ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

О. Астапова,
Р. Сюбаев, доктор медицинских наук,
М. Журавлева, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Сычев, доктор медицинских наук, профессор,
Г. Енгалычева, кандидат биологических наук,
А. Васильев, доктор биологических наук
Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва
E-mail: subaev@expmed.ru

Получены демографические, нозологические и фармакотерапевтические характеристики, необходимые для прогнозирования риска межлекарственных взаимодействий и оценки рациональности комбинированной фармакотерапии у пациентов ревматологического профиля.

Ключевые слова: комбинированная фармакотерапия, лекарственные взаимодействия, прогнозирование риска, ревматологическая популяция.

Лекарственные взаимодействия и нерациональное применение лекарственных средств (ЛС) при комбинированной фармакотерапии имеют существенные медицинские и экономические последствия, становятся причиной развития лекарственных осложнений, требующих госпитализации пациента [9]. Затраты на лечение лекарственных осложнений при этом могут существенно превышать стоимость основного курса терапии [8].

Рациональная фармакотерапия при полиморбидных состояниях достижима с трудом вследствие полифармации, когда не исключается вынужденное применение нежелательных сочетаний ЛС. Весьма актуальными с эпидемиологической точки зрения являются исследования, направленные на обеспечение рациональной фармакотерапии пациентов с ревматологическими заболеваниями, которые в России в общей структуре патологии занимают соответственно 2-е и 3-е место по продолжительности и частоте случаев временной нетрудоспособности и существенным образом влияют на общий уровень здоровья населения [1].

Экспериментальные доклинические и клинические исследования фармакокинетических, фармакодинамических и токсикологических механизмов лекарственного взаимодействия позволяют адекватно оценить безопасность отдельных случаев комбинированной фармакотерапии, однако на практике эти методы не охватывают все разнообразие вариантов терапии коморбидных состояний [3]. Необходим комплексный методологический подход, в котором наряду с экспериментальными и клиническими методами исследования используются аналитические методы прогнозирования [5].

Настоящая работа является фрагментом исследования по клинической верификации критериев прогнозирования, включающим анализ структуры лекарственных назначений, характеристику демографических и нозологических параметров, а также оценку корреляционных связей между отдельными параметрами комбинированной фармакотерапии в реальной ревматологической практике.

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении городской клинической больницы, включал стратификационную и статистическую оценку демографических показателей, основных и сопутствующих заболеваний, продолжительности госпитализации обследованных и анализ применявшихся вариантов комбинированной фармакотерапии.

Начальный этап прогнозирования включал предварительную характеристику *ожидаемого риска* неблагоприятных эффектов проводимой лекарственной терапии на основании анализа суммарного спектра фармакологических, потенциальных токсических и иных свойств отдельных ЛС в комбинации с выявлением общих мишеней их действия и учетом межлекарственных взаимодействий на основании информации, содержащейся в инструкциях по применению этих ЛС и других источниках. При статистической обработке применяли методы описательной статистики: нормальность распределения (тест Колмогорова–Смирнова); средние значения параметров и доверительных интервалов (ДИ) с 95% уровнем вероятности; коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент корреляции Спирмена (для малых выборок).

ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ

Соотношение пациентов мужского и женского пола в исследуемой популяции составило соответственно 44 и 56%, средний возраст пациентов – 55,6 года (больные были в возрасте от 16 до 90 лет); 77% относились к возрастной группе 45 лет и старше. Число пациентов в более старших возрастных группах (45 лет – 64 года) и 65 лет и старше (пожилые) было приблизительно одинаковым (38 и 39%).

Средний возраст пациентов мужского пола составил 46,1 года (больные были в возрасте от 16 до 78 лет). Мужчины старше 45 лет составили 59%; соотношение обследованных в группах 45–64 лет и 65 лет и старше было 2:1. Средний возраст пациенток женского пола составил 63,1 года (от 20 до 90 лет); 91,1% пациенток относились к группе 45 лет и старше. Соотношение больных в возрастных группах 45–64 лет и 65 лет и старше составило 7:10. Выявленное гендерное различие в соотношении числа пациентов старшей возрастной группы и группы, пожилых в исследуемой популяции имеет принципиальное значение для интерпретации демографической модели прогнозирования и характеристики факторов риска, связанных с возрастными изменениями гомеостаза, которые у пожилых пациентов проявляются дезинтеграцией регуляторных систем и нарастающим морфофункциональным дефицитом [6]. Снижение реактивности и резистентности организма может привести к изменению фармакокинетики, фармакодинамики и токсичности ЛС.

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

В качестве основного диагноза в исследуемой группе преобладали ревматоидный артрит (31%) и полиостеоартроз (18%), частота другой патологии не превышала 10% (рис. 1).

Наиболее часто наблюдалось сочетание основной патологии с сопутствующими сердечно-сосудистыми и (или) эндо-

кринными заболеваниями, поражением костно-мышечного аппарата, желудочно-кишечного тракта, глаз и цереброваскулярными расстройствами (рис. 2). Особенностью исследуемой популяции была полиморбидность: ≥3 диагноза имелось у 74% пациентов, ≥4 – у 60%, ≥5 – у 45%, ≥6 – у 30%, ≥7 – у 8% пациентов. Прямым следствием выявленной полиморбидности было применение комбинированной фармакотерапии практически у всех пациентов, причем у большинства она приобретала характер полифармации. С другой стороны, полиморбидность обусловливает наличие патологических мишеней в организме, на которые может быть направлено не только лечебное фармакологическое действие основной лекарственной терапии, но также нежелательное фармакологическое или токсическое действие ЛС, применяемых в качестве сопутствующей терапии.

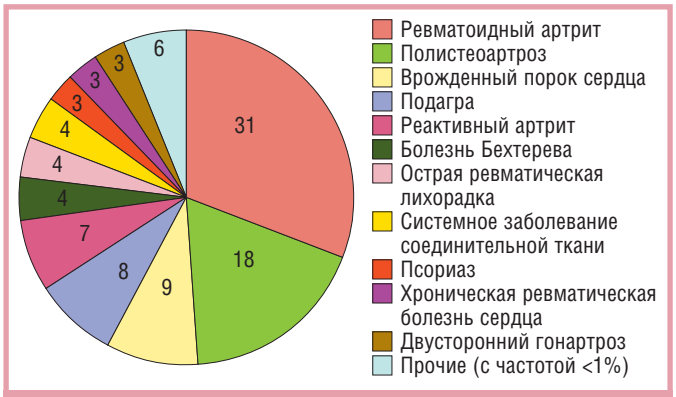

Рис. 1. Структура нозологий в исследуемой популяции в рамках основного диагноза

Рис. 2. Структура сопутствующих заболеваний у обследованных

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

Общее количество ЛС в структуре лекарственных назначений в исследуемой популяции насчитывало 94 международных непатентованных наименований из разных фармакотерапевтических групп. Для лечения основного заболевания пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), противоопухолевые, противоподагрические, антибактериальные, местноанестезирующие средства и др. ЛС для лечения сопутствующих заболеваний включали селективные β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), вазодилатирующие средства, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, диуретические препараты, средства, снижающие желудочную секрецию, сердечные гликозиды, антидепрессанты, транквилизаторы, тиреоидные препараты, гипогликемические средства различных групп, витамины и др.

Анализ фармакотерапии позволяет оценить степень полифармации. Большинство обследованных получали от 6 до 12 (в среднем – 8 препаратов, некоторые – до 17). Доля пациентов, получавших ≥6 препаратов, составила 80%. Наиболее часто (в 20% случаев) назначали НПВП, ингибиторы протонного насоса, местноанестезирующие средства, ИАПФ, ГКС, β_1-адреноблокаторы, противоопухолевые средства, диуретики, антидепрессанты и витамины (табл. 1).

Оценка корреляционных связей. Установлены статистически значимые положительные корреляционные связи (табл. 2): *средняя* – между возрастом пациентов и количеством назначенных им препаратов; *умеренная* – между количеством препаратов и длительностью госпитализации, а также между возрастом и количеством диагнозов; *слабая* – между возрастом и длительностью госпитализации.

Корреляционная связь между возрастом пациентов и количеством назначенных им препаратов у пациентов мужского пола расценивалась как сильная (r=0,67; p<0,0001), женского – как недостоверная (r=0,23; p=0,08). Корреляционная связь средней силы между количеством препаратов и длительностью госпитализации также выявлена только у пациентов мужского пола (r=0,66; p<0,0001). Корреляция между возрастом пациентов и количеством диагнозов у пациентов мужского пола расценена как умеренная (r=0,37; p=0,01), женского – как недостоверная. Ожидаемая корреляционная связь между количеством препаратов и количеством диагно-

Таблица 1

Частота применения различных ЛС у обследованных, %

Препарат	Частота	Препарат	Частота	Препарат	Частота
Омепразол	73	Амитриптилин	21	Пирацетам	10
Диклофенак	66	Цианкобаламин	20	Дексаметазон	9
Прокаин	50	Нифедипин	16	Реополиглюкин	9
Эналаприл	41	Мелоксикам	14	Аллопуринол	8
Гидрокортизон	38	Линкомицин	13	Винпоцетин	8
Триамцинолон	27	Фуросемид	12	Сульфасалазин	7
Метопролол	26	Пентоксифиллин	12	Преднизолон	6
Метотрексат	22	Ацетилсалициловая кислота	10	Феназепам	6
Индапамид	22	Атенолол	10	Никотиновая кислота	6

зов была умеренно выраженной, достоверной и существенно не зависела от пола пациентов (r=0,42–0,47; p=0,001). Между возрастом пациентов и длительностью госпитализации установлена корреляционная связь умеренной силы только у пациентов мужского пола (r=0,47; p=0,001).

Корреляционный анализ выявил существенную связь между возрастом пациентов, количеством заболеваний, а также назначаемых препаратов и длительностью госпитализации, т.е. между 4 факторами риска комбинированной терапии. Поскольку эта корреляция имела отчетливый гендерный характер, можно считать, что группой высокого риска лекарственных осложнений в первую очередь являются пожилые пациенты мужского пола. Этот факт определяет приоритет прогнозирования в отношении отдельных групп пациентов и выбор наиболее значимых прогностических критериев.

Оценка ожидаемых взаимодействий. Исследование показало, что часто у пациентов применяли комбинации ЛС, включающие диклофенак, омепразол, прокаин, эналаприл, гидрокортизон, метотрексат и т.п. (табл. 3).

Для оценки рациональности комбинированной терапии проанализированы лекарственные взаимодействия между парными сочетаниями препаратов, наиболее часто (>10%) применявшимися у обследованных. Использованы 3 источника информации о лекарственных взаимодействиях: инструкции по медицинскому применению препарата (Государственный реестр ЛС) [2], Федеральное руководство по использованию ЛС (формулярная система), 2012 [7], базы данных DrugBank [4]. Результат взаимодействия был оценен по влиянию на эффективность и безопасность комбинированной терапии с разделением на 2 категории: рациональные и нерациональные (в том числе потенциально опасные) сочетания. Общее количество случаев ожидаемых взаимодействий в исследуемой популяции составило 42,5%. Из них 23,5% расценены как рациональные, а 76,5% – как нерациональные взаимодействия. Примером рационального сочетания и полезного взаимодействия ЛС являются назначение НПВП с ингибитором протонного насоса, позволяющее снизить риск гастротоксических осложнений, а также стандартная антигипертензивная терапия с помощью сердечно-сосудистых и диуретических средств. Анализ фармакотерапии исследуемой популяции не выявил недопустимых сочетаний препаратов, т.е. абсолютного противопоказания к совместному применению.

Вместе с тем были определены фармакологически нерациональные комбинации (НПВП + ИАПФ, НПВП + β-адреноблокаторы, НПВП + диуретические средства, ИАПФ + ГКС) и потенциально опасные взаимодействия вынужденных сочетаний ЛС, применяемых осознанно для усиления терапевтического эффекта (НПВП + ГКС). Потенциально опасные лекарственные взаимодействия, способные привести к ухудшению профиля безопасности терапии: НПВП + ИАПФ/диуретик (нарушение функции почек), НПВП + ГКС (язвообразование, кровотечения и другие нежелательные явления), НПВП + метотрексат (усиление

Таблица 2

Статистические показатели корреляционной связи основных факторов риска комбинированной терапии без учета гендерных различий

Параметры	Коэффициент корреляции, r	95% ДИ	Коэффициент детерминации, r^2	Уровень значимости, p
Средняя корреляционная связь				
Возраст – количество препаратов	0,64	0,51–0,74	0,41	<0,0001
Умеренная корреляционная связь				
Количество диагнозов – количество препаратов	0,44	0,27–0,59	0,19	<0,0001
Количество препаратов – длительность госпитализации	0,44	0,27–0,58	0,19	<0,0001
Возраст – количество диагнозов	0,3	0,10–0,47	0,9	<0,01
Слабая корреляционная связь				
Возраст – длительность госпитализации	0,24	0,05–0,42	0,58	<0,05

Таблица 3

Частота парных сочетаний ЛС, %

Препарат	Оме	Дик	Про	Эна	Гид	Три	Мтп	Мтт	Инд	Ами	Циа	Ниф	Мел
Оме		60	39	30	35	25	19	20	18	18	15		12
Дик	60		33	27	31	22	19	19	18	16	14		
Про	39	33		24	17	12	14		15	16	15	12	
Эна	30	27	24		15	11	15		12	12	12	12	
Гид	35	31	17	15		15		13					
Три	25	22	12	11	15			15					
Мтп	19	19	14	15									
Мтт	20	19			13	15							
Инд	18	18	15	12									
Ами	18	16	16	12									
Циа	15	14	15	12									
Ниф			12	12									
Мел	12												

Примечание. Ячейки зеленого цвета – нерациональные сочетания препаратов; Оме – омепразол, Дик – диклофенак, Про – прокаин, Эна – эналаприл, Гид – гидрокортизон, Три – триамцинолон, Мтп – метопролол, Мтт – метотрексат, Инд – индапамид, Ами – амитриптилин, Циа – цианокобаламин, Ниф – нифедипин, Мел – мелоксикам.

Рис. 3. Интегральная модель мишеней риска фармакотерапии

токсичности метотрексата), ГКС + метотрексат (усиление гематотоксичности). К потенциально опасным взаимодействиям, требующим контроля, можно отнести также сочетание метотрексат + омепразол (увеличение концентрации метотрексата в крови), диклофенак + ампициллин (увеличение концентрации ампициллина в крови) и амитриптилин + эналаприл (усиление гипотензивного эффекта). Примеры прочих неявных, но потенциально опасных эффектов взаимодействия, – возможное усиление иммунодепрессивного эффекта ГКС при сочетании с эналаприлом, а также кардиодепрессивного действия метопролола в сочетании с местными анестетиками.

Таким образом, у 32,5% обследованных пациентов ревматологического профиля наиболее распространенные варианты комбинированной терапии включают использование нерациональных сочетаний ЛС, что является следствием вынужденной полифармации (80% пациентов получают от 6 до 12 препаратов) на фоне полиморбидности (74% пациентов страдают 3–7 заболеваниями). Вынужденное применение нерациональных комбинаций, оправданное терапевтической целесообразностью или сочетанием нозологий, требует адекватной оценки соотношения пользы и риска, а также врачебного контроля для тщательного мониторинга безопасности проводимой терапии. Меры по минимизации риска лекарственных осложнений включают выбор препаратов с наиболее благоприятным для данной комбинации профилем безопасности, коррекцию режима дозирования или отказ от применения того или иного препарата в комбинации при высоком риске опасного взаимодействия.

Проведенное исследование представляет собой этап в разработке практического применения концепции прогнозирования, общая схема которой включает формирование аналитических моделей, определяющих интегральную характеристику риска для конкретного случая терапии по 3 категориям потенциальных мишеней нежелательного действия: *нозологической, демографической, фармакотерапевтической* (рис. 3). Нозологическая модель популяции образована патогенетическими мишенями основной и сопутствующей патологии. Демографическая модель включает параметры пола и возраста, характеризующие гендерные и возрастные характеристики состояния гомеостаза и специфические физиологические мишени для отдельных субпопуляций пациентов. Ключевое значение имеет фармакотерапевтическая модель, которая формируется параметрами фармакотерапии основной и сопутствующей патологии и характеризует общий профиль фармакологических, фармакокинетических и токсических свойств комбинации ЛС с учетом риска ожидаемого и потенциального лекарственного взаимодействия. Совмещение 3 аналитических моделей прогнозирования позволяет получить интегральную модель мишеней риска для общих и частных вариантов комбинированной фармакотерапии.

Полученные статистические характеристики демографической, нозологической и фармакотерапевтической моделей прогнозирования для данной популяции пациентов позволят при последующем анализе оценивать рациональность наиболее актуальных в ревматологии «типичных» вариантов комбинированной фармакотерапии и минимизировать риск нежелательных реакций путем подбора оптимальных индивидуальных сочетаний препаратов.

Литература

1. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дис. … д-ра мед. наук, М., 2011.

2. Государственный реестр лекарственных средств http://grls.rosminzdrav.ru/, дата обращения – март 2013 г.

3. Гуськова Т.А., Сюбаев Р.Д. Влияние комбинаторного фактора на достоверность теоретического прогноза эффектов многокомпонентного токсикологического взаимодействия // Токсикол. вестн. – 2003; 4: 2–11.

4. Открытая база данных по препаратам http://www.drugbank.ca/, дата обращения – март 2013 г.

5. Сюбаев Р.Д., Енгалычева Г.Н. Доклиническая оценка безопасности лекарственного взаимодействия // Лек. средства. – 2011; 3 (4): 39–44.

6. Сюбаев Р.Д., Енгалычева Г.Н., Верстакова О.Л. и др. Экспертные критерии доклинической оценки безопасности лекарственной терапии у пожилых пациентов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012; 3: 40–3.

7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система), вып. XII. Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова / М.: Эхо, 2011; 956 с.

8. Филиппова И. Фармакоэкономика: от цены препарата к цене результата // Ремедиум. – 2010; 9: 7–15.

9. Joice M., Cruciol S., Thomson J. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian Teaching Hospital // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. – 2006; 9 (3): 427–33.

PREDICTING THE RISK OF DRUG INTERACTIONS DURING COMBINED PHARMACOTHERAPY

O. Astapova; ***R. Syubaev***, *MD; Professor* ***M. Zhuravleva***, *MD; Professor* ***D. Sychev***, *MD;* ***G. Engalycheva***, *Candidate of Biological Sciences;* ***A. Vasilyev***, *BD Research Center for Examination of Medical Products, Moscow*

Demographic, nosological, and pharmacotherapeutic characteristics required to predict a risk of drug interactions and to assess the rationality of combined pharmacotherapy in rheumatic patients have been obtained.

Key words: combined pharmacotherapy, drug interactions, risk prediction, rheumatic population.