



БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре

**В.А.Отделёнов, А.И.Новакова, А.В.Карасев, Л.П.Яшина, С.А.Пающик,
Д.А.Сычев, Е.Б.Клеймёнова, Г.И.Назаренко**

Центр доказательной медицинской практики и **новых технологий в медицине**,
Медицинский центр Центрального Банка Российской Федерации

Цель. Проанализировать структуру и распространенность потенциально значимых взаимодействий у пациентов с полипрагмазией в условиях многопрофильного стационара для разработки системы поддержки принятия решений по оптимизации фармакотерапии.

Материал и методы. Были проанализированы электронные истории **болезни** всех пациентов Медицинского центра ЦБ РФ (коечный фонд – 280 коек), которым было назначено более 6 лекарственных средств (ЛС) одновременно, на предмет потенциально значимых межлекарственных взаимодействий за трехмесячный период: с ноября 2011 г. по январь 2012 г. Все торговые названия ЛС в листах назначений были переведены в международные непатентованные названия, после чего каждый лист назначений был проверен с помощью системы Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.drugs.com. Анализировали потенциальные межлекарственные взаимодействия первых двух уровней – Major и Moderate по градации системы.

Результаты. За 3 месяца были проанализированы электронные истории болезней 155 пациентов (64 мужчины и 91 женщина в возрасте $68,9 \pm 11,2$ лет). В среднем пациентам назначали $10,1 \pm 2,4$ ЛС одновременно. Было выявлено 152 потенциально опасных взаимодействия (Major) у 84 пациентов и 965 потенциальных взаимодействий со средней степенью значимости (Moderate). Потенциально опасные межлекарственные взаимодействия, в основе которых лежит изменение активности изоферментов цитохрома

P450, отмечались в 76 (50,0%) из 152 случаев. В одном случае выявлено взаимодействие на уровне гликопротеина P: колхицин \leftrightarrow спиронолактон. В остальных 75 (49,3%) случаях наблюдались фармакодинамические взаимодействия.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о частом назначении потенциально опасных комбинаций ЛС (54,2% проанализированных пациентов с полипрагмазией), в результате применения которых возможно развитие опасных межлекарственных взаимодействий. Более половины (59,5%) потенциально опасных межлекарственных взаимодействий выявлено в отделении кардиологии, что может быть связано с большим количеством факторов риска у кардиологических пациентов (пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний) и полипрагмазией, связанной с наличием рекомендаций по одновременному применению нескольких ЛС при лечении одной нозологии, например, острого коронарного синдрома.

Ключевые слова. Полипрагмазия, межлекарственные взаимодействия, системы поддержки принятия клинических решений.

Клин. фармакол. тер., 2012, 21 (5).

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ врачи часто сталкиваются с проблемой выбора наиболее безопасных и эффективных комбинаций лекарственных средств (ЛС), особенно при лечении пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями. Некоторые комбинации ЛС могут приводить к межлекарственным взаимодействиям, которые клинически выражаются в неблагоприятных лекарственных реак-

Адрес: 117593, Москва, Севастопольский проспект, д. 66.

циях (НЛР) или снижении эффективности терапии [1]. При этом выделяют фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС [2]. Следует отметить, что в течение последних 10 лет в некоторых случаях серьезные НЛР вследствие межлекарственного взаимодействия (в том числе приводящие к летальным исходам) были причиной снятия с регистрации ряда ЛС (астемизол, терфенадин, цизаприд, церивастатин и др.), причем в большинстве случаев отмечались фармакокинетические взаимодействия на уровне изоферментов цитохрома P450 или транспортных систем (P-гликопротеин [P-gp], транспортеры органических анионов [SLCO1B1] и др.) по механизмам их ингибирования и реже индукции [3,4].

В условиях стационара НЛР встречаются у 10-15% пациентов, что приводит к увеличению сроков госпитализации, финансовых расходов на лечение и риска смерти [5]. Важными факторами риска НЛР являются полипрагмазия, пожилой возраст, женский пол, генетические особенности пациентов (фармакогенетический фактор), сопутствующие заболевания (особенно с нарушениями функции печени и/или почек) и использование ЛС с узким терапевтическим диапазоном (непрямые антикоагулянты, сердечные гликозиды, теофиллин, антиконвульсанты, психотропные средства, пероральные гипогликемические препараты) [6,7]. В крупном проспективном исследовании [7] наиболее значимым фактором риска развития НЛР было количество одновременно принимаемых ЛС: у пациентов, принимавших в среднем 9 препаратов, НЛР встречались чаще, чем у пациентов, получавших в среднем 6 препаратов. При этом межлекарственные взаимодействия были причиной 59,1% всех выявленных НЛР.

Причиной одновременного назначения нескольких лекарств могут быть не только наличие сопутствующих заболеваний, но и клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ, а также стандарты лечения, содержащие в некоторых случаях (например, для лечения хронической сердечной недостаточности) рекомендации по применению комплексной терапии более 5 препаратами только по одному показанию [8]. Таким образом, пожилые пациенты и пациенты с сопутствующими заболеваниями, требующими назначения нескольких ЛС, представляют собой группу риска развития НЛР, в том числе, обусловленных межлекарственными взаимодействиями. В РФ одновременное назначение 5 и более ЛС одному больному в стационаре необходимо согласовать с заведующим отделением и клиническим фармакологом в виде оформления заключения врачебной комиссии [9].

Клиническая картина и механизм многих межлекарственных взаимодействий хорошо описаны в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов, типовых клинико-фармакологических статьях [10], интернет-ресурсах и справочниках, посвященных применению ЛС [11], поэтому подавляющее большинство межлекарственных взаимодействий можно предотвратить, если своевременно распознать

потенциально опасную комбинацию ЛС и изменить тактику ведения пациента. Своевременное обнаружение таких комбинаций может повысить эффективность и безопасность фармакотерапии.

Целью исследования было проанализировать структуру и распространенность потенциально значимых взаимодействий у пациентов с полипрагмазией в условиях многопрофильного стационара для разработки системы поддержки принятия решений по оптимизации фармакотерапии.

Материал и методы

В литературе нет четкого определения термина полипрагмазия, однако в общем понимании полипрагмазия – это назначение большего количества ЛС, чем требует клиническая ситуация [12]. В качестве «отправной точки» для нашего исследования было принято назначение более 6 ЛС одному пациенту.

Были проанализированы электронные истории болезни всех пациентов Медицинского центра Центрального Банка РФ (коечный фонд – 280 коек), которым было назначено более 6 ЛС одновременно, на предмет потенциально значимых межлекарственных взаимодействий за трехмесячный период: с ноября 2011 г. по январь 2012 г.

Для каждого пациента был составлен список международных непатентованных названий (МНН) ЛС из электронного листа назначений. В список были также внесены компоненты комбинированных лекарственных препаратов, имеющих в своем составе несколько ЛС с различными МНН. Например, Ко-Диован содержит 2 действующих вещества (валсартан и гидрохлоротиазид), поэтому в список вносили названия ЛС, входящих в состав этого препарата.

Все ЛС из листа назначений были проверены на предмет потенциально значимых межлекарственных взаимодействий с помощью свободной для доступа системы Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.drugs.com [11], гармонизированного с рекомендациями FDA и созданного компанией Cerner Multum. В данной системе межлекарственные взаимодействия ЛС по клинической значимости разделены на 3 уровня:

1. Major (опасные) – потенциально опасные межлекарственные взаимодействия: риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента, поэтому следует в большинстве случаев избегать подобных комбинаций ЛС или применять ЛС в минимальных дозах.

2. Moderate (значимые) – потенциальные межлекарственные взаимодействия средней степени значимости: такие комбинации часто требуют более тщательного клинического, лабораторного и инструментального контроля за эффективностью и безопасностью.

3. Minor (малозначимые) – взаимодействия с минимальным клиническим значением. К этому уровню относятся взаимодействия, характеризующиеся минимальным риском развития НЛР или неэффективности лечения.

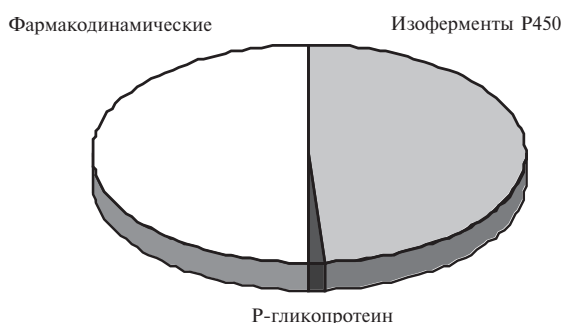
Мы анализировали взаимодействия только двух первых уровней ввиду низкого клинического значения взаимодействий 3-го уровня.

Результаты

За 3 месяца были проанализированы электронные истории болезней 155 пациентов (64 мужчины и 91 женщина в возрасте $68,9 \pm 11,2$ лет) многопрофильного стационара, которым за любой период госпитализации было назначено более 6 ЛС. В среднем пациентам

ТАБЛИЦА 1. Распределение пациентов с выявленными высоко значимыми потенциальными межлекарственными взаимодействиями по отделениям

Отделение	Число историй болезни (%)	Число пациентов с опасными взаимодействиями (%)
Гинекологическое	9 (5,8%)	2 (2,4%)
Диспансерное	8 (5,2%)	3 (3,6%)
Кардиологии	62 (40,0%)	50 (59,6%)
Неврологии	20 (12,9%)	3 (3,6%)
Онкологии	5 (3,2%)	3 (3,6%)
Отоларингологии	1 (0,6%)	1 (1,2%)
Терапевтическое	24 (15,5%)	9 (10,7%)
Травматологическое	6 (3,9%)	3 (3,5%)
Урологическое	10 (6,5%)	4 (4,8%)
Хирургическое	9 (5,8%)	6 (7,1%)
Челюстно-лицевой хирургии и стоматологии	1 (0,6%)	0

**Рис. 1. Доля фармакокинетических взаимодействий на уровне изоферментов цитохрома P450, гликопротеина P и фармакодинамических взаимодействий среди всех потенциально опасных взаимодействий**

назначали $10,1 \pm 2,4$ ЛС одновременно.

Было выявлено 152 потенциально опасных взаимодействия (Major) у 84 пациентов и 965 потенциальных взаимодействий со средней степенью значимости (Moderate). В табл. 1 представлено распределение пациентов, получавших более 6 ЛС одновременно, и пациентов с выявленными потенциально опасными взаимодействиями ЛС. Наиболее часто встречающиеся потенциально опасные межлекарственные взаимодействия представлены в табл. 2 (из таблицы исключены взаимодействия, встретившиеся менее 4 раз).

Проведен анализ выявленных потенциально опасных межлекарственных взаимодействий по механизмам их возможного развития. Потенциально опасные межлекарственные взаимодействия, в основе которых лежит изменение активности изоферментов цитохрома P450, отмечались в 76 (50,0%) из 152 случаев. В одном случае выявлено взаимодействие на уровне гликопротеина P: колхицин ↔ спиринолактон. В остальных 75 (49,3%) случаях были выявлены фармакодинамические взаимодействия (рис. 1).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о частом назначении потенциально опасных комбинаций ЛС (54,2%

проанализированных пациентов с полипрагмазией), в результате применения которых возможно развитие опасных межлекарственных взаимодействий. Более половины (59,5 %) потенциально опасных межлекарственных взаимодействий выявлено в отделении кардиологии, что может быть связано с большим количеством факторов риска у кардиологических пациентов (пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний) и полипрагмазией, связанной с наличием рекомендаций по одновременному применению нескольких ЛС при лечении одной нозологии, например, острого коронарного синдрома.

Хотя потенциально опасные межлекарственные взаимодействия не всегда приводят к клиническим последствиям в виде серьезных НЛР или ослабления терапевтического эффекта, своевременное обнаружение потенциально опасных комбинаций ЛС может повысить эффективность и безопасность применения ЛС. Одним из подходов к решению этой проблемы является использование автоматизированных (компьютерных) систем проверки лекарственных назначений на предмет потенциально значимых межлекарственных взаимодействий – так называемых систем поддержки принятия клинических решений. Такие системы функционируют в условиях электронных историй болезней и позволяют автоматически проверять назначения врача. При обнаружении опасной комбинации система информирует врача о потенциально значимом взаимодействии в виде предупреждения на экране компьютера и предлагает дальнейшую тактику ведения пациента: отказаться от комбинации ЛС, откорректировать режим дозирования совместно применяемых ЛС, усилить лабораторный или клинический контроль за эффективностью и безопасностью. В табл. 3 представлена информация, которая может стать основой для предупреждений о выявленных в нашем исследовании потенциально опасных межлекарственных взаимодействиях.

Системы автоматической проверки лекарственных назначений могут повысить безопасность и эффективность применения ЛС [1313], а в условиях стационара уменьшить сроки госпитализации пациентов [1414]. Однако существуют некоторые ограничения использования систем проверки лекарственных

ТАБЛИЦА 2. Выявленные потенциально опасные межлекарственные взаимодействия

Взаимодействие	Процент значимых потенциальных взаимодействий ЛС от всех взаимодействий
клопидогрел ↔ омепразол	29 (19,1)
клопидогрел ↔ пантопразол	15 (9,9)
амлодипин ↔ симвастатин	10 (6,6)
спиринолактон ↔ периндоприл	10 (6,6)
варфарин ↔ клопидогрел	8 (5,3)
амиодарон ↔ варфарин	7 (4,6)
варфарин ↔ ацетилсалициловая кислота	6 (3,9)
амиодарон ↔ симвастатин	4 (2,6)
эналаприл ↔ спиринолактон	4 (2,6)

ТАБЛИЦА 3. Рекомендации по тактике ведения пациентов с выявленными потенциально опасными комбинациями ЛС

Комбинация ЛС	Возможные эффекты	Тактика ведения
Клопидогрел ↔ омепразол	ОСТОРОЖНО: Высокий риск неэффективности лечения! Ингибиторы протонной помпы могут значительно ослабить антиагрегантное действие клопидогрела. В наименьшей степени это характерно для пантопразола.	Рекомендуется заменить омепразол на пантопразол (меньшее влияние на антиагрегантное действие клопидогрела) или на антагонисты гистаминовых рецепторов, такие как ранитидин, фамотидин, низатидин (отсутствие влияния на антиагрегантное действие клопидогрела). Альтернатива - замена клопидогрела на тикагрелор (ингибиторы протонной помпы не влияют на антиагрегантное действие тикагрелора).
Блокаторы медленных кальциевых каналов ↔ симvastатин	ОСТОРОЖНО: Высокий риск развития миопатий! Антагонисты кальция увеличивают риск развития статин-индуцированной миопатии (при применении симvastатина, ловастатина, аторvastатина).	На фоне применения амлодипина, доза симvastатина не должна превышать 20 мг/сутки, при этом рекомендуется контроль КФК 1 раз в месяц. В качестве альтернативы на фоне применения амлодипина рекомендуется заменить симvastатин на розувастатин (не взаимодействует с амлодипином).
Спиринолактон ↔ ингибиторы АПФ	ОСТОРОЖНО: Высокий риск гиперкалиемии! Совместное применение спинолактона с ингибиторами АПФ увеличивает риск развития гиперкалиемии.	При декомпенсации хронической сердечной недостаточности, если имеется необходимость применения спинолактона в дозе более 25 мг/сут на фоне приема ингибиторов АПФ, контролировать уровень калия через день. При применении спинолактона 25 мг/сут на фоне приема ингибиторов АПФ уровень калия необходимо контролировать 1 раз в месяц.
Варфарин ↔ клопидогрел	ОСТОРОЖНО: Высокий риск опасных кровотечений! Совместное применение приводит к увеличению риска развития опасных для жизни кровотечений, особенно желудочно-кишечных.	В период подбора дозы варфарина на фоне приема клопидогрела рекомендуется ежедневный контроль МНО. При применении подобранной дозы варфарина на фоне приема клопидогрела рекомендуется контроль МНО 1 раз в неделю.
Амиодарон ↔ варфарин	ОСТОРОЖНО: Повышается риск развития значительной гипопротромбинемии и кровотечения.	Если доза варфарина не рассчитана с учетом результатов фармакогенетического тестирования и других индивидуальных характеристик больного (включая прием амиодарона), то рекомендовано уменьшить дозу варфарина на 50% под контролем МНО.

назначений. Такие системы должны информировать врача только о потенциально опасных взаимодействиях, а предлагаемые врачом рекомендации должны быть актуальными, лаконичными и достаточными. Слишком много предупреждений отнимает много времени у врача, утомляет его и приводит к невосприимчивости предупреждений как о важных, так и о клинически незначимых взаимодействиях [1515]. Несмотря на недостатки компьютерных систем, внедрение в клиническую практику системы проверки лекарственных назначений позволяет эффективно распознавать потенциально опасные комбинации ЛС, назначенные пациенту [1616]. Клиническая (снижение частоты НЛР, повышение эффективности фармакотерапии) и экономическая эффективность функционирования подобных систем должна быть доказана в проспективных исследованиях.

1. Edwards I., Aronson J. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, 356 (9237), 1255-1259.
2. Aronson J. Classifying drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 58 (4), 343-344.
3. URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172268.htm> Access date: 02.04.2012
4. URL: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3634b1a_tab4a.htm Access date: 02.04.2012
5. Thong B., Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2011, 71 (5), 684-700.
6. Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2012, 11 (1), 83-94.
7. Davies E., Green C., Taylor S. et al. Adverse drug reactions in hospital inpatients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*, 2009, 4 (2), e4439.
8. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2010, 11 (1), 3-62
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 февраля 2007 г. N110 "О порядке назначения и выписывания лекарственных

средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания".

10. URL: <http://www.regmed.ru/search.asp> Access date: 02.04.2012
11. URL: http://www.drugs.com/drug_interactions.php Access date: 03.02.2012
12. Bushardt R., Massey E., Simpson T. et al. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin. Interv. Aging*, 2008, 3 (2), 383-389.
13. Bergk V., Gasse C., Schnell R., Haefeli W. Requirements for a successful implementation of drug interaction information systems in general practice: results of a questionnaire survey in Germany. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 60 (8), 595-602.
14. Цветов В.М. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск, 2007.
15. Saverno K., Hines L., Warholak T. et al. Ability of pharmacy clinical decision-support software to alert users about clinically important drug-drug interactions. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, 2011, 18 (1), 32-37.
16. Glassman P., Simon B., Belperio P., Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med. Care*, 2002, 40 (12), 1161-1171.

Estimation of the incidence of potentially significant drug-drug interactions in patients with polypharmacy in the general hospital

V.A.Otdelenov, A.I.Novakova, A.V.Karasev, L.P.Yashina, S.A.Payuschik, D.A.Sychev, E.B.Kleimenova, G.I.Nazarenko

Objective. To analyze the structure and the prevalence of potentially significant drug-drug interactions (DDI) in patients with polypharmacy treated in the general hospital.

Material and methods. Retrospective review of electronic medical records of all patients admitted to the Medical Center of the Central Bank of Russia (280 beds) over the 3-

month period, who have been prescribed 6 drugs or more simultaneously, and assessment of potentially significant DDI. Trade names in medication lists were converted into international nonproprietary names, and each list was then tested with Drug Interaction Checker available at www.drugs.com. We analyzed 2 upper levels of potential DDI (Major and Moderate) according to the checker's grades.

Results. 155 patients (64 males and 91 females aged 68.9 ± 11.2 years) with polypharmacy were identified. On average patients received 10.1 ± 2.4 drugs simultaneously. 152 potentially dangerous interactions (Major) in 84 patients and 965 potential interactions of intermediate importance (Moderate) were found. 76 (50.0%) of 152 potentially dangerous DDI were mediated by alterations of cytochrome P450 enzymes activity. Interaction at the level of glycoprotein P (colchicine

with spironolactone) was found in 1 case. The remaining 75 (49.3%) DDI were pharmacodynamic.

Conclusion. Administration of potentially dangerous drug combinations is rather common in hospital settings (54.2% of the analyzed patients with polypharmacy) and poses the risk of dangerous DDI. More than a half (59.5%) of potentially dangerous DDI cases were detected in cardiology department, that can be explained both by numerous risk factors in cardiac patients (elderly age, comorbidity) and by recommendations from clinical guidelines for simultaneous use of multiple drugs in the treatment of a single disease (such as acute coronary syndrome) inevitably leading to polypharmacy.

Keywords. *Polypharmacy, drug interactions, clinical decision support systems.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2012, 21 (5).