

© Коллектив авторов, 2013
УДК 615.065

ОСЛОЖНЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ, СВЯЗАННЫЕ С ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.С. Казаков¹, В.К. Лепехин¹, А.В. Астахова²

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ,
г. Москва (1)
Российский университет дружбы народов, г. Москва (2)

Взаимодействия ЛС являются серьезной проблемой здравоохранения, поскольку они обуславливают возникновение нежелательных реакций и являются одной из причин госпитализации пациентов. Многих случаев госпитализации, вызванных нежелательными реакциями, развившимися при взаимодействии ЛС, можно было бы избежать при надлежащем наблюдении за состоянием пациента на фоне применяемых препаратов или использовании альтернативных препаратов. На основании анализа спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, поступивших в отечественную базу данных, проведена оценка лекарственных осложнений при полипрагмазии и определен масштаб проблемы в России.

Ключевые слова: лекарственные взаимодействия, нежелательная реакция, фармаконадзор.

Проблема возникновения нежелательных реакций (далее – НР), обусловленных взаимодействием лекарственных средств (ЛС), стала широко освещаться в медицинской литературе к середине прошлого века, когда информация о клинически значимых лекарственных взаимодействиях начала появляться в медицинских журналах [20]. В первых сообщениях о лекарственных взаимодействиях обсуждался вопрос о возможном повышении или понижении клинического эффекта на фоне совместного приема ЛС. Хотя к тому времени специалистам здравоохранения было известно о синергизме и антагонизме фармакологических эффектов ЛС, однако только в эти годы стала появляться информация о влиянии одного препарата на абсорбцию, метаболизм и элиминацию другого препарата.

Многочисленные исследования и эксперименты на животных, проведенные в 1960-е годы, позволили выявить, что большое количество препаратов может

взаимодействовать друг с другом и вызывать развитие НР за счет усиления или угнетения метаболизма препаратов [8].

В 1963 Christensen et al. [9] опубликовали информацию о том, что совместный прием противомикробного препарата сульфазеназола и антидиабетического средства толбутамида приводит к развитию гипогликемии в результате замедления метаболизма последнего ЛС. И только 30 лет спустя было выяснено, что сульфазеназол является ингибитором цитохрома Р450 2С9, который катализирует гидроксилирование толбутамида [5].

В 1965 году в Лондоне состоялся первый международный симпозиум, посвященный проблеме развития лекарственных взаимодействий и связанных с ними НР [23].

К концу 1960-х в печатных изданиях стали появляться первые таблицы, содержащие взаимодействующие препараты и рекомендации по безопасному применению комбинаций ЛС [12].

В 1970-х годах регуляторные органы различных стран стали требовать от фармацевтических компаний ежегодно выпускать в обзорах обновленную информацию, касающуюся лекарственных взаимодействий и вызываемых ими НР [22]. За 1970-е годы значительно увеличилось количество публикаций, посвященных проблеме развития НР, в результате лекарственных взаимодействий, с 43 в 1970 году до более 1400 публикаций в 1980 году [22].

В последующие годы все большее количество исследований и литературных публикаций были посвящены развитию НР вследствие индукции или ингибирования метаболизма и белков-транспортёров взаимодействующих ЛС. Так, в 1978 году, была опубликована информация о наблюдении того, что хинидин, который не элиминируется почками, тем не менее ингибирует почечную элиминацию дигоксина [13]. Впоследствии стало ясно, что это связано с влиянием хинидина на Р-гликопротеин, отвечающий за транспорт дигоксина в печеночной и почечной системах [4, 16].

На сегодняшний момент становится очевидным, что взаимодействия ЛС, являются серьезной проблемой, поскольку они обуславливают возникновение НР и являются одной из причин госпитализации пациентов [11, 15,25], т.е. являются не только серьезной клинической, но и социально-экономической проблемой.

Комбинированная фармакотерапия предусмотрена стандартами лечения и часто не имеет альтернативы в онкологии, фтизиатрии, ревматологии, психиатрии, кардиологии при лечении ВИЧ-инфекций и многих других заболеваний. Применяемая в настоящее время оценка безопасности комбинаций ЛС характеризуется значительной зависимостью от рациональности фармакотерапии, что приводит к недооценке риска развития непрогнозируемых НР, вызванных взаимодействием ЛС [1-3].

В связи с этим, все более актуальной становится проблема безопасности лекарственной терапии, связанная с применением нерациональных комбинаций ЛС, которые могут сопровождаться взаимодействием ЛС, приводящим не только к

снижению эффективности фармакотерапии, но и к снижению ее безопасности.

Большинство исследований, представленных в литературных источниках, посвящено изучению механизмов развития НР, вызванных взаимодействием конкретных ЛС, рассмотрению клинических случаев и т.д., а крупномасштабные фармакоэпидемиологические исследования представлены значительно реже [11]. К сожалению, данные о распространенности лекарственных взаимодействий и вызываемых ими НР в России весьма ограничены. Несмотря на явную пользу и значимость фармакоэпидемиологических исследований безопасности ЛС (в том числе и безопасности применения комбинаций ЛС) для всего общества в целом, относительно низкую стоимость и простоту их проведения, в России выполнено очень малое число подобных исследований, а полученные результаты не достаточно широко освещаются, поэтому приходится использовать данные экономически развитых зарубежных стран, где такие исследования проводятся.

Литературные данные, отражающие масштабы развития НР, возникающих в результате взаимодействия ЛС, разнообразны и неоднородны, поскольку в проводимых исследованиях применяются различные методы, исследуются различные группы населения и т.д. По данным ряда источников частота встречаемости потенциально опасных комбинаций составляет у пациентов от 4% до 70% [7, 14, 17, 19, 24], из них риск развития серьезных НР, вызванных взаимодействием ЛС, составляет от 1% до 26% [6-7, 17, 19, 24].

В большинстве случаев НР, развившиеся на фоне взаимодействия ЛС и приводящие к госпитализации, ошибочно принимают за обострение хронической болезни, несоблюдение режима приема препаратов или развитие вторичной инфекции [21]. Многие НР, связанные с взаимодействием ЛС, являются прогнозируемыми, поскольку известны механизмы их фармакодинамического или фармакокинетического взаимодействия. По оценке некоторых авторов многих случаев госпи-

тализации, вызванных НР, развившимися при взаимодействии ЛС, можно было бы избежать при надлежащем наблюдении за состоянием пациента на фоне применяемых препаратов или использовании альтернативных препаратов [1, 10, 18].

Поэтому информация о повышенных рисках развития НР в результате взаимодействия ЛС должна быть доступна врачу, чтобы он мог принять меры для минимизации риска развития НР, используя альтернативный препарат, делая коррекцию дозы или осуществляя надлежащий контроль за состоянием пациента.

Материалы и методы

В настоящем исследовании был проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений о НР, поступивших в отечественную базу данных, для выявления в них информации о развитии НР в результате взаимодействия между ЛС. Оценивались спонтанные сообщения, поступившие в отечественную базу данных с 1 января 2010 года по 31 марта 2011 года включительно. Всего было проанализировано 11761 спонтанное сообщение, из которых в 5665 (48,1%) извещениях было сообщено о НР, возникшей при терапии более чем 1 ЛС. Потенциально опасные комбинации ЛС, имеющие повышенный риск развития лекарственных осложнений, связанных с

взаимодействием ЛС, были выявлены в 1159 (20,5%) спонтанных сообщениях. К потенциально опасным комбинациям относятся те комбинации ЛС, при назначении которых существует высокий риск развития НР, в том числе и серьезных (создающих угрозу жизни, приводящих к госпитализации, стойкой нетрудоспособности и т.д.); научная доказанность взаимодействия между препаратами документально подтверждена в нескольких крупных контролируемых клинических исследованиях; информация о взаимодействии данной комбинации ЛС представлена в инструкциях по медицинскому применению препаратов.

Результаты и их обсуждение

В 230 сообщениях (из 1159) выявлены НР, связанные с взаимодействием ЛС. Спонтанные сообщения, содержащие информацию о НР, обусловленных взаимодействием ЛС, составляют 19,8% от числа спонтанных сообщений, содержащих потенциально опасные комбинации ЛС; 4,1% от числа спонтанных сообщений о применении более 1 ЛС; 1,95% от общего числа анализируемых спонтанных сообщений, полученных за 15 месяцев.

В таблице 1 представлены распределение спонтанных сообщений по группам, в зависимости от числа одновременно используемых ЛС.

Таблица 1

Группы спонтанных сообщений о НР в зависимости от числа используемых ЛС

Число препаратов, указанных в спонтанном сообщении	Число спонтанных сообщений, содержащих информацию о применении более 1 ЛС (n=5665)	Число спонтанных сообщений, содержащих информацию о потенциально опасных комбинациях ЛС (n=1159)	Число спонтанных сообщений, содержащих информацию о НР, связанных с взаимодействием ЛС (n=230)
2 препарата	1743	67 (3,8%)*	23(1,3%)**
3 препарата	1410	94 (6,7%)	37 (2,6%)
4 препарата	577	119 (20,6%)	32 (5,5%)
5 препаратов	735	263 (35,8%)	38 (5,1%)
6-7 препаратов	680	290 (42,6%)	46 (6,8%)
≥8 препаратов	520	326 (62,7%)	54 (10,4%)

* доля спонтанных сообщений, содержащих информацию о потенциально опасных комбинациях ЛС, от общего числа спонтанных сообщений, содержащих информацию о применении аналогичного числа препаратов

** доля спонтанных сообщений, содержащих информацию о НР, связанных с взаимодействием ЛС, от общего числа спонтанных сообщений, содержащих информацию о применении аналогичного числа препаратов

Анализ спонтанных сообщений о НР показал, что число потенциально опасных комбинаций ЛС, а также число развившихся НР, связанных с взаимодействием ЛС, возрастали с увеличением числа одновременно назначенных препаратов.

В таблице 2 представлены основные данные спонтанных сообщений, содержащих информацию о НР, вызванных взаимодействием ЛС, и данные сообщений, содержащих информацию о потенциально опасных взаимодействиях ЛС.

Таблица 2

Основные данные спонтанных сообщений, содержащих информацию о НР и содержащих информацию о потенциально опасных взаимодействиях ЛС

Данные спонтанных сообщений	Спонтанные сообщения, содержащие информацию о НР, вызванных взаимодействием ЛС (n=230)	Спонтанные сообщения, содержащие информацию о потенциально опасных лекарственных взаимодействиях (n=929)
Возраст пациентов(г, среднее значение, 95% ДИ)	65.7 (64.8-66.6)	62.4(61.9-62.9)
Пол (% , 95% ДИ) - мужчины -женщины	46.1 (40.2-52.0) 53.9 (48.0-59.8)	41.2 (38.0-44.4) 58.8(55.6-62.0)
Отправители спонтанных сообщений (% , 95%ДИ) -врачи -клинические фармакологи -фармкомпани -неизвестно	55.7 (49.3-62.1) 39.6 (33.3-45.9) 3.4 (1.1-5.7) 1.3 (0.3-2.3)	49.6 (48.1-51.1) 44.3 (42.8-45.8) 4.5 (3.9-5.1) 1.6 (1.2-2.0)
Число препаратов (среднее значение, 95% ДИ)	5.3(5.2-5.4)	4.7(4.6-4.8)
Серьезные НР (% , 95%ДИ)	72.6 (66.9-78.3)	45.1 (43.6-46.6)

Как видно из таблицы 4, спонтанные сообщения о НР, вызванных взаимодействием ЛС, чаще отправлялись лечащими врачами (55,7%) и реже клиническими фармакологами (39,6%), фармацевтическими компаниями (3,4%).

При анализе спонтанных сообщений, содержащих информацию о НР, вызванных взаимодействием ЛС, было выявлено, что НР, возникшие в результате взаимодействия ЛС, чаще развивались у женщин (53,9%), чем у мужчин (46,1%).

НР, связанные с взаимодействием ЛС, чаще всего возникали у пациентов старше 65 лет (137 сообщений), и реже у пациентов в возрасте 45-65 лет – в 43 случаях, у пациентов в возрасте 18-45 лет – в 34 случаях, в 16 случаях возраст пациентов составлял менее 18 лет.

НР, связанные с взаимодействием ЛС, были отнесены к серьезным в 72,6% случаев

(167 сообщений): в 1,3% случаях (3 сообщения) НР завершились летальным исходом, в 28,3% случаях (65 сообщений) НР создали угрозу жизни пациента, в 43% случаях (99 сообщений) НР послужили причиной госпитализации или ее продления.

Наиболее часто в реакциях взаимодействия участвовали препараты, относящиеся к следующим группам: НПВС (37,80%), гематотропные ЛС (15,90%), противомикробные ЛС (14,40%). Также в реакциях взаимодействия отмечены препараты, относящиеся к следующим группам: противоопухолевые ЛС (10,70%), сердечно-сосудистые ЛС (9,50%), метаболиты (4,30%), нейротропные ЛС (2,30%), желудочно-кишечные ЛС (2,10%).

В таблице 3 представлено распределение НР, возникших вследствие взаимодействия ЛС, в соответствии с поражением органов и систем органов.

Таблица 3

**Распределение НР, связанных с взаимодействием ЛС,
в соответствии с поражением органов и систем организма**

НР со стороны органов и систем органов	Число случаев (%)
Нарушения системы кроветворения и гемостаза	38,3
Осложнения со стороны ЦНС	13,8
Поражения желудочно-кишечного тракта	13,7
Поражения печени	10,6
Поражения костно-мышечной системы	7,8
Аллергические реакции	6,7
Нарушения функции сердечно-сосудистой системы	4,5
Нарушения функций мочеполовой системы	2,5
Прочие НР	1,4
Снижение основного терапевтического эффекта	0,7

Как видно из таблицы 3, большая часть НР была представлена в виде осложнений со стороны системы кроветворения и гемостаза (38,3%), ЦНС (13,8%) и желудочно-кишечного тракта (13,7%), что можно связать с широким применением перечисленных выше групп ЛС при большом спектре заболеваний, а так же с тем, что при их назначении часто не учитывался риск развития лекарственных взаимодействий.

В нашем исследовании также было выявлено, что только в 13 спонтанных сообщениях (5,7%), содержащих информацию о НР, связанных с взаимодействием ЛС, отправители спонтанных сообщений смогли идентифицировать лекарственные взаимодействия как причину возникновения НР. В остальных случаях лекарственные взаимодействия остались нераспознанными. Это может говорить о низкой настороженности врачей в отношении лекарственных взаимодействий.

Выводы

1. Анализ спонтанных сообщений о НР, поступивших в отечественную базу данных, свидетельствует о том, что в 20,5% случаев имело место назначение потенциально опасных комбинаций ЛС. Из них НР, обусловленные взаимодействием ЛС, развились в 19,8% случаев или в 1,95% от общего числа проанализированных спонтанных сообщений. 72,6% НР, связанных с взаимодействием ЛС, были серьезными.

2. Число развившихся НР, связанных с взаимодействием ЛС, возрастало с увеличением числа одновременно назначенных препаратов.

3. Наибольшее число НР, обусловленных лекарственными взаимодействиями, наблюдалось при применении НПВС, гематотропных препаратов, противомикробных ЛС. Наибольшее число НР, обусловленных лекарственными взаимодействиями, было представлено в виде осложнений со стороны системы кроветворения и гемостаза, ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

4. Учитывая низкий уровень распознавания лекарственных взаимодействий лечащими врачами, необходимо совершенствование системы подготовки и обучения медицинских кадров в области фармакотерапии, а также предоставление специалистам здравоохранения информации о потенциально опасных лекарственных комбинациях и о повышенных рисках развития НР, связанных с взаимодействием ЛС.

Литература

1. Разработка методов изучения и профилактики осложнений фармакотерапии: учебное пособие / В.К. Лепахин [и др.]. – М.: РУДН, 2008. – 225 с.
2. Сюбаев Р.Д. Принципы доклинической оценки риска токсикологического взаимодействия лекарственных средств и критерии безопасности комбинационной фармакотерапии: авто-

- реф. дис. ... д-ра мед. наук / Р.Д. Сюбаев. – М., 2012. – 24 с.
3. Осложнения фармакотерапии. Лекарственное взаимодействие / С.Б. Фитилев [и др.]. – М.: ООО "Петроруш"2011. – 56 с.
 4. Angelin B. Quinidine reduces biliary clearance of digoxin in man / B. Angelin, A. Arvidsson, R. Dahlqvist // *EurJ Clin Invest.* – 1987. – №17. – P. 262-265.
 5. Baldwin S.J. Ketoconazole and sulphaphenazole as the respective selective inhibitors of P4503A and 2C9 / S.J. Baldwin, J.C. Bloomer, G.J. Smith // *Xenobiotica.* – 1995. – №25. – P. 261-270.
 6. Bergendal L. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. / L. Bergendal, A. Friberg, A.M. Schaffrath // *Pharm World Sci.* – 1995. – №17. – P. 152-157.
 7. Bjorkman I.K. Drug-drug interactions in the elderly / I.K. Bjorkman, J. Fastbom, I.K. Schmidt // *Ann Pharmacother.* – 2002. – № 36(11). – P. 1675-1681.
 8. Burns J.J. Enzyme stimulation and inhibition in the metabolism of drugs / J.J. Burns, A.H. Conney // *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* – 1965. – №58. – P. 955-960.
 9. Christensen L.K. Sulphaphenazoleinduced hypoglycaemic attacks in tolbutamide-treated diabetics / L.K. Christensen, J.M. Hansen, M. Kristens // *Lancet.* – 1963. – №2. – P. 298-301.
 10. Cruciol-Souza J.M. A pharmaco epidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital / J.M. Cruciol-Souza, J.C. Thomson // *Clinics.* – 2006. – №61(6). – P. 515-520.
 11. Delafuente J.C. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients / J.C. Delafuente // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2003. – №48(2). – P.133-143.
 12. Dunphy T.W. The pharmacist's role in the prevention of adverse drug interactions / T.W. Dunphy // *Am J Hosp Pharm.* – 1969. – №26(7). – P. 366-377.
 13. Ejvinsson G. Effect of quinidine on plasma concentrations of digoxin / G. Ejvinsson // *BMJ.* – 1978. – №1. – P. 279-280.
 14. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review / A.X. Garg [et al.] // *JAMA.* – 2005. – №293(10). – P. 1223-1238.
 15. Geppert U. Drug interactions in clinical practice. A pilot project for quality assurance in prescribing / U. Geppert, W. Beindl, T. Hawranek // *Hautarzt.* – 2003. – №54(1). – P. 53-57.
 16. Hedman A. Interactions in the renal and biliary elimination of digoxin: stereoselective difference between quinine and quinidine / A. Hedman, B. Angelin, A. Arvidsson // *Clin Pharmacol Ther.* – 1990. – №47. – P. 20-26.
 17. Hohl C.M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department / C.M. Hohl, J. Dankoff, A. Colacone // *Ann Emerg Med.* – 2001. – №38(6). – P. 666-671.
 18. Juurlink D.N. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity / D.N. Juurlink, M. Mamdani, A. Kopp // *JAMA.* – 2003. – №289 (13). – P. 1652-1658.
 19. McDonnell P.J. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions / P.J. McDonnell, M.R. Jacobs // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 2002. – №36. – P. 1331-1336.
 20. Salassa R.M. The effect of para-aminobenzoic acid on the metabolism and excretion of salicylate / R.M. Salassa, J.L. Bollman, T.J. Dry // *J Lab Clin Med.* – 1948. – 33(11). – P. 1393-1401.
 21. Seymour R.M. Important drug-drug interactions in the elderly / R.M. Seymour, P.A. Routledge // *Drugs Aging.* – 1998. – №12. – P. 485-494.
 22. Sjoqvist F. Historical perspectives: drug interactions – it all began with cheese / F. Sjoqvist, Y. Bottiger // *J Intern Med.* – 2010. – №268(6). – P. 512-515.
 23. Sjoqvist F. Psychotropic drugs (2). Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances / F. Sjoqvist // *Proceedings of the Royal*

- Society of Medicine. – 1965. – №58. – P. 967-978.
24. Stanton LA. Drug-related admissions to an Australian hospital / L.A. Stanton, G.M. Peterson, R.H. Rumble // J Clin Pharm Ther. – 1994. – №19. – P. 341-347.
25. von Euler M. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization / M. von Euler, E. Eliasson, G. Ohlen // Pharmacoepidemiol and Drug Saf. – 2006. – №15(3). – P. 179-184.

DRUG-DRUG INTERACTIONS LIKE A REASON OF ADVERSE DRUG REACTIONS

A.S. Kazakov, V.K. Lepakhin, A.V. Astakhova

Drug-drug interactions are a serious public health problem because they are cause of adverse drug reactions and one of the reasons for hospitalization of patients. Many patient's admissions associated with drug-drug interactions could be avoided by proper medical supervision over the condition of patients or by using of alternative drugs.

The analysis of spontaneous reports was used for assessment of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions and defined the scope of the problem in Russia.

Key words: drug-drug interactions, adverse drug reactions, pharmacovigilance.

Казиков Александр Сергеевич – научный сотрудник Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва.

E-mail: KazakovAS@expmed.ru.

Лепехин Владимир Константинович – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва.

E-mail: Lepakhin@expmed.ru.

Астахова Алла Васильевна – канд. мед. наук, проф. кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Москва.

E-mail: Astakhova@rudn.ru.