium folinate</i>	ФД, синергизм <i>PD, synergy</i>	Усиление противоопухолевого эффекта в лечении карцином головы/шеи, колоректального рака, рака молочной железы <i>Enhancement of the antitumor effect in the treatment of head/neck carcinomas, colorectal cancer, and breast cancer</i>	[23]
12	Циклоспорин и метоклопрамид <i>Cyclosporine and metoclopramide</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение токсичности циклоспорина (нарушение функции почек, холестаз, парестезии) <i>Increased toxicity of cyclosporine (impaired renal function, cholestasis, paresthesia)</i>	[4]
13	Ципрофлоксацин и дексаметазон <i>Ciprofloxacin and dexamethasone</i>	ФД <i>PD</i>	Увеличение риска мышечных болей и разрыва сухожилий <i>Increased risk of muscle pain and tendon rupture</i>	[21]
14	Меркаптопурин и ко-тримоксазол <i>Mercaptopurine and co-trimoxazole</i>	ФД <i>PD</i>	Дополнительный миелосупрессивный эффект <i>Additional myelosuppressive effect</i>	[24]
15	Ко-тримоксазол и фолиевая кислота <i>Co-trimoxazole and folic acid</i>	Нет данных <i>No data</i>	Вероятная неэффективность терапии <i>Possible ineffectiveness of therapy</i>	[24]
16	Паклитаксел и цисплатин <i>Paclitaxel and cisplatin</i>	Нет данных <i>No data</i>	Назначение паклитаксела после цисплатина может приводить к снижению клиренса паклитаксела, обуславливая усугубление миелотоксичности <i>Administration of paclitaxel after cisplatin may result in decreased paclitaxel clearance, leading to increased myelotoxicity</i>	[24]
17	Каптоприл и ко-тримоксазол <i>Captopril and co-trimoxazole</i>	ФД <i>PD</i>	Повышение риска гиперкалиемии <i>Increased risk of hyperkalemia</i>	[24]
18	Преднизолон и десмопрессин <i>Prednisolone and desmopressin</i>	Нет данных <i>No data</i>	Повышение риска тяжелой гипонатриемии <i>Increased risk of severe hyponatremia</i>	[24]
19	Метотрексат и омепразол <i>Methotrexate and omeprazole</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение токсичности метотрексата <i>Increased toxicity of methotrexate</i>	[24]
20	Морфин и ондансетрон <i>Morphine and ondansetron</i>	ФД <i>PD</i>	Риск развития серотонинового синдрома <i>Risk of developing serotonin syndrome</i>	[24]

Note. PK – pharmacokinetics; PD – pharmacodynamics.

Таблица 2. Примеры ЛП, метаболизирующихся с участием системы цитохрома P450

Table 2. Examples of drugs metabolized by the cytochrome P450 system

Цитохромы Cytochromes	Субстраты Substrates
CYP3A4	Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сорафениб, дазатиниб, нилотиниб, руксолитиниб, ибрутиниб, понатиниб и др.), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), mTOR-ингибиторы, BCL2-ингибитор (венетоклакс), мидазолам, циклофосфамид, доцетаксел, этопозид, ифосфамид, винкаалкалоиды, флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, изавуконазол <i>Tyrosine kinase inhibitors (imatinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib, ruxolitinib, ibrutinib, ponatinib, etc.), calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), mTOR inhibitors, BCL2 inhibitor (venetoclax), midazolam, cyclophosphamide, docetaxel, etoposide, ifosfamide, vinca alkaloids, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole</i>
CYP2C9	Нестероидные противовоспалительные средства, циклофосфамид, варфарин, трициклические антидепрессанты, вальпроевая кислота, вориконазол, флуконазол <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclophosphamide, warfarin, tricyclic antidepressants, valproic acid, voriconazole, fluconazole</i>
CYP2C19	Клопидогрел, диазепам, омепразол, тофацитиниб, вориконазол, пропранолол, флуконазол <i>Clopidogrel, diazepam, omeprazole, tofacitinib, voriconazole, propranolol, fluconazole</i>
CYP2D6	Антипсихотики, антидепрессанты, антиаритмики <i>Antipsychotics, antidepressants, antiarrhythmics</i>

Примечание. mTOR – механистическая мишень рапамицина; BCL2 (B-cell lymphoma 2) – ген и кодируемый им белок, играющий ключевую роль в регуляции апоптоза.

Notes. mTOR – mechanistic target of rapamycin; BCL2 (B-cell lymphoma 2) – the gene and the protein encoded by it, which plays a key role in the regulation of apoptosis.

Таблица 3. Классификации степени тяжести МЛВ (адаптировано из [21])

Table 3. Classification of severity of drug-drug interactions (adapted from [21])

Классификация Classification	Степень тяжести Grade	Комментарии Comments
Micromedex Solutions	Минимальная Minor	Ограниченная клиническая значимость, может иметь место повышение частоты и тяжести побочных эффектов, но не требующих значимых модификаций терапии <i>The drug-drug interactions would have limited clinical effects. Manifestations may include an increase in the frequency or severity of the side effects but generally would not require a major alteration therapy</i>
	Умеренная Moderate	Может привести к ухудшению состояния пациента и/или потребоваться изменение тактики терапии <i>The drug-drug interactions may result in exacerbation of the patient's condition and/or require an alteration therapy</i>
	Высокая Major	Могут иметь место жизнеугрожающие осложнения и/или потребовать медицинского вмешательства в целях их минимизации или профилактики серьезных НЯ <i>The drug-drug interactions may be life-threatening and/or require medical intervention to minimize or prevent serious adverse effects</i>
	Противопоказание к использованию Contraindicated	Противопоказание к совместному применению ЛП <i>The drugs are contraindicated for concurrent use</i>
G-standard database	A	Клинически незначимые/отсутствие эффекта <i>Clinically insignificant or no effect</i>
	B	Кратковременный дискомфорт (< 24–48 ч) без последствий <i>Short-term discomfort (&lt;24 to 48 h) without sequelae</i>
	C	Длительный дискомфорт (48–168 ч) без последствий <i>Long-term discomfort (48–168 h) without sequelae</i>
	D	Длительное сохранение токсичности (> 168 ч), перманентные последствия, инвалидизация <i>Long-term (&gt;168 h), permanent sequelae, invalidity</i>
	E	Неэффективность «терапии спасения», удлинение интервала QTc, рабдомиолиз, винкристиновая токсичность, легочная токсичность и т. д. <i>Failure of lifesaving therapy, QTc-interval prolongation, rhabdomyolysis, vincristine toxicity, lung toxicity, etc.</i>
	F	Пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, смерть и т. д. <i>Torsade de pointes, ventricular tachycardia, death, etc.</i>

паратов и частотой МЛВ ( $p < 0,001$ ). Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что острый лимфобластный лейкоз (увеличение риска в 12,1 раза;  $p = 0,001$ ) и полипрагмазия (увеличение риска в 9,7 раза) являются основными факторами риска МЛВ [24].

Интерес вызывает впервые выполненная исследовательская работа Balk et al., в которой были проанализированы частота и варианты МЛВ у пациентов детского возраста ( $n = 73$ , медиана возраста – 8,9 (0,5–17,5) года) с онкологическими заболеваниями, включая солидные опухоли ( $n = 27$ ) и гемобластозы ( $n = 46$ ),

на этапах амбулаторного лечения. Общее число диагностированных МЛВ составило 35, из них 25 – цитостатики/не цитостатики, 10 – в группе не цитостатиков. Клинически значимыми являлись комбинации перорального ципрофлоксацина (профилактика) с глюконатом магния, левотироксином, дексаметазоном/преднизолоном; метотрексата (высокие ( $\geq 1 \text{ г/м}^2$ ) или промежуточные ( $\geq 500 \text{ мг/м}^2$  до  $1 \text{ г/м}^2$ ) дозы) с ко-тримоксазолом; винкристина с итраконазолом, вориконазолом, апрепитантом, филграстимом; 3 препаратов, удлиняющих интервал QT, – азитромицина, гранисетрона, кризотиниба [21].

В качестве клинически значимого примера МЛВ на фоне полипрагазии может являться сочетанное применение противогрибковых препаратов азолового ряда и иммуносупрессантов у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [27]. Важно понимать, что триазольные противогрибковые препараты ингибируют метаболизм циклоsporина (табл. 4), сиролимуса и такролимуса, что может определять увеличение рисков органной токсичности у пациента (миело-, нефро-, кардио-, нейро-, гепатотоксичность), требуя проведения лекарственного мониторинга в целях коррекции дозы [27]. В свою очередь, изменения концентрации препаратов азолового ряда, назначаемых в комбинации с иммуносупрессантами, могут ухудшать профиль их безопасности и эффективности. При этом в исследовании Groll et al. в отношении изавуконазола было продемонстрировано в основном отсутствие изменений ФК в отличие от других азолов, что может определять преимущества его использования у данной категории пациентов на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии [27].

МЛВ также разделяют на клинически целесообразные (полезные) и нецелесообразные (вредные). В случае полезных достигаются усиление терапевтических эффектов (за исключением чрезмерного терапевтического эффекта) и/или нивелирование побочных реакций [18]. В качестве примера можно привести синергизм противомикробных препаратов в отношении устойчивых инфекций. К вредным относят обуславливающие ослабление основного терапевтического действия (неэффективность) ЛП, а также увеличение риска/частоты развития НЯ, например, комбинированное применение амикацина и ванкомицина приводит к усилению нефротоксичности [28]. Совместное назначение ингибиторов кальциневрина (циклоsporин, такролимус) и противогрибковых препаратов азольного ряда (вориконазол, флуконазол, позаконазол), как было отмечено выше, может определять развитие НЯ, характерных для конкретного ЛП, в том числе тяжелую нейротоксичность и острое почечное повреждение, что требует обязательной коррекции используемых доз [4]. В то же время младенцы и дети раннего возраста имеют склонность к более быстрому клиренсу циклоsporина по сравнению со

взрослыми, что в ряде случаев не позволяет поддерживать адекватную концентрацию препарата в плазме для профилактики отторжения трансплантата, при этом использование МЛВ с азолами в целях ингибирования метаболизма циклоsporина может являться полезным [4]. МЛВ метотрексата и меркаптопурина является полезным и намеренно применяется в лечении острого лимфобластного лейкоза в целях повышения пиковых концентраций последнего в плазме [29]. Однако для пациентов с наличием генетических полиморфизмов, обуславливающих дефицит тиопуринметилтрансферазы, высоковероятно избыточное усиление токсичности меркаптопурина [30].

### Генетические полиморфизмы, определяющие вариабельную токсичность и эффективность лекарственной терапии

Согласно данным международной статистики, частота НЯ при применении противоопухолевой и иммунотерапии составляет от 8 до 67 % случаев, при этом клинические проявления у пациентов, получивших одни и те же режимы терапии, очень гетерогенны, что определяется большим числом различных факторов [31]. Общепринятой стратегией уменьшения фармакокинетической вариабельности является расчет дозы препарата на площадь поверхности тела пациента или на основании площади под кривой зависимости концентрации ЛП в плазме крови от времени [25]. Но такие подходы не снижают индивидуальную вариабельность, определяемую наличием генетических полиморфизмов, приводящих к изменениям ФК и ФД для ЛП [32–34]. Актуальными направлениями на сегодняшний день являются секвенирование человеческого генома и каталогизация генетических вариантов человека, лежащих в основе изменчивости реакции на лекарственную терапию.

Уже сегодня, учитывая полученные научные данные FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и ЕМА (European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств), выделены более 120 ЛП, для которых должны определяться генетические биомаркеры в целях регуляции дозирования и оценки рисков безопасности и эффективности лекарственной тера-

**Таблица 4.** Взаимодействие триазолов с иммуносупрессивными препаратами (адаптировано из [25])

**Table 4.** Interaction of triazoles with immunosuppressive drugs (adapted from [25])

СУР3А4	Изоконазол <sup>1</sup> <i>Isokonazol<sup>1</sup></i>	Позаконазол <i>Pozaconazol</i>	Вориконазол <sup>1</sup> <i>Voriconazole<sup>1</sup></i>	Итраконазол <i>Itraconazole</i>	Флуконазол <i>Fluconazole</i>
Циклоспорин <i>Cyclosporin</i>	↑ 1,3	↑ <sup>2,3</sup>	↑ 1,7	↑ 2,7 <sup>2</sup>	↑ 2–3 <sup>1</sup>
Сиролимус <i>Sirolimus</i>	↑ 1,8	↑ 7,9 <sup>1</sup>	↑ 11	NA	↑ 3–4,7 <sup>2</sup>
Такролимус <i>Tacrolimus</i>	↑ 2,3	↑ 3,6 <sup>2</sup>	↑ 3	↑ 5,6 <sup>2</sup>	NA

**Примечание.** <sup>1</sup> — кратно увеличивается площадь под кривой «концентрация–время»; <sup>2</sup> — кратно увеличивается минимальная концентрация препарата; <sup>3</sup> — наблюдается увеличение концентрации, но о кратном изменении не сообщается.

**Notes.** <sup>1</sup> — the area under the concentration–time curve increases fold; <sup>2</sup> — the minimum concentration of the drug increases fold; <sup>3</sup> — an increase in concentration is observed, but the fold change is not reported.

пии. Наиболее перспективными диагностическими тестами в указанном аспекте являются разновидности секвенирования нового поколения: широкопанельное таргетное, полноэкзомное и полногеномное. В области фармакогенетики у детей большая часть исследований направлена на изучение вариаций в генах метаболизма или транспорта ЛП, что в итоге влияет на эффективность и развитие побочных эффектов проводимой терапии [35, 36]. На сегодняшний день практическое применение фармакогенетических вариаций хорошо продемонстрировано в отношении тиопуринов, аналогов фолиевой кислоты, платиносодержащих и алкилирующих агентов, антрациклинов, винкалкалоидов и ряда других ЛП [35–38]. Одним из перспективных направлений является изучение индивидуальной изменчивости семейства цитохромов P450, примеры клинического использования представлены в табл. 5 [25]. Генетические маркеры могут быть использованы для персонализации дозы ЛП, диагностики причин НЯ, стратификации объема обследования, регуляции сроков мониторинга и/или необходимости назначения протективных препаратов [39].

#### **Стратегии управления фармакогенетическими рисками и исключения межлекарственных взаимодействий**

На сегодняшний день рекомендуемым подходом к управлению фармакогенетическими рисками, а также МЛВ является соблюдение следующих правил:

1) изучение анамнеза жизни пациента, медицинской документации;

2) выделение групп риска, требующих особого внимания: пациенты с мультисистемными заболеваниями с полиорганным поражением; известные индивидуальные генетические полиморфизмы; использование комбинированных режимов терапии (> 5 препаратов с учетом возрастания риска в 60 раз); целевая популяция пациентов – получающие химио-/таргетную терапию (доксорубин, винкристин, циклофосфамид, метотрексат, дексаметазон, ондансетрон, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, сорафениб, мидостаурин, венетоклакс), продолжающие иммуносупрессивную терапию после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (циклоспорин, сиролимус, такролимус, микофенолата мофетил); применение препаратов с узким терапевтическим окном – антикоагулянты, антиаритмические препараты, антиконвульсанты, дигоксин, пероральные сахароснижающие препараты, химиотерапия; зарегистрированная предшествующая необоснованная токсичность на фоне противоопухолевой терапии или редкие ее проявления;

3) в обязательном порядке следует проводить дифференциальный диагноз НЯ, обусловленных МЛВ или имеющих другие причины развития. С учетом невозможности запомнить все существующие МЛВ, а также динамичного появления новых ЛП целесообразно использовать электронные ресурсы для проверки каждого назначения в целях исключения потенциальных вредных МЛВ [41–43];

4) практическими рекомендациями в решении вышеуказанной задачи будут являться снижение риска МЛВ или в случаях известных индивидуальных фармакогенетических особенностей у пациента – эмпирическое снижение/повышение дозы ЛП с использованием соответствующих рекомендаций. В случаях невозможности избежать тяжелой токсичности и/или вероятности недостижения требуемой эффективности – использование альтернативных ЛП с иными механизмами метаболизма при доказанной равнозначной эффективности; ТЛМ в аспектах индивидуализации комбинированной терапии. Несмотря на привлекательность использования ТЛМ в клинической практике, препятствия к рутинному использованию являются экономическая составляющая, технические аспекты методики (стоимость оборудования, необходимость обучения персонала, длительность и трудоемкость методики), отсутствие валидированных параметров для многих ЛП, недостоверность корреляции между концентрациями в плазме и результатами эффективности/безопасности ЛП.

#### **Заключение**

Полипрагмазия и ассоциированные с ней МЛВ широко распространены в онкопедиатрии, как среди пациентов, находящихся на интенсивных этапах лечения, так и в поздние сроки после его завершения. Очевидна необходимость дальнейших многоцентровых исследований, направленных на оценку адекватности медикаментозной терапии в целях определения рационального использования лекарственной терапии на всех этапах оказания помощи, а также предикции и профилактики развития МЛВ. Результаты фармакогенетического тестирования, несомненно, могут являться основанием для формирования алгоритмов ведения пациентов с онкологическими заболеваниями в аспектах возможностей скрининга, профилактики, лечения различных вариантов НЯ, что представляет основу персонализации противоопухолевой терапии. Разработка и внедрение в рутинную клиническую практику инструментов для оптимизации фармакотерапии является ключевой задачей междисциплинарной команды специалистов.

**Таблица 5.** Примеры рекомендаций по дозированию ЛП в зависимости от наличия генетических полиморфизмов в генах CYP450 (адаптировано из [40])

**Table 5.** Examples of recommendations for drug dosing, depending on the presence of genetic polymorphisms in CYP450 genes (adapted from [40])

Класс препаратов <i>Therapeutic class</i>	ЛП <i>Drug</i>	Ген <i>Gene</i>	Клинический эффект <i>Clinical effect</i>	Рекомендации <i>Recommendations</i>
Противогрибковые <i>Antifungal</i>	Вориконазол <i>Voriconazole</i>	CYP2C19	УМ/БМ: низкие концентрации, низкая вероятность достижения ТК <i>URM/RM: low concentrations, low opportunity to achieve TC</i>	Выбор альтернативного агента с другим путем метаболизма (например, изавуконазол, позаконазол); ТЛМ** <i>Alternative agent with another metabolic pathway (examples, isavuconazole, posaconazole); TDM**</i>
			СМ: высокие концентрации, повышение рисков НЯ <i>PM: high concentrations, increased risks of adverse events</i>	
Иммуносупрессанты <i>Immunosuppressants</i>	Такролимус <i>Tacrolimus</i>	CYP3A5	ПМ/НМ: низкие концентрации и низкая вероятность достижения ТК при пероральном приеме <i>PM/NM: low concentrations and decreased opportunity to achieve TC on per os therapy</i>	Повышение стартовой дозы на 50–100 %, не превышая 0,3 мг/кг/сут; ТЛМ** <i>Increase of start dose on 50–100 %, not exceeding 0,3mg/kg/day; TDM**</i>
Анальгетики <i>Analgesics</i>	Трамадол <i>Tramadol</i>	CYP2D6	УМ: повышенное образование активного метаболита, риски токсичности <i>UM: increased formation of active metabolite, risks of toxicity</i>	Выбор альтернативного агента с другим путем метаболизма** <i>Alternative agent with another metabolic pathway**</i>
			ПМ: уменьшение образования активного метаболита <i>IM: decreased formation of active metabolite</i>	Начало терапии со стандартной дозы, при отсутствии ответа — использование альтернативного препарата** <i>Start of therapy with a standard dose, in case of non-response — use of alternative agent**</i>
	СМ: уменьшение образования активного метаболита, снижение анальгетического эффекта <i>PM: decreased formation of active metabolite, decreased analgetic effect</i>	Выбор альтернативного агента с другим путем метаболизма** <i>Use of alternative agent with another metabolic pathway**</i>		
	Целекоксиб, ибупрофен <i>Celecoxib, ibuprofen</i>	CYP2C9	СМ: высокие концентрации, повышение риска НЯ <i>PM: decreased formation of active metabolite</i>	Старт терапии с 25–50 % от стандартной дозы или выбор альтернативного ЛП (например, напроксен)** <i>Start of therapy with 25–50 % dose reduction or use of alternative agent (for example, naproxen)**</i>
Антиеметики <i>Antiemetics</i>	Ондансетрон <i>Ondansetron</i>	CYP2D6	УМ: низкие концентрации могут увеличивать риск отсутствия терапевтического эффекта <i>UM: low concentrations can increase risk of absence of therapeutic effect</i>	Рассмотреть использование альтернативного ЛП (например, гранисетрон)** <i>Consider use of alternative agent (for example, granisetron)**</i>
	Метоклопрамид <i>Metoclopramide</i>	CYP2D6	СМ: высокие концентрации могут увеличивать риск НЯ <i>PM: high concentrations may increase risks of adverse events</i>	Уменьшить дозу на 50 % от стандартной; максимальная суточная доза — 30 мг* <i>Reduce dose on 50 %, maximal daily dose — 30 mg*</i>
Ингибиторы протонной помпы <i>Proton-pump inhibitor</i>	Омепразол, пантопразол, лансопразол <i>Omeprazole, pantoprazole, lansoprazole</i>	CYP2C1	УМ: низкие концентрации могут увеличивать риск отсутствия терапевтического эффекта <i>UM: low concentrations can increase risk of absence of therapeutic effect</i>	Увеличить стартовую дозу на 100 %; суточная доза может быть разделена на несколько приемов** <i>Increase start dose on 100 %; daily dose can be divided in several servings**</i>
			БМ: низкие концентрации могут увеличивать риск отсутствия терапевтического эффекта <i>RM: low concentrations can increase risk of absence of therapeutic effect</i>	Увеличить стартовую дозу на 50–100 % для лечения <i>Helicobacter pylori</i> и эрозивного эзофагита** <i>Increase start dose on 50–100 % for treatment Helicobacter pylori and erosive esophagitis**</i>
			НМ: повышение риска недостижения терапевтического эффекта в сравнении с ПМ/СМ <i>NM: increased risk of unachievement therapeutic effect in comparison with PM/IM</i>	
			ПМ/СМ: высокие концентрации могут увеличивать риск НЯ <i>IM/PM: high concentrations can increase risks of adverse events</i>	При длительной терапии, если эффективность достигается через 12 нед, рассмотреть редукцию дозы на 50 %** <i>For long-term therapy if treatment effectiveness is achieved after 12 weeks, adjust the dose reduction by 50 %**</i>

**Примечание.** УМ — ультрабыстрый метаболизатор; БМ — быстрый метаболизатор; ПМ — промежуточный метаболизатор; НМ — нормальный метаболизатор; СМ — слабый метаболизатор; ТК — терапевтическая концентрация; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг. \* — рекомендации FDA; \*\* — рекомендации консорциума по внедрению клинической фармакогенетики.

**Notes.** URM — ultrarapid metabolizator; RM — rapid metabolizator; IM — intermediate metabolizator; NM — normal metabolizator; PM — poor metabolizator; TC — therapeutic concentration; TDM — therapeutic drug monitoring; \* — FDA recommendations; \*\* — Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ribeiro E., Pedrosa S. Evaluation of potential drug interactions in hospitalized pediatric oncology patients. *Mundo da Saude*. 2020;45:34–44, e1132020. doi: 10.15343/0104-7809.202145034044.
- Ewig C.L.Y., Cheng Y.M., Li H.S., Wong J.C.L., Cho A.H.Y., Poon F.M.H., Li C.K., Cheung Y.T. Use of chronic prescription medications and prevalence of polypharmacy in survivors of childhood cancer. *Front Oncol*. 2021;11:642544. doi: 10.3389/fonc.2021.642544.
- Ott M., Wyss J., Scheinemann K. Long-term follow-up of pediatric CNS tumor survivors – a selection of relevant long-term issues. *Children (Basel)*. 2022;9(4):447. doi: 10.3390/children9040447.
- Fernández de Palencia Espinosa M.A., Díaz Carrasco M.S., Fuster Soler J.L., Rufiz Merino G., De la Rubia Nieto M.A., Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:1160–9. doi: 10.1007/s11096-014-0011-1.
- Riechelmann R.P., Zimmermann C., Chin S.N., Wang L., O'Carroll A., Zarinehbab S., Krzyzanowska M.K. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(5):535–43. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.06.009.
- Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
- Dai D., Feinstein J.A., Morrison W., Zuppa A.F., Feudtner C. Epidemiology of polypharmacy and potential drug-drug interactions among pediatric patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(5):e218–28. doi: 10.1097/PCC.0000000000000684.
- Varghese D., Ishida C., Patel P., Koya H.H. Polypharmacy. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025 Jan. [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953>. (accessed 10.08.2025).
- Сычев Д.А. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М., 2016. – 249 с. ISBN 978-5-7249-2542-6. [Sychev D.A. Polypragmatism in clinical practice: problem and solutions: textbook. Moscow, 2016. 249 p. (In Russ.)].
- Batchelor H.K., Marriott J.F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.
- Hughes C. Appropriate and inappropriate polypharmacy-choosing the right strategy. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(1):84–6. doi: 10.1111/bcp.14589.
- Baker C., Feinstein J.A., Ma X., Bolen S., Dawson N.V., Golchin N., Horace A., Kleinman L.C., Meropol S.B., Pestana Knight E.M., Winterstein A.G., Bakaki P.M. Variation of the prevalence of pediatric polypharmacy: a scoping review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(3):275–87. doi: 10.1002/pds.4719.
- Fraser L.K., Gibson-Smith D., Jarvis S., Neefjes V., Hills M., Doran T., Taylor J. Polypharmacy in children and young people with life-limiting conditions from 2000 to 2015: a repeated cross-sectional study in England. *J Pain Symptom Manage*. 2022;64:213–21. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2022.05.020.
- Feudtner C., Kang T.I., Hexem K.R., Friedrichsdorf S.J., Osenga K., Siden H., Friebert S.E., Hays R.M., Dussel V., Wolfe J. Pediatric palliative care patients: a prospective multicenter cohort study. *Pediatrics*. 2011;127(6):1094–101. doi: 10.1542/peds.2010-3225.
- Peláez Cantero M.J., Morales Asencio J.M., Navarro Marchena L., Velázquez González M.D.R., Sánchez Echániz J., Rubio Ortega L., Martino Alba R. End of life in patients under the care of paediatric palliative care teams. Multicentre observational study. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(5):394–401. doi: 10.1016/j.anpede.2022.04.008.
- Smitherman A.B., Mohabir D., Wilkins T.M., Blatt J., Nichols H.B., Dusetzina S.B. Early post-therapy prescription drug usage among childhood and adolescent cancer survivors. *J Pediatr*. 2018;195:161–8.e7. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.063.
- Ewig C.L.Y., Cheng Y.M., Li H.S., Wong J.C.L., Cho A.H.Y., Poon F.M.H., Li C.K., Cheung Y.T. Use of chronic prescription medications and prevalence of polypharmacy in survivors of childhood cancer. *Front Oncol*. 2021;11:642544. doi: 10.3389/fonc.2021.642544.
- Асецкая И.Л. Взаимодействие лекарственных препаратов: что нужно знать клиницисту? (лекция). Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum 2024;4:76–81. [Assetskaya I.L. Drug interactions: What does a clinician need to know? (lecture). *Pediatrics*. Appendix to the Journal Consilium Medicum 2024;4:76–81 (In Russ.)].
- Riechelmann R.P., Saad E.D. A systematic review on drug interactions in oncology. *Cancer Invest*. 2006;24(7):704–12. doi: 10.1080/07357900601063766.
- Elzagallaai A.A., Carleton B.C., Rieder M.J. Pharmacogenomics in pediatric oncology: mitigating adverse drug reactions while preserving efficacy. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2021;61:679–99. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-031320-104151.
- Balk T.E., van der Sijs I.H., van Gelder T., Janssen J.J.B., van der Sluis I.M., van Leeuwen R.W.F., Engels F.K. Drug-drug interactions in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7). doi: 10.1002/psc.26410.
- Visentin M., Biondi P., Toffoli G. Drug interactions among the epidermal growth factor receptor inhibitors, other biologics and cytotoxic agents. *Pharmacol Ther*. 2010;128:82–90.
- Machover D. A comprehensive review of 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 1997;80:1179–87. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971001)80:7<1179::aid-cncl1>3.0.co;2-g.
- Ribeiro E., Pedrosa S. Evaluation of potential drug interactions in hospitalized pediatric oncology patients. *Mundo de Saude*. 2021;45:034–44. doi: 10.15343/0104-7809.202145034044.
- Ken-ichi F. Cytochrome P450 and anticancer drugs. *Curr Drug Metab*. 2006;7:23–37. doi: 10.2174/138920006774832587.
- Micromedex healthcare series: interactions (updated periodically). Thomson Reuters (Healthcare) Inc. [Electronic resource]: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch> (accessed 01.03.2013).
- Groll A.H., Desai A., Han D., Howieson C., Kato K., Akhtar S., Kowalski D., Lademacher C., Lewis W., Pearlman H., Mandarino D., Yamazaki T., Townsend R. Pharmacokinetic assessment of drug-drug interactions of isavuconazole with the immunosuppressants cyclosporine, mycophenolic acid, prednisolone, sirolimus, and tacrolimus in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(1):76–85. doi: 10.1002/cpdd.284.
- Rybak M.J., Albrecht L.M., Boike S.C., Chandrasekar P.H. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25(4):679–87. doi: 10.1093/jac/25.4.679.
- Balis F.M., Holcenberg J.S., Zimm S., Tubergen D., Collins J.M., Murphy R.F., Gilchrist G.S., Hammond D., Poplack D.G. The effect of methotrexate on the bioavailability of oral 6-mercaptopurine. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;41(4):384–7. doi: 10.1038/clpt.1987.45.
- Andersen J.B., Szumlanski C., Weinshilboum R.M., Schmiegelow K. Pharmacokinetics, dose adjustments, and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurine methyltransferase deficiency. *Acta Paediatr*. 1998;87(1):108–11. doi: 10.1080/08035259850158001.
- Aagard L., Christensen A., Hansen E.H. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(4):481–91. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03682.x.
- Fakhry H., Goldenberg M., Sayer G., Aye S.S., Bagot K., Pi S., Ghazzaoui R., Vo N., Gowrinathan S., Bolton M., IsHak W.W. Health-related quality of life in childhood cancer. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34:419–40. doi: 10.1097/DBP.0b013e31828c5fa6.

33. Elzagallaai A.A., Greff M., Rieder M.J. Adverse drug reactions in children: the double-edged sword of therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:25–35. doi: 10.1002/cpt.677.
34. Clemens E., van der Kooi A.L.F., Broer L., van Dulmen-den Broeder E., Visscher H., Kremer L., Tissing W., Loonen J., Ronckers C.M., Pluijm S.M.F., Neggers S.J.C.M.M., Zolk O., Langer T., Zehnhoff-Dinnesen A.A., Wilson C.L., Hudson M.M., Carleton B., Laven J.S.E., Uitterlinden A.G., van den Heuvel-Eibrink M.M. The influence of genetic variation on late toxicities in childhood cancer survivors: a review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;126:154–67. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.04.001.
35. Taylor Z.L., Vang J., Lopez-Lopez E., Oosterom N., Mikkelsen T., Ramsey L.B. Systematic review of pharmacogenetic factors that influence high-dose methotrexate pharmacokinetics in pediatric malignancies. *Cancers.* 2021;13(2837):1–20. doi: 10.3390/cancers13112837.
36. Bernsen E.C., Hagleitner M.M., Kouwenberg T.W., Hanff L.M. Pharmacogenomics as a tool to limit acute and long-term adverse effects of chemotherapeutics: an update in pediatric oncology. *Front Pharmacol.* 2020;11:1184. doi: 10.3389/fphar.2020.01184.
37. Franczyk B., Rysz J., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenetics of drugs used in the treatment of cancers. *Genes.* 2022;13(311):2–31. doi: 10.3390/genes13020311.
38. Urtasun A., Olivera G.G., Sennra L., Alino S.F., Berlanga P., Gargallo P., Hervas D., Balaguer J., Juan-Ribelles A., del Mar Andres M., Canete A., Herrero M.J. Personalized medicine in infant population with cancer: pharmacogenetic pilot study of polymorphisms related to toxicity and response to chemotherapy. *Cancers.* 2023;15(1424):2–14. doi: 10.3390/cancers1501424.
39. Yang X., Li G., Yang T., Guan M., An N., Yang F., Dai Q., Zhong C., Luo C., Gao Y., Das S., Xing Y., Shang H., Shang H. Possible susceptibility genes for intervention against chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:4894625. doi: 10.1155/2020/4894625.
40. Morris S.A., Nguyen D.G., Patel J.N. Pharmacogenomics in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Implications on supportive therapies and conditioning regimens. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023;36(2):101470. doi: 10.1016/j.beha.2023.101470.
41. [Electronic resource]: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.htm](https://www.drugs.com/drug_interactions.htm) (accessed 10.08.2025).
42. [Electronic resource]: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (accessed 10.08.2025)
43. [Electronic resource]: <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker> (accessed 10.08.2025).

Статья поступила в редакцию: 23.01.2026. Принята в печать: 12.02.2026.

Article was received by the editorial staff: 23.01.2026. Accepted for publication: 12.02.2026.