

Титул
Д. А. Сычев
Полипрагмазия в клинической практике:
проблема и решения
Учебное пособие для врачей

Санкт-Петербург
2016

Оборот титула

ББК 53.52
УДК 615.03
П 50

Сычев, Д. А.

П 50 Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / под общ. ред. Д. А. Сычева; науч. ред. В. А. Отделенов. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. — 224 с., ил.

В учебном пособии раскрывается проблема полипрагмазии в клинической практике: определение, эпидемиология, группы риска, клинические последствия. Приводятся клинические примеры результатов полипрагмазии — неблагоприятные побочные реакции и неэффективная фармакотерапия у пациентов. Подробно описаны современные методы борьбы с полипрагмазией, доказавшие свою эффективность в клинической практике. Контрольные вопросы и ситуационные тестовые задачи способствуют закреплению изложенного материала и его эффективному применению в практической деятельности врача.

Пособие предназначено для врачей-клинических фармакологов и врачей других специальностей, использующих в своей деятельности лекарственные средства, а также для организаторов здравоохранения.

ББК 53.52
УДК 615.03

Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Информация, содержащаяся в данной книге, получена из источников, рассматриваемых издательством, как надежные. Тем не менее, имея в виду возможные человеческие или технические ошибки, издательство не может гарантировать абсолютную точность и полноту приводимых сведений и не несет ответственности за возможные ошибки, связанные с использованием книги.

ISBN 978-5-91884-089-4

© Сычев Д.А., авторы 2016
© ЦОП «Профессия», 2016
© Оформление: ЦОП «Профессия», 2016

Оглавление

Авторский коллектив

Предисловие

Введение. Что такое полипрагмазия ? (*Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. М. Краснова*)

Эпидемиология, факторы риска и клинические последствия полипрагмазии

Контрольные вопросы

Библиографический список

Глава 1

Неблагоприятные побочные реакции как последствия полипрагмазии

Неблагоприятные (нежелательные) побочные реакции. Фармаконадзор (*Д. А. Сычев*)

Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре (*Г. И. Назаренко, Е. Б. Клейменова, В. А. Отделенов, С. А. Пающик, Л. П. Яшина, Д. А. Сычев*)

Контрольные вопросы

Библиографический список

Глава 2

Межлекарственное взаимодействие у пациентов с полипрагмазией

Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога (*Д. А. Сычев*)

Автоматизация прогнозирования межлекарственных взаимодействий на основе анализа электронных врачебных назначений: проблемы практического использования и пути их преодоления (*В. А. Отделенов, Д. А. Сычев, Е. Б. Клейменова, Г. И. Назаренко*)

Контрольные вопросы

Библиографический список

Глава 3

Потенциально не рекомендованные лекарственные средства у пожилых как метод борьбы с полипрагмазией: критерии Бирса

Изменение биотрансформации и особенности применения лекарственных средств у пожилых пациентов (*К. С. Данилина*)

Критерии Бирса (*Д. А. Сычев, К. С. Данилина, В. А. Отделенов, О.Т. Богова*)

Опыт применения критериев Бирса в медицинской организации (*К. С. Данилина, О. В. Головина, Д. А. Сычев*)

Контрольные вопросы

Библиографический список

Глава 4

Потенциально не рекомендованные лекарственные средства у пожилых как метод борьбы с полипрагмазией: STOPP/START-критерии

Критерии STOPP и START у пожилых пациентов (*Д. А. Сычев, С. П. Бордовский*)

Частота назначения потенциально не рекомендованных по критериям

STOPP/START лекарственных препаратов пожилым пациентам терапевтических отделений стационаров: результаты фармакоэпидемиологического исследования (*К. С. Данилина, Д. А. Сычев, О. В. Головина, Е. С. Ильина, С. В. Горботенкова*)

Контрольные вопросы

Библиографический список

Глава 5

Шкала антихолинергического бремени/нагрузки у пожилых как метод борьбы с полипрагмазией

Шкала антихолинергического бремени (*Д. А. Сычев, Р. Е. Орехов*)

Контрольные вопросы

Библиографический список

Глава 6

Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией (*Д. А. Сычев, Е. Е. Сосновский, В. А. Отделенов*)

Контрольные вопросы

Библиографический список

Заключение (*Н. М. Краснова, Д. А. Сычев*)

Клинические задачи (*Д. А. Сычев, Г. Ю. Захарова*)

Задача 1

Задача 2

Задача 3

Задача 4

Задача 5

Задача 6

Задача 7

Задача 8

Задача 9

Задача 10

Задача 11

Задача 12

Задача 13

Задача 14

Задача 15

Задача 16

Задача 17

Задача 18

Задача 19

Вопросы для обсуждения по каждой клинической задаче

Ответы на клинические задачи

Приложение. Памятка для пациентов, принимающих большое количество лекарственных средств (К. С. Данилина, Д. А. Сычев)

Авторский коллектив

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

Отделенов Виталий Александрович — к. м. н., врач-клинический фармаколог Многопрофильного медицинского центра Центрального Банка России, ассистент кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

Андреев Денис Анатольевич — д. м. н., профессор, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Богова Ольга Таймуразовна — д. м. н., профессор кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

Бордовский Сергей Павлович — студент Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Гаппоева Зухра Казбековна — врач-кардиолог кардиологического отделения для больных с инфарктом миокарда Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Головина Ольга Владимировна — к. м. н., доцент, заведующая терапевтическим отделением Госпиталя для ветеранов войн № 2, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

Данилина Кристина Сергеевна — соискатель кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

Захарова Галина Юрьевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

Ильина Екатерина Сергеевна — научный сотрудник Управления организации и координации научной деятельности Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

Клейменова Елена Борисовна — д. м. н., заведующая отделом контроля качества медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Центрального Банка России, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последиplomного образования Минздрава России.

Краснова Наталья Михайловна — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова.

Назаренко Герасим Игоревич — академик РАН, д. м. н., профессор, директор Института современных информационных технологий в медицине ФИЦ ИУ РАН.

Орехов Роман Евгеньевич — студент Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Пающик Светлана Александровна — врач-эксперт отдела контроля качества медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Центрального Банка России, соискатель кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последиplomного образования Минздрава России.

Сосновский Евгений Евгеньевич — студент Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» Первого Московского

государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Шуев Григорий Николаевич — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

Яшина Любовь Петровна — методист отдела контроля качества медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Центрального Банка России.

Предисловие

Академик Е. М. Тареев еще в середине XX в. писал о том, что «полипрагмазия стала экологией нашего времени», и сейчас, в XXI в., эта фраза становится особенно актуальной — появились даже термины «медикализация общества» и «фармагеддон», характеризующие сложившуюся ситуацию с применением лекарств. Это обусловлено несколькими обстоятельствами:

- нарастающим числом зарегистрированных лекарственных средств и появлением целых групп лекарственных средств с принципиально новыми механизмами действия;
- внедрением в клиническую практику методологии доказательной медицины и созданных на ее основе клинических рекомендаций, стандартов, протоколов ведения пациентов;
- активным продвижением лекарственных средств со стороны фармацевтического бизнеса;
- появлением на рынке более доступных генерических и безрецептурных лекарственных средств;
- увлечением пациентов самолечением с применением лекарственных средств;

- низкой компетентностью врачей в области рационального выбора и применения лекарственных средств у пациентов (особенно, пожилого и старческого возраста) с различными заболеваниями и состояниями;
- несогласованностью медикаментозной терапии между различными специалистами и т. д.

Полипругмазия имеет серьезные последствия как для пациента (развитие побочных реакций и резистентности к терапии), так и для системы здравоохранения (экономические потери), что особенно остро ощущается в условиях ограниченного финансирования. В настоящее время в мире наработаны эффективные инструменты выявления полипругмазии и борьбы с ней, которые валидизированы в клинических исследованиях и должны активно внедряться в клиническую практику. Именно на формирование компетенций по использованию современных методов борьбы с полипругмазией в условиях реальной клинической практики и направлено данное учебное пособие.

Несомненно, что центральной фигурой в процессе борьбы с полипругмазией в медицинской организации становится врач-клинический фармаколог, так как это укладывается в его трудовые функции, и у него есть соответствующие обязанности, регламентированные нормативными документами. Однако данное учебное пособие предназначено не только для клинических фармакологов, но и для врачей других специальностей, а также для организаторов здравоохранения, и поскольку проблема носит междисциплинарный характер, ее решение должно быть системным. Поэтому неслучайно в состав авторского коллектива входят и клинические фармакологи, и гериатры, и кардиологи, и организаторы здравоохранения, и специалисты по медицинской информатике. Особенность коллектива авторов состоит также в том, что все они — практикующие врачи, студенты медицинских вузов, кафедральные и научные сотрудники — осознают серьезность и важность проблемы полипругмазии.

В пособии теоретический и большой фактологический материал дополняется описанием реальных клинических случаев, а для контроля знаний приводятся клинические задачи с тестовыми вопросами и ответами на них. В настоящее время это первое в России учебное пособие по данной теме, и мы надеемся, что оно будет полезным для формирования профессиональных компетенций специалистов здравоохранения и педагогов системы непрерывного медицинского образования. Мы будем рады любым замечаниям и предложениям, содействующим повышению качества пособия. Ждем их на электронный адрес *dmitry.alex.sychev@gmail.com*.

Д. А. Сычев

Введение

Что такое полипрагмазия?

Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. М. Краснова

В современном мире отмечается стремительный рост создания и внедрения в практическое здравоохранение огромного количества лекарственных препаратов (ЛП), которые, с одной стороны, способны излечить и/или улучшить состояние пациента, а с другой — нанести значительный вред его здоровью. Стремление повысить эффективность лечения и помочь пациенту избавиться от всех развившихся у него заболеваний неизбежно приводит к назначению большого количества лекарственных средств (ЛС) — полипрагмазии (от греч. *poly* — много + *pragma* — предмет, вещь). Полипрагмазия является серьезной проблемой здравоохранения, поскольку клинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием серьезных нежелательных побочных реакций (НПР), а также значительным увеличением расходов в здравоохранении.

Термин «полипрагмазия» часто используется в медицинской литературе, однако общепринятого его определения не существует. В отечественных литературных источниках полипрагмазия определяется как «одновременное

назначение большого количества лекарств, в том числе необоснованного их применения». В зарубежной литературе используется термин «полифармация» (*polypharmacy*, от греч. *poly* — много + *pharmacy* — лекарство). Встречаются также качественное определение полипрагмазии — «назначение пациенту большого количества ЛС, чем требует клиническая ситуация» и количественное — «назначение пациенту 5 и более лекарств» [1]. В медицинских словарях полипрагмазия определяется как «смешивание множества ЛС в одном рецепте», «использование множества ЛС для лечения одного или нескольких заболеваний (наиболее часто наблюдается у пожилых пациентов)» и др. А в научных публикациях насчитывается более 24 определений [2]. Отсутствие консенсуса в понимании термина «полипрагмазия» по понятным причинам приводит к путанице среди работников здравоохранения.

Аналогичная ситуация наблюдается и в вопросе классификации полипрагмазии. Некоторые авторы подразделяют полипрагмазию на малую (одновременное назначение 2–4 лекарств), большую (одновременное назначение 5–9 лекарств) и чрезмерную (одновременное назначение 10 и более лекарств) [3]. Полипрагмазию делят также на обоснованную и необоснованную. При обоснованной полипрагмазии для достижения терапевтической цели назначается несколько ЛС при постоянном мониторинге эффективности и безопасности (примером может служить комбинированная противотуберкулезная терапия). При необоснованной полипрагмазии, чаще встречающейся при самолечении, для достижения цели используют препараты разных групп, способные вступать в лекарственное взаимодействие и вызывать серьезные НПР (например, вальпроат и карбамазепин), а мониторинг эффектов не проводится [4].

В настоящее время в сфере здравоохранения России ведется активная работа по снижению случаев полипрагмазии в медицинской практике. В п. 6 Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология», утвержденного приказом Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н, указано, что решение о направлении больного на консультацию к

врачу-клиническому фармакологу принимается лечащим врачом (врачом-специалистом, врачом-терапевтом участковым, врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом)) в случае одномоментного назначения больному 5 и более наименований ЛП или свыше 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазии) [5]. В соответствии с Порядком назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденным приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н, согласование назначения ЛП с заведующим отделением, ответственным дежурным врачом или другим лицом, уполномоченным приказом главного врача медицинской организации, а также с врачом-клиническим фармакологом, необходимо в случае одновременного назначения пациенту 5 и более ЛП. Назначение и выписывание ЛП по решению врачебной комиссии при оказании первичной медико-санитарной помощи и паллиативной медицинской помощи в амбулаторных условиях производится в случае одновременного назначения пациенту 5 и более ЛП в течение 1 суток или свыше 10 наименований в течение 1 месяца [6]. Согласно Примерным дополнительным профессиональным программам медицинского образования по специальности «Гериатрия», утвержденным приказом Минздрава России от 22 января 2014 г. № 36н, по окончании обучения врач-гериатр должен уметь определять минимальное количество препаратов для получения максимального клинического эффекта, а также исключать полипрагмазию из-за возможных побочных и токсических эффектов при назначении большого количества ЛП [7].

Официальная медицина России определяет полипрагмазию как одновременное назначение 5 и более ЛС. Как известно, полипрагмазия приводит к межлекарственным взаимодействиям и способствует развитию НПР. Однако НПР в медицинской практике могут возникать и при необоснованном назначении одного ЛС (вне зависимости от профиля пациента), а лекарственное взаимодействие — при одновременном назначении двух и более ЛС. К тому же в некоторых клинических ситуациях

полипрагмазия и возникающее взаимодействие ЛС могут быть клинически выгодны (усиливаются эффекты, нивелируются побочные эффекты и т. д.).

Таким образом, с точки зрения клинической фармакологии полипрагмазию следует определять, как «одновременное необоснованное назначение большого количества лекарств».

Эпидемиология, факторы риска и клинические последствия полипрагмазии

В последнее время наблюдается тенденция к росту числа пациентов с полипрагмазией. Так, по данным эпидемиологического анализа 180 815 амбулаторных карт в Шотландии установлено, что пациентам в возрасте 18 лет и старше одновременно назначается 4–9 ЛС в 16,9 % случаев, 10 и более ЛС — в 4,6 % случаев [8]. Рост полипрагмазии был также отмечен зарубежными авторами при анализе 311 811 амбулаторных карт за период 1995–2010 гг.: назначение 5 и более ЛП увеличилось с 11,4 % (1995 г.) до 20,8 % (2010 г.), а назначение 10 и более ЛП — соответственно с 1,7 % до 5,8 %. Авторы данного исследования отметили значительный рост потребления препаратов всех фармакологических групп, кроме ЛС для лечения инфекций и опорно-двигательного аппарата [9].

Причинами одновременного назначения нескольких лекарств могут быть наличие сопутствующих заболеваний (мультиморбидность), доступность лекарств, а также клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ и стандарты лечения, содержащие в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более чем 5 ЛП только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности.

Основные факторы риска возникновения полипрагмазии:

- 1) социодемографические факторы: возраст (особенно 85 лет и старше) — пожилые составляют 13 % населения и потребляют 1/3 всех ЛС; европеоидная раса (различия в том, как люди воспринимают заболевания и

как/чем лечатся); образование (может способствовать повышению обращаемости за медицинской помощью);

2) состояние здоровья: мультиморбидность; хронические заболевания, требующие мониторинга и частого посещения врача (гипертония, анемия, астма, стенокардия, дивертикулит, артрит, подагра, сахарный диабет и др.);

3) доступность здравоохранения: проблемы преемственности и согласованности при применении ЛС; доступность коммерческого здравоохранения [10].

Известно, что большое количество одновременно назначаемых ЛС является самым сильным фактором риска развития НПР, так как возрастает частота лекарственных взаимодействий.

Лекарственное взаимодействие — это изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. Из литературных источников известно, что при использовании 5 и менее ЛС частота НПР не превышает 5 %, а при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается — до 25 % [11]. По имеющимся данным, от 17 до 23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС потенциально опасны и в 1/3 случаев приводят к летальным исходам [12]. В то же время в подавляющем большинстве случаев НПР являются прогнозируемыми, и, соответственно, их развития можно избежать. Так, в 2010 г. была разработана и апробирована шкала стратификации риска НПР у госпитализированных пожилых пациентов — шкала GerontoNet (табл. 1). В результате исследования G. Onder с соавторами [13] установил, что серьезные НПР у людей пожилого и старческого возраста возникают в 64 % случаев. При наличии 8 и более баллов НПР развиваются в 21,7 % случаев (рис. 1), а количество одновременно назначаемых ЛС является самым сильным фактором риска развития НПР. Шкала GerontoNet показала хорошую чувствительность и специфичность, поэтому может быть использована в качестве инструмента выявления пациентов с высоким риском развития НПР для своевременной коррекции терапии с целью оптимизации фармакотерапии и снижения риска НПР.

Таблица 1

Шкала GerontoNet (оценка риска НПР у госпитализированных пожилых пациентов)

Факторы риска НПР	Баллы
≥ 4 заболеваний/состояний	1
Хроническая сердечная недостаточность	1
Заболевания печени	1
Количество назначенных ЛС:	
< 5	0
5–7	1
≥ 8	4
НПР в анамнезе	2
Почечная недостаточность	1

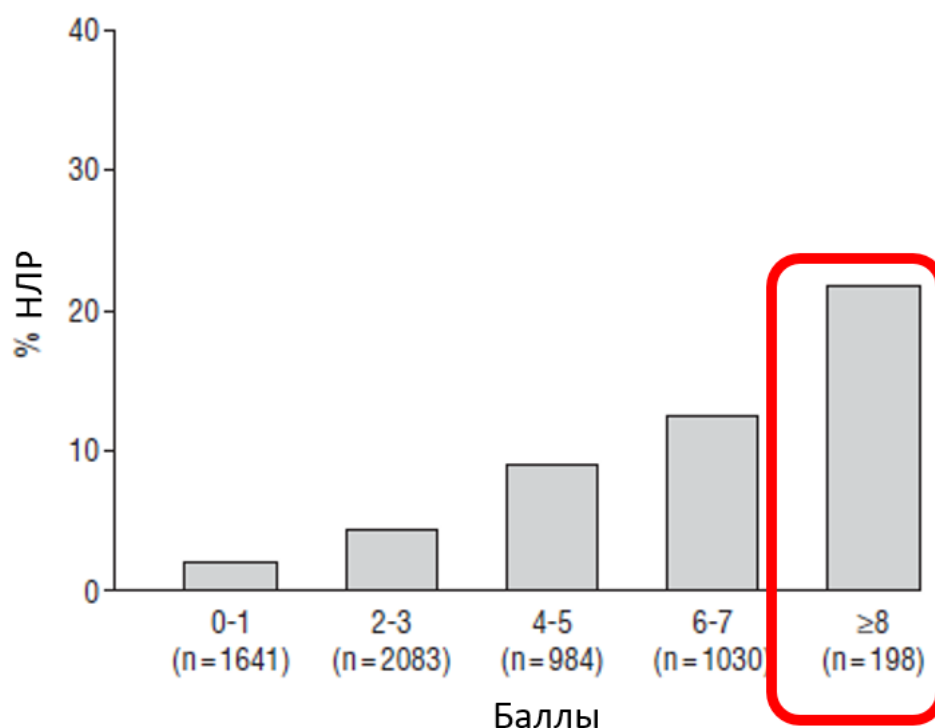


Рис. 1. Риск развития НПР в стационаре в зависимости от количества баллов по шкале GerontoNet

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одна из самых значительных социальных тенденций XXI в. — старение населения. Пожилые люди чаще болеют и, как показывают клинико-эпидемиологические исследования, могут иметь до 8 значимых хронических заболеваний (мультиморбидность), в связи с чем вынуждены получать большое количество

ЛС [14, 15]. Полипрагмазия у лиц 60–69 лет встречается в 7,4–28,6 %, а в возрасте 80 лет и старше — в 18,6–51,8 % вне зависимости от пола [16]. Пациентам данных возрастных групп при наличии двух сопутствующих заболеваний одновременно назначается 4–9 ЛС в 20,8 % случаев, 10 и более ЛС — в 1,1 % случаев; для пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями эти значения составляют 47,7 и 41,7 % [8].

При назначении лекарств в гериатрической практике необходимо помнить, что пожилые люди более склонны к возникновению серьезных НПР и непрогнозируемых лекарственных взаимодействий из-за полипрагмазии и физиологических изменений организма. Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что НПР при приеме одного ЛС у пожилых возникают в 10 % случаев, при приеме свыше 10 препаратов — практически в 100 % случаев, а летальность при этом приближается к 10 % [8]. В процессе старения угнетается ферментативная активность печени, снижается клубочковая фильтрация, уменьшается содержание жидкости и мышечной массы, изменяется чувствительность рецепторов, снижается холинергическая передача, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Эти особенности организма могут приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, значительно повышая частоту развития НПР [17]. У лиц старших возрастных групп имеются мнестико-интеллектуальные нарушения, расстройства зрения и слуха, которые необходимо учитывать при проведении фармакотерапии для прогнозирования НПР [2]. Таким образом, при проведении фармакотерапии у пожилых людей следует снижать частоту полипрагмазии для минимизации развития НПР.

Многочисленными фармакоэпидемиологическими исследованиями установлено, что полипрагмазия является основным фактором развития НПР у больных пожилого и старческого возраста. В настоящее время в клинической практике для минимизации полипрагмазии используют методы анализа каждого лекарственного назначения и методы оптимизации фармакотерапии с помощью «ограничительных» перечней (рис. 2).

Современные методы борьбы с полипрагмазией в клинической практике

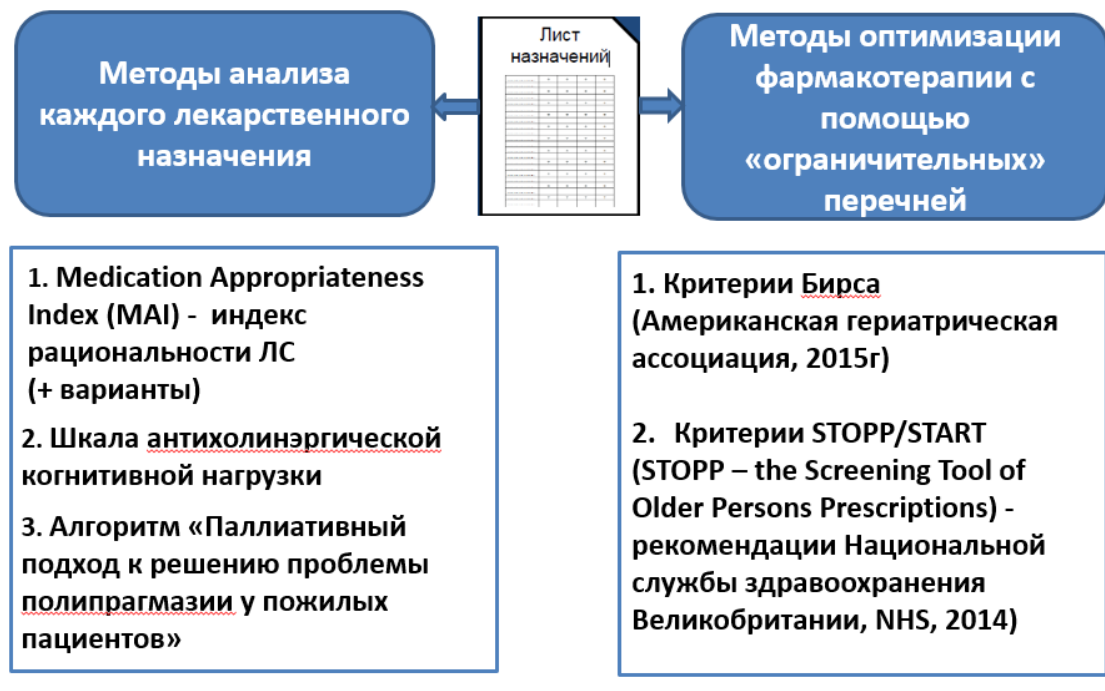


Рис. 2. Классификация методов борьбы с полипрагмазией

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Кровотечение у пациента, принимающего дабигатран, ингибитор АПФ и спиронолактон

Д. А. Андреев, З. К. Гаппоева, Д. А. Сычев

Больной К., 75 лет, госпитализирован в клинику кардиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова 27.11.2012 г. с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) до IV функционального класса (по NYHA).

Из анамнеза заболевания известно, что в течение многих лет страдает артериальной гипертензией. С 2000 г. — пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП). В 2002 г. проведена операция — гемиколэктомия по поводу рака сигмовидной кишки с выведением колостомы. В июле 2012 г. стал отмечать ухудшение состояния в виде одышки при выполнении привычной физической нагрузки, появления отеков нижних конечностей, увеличения в объеме живота. Был госпитализирован в стационар. Состояние расценено как декомпенсация ХСН на фоне тахисистолической формы ФП неизвестной

давности. На фоне диуретической и ритм-урежающей терапии состояние больного улучшилось. Ритм восстановлен не был.

В начале октября 2012 г. — повторная госпитализация с явлениями умеренной декомпенсации ХСН. При обследовании диагностирован сахарный диабет 2 типа (уровень гликемии 8,4 ммоль/л), хроническая болезнь почек 4 стадии (скорость клубочковой фильтрации по MDRD — 52 мл/мин/1,73 м²), стеноз устья аорты (по данным ЭХО-КГ максимальный градиент — 38 мм рт. ст., средний — 19 мм рт. ст.; скорость кровотока — 312 см/с) и синдром обструктивного апноэ во сне средней степени тяжести (индекс апноэ-гипопноэ 32).

Проводилась терапия: метопрололом 150 мг/сут; дигоксином 1,25 мг/сут с последующим снижением дозы вплоть до полной отмены препарата в связи с возникновением частой желудочковой экстрасистолии; эналаприлом 20 мг/сут; амлодипином 2,5 мг/сут; спиронолактоном 50 мг/сут; фуросемидом 80 мг/сут; аторвастатином 20 мг/сут и гликлазидом 30 мг/сут. В качестве антикоагулянтной терапии назначен дабигатран 220 мг/сут. На фоне терапии состояние больного улучшилось.

После выписки (через 7–10 дней) на фоне приема рекомендуемых препаратов стали беспокоить выраженная слабость, одышка и головокружение. Состояние ухудшалось, и 27.10.2012 г. был госпитализирован в клинику кардиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. В анализах крови обращало на себя внимание снижение уровня гемоглобина до 69 г/л и повышение уровня креатинина до 3,6 г/л (скорость клубочковой фильтрации по MDRD — 18 мл/мин/1,73 м²), реакция на кровь в анализах кала — резко положительная. В анализах мочи — небольшая протеинурия, лейкоцитурия. По данным экстренной ЭГДС патологических изменений не выявлено. Отменены спиронолактон, дабигатран, эналаприл. Проводились инфузии препаратами железа, эритроцитарной массой и свежезамороженной плазмой, на фоне чего состояние больного стабилизировалось. По анализам крови: гемоглобин повысился до 90 г/л, креатинин снизился до 1,34 мг/дл. Для уточнения диагноза

рекомендовано проведение МСКТ с контрастированием органов брюшной полости. Учитывая стабильное состояние больного и нормальные показатели уровня креатинина крови, проведено рекомендованное исследование, при котором диагностирована опухоль левой почки без признаков прорастания в соседние органы и почечные сосуды. В плане обследования планировалось исследование толстого кишечника (колоноскопия), однако от его проведения пациент категорически отказался.

Нарушение функции почек — известная НПР при совместном применении ингибиторов АПФ и спиронолактона, несмотря на то, что в клинических испытаниях не отмечено значимого риска нефротоксичности. Так, в исследовании RALES уровень креатинина увеличился в среднем на 0,05–0,10 мг% (4–9 мкмоль/л), случаев развития острой почечной недостаточности не зарегистрировано. Однако в реальной клинической практике частота развития почечной недостаточности при назначении спиронолактона достигает 9 %. Это может быть связано с рядом факторов — пожилой возраст больных, низкая почечная фильтрация, отсутствие регулярного лабораторного контроля, частый прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Кроме очевидных негативных последствий в виде ухудшения почечной функции (задержки жидкости с риском декомпенсации ХСН и гиперкалиемии) следует помнить и о нарушении фармакокинетики препаратов с преимущественно почечным клиренсом.

Дабигатран — новый пероральный антикоагулянт, блокирующий II фактор свертывания (тромбин), — зарегистрирован для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. Преимущество новых пероральных антикоагулянтов состоит в отсутствии необходимости лабораторного мониторинга антитромботического эффекта и подбора дозы. Основным путем выведения дабигатрана — через почки (до 80 %), поэтому препарат не рекомендуется применять при снижении скорости клубочковой фильтрации до уровня менее 30 мл/мин. В представленном случае ухудшение функции почек, которое могло быть связано с взаимодействием спиронолактона и эналаприла

на фоне хронической болезни почек (диабетической нефропатии), сопровождалось снижением выведения препарата и нарастанием антикоагулянтного потенциала. Не исключается, что у пациента имелась генетическая предрасположенность к развитию кровотечений на дабигатране в виде полиморфизма генов CES1 (rs2244613) и MDR1 (rs4148738) [18]. Следует отметить, что прием новых пероральных антикоагулянтов сопровождается изменениями в коагулограмме. Так, дабигатран в большей степени удлиняет АЧТВ, ривароксабан — протромбиновый индекс. Однако не рекомендуется оценивать антикоагулянтное действие по степени изменения указанных параметров, поскольку существует весьма умеренная корреляция между концентрацией ЛС в крови и вызываемыми изменениями гемостаза. Поэтому в большинстве случаев невозможно распознать, когда причиной кровотечения является избыточный для данного больного антикоагулянтный эффект рекомендованной дозы, а когда это происходит при адекватной антикоагуляции. Исключением являются случаи выраженных изменений в коагулограмме, которые связаны с развитием тяжелой почечной недостаточности. Следует отметить, что профиль безопасности новых оральных антикоагулянтов превосходит варфарин (апиксабан, дабигатран 110 мг) или не уступает ему (ривароксабан, дабигатран 150 мг).

Локализация источника кровотечения не была установлена. Диагностированная опухоль левой почки, имеющая КТ-признаки рака, не прорастает в соседние органы и почечные сосуды, поэтому не может быть источником кровотечения. Несмотря на неоднократные подробные разъяснения, больной отказался от проведения колоноскопии.

Не представляется возможным прогнозировать безопасность дальнейшей антикоагулянтной терапии. Тем не менее, развитие геморрагических осложнений в условиях прогрессирующей почечной недостаточности с накоплением дабигатрана в крови позволяет предположить, что при регулярном контроле уровня креатинина и гемоглобина в крови возможно продолжение

терапии новыми пероральными антикоагулянтами. Безусловно, в данном случае варфарин является альтернативой препаратам этой группы.

Данное наблюдение подчеркивает важность межлекарственного взаимодействия в условиях полипрагмазии, которая стала уже не исключением, а правилом при лечении ХСН. В приведенном случае почечная недостаточность развилась достаточно быстро для того, чтобы были приняты меры по предотвращению ее прогрессирования: анализ крови на уровень калия и креатинина рекомендуется проводить через 10–14 дней после назначения спиронолактона. Отметим только, что доза спиронолактона была выше рекомендованной в два раза. Тем не менее, следует еще раз обратить внимание на обязательный контроль уровня электролитов и функции почек при терапии антагонистами альдостерона, так как показания к применению этих препаратов расширяются: новый антагонист альдостерона — эплеренон — рекомендован для лечения осложнений инфаркта миокарда и ХСН с систолической дисфункцией (ФВ менее 40 %). Убедительная доказательная база, которая лежит в основе применения большинства препаратов для терапии ХСН, диктует необходимость «фармакологического мышления у постели больного» (по выражению Б. Е. Вотчала), когда прогнозирование и мониторинг возможных побочных эффектов становятся неотъемлемой частью фармакотерапии.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение термину «полипрагмазия».
2. Может ли полипрагмазия иметь место при применении менее 5 ЛС одновременно? Приведите примеры.
3. Каковы клинические последствия полипрагмазии?
4. Каковы факторы риска развития полипрагмазии?
5. Почему пожилой возраст — фактор риска развития полипрагмазии?

6. Как объективизировать риск развития НПП в стационаре у пациентов пожилого и старческого возраста?

Библиографический список

1. *Gnjidic D., Hilmer S., Blyth F., Naganathan V., Waite L., Seibel M., McLachlan A., Cumming R., Handelsman D., Le Couteur D.* Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes // *Journal of Clinical Epidemiology*. 2012, Sep. 65(9): 989–995. DOI: 10.1016/j.jclinepi. 2012.02.018.
1. *Bushardt R. L., Massey E. B., Simpson T. W., Ariail J. C., Simpson K. N.* Polypharmacy: misleading, but manageable // *Clinical Interventions in Aging*. 2008, Jun. 3(2): 383–389.
2. *Jyrkkä J., Enlund H., Korhonen M., Sulkava R., Hartikainen S.* Polypharmacy Status as an Indicator of Mortality in an Elderly Population // *Drugs & Aging*. 2009. 26(12): 1039–1048. DOI: 10.2165/11319530-000000000-00000.
3. *Swine C.* Epidemiology of polypharmacy / EAMA VII 3rd session, January 2008.
5. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»: приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5534-prikaz-minzdrava-rossii-ot-2-noyabrya-2012-g-575n>
6. Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения: приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2013/07/02/1607-prikazom-minzdrava-rossii-utverzhdn-poryadok-naznacheniya-i-vypisyvaniya-lekarstvennyh-preparatov-formy-retsepturnyh-blankov-a-takzhe-poryadok-ih-oformleniya-ucheta-i-hraneniya>
7. Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ медицинского образования по специальности «Гериатрия»: приказ Минздрава

4. *Payne R., Avery A., Duerden M., Saunders C., Simpson C., Abel G.* Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014, May. 70(5): 575–581. DOI: 10.1007/s00228-013-1639-9.
5. *Guthrie B., Makubate B., Hernandez-Santiago V., Dreischulte T.* The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010 // *BMC Medicine*. 2015, Apr. 13: 74. DOI: 10.1186/s12916-015-0322-7.
6. *Wright R., Sloane R., Pieper C., Ruby-Scelsi C., Twersky J., Schmader K., Hanlon J.* Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: results of a cross-sectional analysis of data from the geriatric evaluation and management drug study // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2009, Oct. 7(5): 271–280. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2009.11.002.
7. *Magro L., Moretti U., Leone R.* Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions // *Expert Opinion on Drug Safety*. 2012, Jan. 11(1): 83–94. DOI: 10.1517/14740338.2012.631910.
8. *Astrand B.* Avoiding drug-drug interactions // *Chemotherapy*. 2009. 55(4): 215–220. DOI: 10.1159/000218100.
9. *Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B., Meinardi M., Markito-Notenboom W., Somers A., Rajkumar C., Bernabei R., Van der Cammen T.* Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older // *Archives of Internal Medicine*. 2010, Jul. 170(13): 1142–1148. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.153.
10. *Лазебник Л. Б., Вёрткин А. Л., Конев Ю. В., Ли Е. Д., Скотников А. С.* Старение. Профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014.
11. *Walckiers D., Van der Heyden J., Tafforeau J.* Factors associated with excessive polypharmacy in older people // *Archives of Public Health*. 2015, Nov. 73: 50. DOI: 10.1186/s13690-015-0095-7.

12. *Hovstadius B., Hovstadius K., Astrand B., Petersson G.* Increasing polypharmacy — an individual-based study of the Swedish population 2005–2008 // *BMC Clinical Pharmacology*. 2010, Dec. 10: 16. DOI: 10.1186/1472-6904-10-16.
13. *Elliott R., Lee C. Y.* Anticholinergic load and adverse outcomes in older people // *Australian Pharmacist*. 2009. 28(11): 970–975.
14. *Cavallari L. H., Shin J., Perera M. A.* Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants // *Pharmacotherapy*. 2011, Dec. 31(12): 1192–1207.

Глава 1

Неблагоприятные побочные реакции как последствия полипрагмазии

Неблагоприятные (нежелательные) побочные реакции.

Фармаконадзор

Д. А. Сычев

Терминология в области безопасности лекарственных средств

В медицинской литературе, предназначенной для врачей, часто фигурируют различные термины, относящиеся к безопасности ЛС, такие как «НПР», «побочные эффекты», «побочное действие», «медикаментозные осложнения», «нежелательные явления» (НЯ) и т. д. Врачи часто считают их синонимами, однако это не так.

Экспертами ВОЗ официальным признается термин «неблагоприятная (нежелательная) побочная реакция» (*adverse drug reaction*) — любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании ЛС в рекомендуемых дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций. Это означает, что существует причинно-следственная связь между вредом для здоровья человека и применением ЛС.

Иногда в литературе встречается термин «нежелательная (неблагоприятная) лекарственная реакция» как синоним термину «нежелательная (неблагоприятная) побочная реакция». Более широким по смыслу термином, признанным экспертами ВОЗ, является термин «нежелательное (неблагоприятное) явление» (adverse drug event) — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникающее во время лечения ЛС и не обязательно имеющее с ним причинно-следственную связь (оно может только совпадать по времени с приемом препарата). Однако если врач установил причинно-следственную связь между вредом здоровью и применением ЛС, НЯ становится НПР.

Термин «побочный эффект» не является официальным и общепринятым. Разные авторы толкуют его по-разному. Одни под побочными эффектами понимают фармакодинамические эффекты ЛС, не относящиеся к его основному (терапевтическому) действию, другие — все эффекты ЛС, не относящиеся к основному (терапевтическому) действию, включая и аллергические реакции. Однако вне зависимости от упомянутых нюансов побочные эффекты, наносящие вред здоровью, могут расцениваться как НПР. Однако побочные эффекты могут быть и полезными — «положительные побочные эффекты» или «положительное побочное действие».

Следует особенно отметить, что термин «НПР» относится именно к организму человека (больного), а термин «побочный эффект» — к ЛС. То есть формулировка «НПР аторвастатина» некорректна, правильное — «НПР при применении аторвастатина», но в то же время формулировка «побочные эффекты аторвастатина» верна. Термин «побочное действие» фигурирует как отдельная рубрика в инструкции по медицинскому применению ЛС, однако в ней обычно описываются именно НПР при применении того или иного ЛС.

Врачу также необходимо знать еще два официально принятых экспертами ВОЗ термина:

- «непредвиденные (неожиданные) побочные реакции» — реакции, сведения о природе и тяжести которых отсутствуют в инструкции по

медицинскому применению ЛС, и которые не ожидаются (т. е. речь идет о неизвестных реакциях на ЛС);

- «серьезные побочные реакции» — любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС требуют госпитализации или ее продления; приводят к стойкому снижению трудоспособности либо к стойкой потере трудоспособности и/или инвалидности; являются врожденной аномалией/пороком развития; приводят к смерти.

Именно при развитии подобных НПР необходимо оповещение уполномоченного федерального (национального) органа исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере здравоохранения. Подробнее об этом речь пойдет ниже.

Частота развития НПР

НПР встречаются достаточно часто. Например, только в США ежегодно регистрируется до 2 млн серьезных НПР, из них до 100 тыс. — с летальным исходом [1]. При этом наиболее частые причины смерти от НПР:

- кровотечения (прежде всего, желудочно-кишечные);
- нарушения кроветворения (миелотоксичность), в т. ч. агранулоцитоз;
- поражения печени (гепатотоксичность);
- поражения почек (нефротоксичность);
- анафилактический шок.

В развитых странах смертность от НПР занимает 4–5 место в структуре смертности населения. Представленные статистические данные показывают, что НПР широко распространены и с ними сталкиваются врачи любой специальности. По некоторым данным, в России НПР развиваются у 8–27 % пациентов, находящихся на стационарном лечении (в зависимости от степени тяжести больных).

Типы НПР: почему важно их знать

Эксперты ВОЗ различают следующие типы НПР:

- А (предсказуемые НПР) — реакции, являющиеся результатом фармакологического действия ЛС (обусловленные его фармакодинамикой), которые зависят от дозы ЛС. Обычно НПР типа А перечисляются в разделе «Побочные действия» инструкции по медицинскому применению ЛС;
- В (непредсказуемые НПР) — реакции, как правило, иммунологической (точнее, аллергической) природы, не зависящие от дозы ЛС. Чаще всего НПР типа В представлены лекарственной аллергией. Следует отметить, что лекарственная аллергия при применении ЛС может быть вызвана не фармакологически активной субстанцией, а вспомогательными веществами, чаще всего красителями («аллергия на желтые, красные, синие и др. таблетки»);
- С («химические» НПР) — реакции, возникающие при длительном применении ЛС (физическая и психическая зависимость, синдром отмены);
- D (отсроченные НПР) — возникают через несколько месяцев или даже лет после отмены ЛС (тератогенность, мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции). Из реакций типа D наибольшее клиническое значение имеет тератогенность.

Врач при применении ЛС в клинической практике чаще всего сталкивается с НПР типов А и В. От типа НПР зависит тактика ее профилактики и коррекции, именно поэтому врачу необходимо четко различать типы НПР.

Диагностика НПР

Диагностика НПР может представлять значительные сложности для врача, и многие НПР остаются нераспознанными. Трудности диагностики обусловлены следующими факторами:

- НПР может быть неожиданной, нехарактерной для применяемого ЛС; ее трудно бывает связать с приемом ЛС, относительно безопасного по мнению врача;
- НПР может имитировать симптомы, связанные с «естественным» течением и рецидивом заболевания;
- НПР может возникать отсроченно, через определенный промежуток времени после окончания приема ЛС;
- одновременный прием нескольких ЛС может существенно затруднить диагностику НПР (особенно типа В).

Таким образом, при подозрении на НПР врачу необходимо ответить на вопрос: является ли возникшее НЯ следствием приема ЛС? В пользу НПР свидетельствуют следующие признаки:

- 1) совпадение НЯ по времени с применением ЛС (НПР развилась после приема ЛС);
- 2) совпадение развившегося НЯ с известными НПР, описанными в инструкции по медицинскому применению ЛС;
- 3) прекращение НЯ или его «ослабление» после отмены ЛС;
- 4) возобновление НЯ при возобновлении приема ЛС.

На основании этих критериев выделяются следующие виды причинно-следственной связи «ЛС–НПР»:

- определенная (имеются все 4 признака);
- вероятная (3 из 4 признаков);
- возможная (2 из 4 признаков);
- сомнительная (1 из 4 признаков или ни одного).

Таким образом, об НПР можно говорить только в том случае, когда причинно-следственная связь «ЛС–НПР» определенная или вероятная.

Для упрощения установления причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием НЯ предложено несколько шкал. Чаще других применяется шкала Наранжо (табл. 2), суть использования

которой заключается в том, что врачу необходимо ответить на определенные вопросы, а затем подсчитать сумму баллов, в зависимости от которой и оценивается степень достоверности причинно-следственной связи «ЛС–НПР»:

- 9 и более баллов — определенная связь;
- 5–8 баллов — вероятная;
- 1–4 балла — возможная;
- 0 и менее баллов — сомнительная.

Таблица 2

Шкала Наранжо

№ п/п	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?	+1	0	0
2.	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого препарата?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Профилактика и коррекция НПР типа А

Употребление ЛС в строгом соответствии с инструкцией по его медицинскому применению является главным методом профилактики НПР типа А. Кроме того, врачу необходимо оценить риск развития и потенциальную тяжесть НПР, для чего следует провести:

- 1) тщательный сбор фармакологического анамнеза;
- 2) оценку наличия факторов риска возникновения НПР;
- 3) оценку состояния элиминирующих органов;
- 4) оценку фармакологических свойств ЛС (широта терапевтического диапазона, прогнозируемые НПР);
- 5) оценку сопутствующей терапии и возможности развития межлекарственного взаимодействия;
- 6) фармакогенетическое исследование (при необходимости).

Возможные действия при выявлении факторов риска возникновения НПР типа А:

- воздержаться от назначения ЛС (например, дигиталисная интоксикация в анамнезе является противопоказанием к назначению дигоксина);
- заменить препарат на более безопасный, о котором известно, что он реже вызывает НПР;
- начать применение ЛС с минимальной дозы;
- при наличии почечной недостаточности выбрать препарат с печеночной элиминацией и наоборот;
- придерживаться программы контроля безопасности ЛС (см. ниже);
- осуществлять коррекцию сопутствующей терапии:
 - отменять или снижать дозы препаратов, способствующих развитию НПР (избегать потенциально опасных комбинаций ЛС);
 - назначать препараты, уменьшающие тяжесть НПР (использовать рациональные комбинации ЛС).

При возникновении НПР типа А врачу необходимо:

- оценить тяжесть НПР;

- убедиться в том, что пациент принимал именно назначенный препарат в рекомендованной дозе;
- при серьезных НПР — отменить препарат (кроме случаев, когда он назначен по жизненным показаниям и не имеет альтернативы);
- при несерьезных НПР — снизить дозу препарата (кроме случаев, когда допускается оставить лечение без изменений: например, головная боль при приеме нитроглицерина для купирования приступов стенокардии не может быть абсолютным показанием для отмены препарата);
- назначить ЛС и другие лечебные мероприятия для купирования симптомов НПР.

Профилактика и коррекция НПР типа В

Поскольку НПР типа В непредсказуемы, их профилактика сложна и включает следующий комплекс мероприятий:

- 1) тщательный сбор фармакологического и аллергологического анамнеза для установления:
 - наличия у пациента и его ближайших родственников аллергических заболеваний (оценка степени их тяжести);
 - наличия в анамнезе аллергии на ЛС, химические агенты, растения, пищу и пр. (оценка проявления и степени тяжести аллергической реакции);
 - наличия в анамнезе «необычных» реакций на ЛС, «непереносимости» ЛС;
- 2) оценку иммуногенных (аллергогенных) свойств препарата и вспомогательных компонентов (особенно красителей). Высокая степень иммуногенности характерна для ЛС из группы местных анестетиков; бета-лактамовых антибиотиков; ЛС, содержащих сульфонамидную группу; белковых препаратов; фитопрепаратов и др.;

3) при подозрении на лекарственную аллергию у больных с высоким риском ее развития (наличие в анамнезе аллергии на схожие по химическому строению ЛС; применение по необходимости «аллергогенных» ЛС у больных с «атопическими» заболеваниями) возможно проведение диагностических тестов:

- определение IgE к ЛС в плазме крови (методика разработана для бета-лактамов, местных анестетиков, некоторых НПВС): прямое определение антител класса Е (метод ИФА); определение IgE антител на клетках-базофилах, ответственных за немедленные аллергические реакции; определение IgG антител, участвующих в иммунокомплексных реакциях; определение IgG антител, реагирующих с нейтрофилами и участвующих в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности;

- тесты, проводимые *in vitro*: реакции дегрануляции тучных клеток, бласттрансформации лимфоцитов, агрегации лейкоцитов; тест торможения естественной миграции лейкоцитов (ТТЕМЛ); реакция Т-лимфоцитарной сенсибилизации в тесте стимуляции ИЛ-2; реакция Е-роzetkoобразования;

- тесты, проводимые *in vivo* (кожные и внутрикожные пробы, подъязычные и «полоскательные» тесты) и состоящие в оценке изменений (покраснение, отек кожи или слизистых) при местном воздействии малых доз подозреваемых ЛС. Проведение подобных тестов у детей противопоказано.

Необходимо учитывать, что данные методики не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, а тесты *in vivo* несут потенциальную опасность для пациента, вплоть до летального исхода. Эти тесты выполняются только в условиях специализированных аллергологических отделений медицинских организаций.

Эффективность назначения противоаллергических препаратов для профилактики лекарственной аллергии на сегодняшний день не доказана;

- 4) доказанная аллергическая реакция на ЛС является противопоказанием к его назначению, однако в некоторых случаях (при нетяжелых формах аллергии и отсутствии альтернативного лечения) возможно назначение препарата из «родственных» по химической структуре ЛС. Например, известно, что существует аллергия на бета-лактамы антибиотики, однако при «нетяжелой» аллергии (крапивнице) на пенициллин возможно назначение цефалоспоринов.

Коррекция НПР типа В заключается:

- в немедленной отмене препарата;
- назначении таких ЛС, как глюкокортикоиды, адреналин, антигистаминные препараты (дозы и объем терапии зависят от тяжести реакции);
- мероприятиях, направленных на замедление всасывания препарата (сорбенты, очистительные клизмы, обкалывание места инъекции раствором адреналина и пр.);
- симптоматической терапии.

Фармаконадзор и его осуществление практикующим врачом

Фармаконадзор — это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением НПР или любых других проблем, связанных с ЛС.

На момент регистрации нового ЛС сведения о вызываемых им НПР устанавливаются на основании клинических исследований, которые имеют ряд недостатков:

- исследуется небольшая популяция больных (как правило, несколько тысяч), что не позволяет выявить редкие НПР;

- исследуется однородная популяция больных (не включаются беременные, лица старческого возраста, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и пр.);
- прием ЛС в клинических исследованиях, как правило, непродолжительный (около 1 года), так же как и последующее наблюдение за пациентами;
- ограничены сведения об НПР, вызванных межлекарственным взаимодействием.

В настоящее время самый важный метод получения информации о безопасности ЛС после его регистрации — спонтанные сообщения врачей о возникновении НПР. Именно благодаря таким сообщениям были запрещены к использованию многие ранее зарегистрированные ЛС, вызывавшие серьезные НПР. Для формирования спонтанных сообщений об НПР существует законодательная база. Так, согласно ст. 41 Федерального закона о ЛС, субъекты обращения ЛС обязаны представлять сведения об НПР соответствующему федеральному органу исполнительной власти.

Как и кого должен информировать о развитии НПР практикующий врач?

В России чаще всего используется ориентировочная схема информирования о развитии НПР, показанная на рис. 3. В случае развития НПР, если врач оценил причинно-следственную связь «ЛС–НПР» как определенную или вероятную, он обращается к уполномоченному по мониторингу безопасности ЛС отделения, назначаемому приказом главного врача медицинской организации (как правило, это заведующий отделением), который, в свою очередь, консультируется с уполномоченным по мониторингу безопасности ЛС медицинской организации, также назначаемым приказом главврача (как правило, это врач-клинический фармаколог или заместитель главврача по лечебной работе). Затем уполномоченный по мониторингу безопасности ЛС отделения оформляет специально разработанную карту-извещение о развившейся НПР (см. ниже), которая направляется по факсу или электронной почте в соответствующий Региональный центр мониторинга

безопасности ЛС, где информация из нее заносится в специально созданную электронную базу Росздравнадзора.

Росздравнадзор осуществляет анализ полученных данных и на основании информации о развившихся НПР обращается в Минздрав России с предложениями об отмене регистрации ЛС; запрете на использование партии ЛС; внесении изменений в инструкции по медицинскому применению; рассылке информационных писем о новых данных по безопасности применяемых ЛС (эти письма содержат также конкретные рекомендации для врачей, связанные с появившимися данными).



Рис. 3. Схема функционирования фармаконадзора в России [12]

В некоторых странах мира (в частности, в США) врачи сами заполняют карты-извещения о возникшей НПР и напрямую направляют их в регуляторный

орган (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, Food and Drug Administration — FDA); кроме того, в США и сами пациенты могут заполнить и отправить специально разработанную для них карту. При этом и для врачей, и для пациентов в США существует возможность электронного заполнения карты-извещения в онлайн-режиме. В России карту-извещение о развитии НПР также можно заполнить в онлайн-режиме, однако на это имеют право только уполномоченные по мониторингу безопасности ЛС в медицинской организации и некоторые другие специалисты (доступ к системе предоставляется Росздравнадзором на основании письма от администрации медицинской организации в адрес руководства Росздравнадзора).

Следует отметить, что сообщение об НПР не подразумевает «карательных» мер в отношении врача и не является поводом для проверки его действий.

В соответствии с установленными в России правилами врачу необходимо сообщать об НПР, возникших при применении не только ЛС, но и биологически активных добавок (БАД) и средств традиционной медицины.

Следует отметить, что не все НПР требуют оповещения. В России извещения об НПР врачу следует заполнять и отсылать в центры по мониторингу безопасности ЛС в следующих случаях:

- обо всех НПР на новые ЛС (новыми считаются ЛС в течение 5 лет после их регистрации);
- о неожиданных НПР при применении любого ЛС;
- обо всех серьезных НПР;
- об НПР вследствие взаимодействия ЛС друг с другом, пищей или БАДами.

Информация о серьезных НПР, а также о неожиданных реакциях должна быть направлена как можно быстрее, но не позднее 5 календарных дней с того момента, как о ней стало известно врачу или провизору. В случае появления дополнительных сведений (например, данных лабораторных методов исследований, результатов аутопсии и др.) они должны быть направлены не позднее следующих 5 календарных дней. В остальных случаях информация об

НПР, не соответствующих критериям «серьезные» или «неожиданные», направляется не позднее 15 календарных дней с момента ее появления.

Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре

Г. И. Назаренко, Е. Б. Клейменова, В. А. Отделенов, С. А. Пающик, Л. П. Яшина, Д. А. Сычев

Безопасность пациентов при оказании медицинской помощи привлекает все большее внимание медицинских специалистов, руководителей здравоохранения и широкой общественности. НПР при применении ЛС часто встречаются при оказании стационарной и амбулаторной медицинской помощи. В проспективном исследовании, проведенном в 850-коечном стационаре в течение 6 месяцев на 3 322 больных, было показано, что НПР встречаются у 14,7 % госпитализированных пациентов [13]. В амбулаторной практике частота НПР может достигать 41 %, а серьезные НПР могут быть одной из самых частых причин госпитализации, о чем свидетельствует ретроспективная оценка безопасности лекарственной терапии у 913 пациентов [14]. По некоторым данным частота НПР в стационарах варьируется от 2 до 28,9 случаев на 100 госпитализированных пациентов; НПР могут быть причиной госпитализации в 3–31 % случаев [15], причем 20 % НПР расцениваются как серьезные (приводящие к продлению госпитализации, инвалидизации или смерти). При этом 30 % НПР у пациентов стационара предотвратимы [16].

Чаще всего НПР у госпитализированных пациентов вызывают антикоагулянты, гипогликемические средства и анальгетики [17]. НПР являются экономическим бременем для бюджетов больниц, увеличивая расходы на лечение и пребывание пациентов в стационаре. В США среднее увеличение продолжительности госпитализации пациента, у которого развилась НПР, составляет 3,1 дня, а затраты на его лечение возрастают в среднем на 3 тыс. долл. [18].

Врачебные ошибки при назначении ЛС (назначение не по показаниям, с наличием противопоказаний, нарушение регламентированного режима дозирования) — одна из главных причин развития НПР в стационаре [19]. Так, в США по данным эпидемиологических исследований частота нанесения вреда здоровью пациентов из-за ошибок назначения ЛС достигает 2 %. Всего же ошибки при назначении ЛС могут встречаться в 14 % назначений для пациентов стационара [20]. В настоящее время решение проблемы выявления и профилактики предотвратимых НПР, связанных с врачебными ошибками, расценивается как один из неотъемлемых компонентов системы обеспечения безопасности пациентов в стационаре.

Методика глобальной оценки триггеров нежелательных событий

Согласно известному отчету Института медицины США под названием «Человеку свойственно ошибаться» ("To Err is Human") [21], в больницах США ежегодно от предотвратимых медицинских ошибок погибает 44–98 тыс. человек. Эта оценка опиралась на анализ 30 тыс. случайно отобранных историй болезни (ИБ) из 51 больницы Нью-Йорка за 1984 г. Не так давно J. James [22] проанализировал 4 публикации, посвященные внутрибольничным НПР за 2002–2008 гг., экстраполировал полученные результаты на весь объем стационарной помощи США и пришел к выводу, что число летальных исходов от потенциально предотвратимых осложнений лечения составляет 210–440 тыс./год, что выводит медицинские ошибки на третье место среди причин смертности. Обсуждая возможные причины существенного расхождения своих данных с оценками Института медицины США, автор замечает, что во всех проанализированных им исследованиях для выявления неблагоприятных событий была использована так называемая «методика глобальной оценки триггеров» (Global Trigger Tool — GTT).

Впервые концепцию триггера нежелательных событий для выявления НПР по данным ИБ предложил H. Jick [23]. Позднее D. Classen [24] применил

эту идею для автоматизированного поиска триггеров нежелательных событий для выявления НПР (триггеры НПР) в больничной и аптечной информационных системах. Наличие триггера возможной НПР (например, назначение антидота или отклонение в лабораторных показателях пациента) служило поводом для дальнейшего анализа ИБ на предмет наличия осложнений лекарственной терапии.

С 2003 г. в Институте совершенствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement — IHI) на основании работ D. Classen и других специфичных триггерных методик (нежелательные события в отделении интенсивной терапии, перинатальном отделении и др.) разрабатывается универсальная методика, позволяющая выявлять осложнения лечения, ретроспективно анализируя случайную выборку ИБ законченных случаев лечения в стационаре. Метод GTT представляет собой относительно простой и недорогой подход к выявлению триггеров нежелательных событий (включая НПР) с последующей формальной оценкой характера и тяжести вреда, нанесенного здоровью пациента.

По определению IHI, нежелательным событием является «непреднамеренный ущерб физическому здоровью пациента, возникший в результате или в ходе оказания медицинской помощи, потребовавший дополнительного мониторинга, лечения или госпитализации, либо приведший к смерти» [25]. Следует подчеркнуть, что метод GTT концентрируется не на медицинских ошибках, а на наиболее полном выявлении внутрибольничных осложнений, по результатам анализа которых больница может предпринимать системные меры по повышению безопасности пациентов. Кроме того, метод GTT направлен в основном на выявление событий, вызванных лечебно-диагностическими мероприятиями (т. е. активными действиями), и в меньшей степени — отсутствием своевременных действий (бездействием). К другим типам ошибок (сбои в информационном обмене, диагностические ошибки) метод GTT, как правило, нечувствителен.

Метод GTT учитывает все нежелательные события, независимо от возможности их предотвращения. Авторы замечают, что вероятность предотвращения осложнений может меняться по мере внедрения новых медицинских технологий и важно оставлять определение нежелательных событий неизменным. Вероятность предотвращения нежелательного события может быть оценена субъективно, по 4-уровневой шкале Ликерта [26]:

- 1) предотвратить определенно невозможно;
- 2) вероятность предотвращения небольшая (< 50 %);
- 3) вероятность предотвращения существенная (> 50 %);
- 4) предотвратить определенно возможно.

Для оценки тяжести вреда, нанесенного здоровью пациента, авторы метода GTT использовали классификацию Национального координационного совета по профилактике и отчетности о медицинских ошибках США (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention — NCC MERP), исключив из нее категории ошибок, не повлиявших на здоровье пациента (табл. 3).

Таблица 3

Категории вреда для пациента по National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention Index [27]

Категория	Характеристика вреда
E	Временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения
F	Временный вред здоровью, потребовавший госпитализации или ее продления
G	Стойкий вред здоровью
H	Жизнеугрожающее состояние, требующее реанимационных мероприятий
I	Смерть пациента

Триггеры в методе GTT объединены в 6 групп (модулей). Из них три группы предназначены для выявления нежелательных событий в определенном подразделении:

- 1) перинатальном (8 триггеров);
- 2) реанимации и интенсивной терапии (4 триггера);
- 3) неотложной помощи (2 триггера).

Три другие группы касаются видов лечения и ведения пациентов:

- 1) хирургического (11 триггеров);
- 2) медикаментозного (12 триггеров);
- 3) ухода и наблюдения за пациентом (14 триггеров).

Разработан алгоритм работы с медицинской документацией для выявления ННР по триггерам нежелательных событий (рис. 4). При «ручном» выявлении триггеров нежелательных событий сначала делается случайная выборка ИБ. Авторы метода GTT рекомендуют проводить анализ 1 раз в 2 недели, отбирая по 10 ИБ со сроком госпитализации не менее суток (кроме пациентов психиатрического и реабилитационного профилей, для которых триггеры не предназначены).

Сначала эксперты (обычно специально обученные медсестры или фармацевты) просматривают отобранные ИБ с целью выявления триггеров нежелательных событий, тратя на каждую ИБ не более 20 минут, независимо от объема информации в ней. «Правило 20 минут» возникло после того, как в работе экспертов была отмечена тенденция к отбору более «тонких» и простых ИБ, что в конечном счете могло привести к систематическим искажениям. Хронометраж показал также, что опытному эксперту достаточно 20 минут, чтобы просмотреть определенные разделы ИБ, которые могут содержать информацию о триггерах нежелательных событий: выписной эпикриз, листы назначений, результаты лабораторных исследований, протоколы операций, отметки о сестринских манипуляциях.

При обнаружении «положительного» триггера нежелательного события анализируют соответствующий раздел ИБ, чтобы определить, действительно ли

произошла НПР, и найти документальное подтверждение вреда, причиненного здоровью пациента вследствие оказанной медицинской помощи. Например, при уровне международного нормализованного отношения (МНО) выше 6 эксперт должен искать данные о кровотечении или снижении гемоглобина с необходимостью гемотрансфузии в результате избыточной гипокоагуляции.

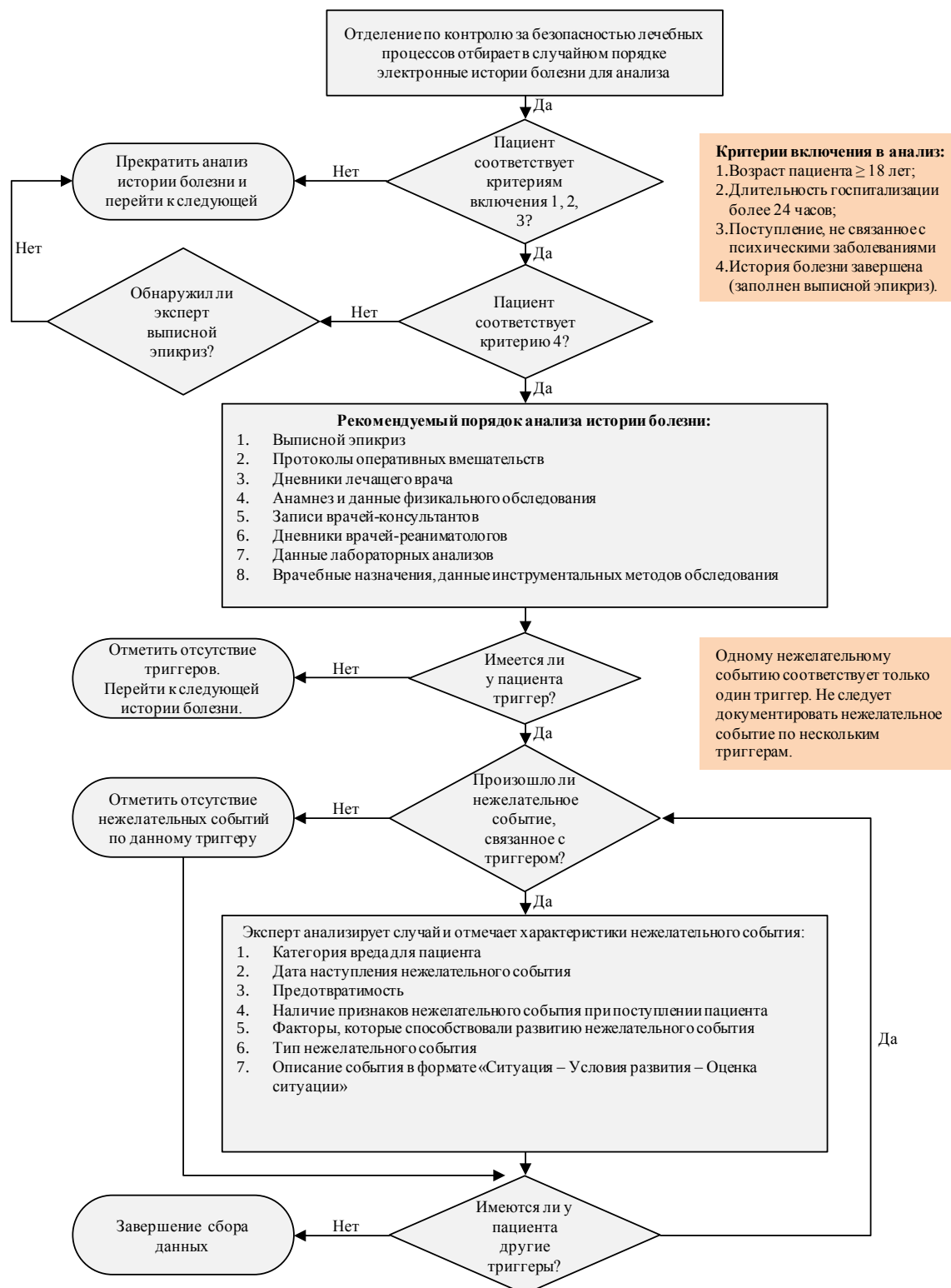


Рис. 4. Схема сбора данных по методике Global Trigger Tool (IHI)

Собранные данные представляют в виде частоты событий на 1 000 пациенто-дней, на 100 случаев госпитализации и как долю госпитализаций по причине НПР. Анализируют также распределение причиненного вреда по категориям тяжести и типам событий.

Следует отметить, что метод GTT — далеко не единственный подход к выявлению внутрибольничных нежелательных событий, в т. ч. НПР. Разработаны и другие методы, такие как показатели безопасности пациентов Агентства по исследованиям и качеству в области здравоохранения США (AHRQ) или классификация НЯ в штатах Юта и Миссури (расширенный набор показателей безопасности пациентов), которые отличаются простотой использования и автоматическим извлечением сведений из административных и финансовых баз данных [28].

Однако по данным D. Classen и соавт. [29], метод GTT позволяет выявлять как минимум в 10 раз больше нежелательных событий, чем эти и другие методы. Он хорошо изучен и демонстрирует убедительные операционные характеристики, включая высокую интра- и межиндивидуальную воспроизводимость. По данным датских [30] и шведских [31] специалистов, согласованность оценок различных экспертов составляет 83 % и 88–96 % соответственно. Чувствительность метода GTT к определению пациентов с одним или несколькими нежелательными событиями составляет 94,9 %, а специфичность для определения пациентов без нежелательных событий — 100 %. Согласно исследованию [29], метод GTT показывает, что НПР возникают у каждого третьего пациента стационара. В других исследованиях этот показатель равен 36 случаям на 100 госпитализаций (28 % пациентов) [32] и 25 случаям на 100 госпитализаций (18 % пациентов) [33]. От 44 до 63 % этих НПР, по мнению экспертов, можно было предотвратить. Вместе с тем некоторые авторы отмечают, что поскольку «золотого стандарта» выявления нежелательных событий, в т. ч. НПР, не существует, истинная чувствительность метода GTT остается неизвестной [30].

Триггеры НПР

Согласно литературным данным, метод GTT является наиболее методологически развитой системой выявления НПР (табл. 4). Триггеры НПР, разработанные INI, с высокой чувствительностью (95 %) и специфичностью (100 %) могут прогнозировать развитие НПР [34], однако такие высокие показатели чувствительности и специфичности для выявления НПР продемонстрированы не во всех исследованиях. Есть данные о том, что триггеры НПР INI могут обладать сравнительно низкой специфичностью (44 %) при высокой чувствительности (85 %), особенно в педиатрической практике [35]. Во всех этих исследованиях оценивались только предотвратимые НПР. Прогностическая ценность положительного результата (PPV) НПР варьируется от 4 % (в педиатрической практике) до 17 % у взрослых госпитализированных пациентов [36, 37]. Однако PPV отдельных триггеров НПР может колебаться от 0 до 100 % [36].

Следует подчеркнуть, что большинство исследователей отмечают увеличение выявляемости НПР у госпитализированных больных при использовании триггеров нежелательных событий как минимум в 5–10 раз по сравнению с методом спонтанных (добровольных для врачей) сообщений [38, 39], особенно если выявление триггеров НПР проводится автоматически, с использованием медицинских информационных систем. По некоторым данным, метод GTT повышает выявляемость НПР в 10 раз по сравнению с индикаторами безопасности пациента (AHRQ) и более чем в 80 раз по сравнению с добровольным информированием об НПР. Например, в проспективном клиническом исследовании, проведенном в высокоспециализированном стационаре, в течение 8 месяцев сравнивали эффективность применения трех методов выявления НПР: автоматизированной системы регистрации триггеров НПР, «тотального» аудита ИБ и метода спонтанных сообщений об НПР [40]. С помощью автоматизированной системы

было выявлено 2 620 триггеров НПР, 275 из которых были связаны с развитием НПР. Аудит ИБ выявил 398 НПР, а метод спонтанных сообщений — только 23 НПР. Несмотря на меньшее общее количество выявленных НПР, применение триггеров нежелательных событий позволяет выявлять больше серьезных НПР, чем «тотальный» аудит всех ИБ. В ходе исследования компьютерный мониторинг триггеров НПР модифицировался, что позволило увеличить прогностическую ценность положительного результата с 16 % в течение первых 2 месяцев до 23 % в течение последних 2 месяцев.

Автоматизированный метод выявления НПР с использованием триггеров нежелательных событий более эффективен с точки зрения затрат времени, чем анализ всех ИБ, и более чувствителен, чем добровольное информирование об НПР (метод спонтанных сообщений). Кроме того, применение триггеров НПР в амбулаторной практике (в виде определенных лабораторных показателей) также повышает выявляемость НПР с аналогичной прогностической ценностью положительного результата в 15 % [41]. Есть данные о том, что внедрение метода GTT способствует снижению частоты НПР у госпитализированных пациентов в 3 раза, что сопровождается уменьшением расходов на лечение благодаря использованию эффективных методов профилактики [42].

Помимо триггеров НПР INI, Институтом безопасной фармакотерапии (Institute For Safe Medication Practices — ISMP) разработан ряд дополнительных триггеров (табл. 5), однако их клиническая валидизация не проводилась.

Таблица 4

Триггеры развития серьезных неблагоприятных лекарственных реакций в стационаре, предложенные INI [25]

«Проблемные» лекарства	Потенциальная НПР	Триггер — шифр триггера (по INI)	Источник информации о триггере
Различные ЛС	Лекарственная аллергия, в т. ч. сыпь	Применение дифенилгидрамина (димедрола) — T1	Лекарственные назначения

		Сыпь — T21	Дневники
Антикоагулянты из группы антагонистов витамина К (варфарин, аценокумарол, фениндион)	Кровотечения	Применение витамина К (в оригинале — применение аквамефитона, т.е. витамина К1, в РФ — викасола) — T2	Лекарственные назначения
		МНО более 6 — T11	Результаты коагулологического анализа крови
Транквилизаторы из группы бензодиазепинов	Чрезмерный седативный эффект, другие симптомы передозировки бензодиазепинов	Применение флумазенила — T3	Лекарственные назначения
Различные ЛС	Тошнота, рвота	Применение противорвотных средств (дроперидол, ондансетрон, прометазин, гидроксизин, триметабензамид, прохлорперазин, метоклопрамид, домперидон — собственное предложение) — T4	Лекарственные назначения
Опиаты	Передозировка наркотическими анальгетиками	Применение налоксона — T5	Лекарственные назначения
Антибактериальные средства	Антибиотик-ассоциированная диарея, в т. ч. инфекция, вызванная	Применение антидиарейных средств (лоперамид — собственное	Лекарственные назначения

	<i>Clostridium difficile</i>	предложение) — T6	
	Инфекция, вызванная <i>Clostridium difficile</i> (псевдомембранозный энтероколит)	Положительный анализ кала на <i>Clostridium difficile</i> — T9	Анализ кала на <i>Clostridium difficile</i>
Препараты калия, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, антагонисты альдостерона или различные нефротоксические ЛС	Гиперкалиемиия	Применение полистеролсульфата натрия — T7	Лекарственные назначения
Гепарины	Чрезмерная гипокоагуляция	АЧТВ более 100 с — T8	Результаты коагулологического анализа крови
Различные ЛС, вызывающие нейтропению (за исключением химиотерапевтических средств)	Нейтропения	Уровень лейкоцитов менее $3\,000 \times 10^6/\text{мкл}$ — T10	Клинический анализ крови
Инсулин, другие гипогликемические средства	Гипогликемия	Уровень глюкозы менее 50 мг/дл — T11	Биохимический анализ крови
Нефротоксичные ЛС (аминогликозиды, ингибиторы АПФ, ацикловир, амфотерицин В, карбоплатин, цисплатин, циклоспорин, фоскарнет,	Почечная недостаточность	Рост креатинина в крови (в 2 раза по сравнению с исходным) — T12	Биохимический анализ крови
		Экстренный диализ — C3	Нелекарственные назначения

ифосфамид, метформин, НПВС)			
Дигоксин	Токсический уровень дигоксина	Уровень дигоксина в плазме более 2 нг/мл — T14	Терапевтически й лекарственный мониторинг
Лидокаин	Токсический уровень лидокаина	Уровень лидокаина в плазме более 5 мкг/мл — T15	Терапевтически й лекарственный мониторинг
Гентамицин	Токсический уровень гентамицина	Уровень гентамицина или тобрамицина в плазме (пиковый — 10 мкг/мл, остаточный — более 2 мкг/мл) — T16	Терапевтически й лекарственный мониторинг
Амикацин	Токсический уровень амикацина	Уровень амикацина в плазме (пиковый — 30 мкг/мл, остаточный — более 10 мкг/мл) — T17	Терапевтически й лекарственный мониторинг
Ванкомицин	Токсический уровень ванкомицина	Уровень ванкомицина в плазме более 26 мкг/мл — T18	Терапевтически й лекарственный мониторинг
Теofilлин	Токсический уровень теofilлина	Уровень теofilлина в плазме более 20 мкг/мл — T19	Терапевтически й лекарственный мониторинг
ЛС с седативным эффектом, миорелаксирующи м эффектом	Побочные реакции, связанные с седацией, миорелаксацией	Чрезмерная седация, падение — T20	Дневники
Различные ЛС	Различные НПР	Внезапная отмена ЛС — T22	Лекарственные назначения

		Перевод пациента из коечного отделения в отделение интенсивной терапии — T23	Журнал «движения» пациентов
		Снижение гемоглобина на 25 % по сравнению с исходным — C6	Клинический анализ крови

Таблица 5

Дополнительные триггеры развития серьезных неблагоприятных лекарственных реакций в стационаре, предложенные ISMP

«Проблемные» лекарства	Потенциальная НПР	Триггер	Источник информации о триггере
Различные ЛС	Лекарственная аллергия, в т. ч. сыпь	Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (антигистаминные препараты)	Лекарственные назначения
		Применение эпинефрина (адреналина)	Лекарственные назначения
		Применение глюкокортикостероидов внутривенно	Лекарственные назначения
		Топические стероиды	Лекарственные назначения
		Количество эозинофилов > 6 %	Клинический анализ крови
		Применение лосьона каламина	Лекарственные назначения
Различные ЛС,	Передозировка ЛС	Применение	Лекарственные

применяемые внутри		активированного угля	ые назначения
Антибактериальн ые средства	Антибиотик- ассоциированная диарея, в т. ч. инфекция, вызванная <i>Clostridium difficile</i>	Применение ванкомицина внутри	Лекарственн ые назначения
		Применение метронидазола внутри	Лекарственн ые назначения
	Молочница	Применение клотримазола (местно), нистатина (суспензия внутри)	Лекарственн ые назначения
Препараты калия, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, антагонисты альдостерона или различные нефротоксические ЛС	Гиперкалиемия	Уровень калия в крови > 6,5 ммоль/л (при отсутствии хронической почечной недостаточности)	Биохимическ ий анализ крови
Гепарины	Чрезмерная гипокоагуляция	Применение протамина	Лекарственн ые назначения
	Гепарин- индуцированная тромбоцитопения	Применение альтернатив гепаринам — лепирудин, данапароид, аргатробан (собственное предложение), фондапаринукс (то же)	Лекарственн ые назначения
		Уровень тромбоцитов < 50 000	Клинический анализ крови

Инсулин, другие гипогликемические средства	Гипогликемия	Применение декстрозы 50 %	Лекарственные назначения
		Применение глюкагона	Лекарственные назначения
Нефротоксичные ЛС (аминогликозиды, ингибиторы АПФ, ацикловир, амфотерицин В, карбоплатин, цисплатин, циклоспорин, фоскарнет, ифосфамид, метформин, НПВС)	Почечная недостаточность	Одновременный прием нефротоксических средств и увеличение креатинина по сравнению с исходным	Лекарственные назначения, биохимический анализ крови
Дигоксин	Токсический уровень дигоксина	Применение дигоксина, иммунных ФАБ (дигибинд)	Лекарственные назначения
		Одновременное применение дигоксина и амиодарона	Лекарственные назначения
НПВС, антикоагулянты, антиагреганты и другие ЛС, способные вызвать кровотечения	Кровотечения	Переливание крови/эритроцитарной массы	Протокол трансфузий
Антихолинергические средства (холинолитики)	Антихолинергические эффекты	Применение физостигмина	Лекарственные назначения
Антидепрессанты, антипсихотически	Судороги	Фенитоин	Лекарственные

е средства, местные анестетики			назначения
		Лоразепам (или другие бензодиазепины) внутривенно	Лекарственн ые назначения
		Фенобарбитал	Лекарственн ые назначения
	Аритмия	Фенитоин	Лекарственн ые назначения
Бета- адреноблокаторы, производные фенилалкиламино в (верапамил, дилтиазем)	Брадикардия, АВ- блокада	Применение атропина (за исключением анестезиологическ ого пособия)	Лекарственн ые назначения
Антипсихотическ ие средства	Экстрапирамидные расстройства	Применение бензатропина, циклодола	Лекарственн ые назначения
	Гипертермия, злокачественный нейролептический синдром	Применение дантролена	Лекарственн ые назначения
Карбамазепин	Токсический уровень карбамазепина	Уровень карбамазепина в плазме > 12 мкг/мл	Терапевтичес кий лекарственны й мониторинг
Вальпроевая кислота	Токсический уровень вальпроевой кислоты	Уровень вальпроевой кислоты в плазме >120 мкг/мл	Терапевтичес кий лекарственны й мониторинг
Фенитоин	Токсический уровень фенитоина	Уровень фенитоина в плазме > 20 мкг/мл	Терапевтичес кий лекарственны й мониторинг
Циклоспорин	Токсический уровень	Уровень	Терапевтичес

	циклоспорина	циклоспорина в плазме > 500 мкг/мл	кий лекарственный мониторинг
Химиотерапевтические средства	Экстравазация	Применение диметилсульдексида	Лекарственные назначения
		Применение гиалуронидазы	Лекарственные назначения
ЛС, вызывающие гипокальциемию (фоскарнет, фосфатные инфузии, инфузия цитратных продуктов крови, контрастов, содержащих ЭДТА)	Гипокальциемия	Применение препаратов кальция (кальция хлорида, кальция глюконата)	Лекарственные назначения
Гепатотоксичные ЛС (гиполипидемические средства, НПВС, пиоглитазон, акарбоза, производные сульфонилмочевины, антибиотики, противогрибковые средства)	Печеночная дисфункция/недостаточность	Одновременное применение гепатотоксичных лекарств и увеличение АЛТ и/или АСТ более чем на 20 % по сравнению с исходным	Лекарственные назначения, биохимический анализ крови
		АЛТ в плазме крови >150 ед/л	Биохимический анализ крови
		Билирубин общий в плазме > 10 мг/дл	Биохимический анализ крови
ЛС, способные вызвать гемолитическую анемию (пенициллины,	Гемолитическая анемия	Общее количество ретикулоцитов > 2 %	Клинический анализ крови

цефалоспорины, леводопа, метилдопа, мефенамовая кислота, хинидин, салицилаты, сульфонамиды, тиазидные диуретики, антазолин, хлорпромазин, изониазид, стрептомицин, ибупрофен)			
Допамин	Экстравазация	Применение фентоламина, нитроглицерина	Лекарственн ые назначения
Седативные, наркотические анальгетики, миорелаксанты	Угнетение дыхания или аспирация	Интубация или остановка дыхания (при анестезиологическ ом пособии)	Нелекарствен ные назначения
Противогрибковы е, противовирусные, дигоксин, эноксапарин, фторхинолоны, метформин, ранитидин	Почечная недостаточность	Одновременный прием нефротоксических средств и увеличение креатинина по сравнению с исходным	Лекарственн ые назначения, биохимическ ий анализ крови

Первый отечественный опыт использования «медикаментозных» триггеров для выявления НПР в многопрофильном стационаре

В многопрофильном стационаре Медицинского центра Центробанка России (252 койки) регистрация НПР проводилась в форме добровольных отчетов лечащих врачей (метод спонтанных сообщений), которые в последние годы были единичными. В 2015 г. с целью дальнейшего совершенствования системы управления качеством и безопасностью медицинской помощи в

стационаре развернута программа фиксации триггеров нежелательных событий, подлежащих ежемесячной регистрации, в том числе НПР (табл. 6). Источником данных о триггерах НПР служит электронная система хранения результатов лабораторных исследований, ответственным за сбор информации является заведующий клинико-биохимической лабораторией. Таким образом, контролем триггеров НПР охвачены все пациенты, которым выполнялись соответствующие лабораторные тесты.

Аудит проводил клинический фармаколог: ретроспективно, по законченным случаям лечения, оценивая тяжесть НПР (по 5-балльной шкале) и возможность предотвращения НПР.

В течение 5 месяцев (с января по май 2015 г.) с помощью лабораторных тестов было выявлено 92 триггера НПР у 74 пациентов. В 12 случаях выявления триггеров нежелательных событий имели место НПР. Во всех 12 случаях тяжесть НПР была оценена как «временный вред здоровью» (категории E и F), что соответствует опубликованным данным, согласно которым к этим категориям относится 73–85 % НПР [18, 28]. Прогностическая значимость «положительного» триггера НПР в нашем исследовании составила 13 %, что также согласуется с литературными данными (табл. 6).

Таблица 6

Результаты регистрации НПР с помощью системы комплексной оценки безопасности по триггерам в МЦ Центробанка России за январь–май 2015 г.

Триггер	Количество триггерных событий	Количество НПР	Характеристики НПР
Превышение креатинина в 2 и более раз от базального уровня	7	0	НПР не выявлены
МНО > 6	2	1	Потенциально предотвратимых НПР — 1.

			Распределение по категориям вреда: E — 0; F — 1; G — 0; H — 0; I — 0
АЧТВ > 100 с	18	1	Потенциально предотвратимых НПР — 1. Распределение по категориям вреда: E — 0; F — 1; G — 0; H — 0; I — 0
Тромбоциты < 50 тыс.	16	4	Потенциально предотвратимых НПР — 0. Распределение по категориям вреда: E — 2; F — 2; G — 0; H — 0; I — 0
Лейкоциты < 3 млн/л	40	5	Потенциально предотвратимых НПР — 0. Распределение по категориям вреда: E — 4; F — 1; G — 0; H — 0; I — 0
Дигоксин > 2 нг/мл	5	0	НПР не выявлены
Калий > 6,5 ммоль/л	4	1	Потенциально предотвратимых НПР — 1. Распределение по категориям вреда: E — 1; F — 0; G — 0; H — 0; I — 0
Всего	92	12	Потенциально предотвратимых НПР — 3. Распределение по категориям вреда: E — 7; F — 5; G — 0; H — 0; I — 0

Для повышения прогностической значимости данного метода выявления НПР целесообразно оптимизировать регистрацию триггеров нежелательных событий. Например, исключить из анализа выявленные по триггеру нежелательного события «АЧТВ > 100 с» ИБ пациентов, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство, и у которых анализ крови был взят интраоперационно, после введения нефракционированного гепарина. Триггеры

таких НПР, как лекарственные тромбоцитопении и лейкоцитопении, не должны «срабатывать» в ситуациях, когда в диагнозе пациента имеется гематологическое заболевание (например, миелодиспластический синдром) либо пациенту проводится химиотерапия или лучевая терапия по поводу онкологического заболевания.

За первые 5 месяцев 2014 г. было выявлено 2 НПР, а за весь 2014 г. было получено 4 спонтанных сообщения об НПР от лечащих врачей (была назначена консультация врача-клинического фармаколога). За первые 5 месяцев 2015 г. с помощью GTT было выявлено 12 НПР, что подтверждает высокую эффективность данного подхода по сравнению с традиционным методом спонтанных сообщений.

НПР часто являются причиной госпитализации, они широко распространены у госпитализированных по другим причинам пациентов, причем большая их часть носит серьезный характер. НПР рассматриваются как один из видов нежелательных событий в рамках общей проблемы безопасности пациентов в стационаре. Существующая в настоящее время система мониторинга безопасности применяемых в стационаре ЛС, в основе которой лежит метод спонтанных сообщений, не позволяет реально оценивать эту проблему.

Распространенный за рубежом метод GTT повышает выявляемость НПР у пациентов (включая предотвратимые НПР). Это позволяет предотвращать развитие НПР или проводить их оперативную коррекцию. Разработанные INI и ISMP триггеры НПР обладают различной чувствительностью, специфичностью, прогностической ценностью положительного и отрицательного результата. Они позволяют значительно повысить выявляемость НПР, особенно с помощью медицинских информационных систем, что подтверждается нашим первым опытом их использования в условиях многопрофильного стационара.

Таким образом, использование триггеров нежелательных событий для выявления НПР — это перспективное направление развития и повышения эффективности системы мониторинга безопасности лечебного процесса, что

согласуется с литературными данными и подтверждается результатами нашего исследования.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Рецидивирующая лекарственная нейтропения

Г. Н. Шуев, С. А. Пающик, Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Е. Б. Клейменова

Женщина, 55 лет, в апреле 2012 г. поступила в стационар с жалобами на приступ неритмичного сердцебиения. Из анамнеза известно, что она в течение 10 лет страдает артериальной гипертензией 3 степени; около 5 лет — пароксизмальной формой ФП. Также имеются: ХСН I, функциональный класс II; ожирение 3 степени; дислипидемия II а; нарушение толерантности к глюкозе; фокальное изменение щитовидной железы, эутиреоз; макронодулярная гиперплазия надпочечников; полип препилорического отдела желудка, стеатоз печени; распространенный псориаз, стационарный период, зимняя форма; лекарственная непереносимость йодсодержащих препаратов с клиническими проявлениями анафилактоидных реакций при использовании настойки йода. 20 января 2012 г. больную госпитализировали по поводу пароксизма ФП, когда и возник первый эпизод нейтропении на фоне терапии антиаритмиками: пропафеноном 900 мг/сут, лаппаконитина гидробромидом 75 мг/сут и соталолом 160 мг/сут, с последующей его отменой и увеличением дозы лаппаконитина гидробромидом до 150 мг/сут. В клиническом анализе крови отмечались лейкопения и нейтропения, возникшие после назначения пропафенона и зарегистрированные 1 февраля 2012 г. (с минимальным значением лейкоцитов до $2,1 \times 10^{12}/л$ и сегментоядерных нейтрофилов — до $0,7 \times 10^{12}/л$ при норме $1,8-7,7 \times 10^{12}/л$). 10 февраля 2012 г. решено однократно инъецировать рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста в дозе 33,6 млн ЕД, в результате чего к 13 февраля 2012 г. количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов отчетливо повысилось до $3,5 \times 10^{12}/л$ и $1,61 \times 10^{12}/л$ соответственно, но затем снова стало снижаться. 20 февраля 2012 г. отменили пропафенон, и 24 февраля 2012 г. количество

лейкоцитов нормализовалось (уровень лейкоцитов составил $4,6 \times 10^{12}/л$, сегментоядерных нейтрофилов — $2,62 \times 10^{12}/л$). Второй эпизод нейтропении проявился 24 февраля 2012 г., когда у больной развился очередной пароксизм ФП и во время госпитализации ей назначались соталол, фелодипин, лаптаконитина гидробромид, варфарин. В связи с тенденцией к гипокалиемии и с учетом наличия ХСН 24 февраля 2012 г. был назначен спиронолактон 25 мг/сут. В результате 27 февраля 2012 г. уровень лейкоцитов снизился до $2,1 \times 10^{12}/л$, сегментоядерных нейтрофилов — до $0,82 \times 10^{12}/л$. Спиронолактон отменили 28 февраля, после чего появилась тенденция к повышению уровня лейкоцитов (до $3,0 \times 10^{12}/л$) и сегментоядерных нейтрофилов (до $2,3 \times 10^{12}/л$) (анализ крови 20 марта 2012 г.) с постепенным возвращением уровня лейкоцитов к нормальным значениям (23 марта 2012 г.). 23 марта 2012 г. в связи с выраженным отеком голеней больная обратилась к кардиологу — были отменены фелодипин и лозартан. В качестве антигипертензивного препарата был назначен валсартан 160 мг/сут. 1 раз в неделю выполнялся клинический анализ крови, при ретроспективной оценке которого отмечены следующие изменения уровня лейкоцитов: до начала приема валсартана количество лейкоцитов составляло $4,0 \times 10^{12}/л$ (23 марта 2012 г.), после начала приема препарата уровень лейкоцитов снизился до $3,3 \times 10^{12}/л$ (7 апреля 2012 г.). Данных об уровне нейтрофилов за этот период мы не имеем. Валсартан отменили 14 апреля 2012 г., в результате 17 апреля 2012 г. количество лейкоцитов вернулось к нормальным значениям — $4,6 \times 10^{12}/л$. Четвертая госпитализация 17 апреля 2012 г. по поводу вновь развившейся ФП также осложнилась лейкопенией, несмотря на меры предосторожности — назначение ЛС, прием которых, по данным анамнеза, не провоцировал возникновения лекарственно обусловленной нейтропении. При поступлении 17 апреля 2012 г. уровень лейкоцитов соответствовал нормальным значениям — $4,6 \times 10^{12}/л$, но уже 20 апреля снизился до $2,1 \times 10^{12}/л$ и к моменту выписки (3 марта 2012 г.) составил $3,3 \times 10^{12}/л$. Количество сегментоядерных нейтрофилов соответственно изменялось следующим образом: $2,67 \times 10^{12}/л$; $1,03 \times 10^{12}/л$;

$1,68 \times 10^{12}/\text{л}$. Лечение осуществлялось следующими препаратами: варфарин 10–12,5 мг/сут, соталол 80–160 мг/сут, лаппаконитина гидробромид 100 мг/сут, лозартан 75–100 мг/сут, препараты калия.

Более наглядно динамика изменения количества лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов отражена на рис. 5, где представлено их процентное содержание по отношению к нижней границе нормы.

Расчет производили по следующей формуле:

$$X = (100 \% \cdot Z) / N,$$

где X — процентное содержание клеток на конкретный момент времени; Z — абсолютное количество клеток на конкретный момент времени; N — абсолютное количество клеток, соответствующее нижней границе нормы (для лейкоцитов — $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, для сегментоядерных нейтрофилов — $1,8 \times 10^{12}/\text{л}$). За 100 % принимали количество клеток, соответствующее нижней границе нормы.

На графике видно, что кривая снижения сегментоядерных нейтрофилов практически полностью повторяет контуры возникшей лейкопении, из чего можно сделать вывод, что лейкопения обусловлена снижением уровня сегментоядерных нейтрофилов. Также можно увидеть, что нейтропения возникает после начала использования пропафенона, спиронолактона, валсартана и проходит после отмены этих препаратов, что указывает на возможную причинно-следственную связь между их приемом и развитием НПР.

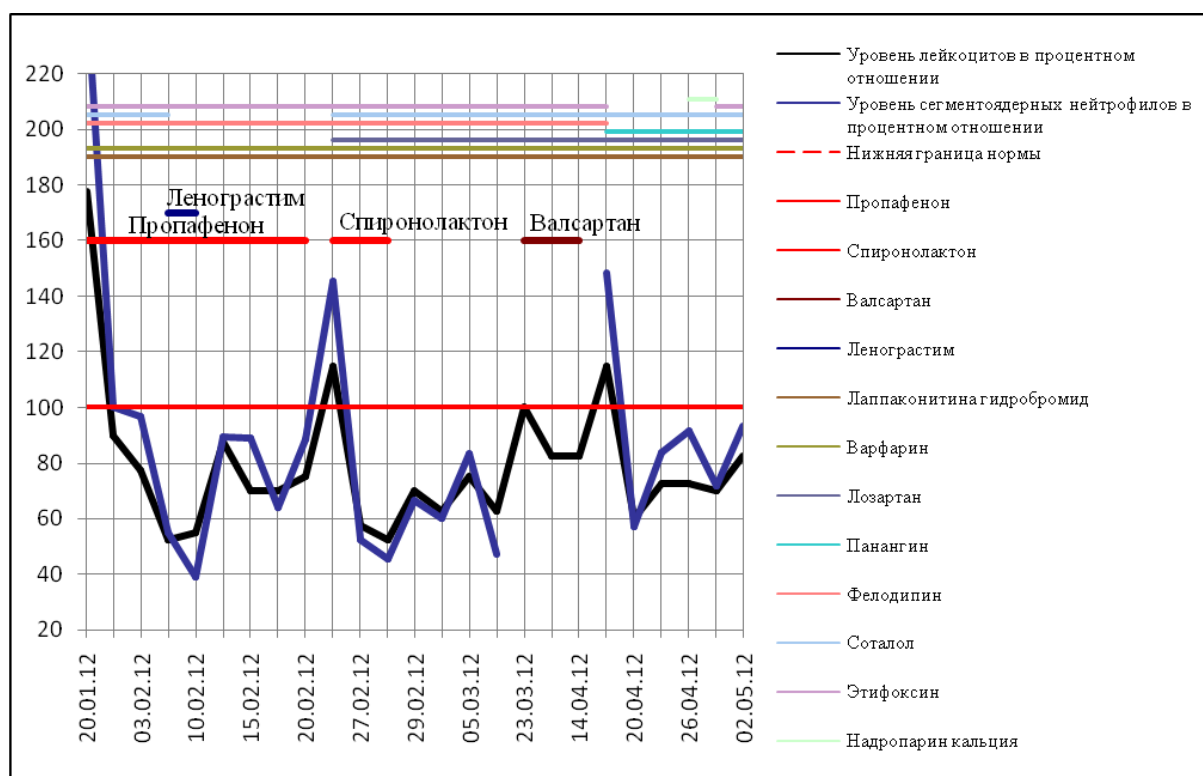


Рис. 5. Связь динамики лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов с применением ЛП

Кроме того, по результату исследования крови на иммунный статус от 15 февраля 2012 г. диагностировано повышенное содержание Т-лимфоцитов, что является признаком активации Т-клеточного звена иммунитета и подтверждает медикаментозно обусловленную лейкопению.

На рис. 6 представлена динамика процентного отношения числа палочкоядерных нейтрофилов к нижней границе нормы во время регистрации у больной НПР. На графике видно, что за все время регистрации нейтропении количество палочкоядерных нейтрофилов практически не выходило за нижнюю границу нормы, следовательно, можно предположить отсутствие заинтересованности костного мозга в развитии описанного патологического процесса.

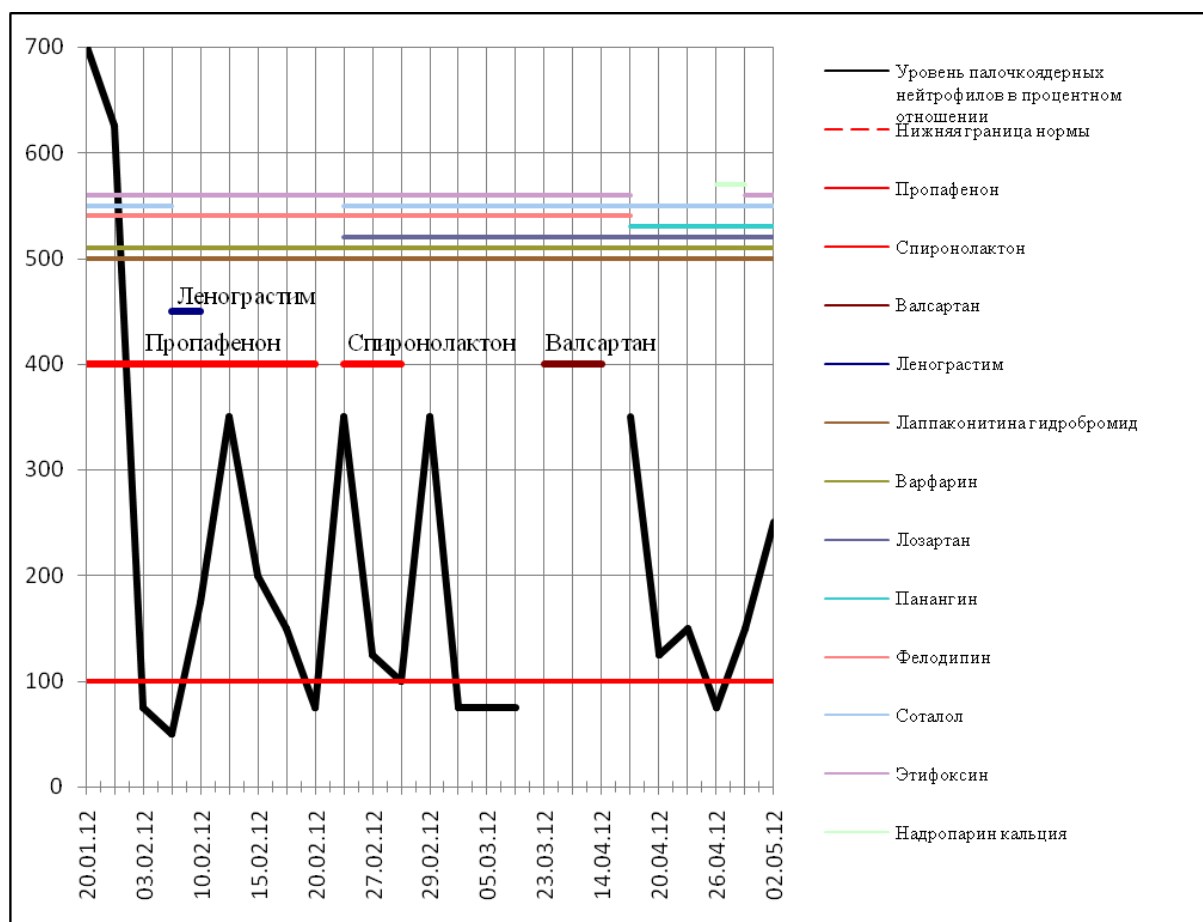


Рис. 6. Динамика палочкоядерных нейтрофилов в зависимости от применения ЛП

Данная нежелательная реакция была зарегистрирована: заполнена форма извещения в соответствии с приказом Минздравсоцразвития от 26 августа 2010 г. № 757н «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».

Обсуждение

Исходя из описанных обстоятельств, у больной можно заподозрить рецидивирующую лекарственную нейтропению, вызванную приемом пропafenона, спиронолактона, валсартана. В литературе имеются сведения о нейтропениях, вызванных пропafenоном: в описанных случаях лекарственно

индуцированная нейтропения возникала у пациентов в возрасте от 51 до 85 лет при приеме пропафенона в дозе от 150 до 900 мг/сут [2–4]. Нейтропении, индуцируемые спиронолактоном, развивались у пациентов в возрасте от 43 до 70 лет. Доза диуретика составляла 12,5–100 мг/сут [5–9]. Мы не встретили ни одного описанного случая лекарственно индуцированной нейтропении, вызванной валсартаном. Для определения степени причастности препарата к возникновению нейтропении также был использован алгоритм Наранжо [10]; по результатам выявлена вероятная причинно-следственная связь между приемом всех трех препаратов и возникшей нейтропенией.

Что касается механизмов развития данного вида нейтропении, на этот вопрос однозначного ответа нет. Но в целом ученые выделяют два основных механизма лекарственно индуцированной нейтропении:

- 1) механизмы, нарушающие гранулоцитопоез;
- 2) иммуноопосредованные влияния на уже зрелые клетки — в этом случае механизм может быть связан с действием комплемента, иммунных комплексов, иммуноглобулинов, а также может быть опосредован механизмами апоптоза [11].

Контрольные вопросы

1. Чем отличаются НПР от побочных эффектов при применении ЛС?
2. К каким последствиям могут привести серьезные НПР?
3. Какие НПР наиболее часто приводят к смертельному исходу?
4. Чем отличаются НПР типов А и В?
5. Приведите примеры НПР типов А, В, С и D.
6. Как осуществлять оценку причинно-следственной связи между развитием НПР и приемом ЛС?
7. Каковы различия в подходах к профилактике НПР типов А и В?
8. Что такое фармаконадзор и каков порядок его осуществления на уровне медицинской организации?

9. Что такое триггеры нежелательных событий?
10. Приведите примеры триггеров НПР, источниками которых являются листы лекарственных назначений, результаты лабораторных анализов, дневники наблюдения.
11. Для чего используется метод глобальных триггеров? Каким образом он повышает выявляемость НПР?

Библиографический список

1. *Pirmohamed V., Park B. K.* Adverse drug reaction: back to the future // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003. 55(5): 486–492.
2. *Munshi H. G., Montgomery R. B.* Severe neutropenia: a diagnostic approach // *The Western Journal of Medicine*. 2000, Apr. 172(4): 248–252.
3. *Couto N., Ferreira M., Reis E.* Neutropenia and cutaneous lesions secondary to propafenone // *European Journal of Dermatology*. 2009, Jul.-Aug. 19(4): 365–367.
4. *Mayrhofer E. F., Davogg S., Feilhauer G. D. et al.* Profound granulocytopenia in a patient treated with propafenon // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1982, Jun. 132(11): 273–275.
5. *Hsiao S. H., Lin Y. J., Hsu M. Y. et al.* Spironolactone-induced agranulocytosis: a case report // *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2003, Nov. 19(11): 574–578.
6. *Jivraj K. T., Noseworthy T. W., Friesen E. G. et al.* Spironolactone-induced agranulocytosis // *Drug intelligence & Clinical Pharmacy*. 1987, Dec. 21(12): 974–975.
7. *Stricker B. H., Oei T. T.* Agranulocytosis caused by spironolactone // *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*. 1984, Sep. 289(6447): 731.
8. *Van der Klauw M. M., Wilson J. H., Stricker B. H.* Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974–1994) // *American Journal of Hematology*. 1998, Mar. 57(3): 206–211.
9. *Whitling A. M., Périgola P. E., Sang J. L. et al.* Spironolactone-induced agranulocytosis // *Annals of Pharmacotherapy*. 1997, May. 31(5): 582–585.

10. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации. М., 2008. С. 5–7.
11. *Bhatt V., Saleem A.* Drug-induced neutropenia — pathophysiology, clinical features, and management // *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2004, Spring. 34(2): 131–137.
12. *Мурашко М. А., Косенко В. В., Глаголев С. В., Шипков В. Г.* Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах. Брошюра для специалистов здравоохранения / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. М., 2014.
13. *Davies E. C., Green C. F., Taylor S., Williamson P. R., Mottram D. R., Pirmohamed M.* Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3 695 patient-episodes // *PLOS ONE*. 2009. 4(2): e4439.
14. *Glassman P. A., Belperio P., Lanto A., Simon B., Valuck R., Sayers J., Lee M.* The utility of adding retrospective medication profiling to computerized provider order entry in an ambulatory care population // *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2007. 14(4): 424–431.
15. *Seddon M. E., Jackson A., Cameron C., Young M. L., Escott L., Maharaj A., Miller N.* The adverse drug event collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm // *New Zealand Medical Journal*. 2013. 126(1368): 9–20.
16. *Jha A. K., Kuperman G. J., Teich J. M., Leape L., Shea B., Rittenberg E., Burdick E., Seger D. L., Vander Vliet M., Bates D. W.* Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report // *Journal of the American Medical Informatics Association*. 1998. 5(3): 305–314.
17. *Ferranti J., Horvath M. M., Cozart H., Whitehurst J., Eckstrand J., Pietrobon R., Rajgor D., Ahmad A.* A multifaceted approach to safety: the synergistic detection of adverse drug events in adult inpatients // *Journal of Patient Safety*. 2008. 4(3): 184–190.

18. *Hug B. L., Keohane C., Seger D. L., Yoon C., Bates D. W.* The costs of adverse drug events in community hospitals // *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. 2012. 38(3): 120–126.
19. *Williams D.* Monitoring medicines use and reducing medication errors: the role of the clinical pharmacologist // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012, May.
20. *Barber N., Rawlins M., Dean Franklin B.* Reducing prescribing error: competence, control, and culture // *Quality and Safety in Health Care*. 2003. 12 Suppl. 1: i29– i32.
21. *To Err Is Human: Building a Safer Health System* / ed. by L. T. Kohn, J. M. Corrigan, M. S. Donaldson. Washington (DC): National Academies Press, 2000.
22. *James J. T.* A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care // *Journal of Patient Safety*. 2013. 9(3): 122–128.
23. *Jick H.* Drugs — remarkably nontoxic // *New England Journal of Medicine*. 1974. 291(16): 824–828.
24. *Classen D. C., Pestotnik S. L., Evans R. S., Burke J. P.* Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system // *Hospital Pharmacy*. 1992. 27(9): 774, 776–779, 783.
25. *Griffin F. A., Resar R. K.* IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. (Second Edition) / IHI Innovation Series white paper. Cambridge (MA): Institute for Healthcare Improvement, 2009. URL: www.IHI.org
26. *Kaushal R., Bates D. W., Landrigan C., McKenna K. J., Clapp M. D., Federico F., Goldmann D. A.* Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients // *Journal of the American Medical Association*. 2001, Apr. 285(16): 2114–2120.
27. *Types of Medication Errors* / The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. URL: <http://www.nccmerp.org/types-medication-errors> (дата обращения: 21.07.2016).
28. *Zhan C., Miller M. R.* Administrative data based patient safety research: a critical review // *Quality and Safety in Health Care*. 2003. 12 Suppl. 2: i58–i63.
29. *Classen D. C., Resar R., Griffin F., Federico F., Frankel T., Kimmel N., Whittington J. C., Frankel A., Seger A., James B. C.* Global Trigger Tool shows that adverse

- events in hospitals may be ten times greater than previously measured // *Health Affairs*. 2011. 30(4): 581–589.
30. *Mattsson T. O., Knudsen J. L., Lauritsen J. et al.* Assessment of the global trigger tool to measure, monitor and evaluate patient safety in cancer patients: reliability concerns are raised // *BMJ Quality and Safety*. 2013. 22: 571–579.
31. *Schildmeijer K., Nilsson L., Arestedt K., Perk J.* Assessment of adverse events in medical care: lack of consistency between experienced teams using the global trigger tool // *BMJ Quality and Safety*. 2012. 21: 307–314.
32. *Levinson D. R.* Adverse events in hospitals: national incidence among medicare beneficiaries / US Department of Health and Human Services, Office of the Inspector General. November 2010. Report No. OEI-06-09-00090. Washington (DC), 2010.
33. *Landrigan C. P., Parry G. J., Bones C. B., Hackbarth A. D., Goldmann D. A., Sharek P. J.* Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care // *New England Journal of Medicine*. 2010. 363: 2124–2134.
34. *Stockwell D. C., Bisarya H., Classen D. C., Kirkendall E. S., Landrigan C. P., Lemon V., Tham E., Hyman D., Lehman S. M., Searles E., Hall M., Muething S. E., Schuster M. A., Sharek P. J.* A trigger tool to detect harm in pediatric inpatient settings // *Pediatrics*. 2015, Jun. 135(6): 1036–1042.
35. *Matlow A. G., Baker G. R., Flintoft V., Cochrane D., Coffey M., Cohen E., Cronin C. M., Damignani R., Dubé R., Galbraith R., Hartfield D., Newhook L. A., Nijssen-Jordan C.* Adverse events among children in Canadian hospitals: the Canadian Paediatric Adverse Events Study // *Canadian Medical Association Journal*. 2012. 184(13): e709–e718.
36. *Kennerly D. A., Saldaña M., Kudyakov R., Da Graca B., Nicewander D., Compton J.* Description and evaluation of adaptations to the global trigger tool to enhance value to adverse event reduction efforts // *Journal of Patient Safety*. 2013. 9(2): 87–95.
37. *Takata G. S., Mason W., Taketomo C., Logsdon T., Sharek P. J.* Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals // *Pediatrics*. 2008. 121(4): e927–e935.

38. Seddon M. E., Jackson A., Cameron C., Young M. L., Escott L., Maharaj A., Miller N. The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm // New Zealand Medical Journal. 2012. 126(1368): 9–20.
39. Nilsson L., Pihl A., Tågsjö M., Ericsson E. Adverse events are common on the intensive care unit: results from a structured record review // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2012. 56(8): 959–965.
40. Jha A. K., Gadgade A., Shenoy A. K., Chowta M. N., Ramapuram J. T. Evaluation of adverse drug reactions in HIV positive patients in a tertiary care hospital // Perspectives in Clinical Research. 2015, Jan.-Mar. 6(1): 34–38.
41. Brenner S., Detz A., López A., Horton C., Sarkar U. Signal and noise: applying a laboratory trigger tool to identify adverse drug events among primary care patients // BMJ Quality and Safety. 2012. 21(8): 670–675.
42. Cohen M. M., Kimmel N. L., Benage M. K., Cox M. J., Sanders N., Spence D., Chen J. Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital // Quality and Safety in Health Care. 2005. 14(3): 169–174.

Глава 2

Межлекарственное взаимодействие у пациентов с полипрагмазией

Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога

Д. А. Сычев

По данным различных авторов, от 17 до 23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС потенциально опасны, т. е. могут повысить риск НПР, хотя НПР развиваются лишь у 6–8 % больных, получающих потенциально опасные комбинации ЛС [1]. По нашим данным, в условиях многопрофильного стационара пациентам, получающим более 5 ЛС одновременно, в 57 % случаев назначались потенциально опасные комбинации ЛС [2], среди которых возможное фармакокинетическое взаимодействие на уровне системы цитохрома Р-450 отмечалось в 50 % случаев [2]. В крупном исследовании

[3]было отмечено, что наиболее значимым фактором риска развития НПР является количество принимаемых ЛС: чем оно больше, тем чаще развиваются НПР. В другом исследовании [4] среди 167 больных пожилого возраста, получавших не менее 5 ЛС (в среднем 8 препаратов на одного больного), у 35 % зафиксирована по меньшей мере одна НПР, причем 1/4 данных пациентов была госпитализирована в отделения неотложной терапии.

НПР как результат межлекарственных взаимодействий составляют 19,8 % от всех спонтанных сообщений, полученных Росздравнадзором (72,6 % из этих НПР оцениваются как серьезные) [5]. И действительно, назначение нескольких ЛС представляет потенциальную опасность вследствие их взаимодействия и повышения риска развития серьезных НПР. Анализ смертельных исходов от НПР показал, что в каждом третьем случае применялись потенциально опасные комбинации. Известно, что частота НПР зависит от количества совместно применяемых ЛС: при применении 5 и менее препаратов частота НПР составляет меньше 5 %, при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается до 25 % [6]. В связи с этим профилактика НПР, связанных с межлекарственным взаимодействием, остается актуальной задачей врачей и провизоров.

Предпосылки к применению комбинированной фармакотерапии в практике интерниста

В клинической практике врачу, особенно терапевту, часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту необходимо назначать одновременно несколько ЛС. Предпосылками к этому служат наличие нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и/или безопасность монотерапии (при необходимости коррекции неблагоприятных НПР). При этом ЛС могут взаимодействовать между собой. Под взаимодействием ЛС понимается изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении совместно с другим ЛС. Эффективность и безопасность ЛС могут также

изменяться в результате взаимодействия ЛС с пищей, алкоголем, компонентами табачного дыма, фитопрепаратами.

Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального комбинирования ЛС. Рациональные комбинации ЛС часто выпускают в виде фиксированных комбинаций, например «симвастатин + эзетимиб» (потенцирование гиполипидемического действия) или «лозартан + амлодипин» (потенцирование антигипертензивного действия).

Однако взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии (нерациональные комбинации ЛС). В основе потенциально опасных комбинаций ЛС лежат взаимодействия ЛС, приводящие к повышению риска развития НПР [7]. Потенциально опасные комбинации ЛС — это важная клиническая проблема. НПР, возникающие при применении потенциально опасных комбинаций, кроме всего прочего представляют собой серьезную экономическую проблему, т. к. расходы на их лечение составляют половину от затрат на терапию всех лекарственных осложнений.

Взаимодействие ЛС при применении нерациональных и потенциально опасных комбинаций называется «нежелательным взаимодействием ЛС». Причиной развития реакций взаимодействия ЛС чаще всего является полипрагмазия, под которой понимается необоснованное применение одним больным большого количества ЛС (как правило, более 5) [7, 8].

Виды взаимодействия ЛС

В клинической практике встречаются следующие виды взаимодействия ЛС [7, 8]:

- фармацевтическое;
- фармакокинетическое;
- фармакодинамическое.

Фармацевтическое взаимодействие может происходить до поступления ЛС в организм пациента; в его основе лежат физико-химические реакции между ЛС.

Наибольшее клиническое значение имеют фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия ЛС. Они могут происходить по разным механизмам, знание которых позволяет врачу избегать применения нерациональных и потенциально опасных комбинаций ЛС и выбирать рациональные комбинации. В некоторых справочниках и электронных системах по прогнозированию межлекарственных взаимодействий их разделяют по клинической значимости, от которой зависит тактика врача (рис. 7).

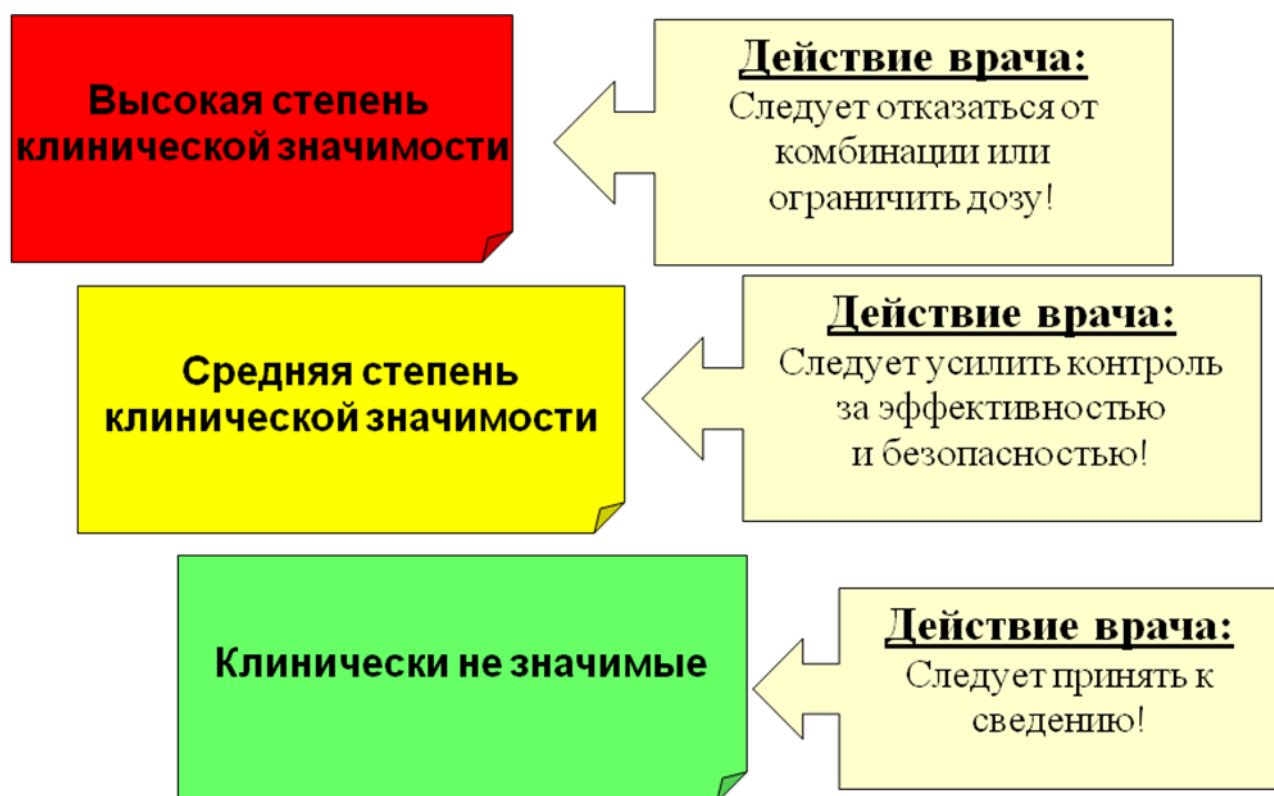


Рис. 7. Виды взаимодействия ЛС по клинической значимости

Механизмы фармакокинетического взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие может происходить на следующих уровнях [7, 8]:

- всасывание ЛС из ЖКТ (при применении ЛС внутрь) по механизмам образования комплексов и хелатных соединений; изменение рН желудочного содержимого; изменение состояния нормальной микрофлоры ЖКТ; изменение моторики ЖКТ; влияние на активность гликопротеина-Р. Например, спиронолактон в высоких дозах (> 25 мг/сут) ингибирует гликопротеин-Р, что приводит к увеличению всасывания дигоксина, угнетению его выведения, повышению уровня дигоксина в плазме. Поэтому спиронолактон в дозе > 25 мг/сут повышает риск гликозидной интоксикации. Врачу в этом случае следует активно следить за симптомами гликозидной интоксикации, а при подозрении на ее развитие — оценить концентрацию дигоксина в плазме;
- распределение по механизмам вытеснения из связей с белками плазмы крови, влияния ЛС на активность гликопротеина-Р, локализованного в эндотелиоцитах ГЭБ. Так, фибраты (гиполипидемические препараты, снижающие главным образом триглицериды) вытесняют из связи с белками плазмы крови варфарин, увеличивая риск развития чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений, т. к. не связанные с белками плазмы ЛС являются активными. Данный механизм взаимодействия имеет наибольшее клиническое значение для ЛС, связывающихся с белками плазмы более чем на 90 % (непрямые антикоагулянты, противосудорожные, пероральные гипогликемические средства — производные сульфонилмочевины);
- биотрансформация ЛС по механизмам индукции или ингибирования изоферментов цитохрома Р-450 (обновляемая информация об ЛС-субстратах, ингибиторах и индукторах изоферментов цитохрома Р-450 для прогнозирования взаимодействия ЛС на уровне биотрансформации находится по адресу <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.asp>). Так, кетоконазол, являясь сильным ингибитором CYP3A4, повышает концентрацию симвастатина в плазме крови, что может стать причиной развития поражений поперечно-полосатой мускулатуры, вплоть до рабдомиолиза. Подобная комбинация считается запрещенной. Другой пример: омепразол угнетает образование активного метаболита клопидогрела за счет конкуренции за CYP2C19. В

результате происходит угнетение антиагрегантного эффекта клопидогрела и повышается риск повторных сердечно-сосудистых событий. Врачу не следует вместе с клопидогрелом назначать омепразол, а при высоком риске кровотечений следует выбрать пантопразол. Еще один пример: амиодарон ингибирует CYP2C9 и повышает концентрацию варфарина в плазме крови, что приводит к усилению антикоагулянтного действия варфарина и повышению риска кровотечений. При присоединении амиодарона доза варфарина должна быть снижена (лучше если она будет рассчитана с учетом результатов фармакогенетического тестирования);

- выведение по механизмам влияния на клубочковую фильтрацию, угнетения канальцевой секреции или секреции гепатоцитами в желчь (осуществляется с помощью транспортеров ЛС), изменения канальцевой реабсорбции. Так, гемфиброзил, являясь ингибитором транспортера SLCO1B1, способствует повышению концентрации симвастатина в крови и увеличивает риск развития рабдомиолиза. Такая комбинация опасна, ее применение запрещено. В то же время фенофибрат — слабый ингибитор SLCO1B1, поэтому его совместный прием с симвастатином допустим, но максимальная доза симвастатина при этом не должна превышать 10 мг/сут.

Механизмы фармакодинамического взаимодействия

Клиническими проявлениями фармакодинамического взаимодействия ЛС могут быть антагонизм или синергизм. Синергетическое или антагонистическое фармакодинамическое взаимодействие в зависимости от механизма, лежащего в его основе, может быть прямым и косвенным (непрямым), например, на уровне функциональных систем [7, 8]. Так, пациентам с ФП, которым проведено стентирование коронарных сосудов, назначается следующая комбинация ЛС: «ацетилсалициловая кислота + клопидогрел + варфарин». При этом возможно фармакодинамическое синергетическое взаимодействие на уровне системы гемостаза, результатом которого может быть клинически

значимое кровотечение. В этом случае врачу следует снизить дозу ацетилсалициловой кислоты до 75 мг/сут и проводить более частый контроль МНО (диапазон МНО должен составлять 2–2,5).

Взаимодействие ЛС с пищей, алкоголем и фитопрепаратами

ЛС могут вступать как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие с пищей, алкоголем и фитопрепаратами (в т. ч. БАДами, содержащими экстракты лекарственных растений), что может существенно повлиять на эффективность и безопасность фармакотерапии. Например, продукты клюквы повышают антикоагулянтное действие варфарина [9], а сок грейпфрута за счет ингибирования CYP3A4 может повышать концентрацию статинов, антагонистов кальция, иммуносупрессоров и других ЛС, увеличивая риск развития НПР.

Факторы риска развития реакций взаимодействия ЛС

Риск возникновения опасных взаимодействий ЛС зависит от многих факторов, основные из которых: возраст больного, сопутствующие заболевания, наличие полипрагмазии, терапевтическая широта применяемых ЛС. Пациенты, входящие в группы риска, нуждаются в наиболее строгом контроле эффективности и безопасности применения ЛС. Чаще всего нежелательные взаимодействия развиваются при применении следующих групп ЛС [7, 8]:

- пероральные антикоагулянты;
- сердечные гликозиды;
- пероральные гипогликемические ЛС;
- теофиллин/эуфиллин;
- противосудорожные ЛС;
- цитостатики;
- антидепрессанты;

- нейролептики.

Правила профилактики нежелательных взаимодействий

Основные правила, позволяющие избежать нежелательных взаимодействий ЛС:

- 1) при назначении нескольких ЛС врачу необходимо ознакомиться с разделом «Взаимодействие» инструкции по применению ЛС и учесть эту информацию;
- 2) при выборе ЛС необходимо учитывать уже назначенные препараты;
- 3) нужно согласовывать назначения ЛС с разными специалистами;
- 4) следует организовать обучение врачей и пациентов (в т. ч. информирование по поводу БАД);
- 5) в программы обучения нужно включать вопросы взаимодействия ЛС.

Помощь в профилактике НПР, связанных с межлекарственным взаимодействием, в сложных случаях должен оказывать врач-клинический фармаколог — это регламентируется в России Порядком оказания медицинской помощи по специальности «Клиническая фармакология» (2010, 2013) [10]. При этом клинический фармаколог должен организовывать:

- систему информирования врачей и провизоров о новых клинически значимых взаимодействиях ЛС;
- мониторинг серьезных и непредвиденных НПР, развившихся в результате применения нерациональных и потенциально опасных комбинаций ЛС;
- соответствующее оповещение уполномоченных органов (Росздравнадзора).

Для поиска информации о взаимодействии ЛС можно воспользоваться специально созданными компьютерными программами (некоторые из них размещены в интернете, бесплатны и функционируют в онлайн-режиме), позволяющими ввести наименования планируемых для назначения больному ЛС и получить список возможных нежелательных взаимодействий:

- модуль «Взаимодействие» для прогнозирования нежелательных взаимодействий ЛС по данным раздела инструкции «Взаимодействие» (входит

в состав комплексного программного продукта для клинических фармакологов Pharmsuite; куратор проекта — Г. Г. Кетова, разработчик продукта — В. М. Цветов): <http://pharmsuite.ru/>;

- интернет-сервис справочника РЛС (раздел «Аптечка для проверки взаимодействия»): www.rlsnet.ru;
- раздел Interactions checker сайта www.drugs.com (функционирует при поддержке FDA, регулярно обновляется, доступен бесплатно), с помощью которого можно не только прогнозировать межлекарственные взаимодействия ЛС, но и получить практические рекомендации по их профилактике;
- Medscape — бесплатная программа для беспроводных устройств (мобильных телефонов и планшетов), позволяющая прогнозировать межлекарственные взаимодействия ЛС «у постели больного»: <http://www.medscape.com> и др.

Однако более перспективной можно считать разработку системы поддержки принятия решений (СППР), направленной на автоматизированную проверку электронных листов назначений с «выдачей» предупреждений и рекомендаций по изменению тактики лекарственной терапии. По данным J. Abarca с соавт. [11], предупреждения о взаимодействиях с варфарином и о взаимодействиях, результат которых может влиять на ЦНС, в наибольшей степени приводили к изменению тактики ведения пациента (назначение рекомендованных лабораторных тестов для контроля безопасности, отмена назначенного препарата). В работе [12] указывается, что автоматизированная проверка на межлекарственные взаимодействия в условиях отделений интенсивной терапии может снизить частоту НПР с 43 до 25 %, в частности, лекарственно индуцированного удлинения QT — с 11 до 4 % и лекарственно индуцированной гипокалиемии — с 10 до 2 %, причем различия являются статистически значимыми.

Согласно информации, размещенной в марте 2013 г. на официальном сайте Минздрава России, разработанный ведомством сервис «Взаимодействие лекарственных средств» станет первой СППР «для использования врачами в повседневной практике» [13].

Автоматизация прогнозирования межлекарственных взаимодействий на основе анализа электронных врачебных назначений: проблемы практического использования и пути их преодоления

В. А. Отделенов, Д. А. Сычев, Е. Б. Клейменова, Г. И. Назаренко

Клиническое значение межлекарственных взаимодействий в практике врача

Межлекарственные взаимодействия могут обуславливать как развитие НПР, так и неэффективность фармакотерапии. Так, потенциальные межлекарственные взаимодействия в стационаре встречаются с частотой 49,7 %, а частота потенциально опасных взаимодействий составляет 3,4 % [14]. При своевременном распознавании таких взаимодействий можно предотвратить их клинические последствия. Подобные клинически значимые потенциальные взаимодействия хорошо известны и описаны в инструкциях по медицинскому применению и специальных информационных базах [15, 16].

По результатам мета-анализа 27 исследований выяснилось, что проблемы, связанные с межлекарственным взаимодействием (неэффективность лечения или развитие НПР), являлись причинами 5,4 % обращений в службу скорой медицинской помощи, 5,7 % госпитализаций и 12 % повторных госпитализаций [17]. В большом проспективном обсервационном исследовании [18], проведенном в двух многопрофильных стационарах Великобритании в течение 6 месяцев, было показано, что НПР стали причиной 6,5 % (95 % CI: 6,2–6,9 %) госпитализаций. При этом пациенты, госпитализированные в связи с НПР, в среднем были на 8–10 лет старше пациентов, госпитализированных по другим причинам ($P < 0,0001$). По оценке авторов, 72 % всех НПР, которые привели к госпитализации, можно было избежать, в т. ч. если бы были учтены возможные межлекарственные взаимодействия. При этом межлекарственные взаимодействия были причиной 16,6 % всех госпитализаций в связи с развитием НПР. Кроме того, НПР стали причиной смерти 0,15 % (95 % CI: 0,10–0,20 %) всех госпитализированных пациентов [19]. Наиболее частой

фатальной НПР было желудочно-кишечное кровотечение, связанное с совместным применением ацетилсалициловой кислоты с варфарином и другими НПВС. Очевидно, что неэффективность лечения и НПР, возникшие в результате межлекарственного взаимодействия, наносят колоссальный экономический ущерб здравоохранению [20].

Общеизвестно, что чем больше ЛС назначается пациенту, тем выше риск развития НПР, что прежде всего связано с межлекарственным взаимодействием. При этом число пациентов, принимающих одновременно несколько препаратов, растет: так, в США к 2010 г. по сравнению с 2007 г. доля людей, принимающих 3 и более ЛС одновременно, выросла с 11,8 до 20,8 %, а принимающих 5 и более ЛС — с 4 до 10,1 % [21]. При этом в крупном проспективном исследовании [22] было показано, что наиболее значимым фактором риска развития НПР является именно количество одновременно принимаемых ЛС: у пациентов, принимавших в среднем 9 препаратов, НПР встречались чаще, чем у пациентов, принимавших в среднем 6 препаратов. По данным исследования [22], межлекарственные взаимодействия являлись причиной 59,1 % всех выявленных НПР.

Частота назначения врачами общей практики потенциально опасных комбинаций ЛС может достигать 12 %, при этом наиболее частыми являются потенциально опасные комбинации со статинами (23,8 %), ингибиторами АПФ (16,4 %), антидепрессантами (16,4 %) [23]. А в условиях больницы скорой помощи потенциально опасные комбинации могут назначаться 27 % пациентов, из которых 5 % назначаются запрещенные комбинации [24].

Автоматизация прогнозирования межлекарственных взаимодействий в клинической практике

Клиническая картина и механизмы многих межлекарственных взаимодействий хорошо описаны в инструкциях по медицинскому применению ЛП, типовых клинико-фармакологических статьях и на интернет-ресурсах, посвященных применению ЛС, поэтому подавляющее большинство

межлекарственных взаимодействий можно предотвратить, если своевременно распознать потенциально опасную комбинацию ЛС и принять активные меры в виде изменения тактики ведения пациента. Своевременное обнаружение таких комбинаций может повысить эффективность и безопасность фармакотерапии. Как упоминалось выше, для этого создаются программные продукты, работающие в автономном режиме (например, российская программа Pharmsuite [25] или англоязычное мобильное приложение Medscape [26]).

Автоматизация процесса проверки на межлекарственные взаимодействия может существенно повысить безопасность применения ЛС путем улучшения распознавания их потенциально опасных комбинаций и своевременного предупреждения врача о возможных межлекарственных взаимодействиях [27, 28]. Современный подход к решению проблемы своевременного обнаружения потенциальных межлекарственных взаимодействий и предупреждения развития НПР в медицинской организации включает автоматическую проверку лекарственных назначений (в виде так называемых компьютерных СППР) в системах электронной записи врачебных назначений (Computerized Physician Order Entry, CPOE). Системы CPOE представляют собой компьютерные программы, заменяющие традиционные листы назначений, и имеют следующие особенности:

- позволяют врачу добавлять, отменять, изменять введенные лекарственные назначения;
- автоматизируют рутинный процесс проверки на межлекарственные взаимодействия с помощью модулей проверки лекарственных назначений;
- проверяют на межлекарственные взаимодействия «на лету», т. е. во время назначения ЛС;
- исключают врачебные ошибки, связанные с неправильным прочтением назначения в традиционном листе назначений.

Существующие алгоритмы автоматизированной проверки медикаментозных назначений на межлекарственные взаимодействия основаны на составлении всех возможных пар ЛС (при этом используются

международные непатентованные названия ЛС, а действующие вещества комбинированных ЛП, в состав которых входит более 1 ЛС, проверяются отдельно), последующем поиске составленных пар в базе знаний о межлекарственных взаимодействиях и представлении результата в виде диалогового окна. Ключевой компонент подобных СППР — базы знаний о межлекарственных взаимодействиях, от качества которых зависит эффективность автоматизированной проверки лекарственных назначений.

Виды баз знаний о межлекарственных взаимодействиях

Следует отметить, что в инструкциях по медицинскому применению ЛС не всегда содержится информация о межлекарственном взаимодействии, позволяющая врачу принять решение о дальнейшей тактике ведения пациента. Поэтому для эффективного функционирования систем проверки на межлекарственные взаимодействия необходимы специальные базы знаний, в которых содержится информация о взаимодействующих веществах, клинических эффектах их взаимодействия и рекомендации по тактике ведения. Кроме того, все взаимодействия, как правило, ранжируются по степени клинической значимости или опасности для пациента. Однако информация в этих базах знаний не должна противоречить инструкции по медицинскому применению ЛС.

Некоторые базы знаний представлены в интернете в свободном доступе (например, Drug Interaction Checker и Multi-Drug Interaction Checker), но многие доступны только по платной подписке (Drug-Reax) либо распространяются на бумажных и электронных носителях (Stockley's Drug Interactions, Drug Interaction Facts). Нами проведен поиск размещенных в интернете баз знаний и публикаций по ключевым словам "Drug Interaction", "Clinical Decision Support System", "Drug Interaction Software" с помощью систем Google и MEDLINE. В табл. 7 представлены характеристики обнаруженных баз знаний по межлекарственным взаимодействиям. Онлайн-базы позволяют оперативно

отслеживать поступление предупреждений о новых межлекарственных взаимодействиях и изменения в рекомендациях по тактике ведения, что дает возможность своевременно предупреждать развитие НПР, поэтому из обзора исключены оффлайн-базы (не обновляемые через интернет), распространяемые на различных носителях информации.

Несомненные достоинства баз знаний по межлекарственным взаимодействиям заключаются в возможности получения актуальной информации (некоторые базы обновляются ежедневно), ранжировании межлекарственных взаимодействий по уровню потенциальной клинической значимости или риску для пациента и наличии конкретных клинических рекомендаций, следуя которым можно предупредить развитие взаимодействия. В некоторых базах (Lexi-Interact, Drug-Reax) межлекарственные взаимодействия ранжируются не только по риску для пациента, но и по уровню доказательной базы данного взаимодействия (авторы разработали свои критерии доказательности). Базы Lexi-Interact и Drug-Reax предоставляют информацию о времени начала взаимодействия, что в некоторых клинических ситуациях может помочь выявить причину НПР. Однако у существующих баз по межлекарственному взаимодействию есть и ряд недостатков:

- разное количество взаимодействующих пар ЛС;
- одному и тому же взаимодействию в разных базах может быть присвоен разный уровень клинической значимости (как правило, на основании мнения эксперта).

Так, при сравнении пяти баз знаний по межлекарственным взаимодействиям [29] было выявлено, что из 288 известных межлекарственных взаимодействий с участием ингибиторов АПФ только 3 (1 %) взаимодействия были представлены во всех пяти базах. По данным J. Abarca с соавт. [30], исследовавших четыре базы по межлекарственным взаимодействиям, только 2,2 % потенциальных клинически высокосignимых взаимодействий были представлены во всех четырех источниках. Такие различия могут быть связаны с отсутствием стандартизации в определении уровня клинической значимости взаимодействия, а также с различиями в целевом рынке — базы знаний,

ориентированные на рынок США, могут не содержать информацию о ЛС, зарегистрированных в Европе.

Немаловажной характеристикой базы знаний о межлекарственном взаимодействии является ее оперативное обновление.

Таблица 7

Базы знаний по межлекарственному взаимодействию, доступные в онлайн-режиме

Название ресурса, URL	Режим доступа	Уровни значимости взаимодействий	Ссылки на РКИ и др. публикации	Наличие рекомендаций по тактике ведения	Обновление информации	Примечания
Drug Interaction Checker http://www.drugs.com/drug_interactions.html	Свободный	3	Нет	Есть, развернутые	Вторичный ресурс. В качестве первичных ресурсов используются продукты Micromedex, Cerner Multum, Wolters Kluwer	—
Multi-Drug Interaction Checker http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker	Свободный	3	Нет	Есть, краткие	Н/д	—
Drug-Reax http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.14.0/WebHelp/Tools/Interactions/Drug_Interactions.htm	Платный(€ 695)	5 Есть градация по достоверности	Н/д	Н/д	Раз в 3 месяца	Акцент на специфические взаимодействия с лекарством, а не на класс взаимодейс

						твия
Lexi-Interact http://www.lexi.com/	Платный(\$ 425)	3 типа градаций: – по рisku; – по тяжести; – по достовер ности	Есть	Есть	Ежедневно	Возможнос ть просматрив ать добавленн ые/изменен ные взаимодейс твия за последний год

Примечания.

Н/д — нет данных.

Для платных ресурсов указана стоимость годовой подписки для одного пользователя (по данным 2007 г.).

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ
Межлекарственное взаимодействие с варфарином как причина развития
желудочно-кишечного кровотечения и геморрагического шока
Д. А. Сычев

Назначение потенциально опасных комбинаций, в которых одно ЛС увеличивает риск развития НПР на другое ЛС, является серьезной клинической проблемой. Как уже отмечалось, от 17 до 23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС потенциально опасны, однако лишь у 6–8 % больных, получающих такие комбинации, развиваются НПР. В то же время, согласно статистическим данным, только в США от НПР ежегодно умирает 160 000 больных, треть из которых применяли потенциально опасные комбинации ЛС [1]. Это означает, что НПР, развивающиеся при применении потенциально опасных комбинаций, как правило, являются серьезными, т. е. могут приводить к госпитализации (или ее продлению), инвалидизации, смерти [31].

Мы наблюдали случай развития серьезной НПР в результате межлекарственного взаимодействия при применении потенциально опасной комбинации ЛС: варфарина и налидиксовой кислоты.

Больному В., 68 лет, пенсионеру в 2003 г. по поводу критической ишемии правой ноги, возникшей на фоне облитерирующего атеросклероза артерий, выполнена ампутация правой ноги до нижней трети бедра, после чего в связи с длительным нахождением больного на постельном режиме для профилактики тромбоэмболических осложнений сосудистым хирургом был назначен варфарин, подобранная доза которого составила 7,5 мг/сут (при этом значения МНО при регулярном ежемесячном контроле составляли 2,3–2,6, т. е. находились в пределах терапевтического диапазона, равного 2–3). В 2004 г. в связи с жалобами больного на изжогу ему выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), по результатам которой был диагностирован хронический гастрит, в связи с чем эпизодически (при возникновении симптомов) принимал антациды. С начала 2008 г. больной стал отмечать дизурические расстройства в виде учащения мочеиспускания, по

поводу чего под влиянием телевизионной рекламы с середины апреля 2008 г. самостоятельно начал принимать препарат сухого экстракта пальмы Сабаля (*Serenoa repens*) «Простамол Уно», при этом к врачам больной не обращался. 7.05.08 у больного поднялась температура до 39 °С, появились жалобы на болезненное мочеиспускание, в связи с чем он обратился к урологу по месту жительства, которым после получения результатов анализа мочи (белок — 0,03 г/л; pH 5; лейкоциты — 15–20 в поле зрения; эритроциты — 2–4 в поле зрения) был поставлен диагноз «острый бактериальный уретрит» и назначена налидиксовая кислота («Невиграмон») в дозе 1000 мг 4 раза в сутки на 14 дней. Кроме того, уролог рекомендовал продолжить прием препарата сухого экстракта пальмы Сабаля. На 4-й день после начала приема налидиксовой кислоты состояние больного улучшилось: нормализовалась температура, перестали беспокоить боли при мочеиспускании. 17.05.08 больной употребил алкогольный напиток «джин-тоник» в количестве 500 мл (1 банка). 18.05.08 на фоне хорошего самочувствия больной отметил появление черного дегтеобразного стула, однако значения этому не придавал, связав это явление с предшествующим употреблением свеклы. 19.05.08 отметил появление слабости, повышенной утомляемости, к врачам больной не обращался. 21.05.08 больной прекратил прием налидиксовой кислоты, как это и было рекомендовано урологом, однако слабость и дегтеобразный стул сохранялись. 23.05.08 слабость резко усилилась, у больного возникло предобморочное состояние, была вызвана бригада скорой помощи, больной госпитализирован в реанимационное отделение ГKB № 23 им. Медсантруд г. Москвы. До момента поступления в стационар больной продолжал принимать варфарин и препарат сухого экстракта пальмы Сабаля.

Осмотр при поступлении показал крайне тяжелое состояние больного: температура 36,7 °С; кожные покровы бледные, влажные; частота дыхания — 26 в минуту; над легкими — легочный перкуторный звук; дыхание везикулярное, ослаблено во всех отделах, хрипы не выслушиваются; перкуторно границы сердца расширены влево на 1,5 см; сердечные тоны

приглушены; ритм сердца неправильный; шумов нет; частота сердечных сокращений (ЧСС) — 120 в минуту, артериальное давление (АД) 90/50 мм рт. ст.; живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии; симптомов раздражения брюшины нет; печень перкуторно не увеличена, не пальпируется; селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется; симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон; очаговой неврологической симптоматики не выявлено. При поступлении в общем анализе крови обращали на себя внимание выраженная гипохромная анемия и лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (гемоглобин — 35 г/л; эритроциты — $1,87 \times 10^{12}/л$; цветовой показатель 0,55; тромбоциты — $374 \times 10^9/л$; лейкоциты — $61,0 \times 10^9/л$; недифференцированные элементы — 3 %; промиелоциты — 4 %; миелоциты — 9 %; палочкоядерные — 24 %; сегментоядерные — 36 %; лимфоциты — 1 %); в коагулограмме отмечалось резкое увеличение значения МНО до 12,35. В клиническом анализе мочи белок — 0,3 г/л, лейкоциты — 40–60 в поле зрения, остальные показатели в норме. Экстренная ЭГДС при поступлении обнаружила геморрагический гастрит, продолжающееся кровотечение из «острых» эрозий и язв луковицы 12-перстной кишки, диапедезное кровотечение из луковицы 12-перстной кишки, геморрагический бульбит. В ходе ЭГДС было проведено обкалывание кровоточащих эрозий и язв раствором спирт-новокаина 35 % из 10 точек, после чего достигнут нестабильный гемостаз.

В реанимационном отделении поставлен диагноз: относительная передозировка варфарином, осложненная желудочно-кишечным кровотечением; геморрагический шок 3 ст.; хронический пиелонефрит, обострение. Начата интенсивная терапия: переливание свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы; внутривенное введение цефтриаксона, метронидазола; внутримышечное введение викасола; внутрь — эзомепразол. Варфарин и препарат сухого экстракта пальмы Сабаля отменены. Также 24.05.08 выполнена еще одна ЭГДС, по результатам которой зафиксированы остановка кровотечения, эрозивно-язвенный гастрит антрального отдела желудка, эрозивно-язвенный бульбит с признаками состоявшегося

кровотечения. 25.05.08 на фоне проводимой терапии состояние улучшилось: уменьшилась слабость; стабилизировалась гемодинамика (АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 88 в минуту); в общем анализе крови повысился уровень гемоглобина, однако выраженность лейкоцитоза несколько увеличилась (гемоглобин — 70 г/л, лейкоциты — $71,6 \times 10^9/\text{л}$). 25.05.08 значение МНО снизилось до 1,88, а 27.05.08 составило 1,3. ЭГДС далее выполнялись 25.05.08, 28.05.08 и 9.06.08; при их проведении регистрировались отсутствие кровотечения, постепенная эпителизация эрозий, рубцевание язв. 29.05.08 по данным общего анализа крови отмечены нарастание гемоглобина, увеличение содержания эритроцитов, уменьшение интенсивности лейкоцитоза (гемоглобин — 87 г/л; эритроциты — $2,95 \times 10^{12}/\text{л}$; цветовой показатель 0,87; тромбоциты — $153,4 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $18,5 \times 10^9/\text{л}$; недифференцированные элементы — 0,5 %; миелоциты — 1 %; метамиелоциты — 1 %; палочкоядерные — 9 %; сегментоядерные — 67,5 %; эозинофилы — 1 %; базофилы — 1 %; лимфоциты — 14 %), в этот же день больной переведен из реанимационного в терапевтическое отделение. В дальнейшем состояние больного постепенно улучшалось: уменьшалась слабость, нормализовалась гемодинамика. 3.06.07 по данным общего анализа крови продолжался рост гемоглобина, увеличилось содержание эритроцитов, исчез лейкоцитоз (гемоглобин — 97 г/л; эритроциты $3,19 \times 10^{12}/\text{л}$; цветовой показатель 0,91; тромбоциты — $210,4 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты $9,1 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерные — 3 %; сегментоядерные — 69 %; эозинофилы — 1 %; лимфоциты — 18 %; моноциты — 5 %). 05.06.08 по результатам клинического анализа крови отмечено устранение лейкоцитурии и протеинурии; антибактериальные препараты отменены.

Динамика показателей биохимического анализа крови: при поступлении больного отмечалось снижение уровня общего белка до 38 г/л, повышение уровня креатинина до 180 мкмоль/л, увеличение активности АЛТ до 95 EU/L, АСТ — до 107 EU/L. К 11.06.08 все показатели биохимического анализа крови пришли к норме. Во время госпитализации выполнено УЗИ органов брюшной полости и почек, при проведении которого была обнаружена картина жирового

гепатоза и расширение чашечно-лоханочной системы почек. 10.07.08 выполнена контрольная ЭГДС: картина гастродуоденита, рубцовая деформация луковицы 12-перстной кишки. Перед выпиской также был выполнен общий анализ крови: гемоглобин — 117 г/л; эритроциты — $3,97 \times 10^{12}/л$; цветовой показатель 0,88; тромбоциты — $714,4 \times 10^9/л$; лейкоциты — $7,3 \times 10^9/л$; палочкоядерные — 3 %; сегментоядерные — 69 %; эозинофилы — 2 %; лимфоциты — 22 %; моноциты — 4 %.

Во время госпитализации у больного была взята кровь для проведения фармакогенетического тестирования на предмет изучения возможной генетически детерминированной чувствительности к варфарину (определение носительства аллельных вариантов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и генотипов по полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1). По результатам тестирования у больного выявлены генотипы CYP2C9*1/*1 и GG, что говорит об отсутствии генетической предрасположенности к развитию кровотечений при применении варфарина в среднетерапевтических дозах. Кроме того, больному проведено дополнительное генетическое исследование, направленное на изучение возможной генетической предрасположенности к тромбообразованию: изучались полиморфизмы генов системы свертывания крови и ферментов метаболизма фолиевой кислоты. Однако генотипов, ассоциированных с высоким риском тромбообразования, у больного не обнаружено. 14.07.08 больной был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями длительного приема эзомепразола в дозе 20 мг/сут и кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты («Тромбо АСС») 50 мг/сут, наблюдения терапевта, хирурга, гастроэнтеролога, уролога по месту жительства.

У больного желудочно-кишечное кровотечение, сопровождавшееся массивной кровопотерей с соответствующими клиническими последствиями (геморрагический шок, постгеморрагическая анемия, «шоковая» печень, «шоковая» почка и т. д.), развилось на фоне чрезмерной гипокоагуляции (МНО 12,35), что можно расценивать как чрезмерное антикоагулянтное действие

варфарина. Причиной этого феномена, скорее всего, является взаимодействие варфарина и налidikсовой кислоты, впервые описанное еще в 1974 г. [32].

Предполагаемые механизмы этого межлекарственного взаимодействия:

- налidikсовая кислота может угнетать синтез витамина К нормальной микрофлорой кишечника, что в условиях применения варфарина, блокирующего витамина К эпоксидредуктазу, приводит к значительному снижению синтеза факторов свертывания крови протромбинового комплекса и к чрезмерной гипокоагуляции [33];
- налidikсовая кислота (по аналогии с другими антибактериальными ЛС из группы хинолонов) может ингибировать изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), являющийся основным ферментом, метаболизирующим в печени варфарин, а точнее, его активный изомер S-варфарин [34]. Следствиями этого являются угнетение биотрансформации варфарина в печени, увеличение его концентрации в плазме крови и чрезмерный антикоагулянтный эффект;
- авторы исследования [35], выполненного еще в 1970 г., показали, что налidikсовая кислота может вытеснять варфарин из его связи с альбумином, при этом концентрация «свободной» фракции варфарина в плазме крови увеличивается, что также может приводить к чрезмерному антикоагулянтному эффекту.

Идет ли взаимодействие варфарина и налidikсовой кислоты именно по этим механизмам, пока не доказано в исследованиях (возможно также, что оно проходит по всем трем механизмам, но этот вопрос требует дальнейшего изучения).

Следует отметить, что в анамнезе есть указание на то, что накануне развития желудочно-кишечного кровотечения больной на фоне терапии варфарином принимал и препарат сухого экстракта пальмы Сабаля. При этом имеются данные, что экстракт пальмы Сабаля может ингибировать CYP2C9, также угнетая биотрансформацию варфарина (это может приводить к еще большему повышению концентрации варфарина в плазме крови) [36]. Однако случаев взаимодействия варфарина и препаратов экстракта пальмы Сабаля в

литературе не описано. На основании же хорошо известного взаимодействия варфарина и алкоголя [37] можно предположить, что и этанол, содержащийся в выпитом больным «джин-тонике», также мог оказать ингибирующее действие на CYP2C9, равно как и на другие изоферменты цитохрома Р-450 [38]. Кроме того, этанол может вытеснять варфарин из его связи с альбумином плазмы крови, при этом концентрация «свободного» варфарина увеличивается, что может усилить антикоагулянтный эффект [39]. С учетом анамнеза (указание на подтвержденный ЭГДС гастрит, симптомы) можно также предположить, что у больного могла быть язвенная болезнь, обострение которой явилось «фоном» для развития описанного осложнения терапии варфарином.

Учитывая фармакогенетическое тестирование, мы отвергли наличие генетической детерминированной чувствительности к варфарину (если бы она и имела у больного, то проявилась бы гораздо раньше, так как он принимал варфарин в течение 5 лет, причем не отмечалось ни одного кровотечения и уровень МНО сохранялся в пределах терапевтического диапазона). Поэтому наиболее вероятной причиной желудочно-кишечного кровотечения при чрезмерной гипокоагуляции представляется именно взаимодействие варфарина и налidikсовой кислоты, предупреждение о котором содержится в инструкциях к применению данных препаратов [40], а также в ряде справочников [41].

Следует отметить, что в стационаре у больного также было диагностировано обострение пиелонефрита (лейкоцитурия, протеинурия, данные УЗИ), что могло быть связано как с «восходящей» инфекцией после перенесенного острого уретрита, так и с массивной кровопотерей (иммуносупрессия?). На фоне назначенных антибактериальных препаратов лейкоцитурия и протеинурия исчезли. Выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкемоидная реакция?) можно объяснить обострением хронического пиелонефрита, а также массивной кровопотерей. Высокую активность АСТ, АЛТ и повышение уровня креатинина (по

результатам биохимического анализа крови) можно расценить как «маркеры» «шоковой» печени и «шоковой» почки при массивной кровопотере.

Эндоскопическая остановка желудочно-кишечного кровотечения и интенсивная терапия (в том числе переливание эритроцитарной массы и плазмы крови, введение гемостатических препаратов и эзомепразола) оказались эффективными: кровотечение было остановлено, начали эпителизоваться эрозии и рубцеваться язвы, стал подниматься уровень гемоглобина и эритроцитов, нормализовалась гемодинамика, улучшилось самочувствие. Особо следует отметить важность переливания плазмы крови, т. к. это единственный метод быстрого устранения чрезмерного антикоагулянтного эффекта варфарина, поскольку в этом случае происходит «восполнение» факторов свертывания крови, синтез которых блокирует варфарин (при этом витамин К, хотя и служит источником витамина К, является менее «важным» препаратом).

При выписке для профилактики тромботических осложнений больному рекомендовано принимать кишечнорастворимую форму ацетилсалициловой кислоты 50 мг/сут под «прикрытием» эзомепразола (с учетом высокого риска рецидивирования желудочно-кишечного кровотечения). От назначения варфарина было решено воздержаться, так как отсутствуют показания к его применению и генетическая предрасположенность к «повышенному» тромбообразованию.

Описанный нами случай демонстрирует важность учета возможных межлекарственных взаимодействий всеми специалистами, назначающими ЛС пациентам по разным показаниям. Это особенно относится к ЛС с «узким терапевтическим диапазоном», для которых характерна высокая частота НПР, в т. ч. серьезных. В связи с этим следует подчеркнуть важность использования врачами инструкций к применению ЛС и Государственного реестра лекарственных средств, поскольку информация о возможном взаимодействии варфарина и налидиксовой кислоты содержалась, в частности, и в данных информационных источниках.

Таким образом, новым подходом к профилактике серьезных НПР в результате межлекарственных взаимодействий могло бы стать создание специальных программных продуктов, позволяющих информировать врача об опасных взаимодействиях ЛС при выписывании рецептов (а, возможно, и провизоров — при отпуске ЛС в аптеках). Кроме того, для профилактики НПР при приеме варфарина необходимо предупреждать больных о недопустимости самостоятельного приема безрецептурных препаратов (включая фитопрепараты) и алкоголя.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Тромбоз стента у больной, страдающей облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, на фоне приема клопидогрела и омепразола

Д. А. Сычев

По данным Минздрава России хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей страдает от 5 до 15 % населения. При этом асимптомное течение встречается в три раза чаще, чем заболевание с выраженной клинической картиной [42, 43]. На первом месте по частоте поражения артерий нижних конечностей находится облитерирующий атеросклероз, на втором — неспецифический аортоартериит. Основной возраст пациентов с облитерирующим атеросклерозом: мужчины — 60–69 лет, женщины — 70–79 лет; соотношение полов — 2:1 [42–44].

Большинство больных с поражением артерий нижних конечностей — потенциальные пациенты эндоваскулярных хирургов. Они жалуются на перемежающуюся хромоту, отмечают боли, судороги, онемение нижних конечностей, возникающие при ходьбе и проходящие в покое. Отсутствие клинических симптомов отмечается только у 10 % больных с поражением бедренно-подколенного сегмента [43, 45]. Ключевую роль при определении клинических показаний к вмешательству у больных с поражениями аорты и магистральных артерий нижних конечностей играет стадия хронической артериальной недостаточности. При определении тактики лечения у больных с перемежающейся хромотой удобнее пользоваться классификацией R. В.

Rutherford. Пациенты с отсутствием клиники (стадия I, категория 0) или невыраженной перемежающейся хромотой (стадия I, категория I) в случаях, если хромота не ограничивает их повседневной активности, подлежат консервативной терапии с последующим динамическим наблюдением. Больным с умеренной (стадия I, категория II) или выраженной (стадия I, категория III) перемежающейся хромотой показано более детальное обследование для решения вопроса об эндоваскулярном вмешательстве или реконструктивной операции. Общеизвестно, что «критическая ишемия» нижних конечностей (III и IV стадии Fontaine, II и III стадии Rutherford) является показанием к тому или иному методу реваскуляризации [46]. Чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика как способ реваскуляризации конечности у наиболее тяжелой категории больных в последние годы заняла твердую позицию в лечении многих сосудистых поражений [47]. Отмечается значительное расширение диапазона эндоваскулярных вмешательств. Как правило, технический успех процедуры достигается в 100 % случаев. Полное исчезновение или значительное уменьшение выраженности симптомов ишемии нижних конечностей наблюдается в 90–95 %. Прокходимость в течение 5 лет после эндоваскулярных операций составляет: в подвздошных артериях — 85–90 %, в бедренных — 60–75 %. Чем дистальнее расположен оперированный сегмент и меньше его диаметр, тем хуже результаты реваскуляризации; частота рестеноза — 10–40 % [48–50].

Больная Д., 71 год, была госпитализирована в терапевтическое отделение для планового обследования с подозрением на хронический колит; из анамнеза известно, что более 10 лет страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами 180/110 мм рт. ст., адаптирована к АД 140/80 мм рт. ст. Толерантность к физической нагрузке снижена из-за одышки. Около 1,5 лет назад впервые отметила боли в икроножных мышцах правой ноги, по поводу чего обследовалась: доплеровское исследование сосудов ног выявило выраженный облитерирующий атеросклероз артерий правой ноги. В октябре

2009 г. было выполнено стентирование и назначен клопидогрел в дозе 75 мг/сут. В январе 2010 г., учитывая «отягощенный язвенный анамнез» (язвенная болезнь желудка, *H. pylori* +; проходила противоязвенную терапию в 2007 г.), по рекомендации врача к терапии был добавлен омепразол для профилактики рецидива язвенной болезни, тогда же со слов больной врачу стало известно, что клопидогрел она принимала нерегулярно. В июне 2010 г. возникла резкая интенсивная боль в правой ноге, длительностью около 20 минут, по поводу чего больная находилась на стационарном лечении, где выявлен артериальный тромбоз в области стента. Больная была консультирована сосудистыми хирургами, рекомендовано оперативное лечение через несколько месяцев. Амбулаторно получает терапию: престариум, арифон ретард, омепразол, клопидогрел. Также у больной около года отмечается гипергликемия, по поводу чего соблюдает диету; в течение нескольких недель — вздутие живота и кал со слизью.

При поступлении в стационар: объективно состояние средней степени тяжести; больная повышенного питания; кожные покровы обычной окраски и влажности; ишемия правой стопы IV ст.; частота дыхания — 18 в минуту; пальпация грудной клетки безболезненна; аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы; перкуторно границы сердца расширены влево на 1,5 см, сердечные тоны глухие, ритм сердца правильный, ЧСС 78 в минуту; АД 170/100 мм рт. ст.; живот мягкий, безболезненный, симптомов раздражения брюшины нет; печень перкуторно не увеличена; симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон; острой неврологической симптоматики не выявлено.

В связи с жалобами больной было проведено обследование:

1) ирригоскопия: признаки хронического колита, участков сужения и/или расширения не выявлено;

2) ЭГДС: пищевод не деформирован, свободно проходим, слизистая не изменена, кардия зияет, небольшая скользящая грыжа ПОД, в желудке небольшое количество жидкости, слизистая оболочка желудка неравномерной

окраски, складки сохранены, перистальтика прослеживается во всех отделах, привратник проходим, луковица 12-перстной кишки не деформирована, без язв, эрозий, рубцов, на слизистой 12-перстной кишки остатки ЛП;

- 3) ректороманоскопия: признаки поверхностного проктосигмоидита;
- 4) бактериологическое исследование кала: признаки дисбактериоза;
- 5) реакция кала на скрытую кровь: отрицательная.

Также были проведены рутинные методы обследования: ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 80 в минуту; вертикальное положение ЭОС. Во время нахождения в стационаре у больной был впервые зафиксирован пароксизм мерцательной тахикардии, который в дальнейшем восстановился в синусовый ритм на фоне внутривенной инфузии раствора электролитов. В общем и биохимическом анализе крови — без особенностей. Также проводился нагрузочный тест с глюкозой, по результатам которого выявлен (впервые) сахарный диабет. В общем анализе мочи патологии не выявлено. Доплеровское исследование артерий ног по техническим причинам выполнить не удалось. Однако в связи с развитием тромбоза стента больная была консультирована профессором кафедры клинической фармакологии: артериальный тромбоз в области стента может объясняться снижением антиагрегантного действия клопидогрела на фоне присоединения к терапии омепразола, а также нерегулярным приемом клопидогрела. Кроме того, нельзя исключить генетически детерминированную резистентность к клопидогрелу (полиморфизм CYP2C19). В плане дообследования рекомендовано выполнить генетическое исследование на полиморфизм CYP2C19, в плане лечения — отменить омепразол и добавить ранитидин 150 мг.

Больной было выполнено генетическое тестирование, по результатам которого выявлены генотипы CYP2C19*1/*1 и MDR1 C3435T*CT.

Таким образом, больная не является носителем аллеля CYP2C19*2, который ассоциирован со снижением антиагрегантного действия клопидогрела [51–53]. В данном случае механизм развития артериального тромбоза стента остался не вполне ясным. Можно предположить лекарственное взаимодействие

клопидогрела и омепразола. В настоящее время имеются противоречивые данные о совместном применении этих ЛП. Так, D. L. Bhatt с соавт. показывают отсутствие взаимодействия омепразола и клопидогрела [54], однако в исследованиях D. Sibbing с соавт. [56] имеются данные о снижении антиагрегантного действия клопидогрела у больных, получающих омепразол, и о повышении риска тромбоза. В ноябре 2009 г. опубликовано и действует заявление FDA согласно которому «...следует избегать одновременного использования с клопидогрелом омепразола из-за влияния последнего на уровень активного метаболита и противотромботическую активность клопидогрела» [57]. В то же время данные исследований TRITON и COGENT [55] показали, что взаимодействие тенопиридинов и ингибиторов протонной помпы «...является феноменом фармакодинамики и ухудшение клинических исходов — необоснованное предположение».

Таким образом, практическое значение влияния приема ингибиторов протонной помпы на эффективность антитромбоцитарного действия клопидогрела до сих пор остается невыясненным, и возможно, приведенные выше позиции будут изменены по мере накопления новых доказательств. Кроме того, имеются данные систематического обзора J. P. Lima и J. M. Brophy, свидетельствующие о «низком» качестве всех проведенных ранее исследований совместного применения ингибиторов протонной помпы и клопидогрела [58].

Описанный нами случай также подтверждает необходимость накопления данных о лекарственном взаимодействии клопидогрела и омепразола.

Контрольные вопросы

1. Почему врачи назначают комбинации ЛС?
2. Перечислите виды комбинаций ЛС и приведите примеры.
3. Перечислите виды взаимодействий ЛС (по механизму, уровням развития, клинической значимости) и приведите примеры.
4. Какова роль информационных технологий в профилактике нежелательных взаимодействий ЛС?

5. Какие интернет-сервисы используются для прогнозирования взаимодействий ЛС?

Библиографический список

1. *Astrand B.* Avoiding drug-drug interactions // *Chemotherapy*. 2009. 55(4): 215–220.
2. *Отделенов В. А., Новакова А. Н., Карасев А. В., Яшина Л. П., Пающик С. А., Сычев Д. А., Клейменова Е. Б., Назаренко Г. И.* Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре // *Клиническая фармакология и терапия*. 2012. № 5. С. 81–85.
3. *Thong B., Tan T.* Epidemiology and risk factors for drug allergy // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011. 71(5): 684–700.
4. *Hanlon J., Schmader K., Koronkowski M. et al.* Adverse drug events in high risk older outpatients // *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997. 45: 945–948.
5. *Лепяхин В. К., Казаков А. С., Астахова А. В.* Фармакоэпидемиологическое исследование нежелательных реакций, связанных с взаимодействием лекарственных средств // *Клиническая фармакология и терапия*. 2013. № 4. С. 92–96.
6. *Magro L., Moretti U., Leone R.* Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions // *Expert Opinion on Drug Safety*. 2012, Jan. 11(1): 83–94.
7. *Клиническая фармакология: учебник / под ред. В. Г. Кукеса.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 151–185.
8. *Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Шуванова Е. В., Зупанец И. А., Хоменко В. Н.* Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справочное пособие для врачей и фармацевтов / под ред. И. М. Перцева. Харьков: ИД «Мегаполис», 2002. 784 с.

9. *Mergenhagen K. A., Sherman O.* Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin // *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008, Nov. 65(22): 2113–2116.
10. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»: приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н. URL: <https://rg.ru/2013/04/11/farmakologiya-dok.html>
11. *Abarca J., Malone D., Armstrong E., Grizzle A. J., Hansten P. D., Van Bergen R. C., Lipton R. B.* Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia // *Journal of the American Pharmacists Association*. 2004. 44: 136–141.
12. *Bertsche T., Pfaff J., Schiller P., Kaltschmidt J., Pruszydlo M. G., Stremmel W., Walter-Sack I., Haefeli W. E., Encke J.* Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system // *Intensive Care Medicine*. 2010, Apr. 36(4): 665–672.
13. Минздрав России объявляет о запуске нового федерального сервиса «Взаимодействие лекарственных средств» // *Фармацевтический вестник*. 04.03.2013. URL: <http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/minzdrav-rossii-zapuskaet-servis-vzaimodejstvie-lekarstvennyx-sredstv.html#.V3ix2aIcmQ8>
14. *Cruciol-Souza J. M., Thomson J. C.* Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006. 9(3): 427–433.
15. Drug Interactions Checker. URL: http://www.drugs.com/drug_interactions.html (дата обращения: 22.07.2016).
16. Multi-Drug Interaction Checker. URL: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (дата обращения: 22.07.2016).
17. *Becker M. L., Kallewaard M., Caspers P. W., Visser L. E., Leufkens H. G., Stricker B. H.* Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007, Jun. 16(6): 641–651.
18. *Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott A. K., Walley T. J., Farrar K., Park B. K., Breckenridge A. M.* Adverse drug reactions as cause of admission to

- hospital: prospective analysis of 18 820 patients // *British Medical Journal*. 2004, Jul. 329(7456): 15–19.
19. Leone R., Magro L., Moretti U., Cutroneo P., Moschini M., Motola D., Tuccori M., Conforti A. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy // *Drug Safety*. 2010, Aug. 33(8): 667–675.
 20. Moura C. S., Acurcio F. A., Belo N. O. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2009. 12(3): 266–272.
 21. Health, United States, 2011. With Special Feature on Socioeconomic Status and Health / National Center for Health Statistics. USA, Hyattsville (MD), 2012.
 22. Davies E. C., Green C. F., Taylor S., Williamson P. R., Mottram D. R., Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3 695 patient-episodes // *PLOS ONE*. 2009. 4(2): e4439.
 23. Teixeira J. J., Crozatti M. T., Dos Santos C. A., Romano-Lieber N. S. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil // *PLOS ONE*. 2012. 7(10): e47062.
 24. Oertle M. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Swiss primary and secondary acute care hospital // *Swiss Medical Weekly*. 2012, Feb. 142: w13522.
 25. АРМ клинического фармаколога: сайт разработчиков проекта PharmSuite. URL: <http://pharmsuite.ru/> (дата обращения: 22.07.2016).
 26. Zarowitz B. J. Medication overuse and misuse // *Geriatric Nursing*. 2006. 27: 204–205.
 27. Brunton L. L., Chabner B. A., Knollmann B. C. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 12th Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2010.
 28. Кулес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., Раменская Г. В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.

29. *Fulda T. R., Baluck R. J., Vander Zanden J. et al.* Disagreement among drug compendia on inclusion and ratings of drug-drug interactions // *Current Therapeutic Research – Clinical And Experimental*. 2000. 61: 540–548.
30. *Abarca J, Colon LR, Wang VS, Malone DC, Murphy JE, Armstrong EP.* Evaluation of the performance of drug-drug interaction screening software in community and hospital pharmacies. *J Manag Care Pharm*. 2006 Jun;12(5):383-9.
31. *Vivian J. C.* Liability for drug-drug interaction // *U.S. Pharmacist*. 1996. 21: 93–95.
32. *Hoffbrand B. I.* Letter: Interaction of nalidixic acid and warfarin // *British Medical Journal*. 1974, Jun. 2(5920): 666.
33. *Leor J., Levartowsky D., Sharon C.* Interaction between nalidixic acid and warfarin // *Annals of Internal Medicine*. 1987, Oct. 107(4): 601.
34. *Edwards D. J., Bowles S. K., Svensson C. K., Rybak M. J.* Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics // *Clinical Pharmacokinetics*. 1988, Sep. 15(3): 194–204.
35. *Sellers E. M., Koch-Weser J.* Displacement of warfarin from human albumin by diazoxide and ethacrynic, mefenamic, and nalidixic acids // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1970, Jul.-Aug. 11(4): 524–529.
36. *Yale S. H., Glurich I.* Analysis of the inhibitory potential of Ginkgo biloba, Echinacea purpurea and Serenoa repens on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6 and 2C9 // *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2005, Jun. 11(3): 433–439.
37. *Gage B. F., Yan Y., Milligan P. E., Waterman A. D., Culverhouse R., Rich M. W., Radford M. J.* Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) // *American Heart Journal*. 2006, Mar. 151(3): 713–719.
38. *O'Reilly R. A.* Warfarin metabolism and drug-drug interactions // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1987. 214: 205–212.
39. *Tatsumi A., Kadobayashi M., Iwakawa S.* Effect of ethanol on the binding of warfarin enantiomers to human serum albumin // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2007, Apr. 30(4): 826–829.

40. ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России: оф. сайт. URL: <http://www.regmed.ru> (дата обращения: 22.07.2016).
41. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
42. *Абугов С. А., Пурецкий М. В., Саакян Ю. М. и др.* Влияние длины имплантированного стента на результаты коронарной ангиопластики // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2000. № 4. С. 100–108.
43. Российский консенсус. Рекомендуемые стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей / председ. совещания экспертов А. В. Покровский. М., 2001. 16 с.
44. *Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г.* Сердечно-сосудистая хирургия — 2002. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003. 108 с.
45. *Donnelly R., Powell J. T.* Epidemiology and risk factor management of peripheral arterial disease // *Vascular and Endovascular Surgery*; ed. by J. D. Beard, P. A. Gaines. 4th Ed. Saunders Elsevier, 2009. 1–16.
46. *Kenneth S. R.* Percutaneous aortoiliac intervention in vascular disease // *Abrams Angiography*; ed. by S. Baum, M. J. Pentecost. Boston; London: Little, Brown & Company, 1997. 225–261.
47. *Dotter C., Judkins M.* Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application // *Circulation*. 1964. 30: 654–670.
48. *Коков Л. С., Глаголев С. В., Калашников С. В., Капранов С. А.* Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение облитерирующих поражений брюшной аорты и артерий подвздошно-бедренного сегмента // *Сосудистое и внутриорганный стентирование*; под ред. Л. С. Кокова и др. М.: ИД «Грааль», 2003. С. 50–74.

49. Коков Л. С., Зеленов М. А., Калашиников С. В., Клестов К. Б., Перевалов А. П. Эндоваскулярное лечение окклюзионно-стенотических поражений артерий бедренно-подколенного сегмента // Сосудистое и внутриорганный стентирование; под ред. Л. С. Кокова и др. М.: ИД «Грааль», 2003. С. 75–96.
50. Lorenzi G., Domanin M., Costantini A., Rolli A., Agrifoglio G. Role of bypass, endarterectomy, extraanatomic bypass and endovascular surgery in unilateral iliac occlusive disease: a review of 1 257 cases // Cardiovascular Surgery. 1994. 2(3): 370–373.
51. Shuldiner A. R., O'Connell J. R., Bliden K. P., Gandhi A., Ryan K., Horenstein R. B., Damcott C. M., Pakyz R., Tantry U. S., Gibson Q., Pollin T. I., Post W., Parsa A., Mitchell B. D., Faraday N., Herzog W., Gurbel P. A. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // Journal of the American Medical Association. 2009, Aug. 302(8): 849–857.
52. Combescure C., Fontana P., Mallouk N., Berdague P., Labruyere C., Barazer I., Gris J. C., Laporte S., Fabbro-Peray P., Reny J. L.; CLOpidogrel and Vascular ISchemic Events Meta-analysis Study Group. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010, May. 8(5): 923–933.
53. Sofi F., Marcucci R., Gori A. M., Giusti B., Abbate R., Gensini G. F. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010, Mar. 103(4): 841–848.
54. Bhatt D. L., Cryer B. L., Contant C. F., Cohen M. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // New England Journal of Medicine. 2010, Nov. 363(20): 1909–1917.
55. Bhatt D. L., Cryer B. L., Contant C. F. et al. On Behalf of the COGENT Investigators. The COGENT Trial. Slide set. URL: <http://www.clinicaltrialresults.org/> (дата обращения: 02.07.2016).
56. Sibbing D., Morath T., Stegherr J., Braun S., Vogt W., Hadamitzky M., Schömig A., Kastrati A., Von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet

- effects of clopidogrel // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009, Apr. 101(4): 714–719.
57. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm> (дата обращения: 22.07.2016).
58. Lima J. P., Brophy J. M. The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review // BMC Medicine. 2010, Dec. 8: 81.

Глава 3

Потенциально не рекомендованные лекарственные средства у пожилых как метод борьбы с полипрагмазией: критерии Бирса

Изменение биотрансформации и особенности применения лекарственных средств у пожилых пациентов

К. С. Данилина

Демографическая ситуация в России, как и в других странах, свидетельствует о нарастании удельного веса пожилых и старых людей в общей численности населения. В 1959 г. доля лиц 60 лет и старше в общей численности населения составляла 9,4 %, к 1970 г. она увеличилась до 11,9 %, а к 1987 г. достигла 13,6 %. В составе населения РФ доля пожилых людей к 1997 г. превысила 20 % и по настоящее время сохраняется на уровне 20,7–20,8 %. Доля лиц старших возрастов к 2016 г. увеличится до 24,8 %.

Пациенты пожилого и старческого возраста составляют основной контингент больных, нуждающихся в медикаментозном лечении. В связи с этим одной из главных проблем является рост потребности в ЛС с возрастом. Лица пожилого и старческого возраста принимают в год в среднем до 17 ЛС. Наряду с этим установлено, что у лиц старше 60 лет частота осложнений от

приема ЛС возрастает в 2 раза по сравнению с пациентами молодого возраста, у 70-летних — в 7 раз [1]. По данным эпидемиологических исследований применения ЛС в гериатрической практике, наиболее часто у пожилых применялись: сердечно-сосудистые препараты (гипотензивные; антиаритмические) — 55 %; ЛС, воздействующие на центральную нервную систему (ЦНС), — 11 %; ненаркотические анальгетики — 9 %. Среди безрецептурных препаратов, потребляемых пожилыми, анальгетики составили 40 %; витамины и пищевые добавки — 33 %; препараты, действующие на желудочно-кишечный тракт, — 22 %.

Основные проблемы медикаментозной терапии пожилых и старых людей [1]:

- 1) возрастание потребности в ЛС;
- 2) возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых ЛС;
- 3) возрастные особенности межлекарственных взаимодействий;
- 4) небольшое количество исследований, включающих пациентов пожилого и особенно старческого возраста;
- 5) самолечение.

Лица старшего возраста — это особая категория больных, имеющих в среднем 3–4 хронических заболевания (а в ряде случаев — 10–12 и более), что вызывает необходимость применения нескольких ЛП одновременно [2]. Очевидно, что чем больше болезней, тем больше назначений ЛС и выше вероятность их побочных действий. Таким образом, полиморбидность, требующая комбинированной лекарственной терапии, нередко является причиной полипрагмазии. Полипрагмазия, наблюдающаяся у пожилых больных, часто не обоснована для этого контингента по сочетанию ЛС, дозам и длительности терапии.

У пожилых людей преобладает хронический характер течения заболеваний, что приводит к длительному и непрерывному приему различных лекарств, поэтому при лечении пожилых пациентов следует учитывать

необходимость длительного приема ЛС из-за хронического течения многих заболеваний и несоблюдения больными режима лекарственной терапии [3].

Кроме того, в ходе специальных исследований выявлены врачебные ошибки при проведении фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста: дублирование назначений врачами разных специальностей; назначение ЛС без учета возрастных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики; неназначение терапевтического мониторинга эффективности и безопасности применяемых ЛС; непринятие во внимание возможных лекарственных взаимодействий и взаимодействий препаратов с пищевыми компонентами; приверженность врача к определенным алгоритмам лечения без учета особенностей пациента [1]. Атипичное течение заболеваний у пожилых создает значительные трудности в распознавании и диагностике болезней, что может приводить к назначению неадекватной терапии.

Важную роль в терапии и поддержании удовлетворительного уровня качества жизни пациентов гериатрического возраста играет проблема самолечения. Нередко пожилые люди принимают ЛС по совету родственников, соседей или друзей, полагая, что имеют те же заболевания. Отсутствие достаточной приверженности больного к лечению также зачастую является значительной проблемой лиц гериатрического возраста. Более 40 % пожилых больных нарушают полученные от врача рекомендации, что выражается в произвольном снижении дозы или отмене ЛС.

В гериатрической практике существует высокая вероятность и низкая учитываемость системных эффектов препаратов в условиях полиморбидности; часто встречаются биологическое или психологическое привыкание пациента к препарату; затруднена оценка эффективности лекарственной терапии из-за изменившейся клинической картины заболеваний (невыраженности или отсутствия симптомов) и психики пожилых людей [2].

Критерии Бирса

Д. А. Сычев, К. С. Данилина, В. А. Отделенов, О. Т. Богова

Потенциально не рекомендованные ЛП продолжают назначаться и использоваться в качестве первой линии терапии у большинства пожилых людей. Известный американский врач Марк Бирс со своей исследовательской группой в течение многих лет занимался проблемами фармакотерапии лиц пожилого возраста. По результатам работы были сформированы так называемые «критерии Бирса». Список ЛП, потенциально не рекомендованных для проживающих в домах престарелых, был создан и опубликован в 1991 г., в дальнейшем (в 1997 и 2003 гг.) он был расширен и пересмотрен. Критерии позволяют предотвратить нежелательные побочные эффекты и таким образом оптимизировать лекарственную терапию у пожилых людей. Возможность регулярного и своевременного обновления чрезвычайно важна для дальнейшего использования этих критериев в качестве инструмента принятия решений при выборе ЛП [4].

В 2012 г. критерии Бирса были пересмотрены при поддержке Американского гериатрического общества и благодаря работе междисциплинарных экспертов в гериатрии и фармакотерапии, которые применили дельфийский метод и пришли к общему консенсусу в отношении обновленных критериев Бирса [5]. Критерии Бирса 2012 г. предназначены для использования во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у населения старше 65 лет. Основная целевая аудитория критериев Бирса — практикующие врачи, а их функция заключается в том, чтобы помочь врачам в выборе назначаемых лекарств, а также обучить клиницистов и пациентов рациональному использованию ЛП.

При обновлении критериев Бирса 2012 г. использовалась следующая стратегия:

- 1) включение новых ЛП, не вошедших в предыдущее издание 2003 г.;
- 2) оценка каждого сообщения о ненадлежащем использовании ЛС на основе уровня доказательности и степени риска;

3) созыв междисциплинарной группы экспертов в гериатрии и фармакотерапии для достижения консенсуса в отборе не рекомендованных препаратов.

В обновленные критерии Бирса входят 3 категории ЛП:

- 1) потенциально не рекомендованные ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей;
- 2) потенциально не рекомендованные ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами, поскольку данные лекарства могут спровоцировать их обострение;
- 3) ЛП, которые следует применять у пожилых людей с осторожностью.

При этом авторы использовали разработанную ими градацию качества доказательств и силы рекомендаций (табл. 8).

Таблица 8

Критерии качества и надежности данных

Обозначение	Описание
<i>Качество доказательств</i>	
Высокое	Доказательства включают последовательные результаты хорошо организованных и проведенных среди репрезентативной части населения исследований, которые напрямую дают оценку воздействия препарата на состояние здоровья (≥ 2 последовательных рандомизированных контролируемых исследований высокого качества или многократные последовательные неэкспериментальные исследования без значительных нарушений методологии)
Среднее	Доказательства достаточны для того, чтобы определить эффект от применения препарата, но количество, качество, объем исследований, их распространенность в повседневной практике или непрямой характер воздействия на состояние здоровья ограничивают надежность данных (≥ 1 исследования высокого качества или многократные последовательные неэкспериментальные исследования без значительных нарушений методологии)
Низкое	Данные недостаточны для оценки воздействия препарата на состояние здоровья из-за ограниченного количества или

	объема исследований, наличия серьезных недостатков в организации или проведении исследований, разрывов в цепи доказательств или нехватки информации о важных эффектах для здоровья
<i>Сила рекомендаций</i>	
Сильные	Польза от применения препарата явно превосходит риск от его использования ИЛИ риск явно превосходит пользу
Слабые	Польза от применения препарата связана с риском его использования
Недостаточные	Недостаточно данных для определения пользы или риска

Таблица 9

Критерии Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 г.): ЛС, использование которых у пациентов пожилого возраста нежелательно

Препараты	Обоснование	Рекомендации по использованию	Качество доказательств	Сила рекомендаций
Антихолинергические средства. Антигистаминные препараты первого поколения. Бромфенирамин Хлорфенирамин Клемастин Ципрогептадин Дексбромфенирамин Дексхлорфенирамин Дименгидринат Димедрол (таблет. форма) Доксиламин Гидроксизин Прометазин Трипролидин	Высокий антихолинергический потенциал; высокий риск развития спутанности сознания, сухости во рту, запоров и других антихолинергических эффектов. При развитии тяжелой аллергической реакции оправдано применение димедрола	Избегать	Среднее	Сильные
Нейролептики первого и второго поколений	Не рекомендуются для профилактики экстрапирамидных расстройств на фоне лечения антипсихотическими средствами. Доступны более эффективные	Избегать	Среднее	Сильные

	средства для лечения болезни Паркинсона			
Спазмолитики Атропин (за исключением офтальмологических) Алкалоиды белладонны Хлордiazэпоксид Гиосциамин Скополамин	Высокий антихолинергический потенциал, не изучена эффективность	Избегать	Среднее	Сильные
Антиагреганты Дипиридамо́л короткого действия (таблет. форма) (за исключением дипиридамо́ла длительного действия в комбинации с аспирином)	Могут вызывать ортостатическую гипотонию. Доступны более эффективные альтернативы	Избегать (за исключением проведения стресс-тестов: стресс-ЭКГ, стресс-ЭХОКГ)	Среднее	Сильные
Тиклопидин	Доступны безопасные эффективные альтернативы	Избегать	Среднее	Сильные
Антибактериальные средства Нитрофурантоин	Высокий потенциал токсичности в отношении легких; гепатотоксичность; развивает периферическую невропатию, в особенности при длительном применении	Избегать у лиц с клиренсом креатинина < 30 мл/мин или в перспективе длительного применения в подавлении бактерий	Низкое	Сильные
<i>Сердечно-сосудистая система</i>				
Периферические α-	Высокий риск развития	Избегать	Среднее	Сильные

адреноблокаторы Доксазозин Празозин Теразозин	ортостатической гипотонии; не рекомендуется для длительного применения; доступны альтернативные препараты с более оптимальным соотношением «эффективность/безопасность»	использования в качестве антигипертензивных средств		
α-агонисты центрального действия Клонидин Гуанабенз Гуанфацин Метилдопа Резерпин > 0,1 мг/дл	Высокий риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС; могут вызвать брадикардию и ортостатическую гипотонию; не рекомендуются для рутинного лечения артериальной гипертензии	Избегать	Низкое	Сильные
Дизопирамид	Мощный отрицательный инотроп, может вызвать у пожилых сердечную недостаточность. Сильно выраженный антихолинергический эффект. Доступны другие антиаритмические препараты	Избегать	Низкое	Сильные
Дронедарон	Худшие результаты зарегистрированы у пациентов с постоянной формой ФП и ХСН	Избегать лицам с постоянной формой ФП и ХСН	Высокое	Сильные
Дигоксин при ФП	Доступны более эффективные альтернативы.	Не использовать в качестве первой	Среднее	Сильные

	Рост смертности	линии при ФП		
Дигоксин > 0,125 мг/сут (при сердечной недостаточности)	Рост смертности среди людей пожилого и старческого возраста при лечении сердечной недостаточности. Использование более высоких доз не дает дополнительного преимущества и может увеличить риск токсичности	Не использовать в качестве первой линии терапии для сердечной недостаточности	Низкое	Сильные
Дигоксин > 0,125 мг/сут	При снижении почечного клиренса повышается риск токсических эффектов. Уменьшение дозы может быть необходимо у пациентов с хронической болезнью почек	Избегать дозы > 0,125 мг/сут при лечении ФП или ХСН	Доза > 0,125 мг/сут: среднее	Доза > 0,125 мг/сут: сильные
Нифедипин короткого действия	Потенциально может вызвать выраженную гипотонию; повышение риска ишемии миокарда	Избегать	Высокое	Сильные
Амиодарон	Эффективен для поддержания синусового ритма, но имеет более выраженную токсичность, чем другие антиаритмические препараты, используемые при лечении ФП. Рекомендован как препарат первой линии у пациентов с сопутствующей сердечной	Не использовать в качестве первой линии терапии при ФП, если у пациента нет сердечной недостаточности или выраженной гипертрофии левого желудочка	Высокое	Сильные

	недостаточностью или при выраженной гипертрофии левого желудочка, если правильный ритм предпочтительнее, чем повышение ЧСС			
<i>Центральная нервная система</i>				
Антидепрессанты (моно и в комбинации) Амитриптилин Амоксапин Кломипрамин Дезипрамин Доксепин > 6 мг/сут Имипрамин Нортриптилин Пароксетин Протриптилин Тримипрамин	Высокий антихолинергический потенциал. Могут вызвать повышенную седацию и ортостатическую гипотензию. Безопасные дозы доксепина: ≤ 6 мг/сут	Избегать	Высокое	Сильные
Нейролептики первого (обычные) и второго (атипичные) поколений	Повышенный риск инсульта, быстрого снижения когнитивных функций и смертности у лиц с деменцией	Избегать (кроме как при шизофрении, биполярном расстройстве или краткосрочном использовании в качестве противорвотного средства во время химиотерапии)	Среднее	Сильные

Барбитураты Амобарбитал Бутобарбитал Буталбитал Мефобарбитал Пентобарбитал Фенобарбитал Секобарбитал	Быстрое развитие физической зависимости, толерантность к бессоннице	Избегать	Высокое	Сильные
Бензодиазепины короткого и среднего действия Алпразолам Эстазолам Лоразепам Оксазепам Темазепам Триазолам	Пожилые люди обладают повышенной чувствительностью к бензодиазепинам, у них снижен метаболизм при длительном применении данных ЛП. В целом все бензодиазепины увеличивают у лиц пожилого и старческого возраста риск когнитивных нарушений, бреда, падений, переломов, ДТП (при вождении)	Избегать	Среднее	Сильные
Клоразепат длительного действия (моно или в сочетании с амитриптилином или клидиниумом) Клоназепам Диазепам Флуразепам Квазепам	Может быть целесообразным использование при эпилепсии, расстройствах фазы сна с быстрым движением глаз, при отмене этанола, тяжелом генерализованном тревожном расстройстве и перидуральной анестезии	—	—	—

Мепробамат	Быстрое развитие физической зависимости; очень седативен	Избегать	Среднее	Сильные
Снотворные средства небензодиазепиновой структуры Эсзопиклон Золпидем Залеплон	Агонисты бензодиазепиновых рецепторов имеют неблагоприятные побочные эффекты, аналогичные эффектам применения у пожилых людей бензодиазепинов (бред, падения, переломы); увеличивают неотложную госпитализацию; повышают риск ДТП при вождении. Латентность и длительность сна улучшаются минимально	Избегать	Среднее	Сильные
Эрголоид мезилат (дегидрогенизированные алкалоиды спорыньи) Изоксуприн	Отсутствие эффективности	Избегать	Высокое	Сильные
<i>Эндокринная система</i>				
Андрогены Метилтестостерон Тестостерон	Потенцируют сердечные проблемы; противопоказаны мужчинам с раком простаты	Избегать, если не подтвержден гипогонадизм с клиническими симптомами	Среднее	Слабые
Экстракт щитовидной железы	Опасения по поводу сердечных эффектов. Доступны безопасные альтернативы	Избегать	Низкое	Сильные

Эстрогены (с прогестинами и без)	Имеются свидетельства канцерогенного потенциала молочной железы и эндометрия. Отсутствие эффекта кардиопротекторной и когнитивной защиты у пожилых женщин. Практика показывает, что вагинальные эстрогены для лечения сухости влагалища безопасны и эффективны; женщинам с анамнезом рака молочной железы при отсутствии эффекта от терапии негормональными средствами рекомендуется обсудить риск и выгоду применения низких доз вагинального эстрогена (дозировки эстрадиола < 25 мг два раза в неделю)	Избегать использования таблеток и пластырей с вагинальным кремом местного действия. Допустимо использовать низкие дозы эстрогена внутривлагалищного действия для устранения признаков диспареунии, инфекции нижних мочевых путей и других вагинальных симптомов	Таблетки и пластырь: высокое Местные вагинальные таблетки или крем: среднее	Таблетки и пластырь: сильные Местные вагинальные таблетки или крем: слабые
Гормон роста	Влияние на тело человека мало. Побочные эффекты — отеки, боль в суставах, синдром запястного канала, гинекомастия, нарушение глюкозы натощак	Избегать (кроме как при гормональной терапии после удаления гипофиза)	Высокое	Сильные
Инсулин (при применении схем с	Повышенный риск гипогликемии без	Использовать только краткосрочно или	Среднее	Сильные

определением дозы инсулина в зависимости от уровня гликемии)	возможности регулирования гипергликемии	для получения быстрого эффекта инсулина, чтобы регулировать гипергликемию или избежать ее при отсутствии у пациента базальной терапии или терапии инсулином длительного действия. Не распространяется на титрование базального инсулина или использование дополнительного приема инсулина короткого или быстрого действия в сочетании с запланированной дозой инсулина (т. е. коррекцию инсулина)		
Мегестрол	Минимальное влияние на вес; увеличивает риск тромбообразования; возможны смертельные случаи у	Избегать	Среднее	Сильные

	пожилых людей			
Препараты сульфонилмочевины Хлорпропамид	Увеличен период полураспада у пожилых людей; может вызвать длительную гипогликемию; вызывает синдром Пархона	Избегать	Высокое	Сильные
Глибурид	Повышает риск развития тяжелой длительной гипогликемии у пожилых людей	—	—	—
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>				
Метоклопрамид	Может вызвать экстрапирамидные эффекты, в том числе позднюю дискинезию. Риск выше у немощных пожилых людей	Избегать (кроме лечения гастропареза)	Среднее	Сильные
Минеральное масло (перорально)	Потенциал для аспирации и побочных эффектов. Доступны безопасные альтернативы	Избегать	Среднее	Сильные
Ингибиторы протонной помпы	Высокий риск заражения клостридиями; потеря костной массы; повышение риска переломов	Избегать запланированного использования свыше 8 недель пациентам высокого риска (например, принимающим оральные кортикостероиды)	Высокое	Сильные

		при постоянном использовании НПВП), при эрозивном эзофагите, эзофагите Барретта, гиперсекреторном синдроме или при необходимости поддерживающей терапии (например, из-за синдрома отмены препарата или H2-блокатора)		
<i>Обезболивающие средства</i>				
Меперидин	Неэффективен при приеме внутрь (таблет. форма) в обычно используемых дозах; может иметь более высокий риск нейротоксичности (в т. ч. бреда), чем другие опиоиды; доступны безопасные альтернативы	Избегать (особенно лицам с хроническим заболеванием почек)	Среднее	Сильные
Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) НПВП, оральные: Аспирин > 325 мг/сут Диклофенак Дифлунизал	Повышенная вероятность желудочно-кишечного кровотечения или развития язвенной болезни в группах высокого риска, в том числе у людей старше 75 лет или	Избегать постоянного использования. Можно применять, если другие варианты лечения	Среднее	Сильные

Этодолак Фенопрофен Ибупрофен Кетопрофен Меклофеноксат Мефенаминовая кислота Мелоксикам Набуметон Напроксен Оксапрозин Пироксикам Сулиндак Толметин	принимающих оральные или парентеральные кортикостероиды, антикоагулянты, антиагреганты. При использовании ингибиторов протонной помпы или мизопростол риск уменьшается, но не устраняется. Верхние желудочно-кишечные язвы, кровотечения или перфорация, вызванные приемом НПВП, встречаются приблизительно у 1 % пациентов при приеме в течение 3–6 месяцев, и у ~2–4 % пациентов, получавших их в течение 1 года; эти тенденции усиливаются с продолжительностью использования	неэффективны или пациент принимает гастропротекторный препарат (ингибитор протонной помпы или мизопростол)		
Индометацин	Из всех НПВП имеет самые неблагоприятные последствия, в том числе для ЦНС	Избегать	Среднее	Сильные
Кеторолак (в т. ч. парентеральное применение)	Повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения, развитие язвенной болезни и острой почечной недостаточности у пожилых	—	—	—

	людей			
Пентазоцин	Вызывает неблагоприятные последствия для ЦНС (в т. ч. галлюцинации) чаще, чем другие опиоидные анальгетики. Доступны безопасные альтернативы	Избегать	Низкое	Сильные
Скелетные миорелаксанты Карисопродол Хлорзоксазон Циклобензаприн Метаксалон Метокарбамол Орфенадрин	Большинство миорелаксантов плохо переносятся пожилыми людьми, поскольку некоторые препараты имеют антихолинергические побочные эффекты, седацию, увеличивают риск переломов. Для пожилых людей эффективность в рекомендуемых дозах сомнительная	Избегать	Среднее	Сильные
<i>Мочеполовая система</i>				
Десмопрессин	Высокий риск гипонатриемии; существуют безопасные альтернативные методы лечения	Избегать для лечения никтурии или ночной полиурии	Среднее	Сильные

Таблица 10

Критерии Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 г.): потенциально опасные для пожилых людей ЛС и их взаимодействия, которые могут усугубить болезнь или синдром

Болезнь или синдром	Препарат	Обоснование	Рекомендации по применению	Качество доказательств	Сила рекомендаций
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>					
Сердечная недостаточность	НПВП и ингибиторы ЦОГ-2 Нондигидропиридин БКК (дилтиазем, верапамил) Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон) Цилостазол Дронедарон (выраженная или недавно декомпенсированная сердечная недостаточность)	Способны стимулировать задержку жидкости в организме и усугублять сердечную недостаточность. Избегать использования, кроме как при ХСН со сниженной фракцией выброса	Избегать	НПВП и ингибиторы ЦОГ-2: среднее Нондигидропиридин БКК: среднее Тиазолидиндионы: высокое Цилостазол: низкое Дронедарон: высокое	Сильные
Синкопе (обмороки)	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChEI) Периферические альфа-1 блокаторы Доксазозин Празозин Теразозин Трициклические	Увеличивают риск развития ортостатической гипотензии или брадикардии	Избегать	Периферические альфа-1 блокаторы: высокое Трициклические антидепрессанты, ингибиторы ацетилхолинэстера	Трициклические антидепрессанты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChEI): сильные Периферические альфа-1

	антидепрессанты Хлорпромазин Тиоридазин Оланзапин			зы (AChEI), нейролептики: среднее	блокаторы, нейролептики: слабые
<i>Центральная нервная система</i>					
Хронические судороги или эпилепсия	Бупропион Мапротилин Оланзапин Клозапин Хлорпромазин Тиоридазин Тиотиксен Трамадол	Понижают судорожный порог; применение может быть приемлемым у пациентов с хорошо контролируруемыми судорогами, в случае неэффективности альтернативных средств	Избегать	Низкое	Сильные
Делирий (бред)	Холинолитики Бензодиазепины Нейролептики Хлорпромазин Кортикостероиды Антагонисты H2-рецепторов Циметидин Ранитидин Фамотидин	Могут индуцировать или обострять бредовые состояния. Нейролептики провоцируют сердечные риски, инсульт и смертельные	Избегать использования у пожилых людей или при высоком риске бредовых состояний. Избегать нейролептиков при поведенческих	Среднее	Сильные

	Низатидин Меперидин Седативно-гипнотические средства	случаи у лиц с деменцией	проблемах, слабоумии или бреде (кроме случаев, когда немедикаментозные методы, например поведенческие вмешательства, оказались неэффективными. У пожилых применение невозможно из-за угрозы нанесения существенного вреда себе или другим		
Деменция или когнитивные нарушения	Холинолитики Бензодиазепины Антагонисты H2-рецепторов Нонбензодиазепины Агонисты бензодиазепиновых рецепторов (снотворные) Эсзопиклон	Побочные эффекты для ЦНС. Использование нейролептиков связано с большим риском нарушения мозгового кровообращения (инсульт) и	Избегать нейролептиков при поведенческих проблемах, слабоумии или бреде (кроме случаев, когда немедикаментозные методы, например	Среднее	Сильные

	Золпидем Залеплон Нейролептики, используемые хронически и по мере необходимости	смертности у лиц с деменцией	поведенческие вмешательства, оказались неэффективными. У пожилых применение невозможно из-за угрозы нанесения существенного вреда себе или другим		
Падения или переломы в анамнезе	Противосудорож ные препараты Нейролептики Бензодиазепины Нонбензодиазепин ы Агонисты бензодиазепиновы х рецепторов (снотворные) Эсзопиклон Залеплон Золпидем Антидепрессанты группы ТСА (третье поколение TCAs) Селективные	Могут вызывать атаксию, нарушение психомоторных функций, обмороки, дополнительные падения. Бензодиазепины короткого действия не безопаснее длительно действующих. Если должен использоваться один из препаратов,	Избегать, если есть более безопасные альтернативы. Избегать противосудорож ных препаратов (кроме лечения расстройства настроения) Опиоиды: избегать (кроме болей, связанных с недавними переломами, или болевыми состояний после	Высокое Опиоиды: среднее	Сильные Опиоиды: сильные

	ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs) Опиоиды	рассмотреть вопрос о сокращении использования других ЦНС-активных препаратов, повышающих риск падений, переломов (например, противосудорожных препаратов, агонистов опиоидных рецепторов, нейролептиков, антидепрессантов, агонистов бензодиазепиновых рецепторов и др. седативных и снотворных средств)	операции по замене суставов)		
Бессонница	Пероральные деконгестанты (псевдоэфедрин, фенилэфрин) Стимуляторы	Эффекты стимуляции ЦНС	Избегать	Среднее	Сильные

	(амфетамин, армодафинил, метилфенидат, модафинил) Теобромины (теофиллин, кофеин)				
Болезнь Паркинсона	Все нейролептики (за исключением арипипразола, кветиапина, клозапина) Противорвотные средства (метоклопрамид, прохлорперазин, прометазин)	Агонисты допаминовых рецепторов, потенциально способные ухудшить симптомы паркинсонизма (кветиапин, арипипразол, клозапин) в меньшей степени обостряют болезнь Паркинсона	Избегать	Среднее	Сильные
<i>Заболевания желудочно-кишечного тракта</i>					
Заболевания желудка или 12-перстной кишки	Аспирин > 325 мг/сут. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)	Возможно обострение существующих язв, возникновение новых или	Избегать	Среднее	Сильные

	(селективный НПВП)	дополнительных			
<i>Заболевания почек и мочевыводящих путей</i>					
Хроническая болезнь почек IV стадии (клиренс креатинина < 30 мл/мин)	НПВС (неселективные и селективные при пероральном и парентеральном применении)	Могут увеличить риск острого повреждения почек и дальнейшее снижение почечной функции	Избегать	Среднее	Сильные
Недержание мочи (всех типов) у женщин	Эстрогены пероральные и трансдермальные (исключение — интравагинальные эстрогены) Периферические альфа-1 блокаторы (доксазозин, празозин, теразозин)	Обострение недержания	Избегать женщинам	Эстроген: высокое Периферические альфа-1 блокаторы: среднее	Эстроген: сильные Периферические альфа-1 блокаторы: сильные
Симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Сильно антихолинергические препараты, за исключением антимускариновых средств для лечения	Могут уменьшить отток мочи и вызвать ее задержку	Избегать мужчинам	Среднее	Сильные

	недержания мочи				
--	-----------------	--	--	--	--

Таблица 11

Критерии Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 г.): потенциально опасные для назначения пожилым пациентам ЛС

Препараты	Обоснование	Рекомендации по применению	Качество доказательств	Сила рекомендаций
Аспирин для первичной профилактики сердечных событий	Отсутствие доказательств пользы по сравнению с риском у пожилых в возрасте ≥ 80	Использовать с осторожностью у пожилых в возрасте ≥ 80	Низкое	Сильные
Дабигатран	Повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с варфарином (по некоторым сообщениям — и по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами) у пациентов в возрасте ≥ 75 . Отсутствие доказательств эффективности и безопасности у лиц с клиренсом креатинина < 30 мл/мин	Использовать с осторожностью у пациентов в возрасте ≥ 75 и пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин. Из инструкции препарата «Прадакса»: «Опыт применения у пациентов старше 75 лет ограничен. Рекомендуемая доза — 150 мг/сут однократно. При проведении фармакокинетических исследований пожилых больных, у которых с возрастом наблюдается снижение функции почек,	Среднее	Сильные

		установлено повышение содержания препарата в организме. Дозу препарата следует рассчитывать так же, как и для пациентов с нарушением функции почек»		
Празугрел	Повышенный риск кровотечения в пожилом возрасте. Пациентам старше 75 лет можно применять с осторожностью и только после тщательной индивидуальной оценки соотношения пользы и риска терапии в плане развития опасных для жизни кровотечений (например, у лиц с инфарктом миокарда или сахарным диабетом)	Использовать с осторожностью у пациентов старше 75 лет	Среднее	Слабые
Нейролептики Мочегонные Карбамазепин Карбоплатин Циклофосфамид Цисплатин Миртазапин Окскарбазепин Селективные ингибиторы	Могут усугубить или вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или гипонатриемию. Необходимо контролировать уровень натрия при первом назначении или изменении дозы у пациентов старческого возраста	Использовать с осторожностью	Среднее	Сильные

обратного захвата серотонина Трициклические антидепрессанты Винкрестин				
Вазодилататоры	Могут усугубить эпизоды обмороков у лиц, имеющих обмороки в анамнезе	Использовать с осторожностью	Среднее	Слабые

Таблица 12

Критерии Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 г.): клинически потенциально опасные для пожилых людей лекарства и их взаимодействия

Препараты или классы препаратов	Взаимодействующий объект	Обоснование	Рекомендации по применению	Качество доказательств	Сила рекомендации
Ингибиторы АПФ	Амиорид или триамтерен	Повышенный риск гиперкалиемии	Избегать (показаны пациентам с явлениями гипокалиемии)	Среднее	Сильные
Антихолинергические средства	Антихолинергические средства	Повышенный риск когнитивных нарушений	Избегать; свести к минимуму прием антихолинергических средств	Среднее	Сильные
Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата	Более двух действующих активных средств на ЦНС	Повышенный риск падений и переломов	Избегать использования действующих активных средств на ЦНС (или свести его к минимуму)	Среднее	Сильные

серотонина)					
Нейролептики	Более двух действующих активных средств на ЦНС	Повышенный риск падений и переломов	Избегать использования действующих активных средств на ЦНС (или свести его к минимуму)	Среднее	Сильные
Бензодиазепиновые и небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов	Более двух действующих активных средств на ЦНС	Повышенный риск падений и переломов	Избегать использования действующих активных средств на ЦНС (или свести его к минимуму)	Высокое	Сильные
Кортикостероиды (оральные и парентеральные)	НПВС	Повышенный риск развития пептической язвы или гастроинтестинальных кровотечений	Избегать (если это невозможно — обеспечить защиту желудочно-кишечного тракта)	Среднее	Сильные
Препараты лития	Ингибиторы АПФ Петлевые диуретики	Повышенный риск токсичности лития	Избегать (если это невозможно — контролировать концентрацию лития)	Среднее	Сильные
Агонисты опиоидных рецепторов	Более двух действующих активных средств на ЦНС	Повышенный риск падений	Избегать использования действующих активных средств на ЦНС (или свести	Высокое	Сильные

			его к минимуму)		
Периферические альфа-1 блокаторы	Петлевые диуретики	Повышение риска дизурических расстройств у пожилых женщин	Избегать использования в комбинации данных препаратов у пожилых женщин	Среднее	Сильные
Теофиллин	Циметидин	Повышение риска токсичности теофиллина	Избегать	Среднее	Сильные
Варфарин	Амиодарон	Повышение риска кровотечений	Избегать (если это невозможно — контролировать МНО)	Среднее	Сильные
	НПВС		Избегать (если это невозможно — при совместном назначении отслеживать риски кровотечения)	Среднее	Сильные

Таблица 13

Критерии Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 г.): препараты, которых следует избегать (или уменьшать их дозировку) при почечной дисфункции у пожилых пациентов

Препараты или классы препаратов	Клиренс креатинина, мл/мин	Обоснование	Рекомендации по применению	Качество доказательств	Сила рекомендаций
<i>Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему или гемостаз</i>					
Амилорид	< 30	Повышение уровня калия и снижение уровня	Избегать	Среднее	Сильные

		натрия			
Апиксабан	< 25	Повышенный риск кровотечения	Избегать	Среднее	Сильные
Дабигатран	< 30	Повышенный риск кровотечения	Избегать	Среднее	Сильные
Эдоксабан	30–50	Повышенный риск кровотечения	Снижение дозы	Среднее	Сильные
	< 30 или > 95	-	Избегать	Среднее	Сильные
Эноксапарин	< 30	Повышенный риск кровотечения	Снижение дозы	Среднее	Сильные
Фондапаринукс	< 30	Повышенный риск кровотечения	Избегать	Среднее	Сильные
Ривароксабан	30–50	Повышенный риск кровотечения	Снижение дозы	Среднее	Сильные
Спиринолактон	< 30	Повышение уровня калия	Избегать	Среднее	Сильные
Триамтерен	< 30	Повышение уровня калия и снижение уровня натрия	Избегать	Среднее	Сильные
<i>Средства, влияющие на ЦНС, и анальгетики</i>					
Дулоксетин	< 30	Усиление побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, понос). Угнетает обратный захват норадреналина и серотонина, что приводит к повышению норадренергической и	Избегать	Среднее	Слабые

		серотонинергической нейротрансмиссии в ЦНС — этим объясняется механизм антидепрессивного действия дулоксетина			
Габапентин	< 60	Побочные эффекты со стороны ЦНС. Наиболее частые побочные явления, приводившие к отмене габапентина — головокружения, сонливость, тошнота	Снижение дозы	Среднее	Сильные
Леветирацетам (противоэпилептическое средство)	≤ 80	Побочные эффекты со стороны ЦНС: сонливость, головокружение, астения, головная боль	Снижение дозы	Среднее	Сильные
Прегабалин (противосудорожное средство)	< 60	Побочные эффекты со стороны ЦНС: головокружение, сонливость	Снижение дозы	Среднее	Сильные
Трамадол	< 30	Побочные эффекты со стороны ЦНС	Избегать. При развитии побочных эффектов — немедленное промывание и	Низкое	Слабые

			снижение дозы		
<i>Средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт</i>					
Циметидин	< 50	Изменения психического состояния: сонливость, спутанность сознания	Снижение дозы	Среднее	Сильные
Фамотидин	< 50	Изменения психического состояния	Снижение дозы	Среднее	Сильные
Низатидин	< 50	Изменения психического состояния	Снижение дозы	Среднее	Сильные
Ранитидин	< 50	Изменения психического состояния	Снижение дозы	Среднее	Сильные
<i>Гиперурикемия</i>					
Колхицин	< 30	Побочные действия со стороны ЖКТ, нейромышечной системы, костного мозга: тошнота, рвота, диарея, азооспермия, нейропатия, миопатия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения	Снижение дозы. Контроль проявления побочных эффектов	Среднее	Сильные
Пробенецид	< 30	Снижение эффективности	Избегать	Среднее	Сильные

Препараты с выраженным антихолинергическим действием

Антигистаминные препараты	Антипаркинсонические препараты	Миорелаксанты
Бромфенирамин Карбиноксамин Хлорфенирамин Клемастин Ципрогептадин Дексбромфенирамин Дексхлорфенирамин Дименгидрилат Димедрол (орально) Доксиламин Гидроксизин Меклизин Трипролидин	Бензтропин Тригексифенидил	Циклобензаприн Орфенадрин
Антидепрессанты	Нейролептики	Антиаритмические средства
Амитриптилин Амоксапин Кломипрамин Дезипрамин Доксепин > 6 мг/сут Имипрамин Нортриптилин Пароксетин Протриптилин Тримипрамин	Аминазин Клозапин Локсапин Оланзапин Перфеназин Тиоридазин Трифлуоперазин	Дизопирамид
М-холинолитики (миотропные спазмолитики)	Спазмолитики	Противорвотные средства
Дарифенацин Фезотеродин Флавоксат Оксибутирин Солифенацин Толтеродин Троспия хлорид	Атропин (исключая офтальмологические) Алкалоиды белладонны Дицикломин Гоматропина гидробромид (исключая офтальмологические) Гиосциамин Пропантелин Скополамин (исключая офтальмологические)	Прохлорперазин Прометазин

В ряде стран проводились исследования, в которых оценивалась частота назначения потенциально не рекомендованных ЛП пожилым людям и неблагоприятные последствия этого. В одном из исследований у 82 пожилых американцев китайского происхождения оценивалась частота использования потенциально не рекомендованных ЛП, определенных с помощью критериев Бирса. Оказалось, что почти четверть пациентов (24,3 %) получали по меньшей мере один потенциально не рекомендованный ЛП [6]. В проспективном когортном исследовании, проведенном в условиях амбулаторной практики в Германии, у 744 пациентов старше 65 лет, регулярно принимающих ЛП, анализировали частоту применения потенциально не рекомендованных ЛП с использованием обновленных критериев Бирса. Результаты показали, что 18 % (134 чел.) от общего числа пациентов получали потенциально не рекомендованные ЛП (наиболее часто назначались дериваты бензодиазепина) [7]. Похожие данные были получены в другом исследовании, проведенном в Германии [8]. На основе списка потенциально не рекомендованных ЛП (согласно критериям Бирса 2002 г.) была проведена ретроспективная оценка назначений амбулаторных пациентов за 2003–2004 г. Это исследование ограничивалось только теми лекарствами, которые были классифицированы как потенциально не рекомендованные по критериям Бирса, независимо от других условий (например, дозы препарата или длительности использования), поскольку данная информация была недоступна. В исследование были включены 408 375 пациентов, получающих потенциально не рекомендованные ЛП, в 2003 г., и 297 524 пациента — в 2004 г. Результаты показали, что почти каждый 5-й пациент получал хотя бы один потенциально не рекомендованный ЛП. В 2003 и 2004 гг. соответственно 21,7 и 18,2 % пожилых людей старше 65 лет применяли по крайней мере один потенциально не рекомендованный ЛП. Наиболее часто назначались: в 2003 г. — короткодействующий нифедипин (13,4 %), индометацин (12,3 %), диазепам (11,8 %); в 2004 г. — диазепам (14,6 %), индометацин (13,7 %), доксазозин (10,9 %).

В ретроспективном анализе, включавшем жителей домов престарелых штата Индиана (США), получавших лечение в течение 2003 г., возраст которых на январь 2003 г. составлял более 65 лет, оценивалась зависимость между использованием потенциально не рекомендованных ЛП и заболеваемостью (смертностью). Зависимость оценивалась с помощью логистической регрессионной модели. В группу исследуемых вошло 7 594 человека. Лица, получавшие потенциально не рекомендованные ЛП, наиболее часто подвергались госпитализации (OR = 1,27; ID 95 % 1,10–1,46) и имели наиболее высокую смертность (OR = 1,46; ID 95 % 1,31–1,62) в течение 12 месяцев после первого приема потенциально не рекомендованного ЛП [9]. В исследовании ULISSE на основе критериев Бирса изучалась зависимость неблагоприятных клинических исходов от применения потенциально не рекомендованных ЛП. В исследование были включены 1 716 пожилых людей в возрасте 65 лет и старше, проживающих в домах престарелых. Оказалось, что каждый 5-й пациент получал два и более потенциально не рекомендованных ЛП, причем по сравнению с пациентами, не получавшими таковых, они имели большую вероятность госпитализации (OR = 1,73; ID 95 % 1,14–2,6) в последующие 12 месяцев. Авторы обнаружили следующую закономерность: чем больше потенциально не рекомендованных ЛП получал пациент, тем более высокий риск госпитализации он имел [10].

На русском языке сокращенный вариант критериев Бирса в редакции 2003 г. публиковал В. В. Василенко, однако они не получили широкого распространения в практической деятельности. Обновленные критерии Бирса 2012 г. в полном объеме на русском языке не издавались [4]. Таким образом, критерии Бирса, широко распространенные в других странах, пока мало используются в России [11], однако очевидно, что их внедрение может способствовать оптимизации применения ЛП у пациентов пожилого возраста.

Опыт применения критериев Бирса в медицинской организации
К. С. Данилина, О. В. Головина, Д. А. Сычев

Были проанализированы ИБ 150 пациентов старше 65 лет, находящихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара, на предмет назначения потенциально не рекомендованных по критериям Бирса ЛП за четырехмесячный период (с марта по июнь 2013 г.).

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 15. Для каждого пациента был составлен список международных непатентованных названий (МНН) ЛС из листа назначений в ИБ. В список были также внесены компоненты комбинированных ЛП, имеющих в своем составе несколько ЛС с различными МНН. Например, препарат «Беродуал» содержит 2 ЛС (ипратропия бромид и фенотерола гидробромид), поэтому в список вносили названия ЛС, входящих в состав этого препарата. Все ЛС из листа назначений были проверены на предмет назначения потенциально не рекомендованных ЛП по критериям Бирса, где ЛП разделены на 3 категории [14]:

- 1) потенциально не рекомендованные ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей;
- 2) потенциально не рекомендованные ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами;
- 3) ЛП, которые у пожилых следует применять с осторожностью.

Таблица 15

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Пол, м/ж	47/103
Средний возраст, лет	79,0±15,5
Среднее количество получаемых лекарств	6,4±4,0

Причина госпитализации, абс. (%)	
Цереброваскулярная болезнь, декомпенсация	18 (12,0)
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	17 (11,3)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	17 (11,3)
Пневмония	16 (10,7)
Артериальная гипертензия	16 (10,7)
ХСН, декомпенсация	14 (9,3)
Остеохондроз позвоночника	13 (8,7)
Хронический бронхит	10 (6,7)
Онкологические заболевания	7 (4,7)
Железодефицитная анемия	3 (2,0)
Состояние функции почек: клиренс креатинина, абс. (%)	
< 15 мл/мин	3 (2,0)
от 15 до 30 мл/мин	19 (12,6)
от 30 до 50 мл/мин	70 (46,7)
> 50 мл/мин	58 (38,7)
Количество пациентов, абс. (%)	
Получавших 5 и менее ЛП	56 (37,3)
Получавших более 5 ЛП	94 (62,7)

Примечание. Из таблицы исключены заболевания, встретившиеся с частотой менее 2 %.

Результаты и обсуждение

Проанализированы 150 ИБ пациентов терапевтического отделения многопрофильного стационара старше 65 лет (47 мужчин и 103 женщины в возрасте $79,0 \pm 15,5$ лет) за 4 месяца. В листах назначений выявлено 78 потенциально не рекомендованных пожилым людям ЛП, назначенных 61 (40,67 %) пациенту. Наиболее часто встречающиеся потенциально не рекомендованные ЛП представлены в табл. 16 (из таблицы исключены препараты, встретившиеся менее 2 раз).

Таблица 16

Наиболее часто назначаемые потенциально не рекомендованные ЛП

Потенциально не рекомендованные ЛП	Частота назначения данных ЛП от всех потенциально не рекомендованных ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей, абс. (%)
Диклофенак	22 (28,20)
Кеторолак	16 (20,51)

Спиронолактон > 25 мг/сут	10 (12,82)
Тиоридазин	8 (10,26)
Метоклопрамид	8 (10,26)
Дигоксин > 0,125 мг/сут	5 (6,4)
Амиодарон	4 (5,13)
Амитриптилин	4 (5,13)

В США типичные антипсихотики, к которым относится тиоридазин, используются редко, в Европе эта тенденция не столь отчетлива. При применении данной группы препаратов наблюдаются антихолинергические эффекты. Кроме того, у пациентов, принимавших тиоридазин, (по сравнению с принимавшими другие антипсихотики) отмечается повышенный риск аритмий, вплоть до фибрилляции желудочков и внезапной смерти [20, 29]. Пируэтная тахикардия развивается из-за способности нейролептиков удлинять интервал QT за счет непосредственного влияния на проницаемость ионных каналов клеточных мембран (уменьшают проницаемость калиевых каналов) [18, 20, 27]. Риск опасного для жизни удлинения интервала QT возрастает у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Способность удлинять интервал QT наиболее характерна для тиоридазина [31, 32].

Главным препятствием к назначению трициклических антидепрессантов, в т. ч. амитриптилина, является их выраженное холинолитическое действие (N. Ueda, J. Nakamura, 2011): за счет влияния на α -адренергические рецепторы они могут вызвать ортостатическую гипотонию, а также седативные эффекты [13, 18, 19].

Особую осторожность следует соблюдать при назначении ЛС для лечения у пожилых пациентов сердечно-сосудистых заболеваний.

Возрастные особенности фармакокинетики (увеличение всасывания в кишечнике вследствие ослабления перистальтики и склонности к запорам; повышение содержания активной свободной фракции в плазме крови из-за возрастной альбуминемии и уменьшения количества воды в организме; замедление выведения гликозидов почками и замедление их биотрансформации в печени) и фармакодинамики дигоксина (повышение чувствительности и

снижение толерантности миокарда к сердечным гликозидам; более выраженный аритмогенный эффект) определяют быстроту наступления гликозидной интоксикации. Эти особенности при одинаковой дозе препарата обуславливают повышенную концентрацию сердечных гликозидов в плазме крови у пожилых (в 1,5–2 раза выше, чем у лиц среднего возраста). В связи с этим в гериатрической практике следует использовать уменьшенные в 1,5–2 раза дозы сердечных гликозидов [17].

Амиодарон у пожилых пациентов может вызвать выраженную брадикардию и остановку синусового узла [25]. При метаанализе данных исследования VALLANT было установлено, что у больных, принимавших амиодарон, общая и сердечно-сосудистая смертность значительно выше в раннем и отдаленном периоде по сравнению с теми, кому это лекарство не назначалось, поэтому амиодарон не рекомендуется для профилактического применения в терапии всех пациентов с дисфункцией левого желудочка [23].

При назначении спиронолактона следует иметь в виду, что его способность повышать активность ренин-ангиотензиновой системы указывает на необходимость применения данного препарата только в малых дозах (25 мг/сут) в комбинации с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II [22]. В исследовании RALES комбинация спиронолактона 25 мг/сут (но не более) с ингибиторами АПФ была безопасной и эффективной: выживаемость больных с III–IV функциональными классами сердечной недостаточности увеличилась, при этом не отмечалось значительной гиперкалиемии [16].

Пожилым возрастом также повышается риск и НПВС-гастропатии [25]. Риск развития желудочно-кишечных осложнений у пожилых находится в прямой зависимости от возраста. Zaport показал, что опасность кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта и опасность образования язв ежегодно отмечались у 210 больных старше 60 лет (на 1 млн населения) и лишь у 35 больных в возрасте до 60 лет [12].

Что касается метоклопрамида, следует подчеркнуть, что его нельзя длительно использовать у пожилых пациентов из-за побочных эффектов, прежде всего — влияния на ЦНС (явления паркинсонизма, дискинезия) [15, 24].

Назначение потенциально не рекомендованных ЛП (24 препарата), применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами, отмечалось у 21 пациента (14,0 %). Наиболее часто встречались верапамил (38,0 %) и диклофенак (23,8 %).

50 пациентов (33,3 %) из всей группы исследуемых больных принимали лекарства, которые следует применять у пожилых людей с большой осторожностью. В подавляющем большинстве случаев (94,2 %) им назначался аспирин.

Полученные данные свидетельствуют о частом (66,6 % проанализированных пациентов старше 65 лет) назначении пожилым людям потенциально не рекомендованных ЛС, в результате применения которых возможно развитие нежелательных лекарственных реакций. Исследования, в которых оценивались частота назначения ЛП, потенциально не рекомендованных пожилым людям, и связанные с этим неблагоприятные лекарственные реакции, проводились также и в других странах [15, 16].

Применение потенциально не рекомендованных ЛП, порождающих нежелательные лекарственные реакции у пожилых, — частое явление, повышающее риск неблагоприятных клинических исходов у данной категории пациентов. Очевидно, что необходимо использовать инструменты оптимизации фармакотерапии у пожилых людей. Помочь в решении проблемы могут критерии Бирса, препятствующие необоснованному, ненужному, а зачастую и вредному для здоровья пожилых пациентов назначению ЛП.

Контрольные вопросы

1. Каковы особенности фармакокинетики и фармадинамики ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста? С какими физиологическими изменениями органов и систем организма они связаны?
2. Что понимают под «потенциально не рекомендованными ЛС» для пациентов пожилого и старческого возраста?
3. Расскажите о критериях Бирса. Как они разрабатываются и какова их функция?
4. На какие категории разделяются ЛС в соответствии с критериями Бирса? Приведите примеры.
5. Какие ЛС из критериев Бирса наиболее часто применяются у пациентов пожилого и старческого возраста в вашей клинической практике?
6. Как присутствие ЛС из критериев Бирса в листе назначений связано с клиническими исходами у пациентов пожилого и старческого возраста?

Библиографический список

1. *Денисова Т. П., Малинова Л. И.* Клиническая геронтология: избранные лекции. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 256 с.
2. *Кантемирова Р. К., Чернобай В. Г., Арьев А. Л., Дзахова З. Д.* Фармакотерапия в гериатрической практике. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2010. 160 с.
3. *Зборовский А. Б., Тюренок И. Н., Белоусов Ю. Б.* Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 656 с.
4. *Василенко В. В.* Критерии Бирса // Новости медицины и фармации: интернет-издание. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14054> (дата обращения: 22.07.2016).
5. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel // Journal of the American Geriatrics Society. 2012, Apr. 60(4): 616–631.

6. *Hu S. H., Capezuti E., Foust J. B., Boltz M. P., Kim H.* Medication discrepancy and potentially inappropriate medication in older Chinese-American home-care patients after hospital discharge // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2012, Oct. 10(5): 284–295.
7. *Fiss T., Dreier A., Meinke C., Van den Berg N., Ritter C. A., Hoffmann W.* Frequency of inappropriate drugs in primary care: analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits // *Age and Ageing*. 2011, Jan. 40(1): 66–73.
8. *Goltz L., Kullak-Ublick G. A., Kirch W.* Potentially inappropriate prescribing for elderly outpatients in Germany: a retrospective claims data analysis // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012, Mar. 50(3): 185–194.
9. *Dedhiya S. D., Hancock E., Craig B. A., Doebbeling C. C., Thomas J.* 3rd. Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2010, Dec. 8(6): 562–570.
10. *Ruggiero C., Dell'Aquila G., Gasperini B., Onder G., Lattanzio F., Volpato S., Corsonello A., Maraldi C., Bernabei R., Cherubini A.* for the U.L.I.S.S.E. study group. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among Italian older nursing home residents: the U.L.I.S.S.E. project on behalf of the U.L.I.S.S.E. Study Group // *Drugs & Aging*. 2010, Sep. 27(9): 747–758.
11. *Ена Л. М., Артеменко В. О., Купраш Е. В.* Безопасность лекарств в гериатрии: концепция потенциально несоответствующих препаратов // *Рациональная фармакотерапия*. 2010. № 2(15). С. 20–23.
12. *Абдулганиева Д. И., Мясоутова Л. И.* Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта: взгляд клинициста // *Практическая медицина*. 2008. № 1(25). С. 17–19.
13. *Быков Ю. В., Беккер Р. А., Резников М. К.* Депрессии и резистентность. Практическое руководство для врачей. М.: РИОР; Инфра-М, 2013. 374 с.

14. *Василенко В. В.* Критерии Бирса // Новости медицины и фармации. 2010. № 17(340). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14054> (дата обращения: 05.08.2016).
15. Гастроэнтерология. Болезни взрослых / под общ. ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова. М.: МК, 2011. 512 с.
16. *Грабб Н. Р., Ньюби Д. Е.* Кардиология: пер. с англ. / под ред. Д. А. Струтынского. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 704 с.
17. *Гуревич М. А.* Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Российский кардиологический журнал. 2008. № 4. С. 93–100.
18. *Данилов Д. С., Тюльпин Ю. Г.* Лечение шизофрении. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 276 с.
19. *Соловьева С. Л., Успенский Ю. П., Балукова Е. В.* Депрессия в терапевтической клинике (патопсихологические, психотерапевтические и психофармакологические аспекты). СПб.: ИнформМед, 2008. 204 с.
20. *Джонс П. Б., Бакли П. Ф.* Шизофрения. Клиническое руководство: пер. с англ. / под общ. ред. С. Н. Мосолова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 192 с.
21. *Дробижев М. Ю., Добровольский А. В., Долецкий А. А.* Кардиологические и психопатологические аспекты безопасности комбинированной кардио- и психотропной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Т. 3. № 7. С. 132–137.
22. *Метелица В. И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 1 528 с.
23. *Опи Л. Х., Герш Б. Д.* Лекарства в практике кардиолога: пер. с англ. / под общ. ред. и с доп. В. Н. Хирманова. М.: Рид Элсивер, 2010. 784 с.
24. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под общ. ред. В. Т. Ивашкина. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2011. 848 с.

25. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. А. Карпова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2014. 1056 с.
26. Сычев Д. А., Данилина К. С., Отделенов В. А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара // Клиническая фармакология и терапия. 2013. № 2. С. 87–92.
27. Abdelmawla N., Mitchel A. J. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms // Advances in Psychiatric Treatment. 2006. 12(1): 35–44.
28. Nam Y. S., Han J. S., Kim J. Y., Bae W. K., Lee K. Prescription of potentially inappropriate medication in Korean older adults based on 2012 Beers Criteria: a cross-sectional population based study // BMC Geriatrics. 2016, Jun. 16(1): 118.
29. Arana G. W. An overview of side effects caused by typical antipsychotics // Journal of Clinical Psychiatry. 2000. 61: 5–11.
30. Fiss T, Thyrian JR, Fendrich K, van den Berg N, Hoffmann W. Cognitive impairment in primary ambulatory health care: pharmacotherapy and the use of potentially inappropriate medicine. Int J Geriatr Psychiatry. 2013 Feb;28(2):173-81
31. Glassman A. H., Bigger Jr. J. T. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death // American Journal of Psychiatry. 2001. 158: 1774–1782.
32. Marder S. R. et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia // American Journal of Psychiatry. 2004. 161(8): 1334–1349.

Глава 4

Потенциально не рекомендованные лекарственные средства у пожилых как метод борьбы с полипрагмазией: STOPP/START-критерии

Критерии STOPP и START у пожилых пациентов
Д. А. Сычев, С. П. Бордовский

STOPP/START-критерии разработаны для аудита лекарственных назначений с целью оптимизации лекарственной терапии и снижения развития НПР у пожилых пациентов.

Критерии были разработаны в 2008 г. в Ирландии, однако впоследствии, в связи с расширением доказательной базы по эффективности и безопасности ЛП у пожилых, возникла необходимость их обновления. Тогда группа ученых из 13 европейских стран, в которую вошли 19 экспертов, имеющих признанный опыт в гериатрии и фармакотерапии у пожилых людей, пересмотрела STOPP/START-критерии с помощью оценки доказательной базы и дельфийского метода и в 2015 г. переиздала их в Ирландии.

На момент первого издания (2008 г.) критерии STOPP/START включали 65 STOPP-критериев (потенциально не рекомендованных ЛП и клинических ситуаций у пожилых пациентов, при которых риск от применения ЛП значимо и достоверно превышает пользу) и 22 START-критерия (доказанно ассоциированных с пользой для пожилых пациентов). После пересмотра в 2015 г. общее количество критериев возросло до 114 (80 STOPP- и 34 START-критерия). По мнению разработчиков, критерии STOPP/START предназначены для аудита лекарственных назначений у людей старше 65 лет во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения.

Для сравнения данных за 2008 и 2015 гг. нами был проведен анализ литературы по STOPP/START-критериям, показавший, что при пересмотре 2015 г. эксперты выявили некоторые ЛС из первой версии, имевшие недостаточную доказательную базу по эффективности и безопасности применения. Данные по пересмотру STOPP/START-критериев (за счет каких ЛС расширена база, какие критерии отменены/добавлены) представлены в табл. 17.

Таблица 17

Сравнение STOPP/START-критериев 2008 г. и 2015 г.

Категори я	Описание	Статус в 2008 г. [1]	Статус в 2015 г.
-----------------------	-----------------	---------------------------------	-----------------------------

критерия			[2]
<i>Костно-мышечная система</i>			
STOPP	НПВС при сердечной недостаточности (риск обострения)	Утвержден	Утвержден
STOPP	НПВС при язвенной болезни или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, кроме случаев, когда НПВС назначается совместно с блокатором H ₂ -гистаминовых рецепторов, ингибитором протонной помпы или мизопростолом (риск рецидива язвы)	Утвержден	Утвержден
STOPP	НПВС при артериальной гипертензии средней степени тяжести и выше (средняя степень: 160/100–179/109 мм рт. ст.; тяжелая степень: выше 180/110 мм рт. ст.) (риск усиления артериальной гипертензии)	Утвержден	Утвержден
STOPP	НПВС с варфарином (риск желудочно-кишечного кровотечения)	Утвержден	Утвержден
STOPP	НПВС при хронической почечной недостаточности: установленная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 20–50 мл/мин/1,73 м ² (риск ухудшения почечной функции)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Длительный прием НПВС (более 3 месяцев) для облегчения умеренной суставной боли при остеоартрите (предпочтительнее использовать обычные анальгетики, как правило, эффективные для купирования боли)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Длительный прием НПВС или колхицина для хронического лечения подагры (кроме случаев, когда имеются противопоказания к назначению аллопуринола — первого средства выбора для профилактики подагры)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Длительный прием кортикостероидов (более 3 месяцев) как монотерапия при ревматоидном артрите или остеоартрите (риск системных побочных эффектов)	Утвержден	Утвержден
STOPP	НПВС совместно с кортикостероидами без сопутствующей профилактики ингибиторами протонной помпы (риск	Отсутствует	Утвержден

	язвенной болезни)		
STOPP	ЦОГ-2 селективные НПВС при сопутствующем сердечно-сосудистом заболевании (риск инфаркта миокарда и инсульта)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Оральные бифосфонаты у пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: дисфагией, эзофагитом, гастритом, дуоденитом, язвенной болезнью, кровотечением из верхних отделов ЖКТ (риск рецидива/обострения эзофагита, язвы пищевода, стриктуры пищевода)	Отсутствует	Утвержден
START	Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты у пациентов с активным ревматоидным артритом продолжительностью более 12 месяцев	Утвержден	Утвержден
START	Бифосфонаты у пациентов, принимающих поддерживающую оральную кортикостероидную терапию	Утвержден	Утвержден
START	Кальций и витамин Д у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	Утвержден	Утвержден
START	Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей	Отсутствует	Утвержден
START	Витамин Д у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	Отсутствует	Утвержден
START	Ингибиторы ксантиноксидазы (аллоуринол, фебуксостат) у пациентов с рецидивирующими эпизодами подагры в анамнезе	Отсутствует	Утвержден
<i>Мочеполовая система</i>			

STOPP	ЛС с антихолинергической активностью при деменции (риск усиления дезориентации, возбуждения)	Утвержден	Утвержден
STOPP	ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (риск обострения глаукомы)	Утвержден	Утвержден
STOPP	ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров)	Утвержден	Утвержден
STOPP	ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите (риск задержки мочи)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Альфа-адреноблокаторы у мужчин с частым (один и более эпизодов ежедневно) недержанием мочи (риск ухудшения и увеличения частоты недержания мочи)	Утвержден	Отменен
STOPP	Альфа-адреноблокаторы при длительно (более 2 месяцев) стоящем мочевом катетере	Утвержден	Утвержден
STOPP	Селективные альфа-блокаторы при симптоматической ортостатической гипотензии и синкопе при мочеиспускании (риск повторных синкопе)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Альфа-блокаторы при длительно (более 2 месяцев) стоящем мочевом катетере	Утвержден	Утвержден
STOPP	Дигоксин > 125 мг/сут длительно у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (риск повышенной токсичности препарата, если не контролируется его уровень в плазме)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Прямые ингибиторы тромбина (например, дабигатран) у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан) у пациентов с СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² (риск кровотечения)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Колхицин у пациентов с СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² (риск токсичности препарата)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Метформин у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (риск молочнокислого	Отсутствует	Утвержден

	ацидоза)		
START	Альфа-1-адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	Отсутствует	Утвержде н
START	Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	Отсутствует	Утвержде н
START	Вагинальные эстрогены или пессарий с эстрогеном при симптоматическом атрофическом вагините	Отсутствует	Утвержде н
START	Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 при существующей постоянной эректильной дисфункции	Отсутствует	Рассмотр ен, но не утвержде н
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>			
STOPP	Дифеноксилат, лоперамид и кодеина фосфат для лечения диареи неустановленного генеза (риск поздней диагностики; могут перевести токсический мегаколон в воспалительную болезнь кишечника; усилить запор с диареей; задержать восстановление при гастроэнтерите)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Дифеноксилат, лоперамид и кодеина фосфат для лечения тяжелого гастроэнтерита, когда присутствуют диарея с кровью, высокая лихорадка или тяжелая системная интоксикация (риск обострения или удлинения инфекции)	Утвержден	Отменен
STOPP	Прохлорперазин и метоклопрамид при паркинсонизме (риск обострения паркинсонизма)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Ингибиторы протонной помпы в лечебной дозе для лечения язвенной болезни более 8 недель (раннее прекращение терапии или уменьшение дозы до поддерживающей; профилактика язвенной болезни, эзофагита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Антихолинергические спазмолитические средства при хроническом запоре (риск усиления	Утвержден	Утвержде н

	запоров)		
STOPP	Препараты, способные усилить запор (например, антихолинергические препараты; пероральные железосодержащие препараты; опиаты; верапамил; антациды, содержащие алюминий) при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	Отсутствует	Утвержде н
STOPP	Пероральные железосодержащие препараты в дозе > 200 мг/сут: фумаррат железа > 600 мг/сут; сульфат железа > 600 мг/сут; глюконат железа > 1 800 мг/сут (нет доказательств улучшения всасывания железа при превышении этих доз)	Отсутствует	Утвержде н
START	Ингибиторы протонной помпы при тяжелой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пептической стриктуре, требующей дилатации	Утвержден	Утвержде н
START	Прием пищевых волокон при хроническом дивертикулезе с запором	Утвержден	Утвержде н
<i>Эндокринная система</i>			
STOPP	Глибенкламид и хлорпропамид при сахарном диабете 2 типа (риск удлинения гипогликемии)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Бета-блокаторы при сахарном диабете 2 типа и частых (более одного в месяц) эпизодах гипогликемии (риск маскировки гипогликемических симптомов)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Эстрогены при раке молочной железы или венозной тромбоэмболии в анамнезе (повышение риска рецидива)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Эстрогены без прогестогена у пациенток с интактной маткой (риск рака эндометрия)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии)	Отсутствует	Утвержде н
STOPP	Тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон) при сердечной	Отсутствует	Утвержде н

	недостаточности (риск декомпенсации)		
STOPP	Андрогены при отсутствии первичного или вторичного гипогонадизма (риск токсичности андрогенов — нет доказательств пользы назначения, кроме как при гипогонадизме)	Отсутствует	Утвержде н
START	Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов при диабетической нефропатии (протеинурии или микроальбуминурии) > 30 мг/сут, серологическом биохимическом ухудшении почечной функции (СКФ < 50 мл/мин)	Утвержден	Утвержде н
START	Статины при сахарном диабете с наличием одного и более больших факторов сердечно-сосудистого риска	Утвержден	Отменен
START	Метформин при сахарном диабете 2 типа +/- метаболический синдром (при отсутствии сниженной почечной функции — СКФ < 50 мл/мин)	Утвержден	Отменен
START	Антиагрегантная терапия при сахарном диабете с наличием одного и более больших факторов сердечно-сосудистого риска (гипертензия, гиперхолестеринемия, курение)	Утвержден	Отменен
<i>Сердечно-сосудистая система</i>			
STOPP	Дигоксин > 125 мг/сут длительно у пациентов со сниженной почечной функцией — СКФ < 50 мл/мин (риск повышенной токсичности препарата)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Дигоксин для лечения сердечной недостаточности при сохранной систолической функции (нет доказательств пользы)	Отсутствует	Утвержде н
STOPP	Петлевые диуретики при отеках нижних конечностей в отсутствие клинических признаков сердечной недостаточности (нет доказательств эффективности, компрессионный трикотаж более предпочтителен)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Петлевые диуретики в качестве монотерапии первой линии при	Утвержден	Утвержде н

	артериальной гипертензии (альтернативные препараты более безопасны и эффективны)		
STOPP	Тиазидные диуретики у пациентов с подагрой в анамнезе (могут привести к обострению)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Петлевые диуретики для лечения гипертензии при сопутствующем недержании мочи (могут усиливать недержание)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Тиазидные диуретики при значительной гипокалиемии и гипонатриемии (концентрация K^+ в плазме $< 3,0$ ммоль/л; концентрация Na^+ в плазме < 130 ммоль/л); гиперкальциемии (концентрация Ca в плазме $> 2,65$ ммоль/л); подагре в анамнезе (гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и подагра могут быть вызваны тиазидными диуретиками)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Гипотензивные препараты центрального действия (метилдопа, клонидин, моксонидин, рилменидин, гуанфацин), кроме случаев непереносимости или недостаточной эффективности других классов антигипертензивных препаратов (антигипертензивные препараты центрального действия в целом хуже переносятся пожилыми пациентами, чем молодыми)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у пациентов с гиперкалиемией	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) при одновременном приеме калийсберегающих препаратов и без сопутствующего контроля калия плазмы (риск опасной гиперкалиемии — свыше $6,0$ ммоль/л; контроль калия плазмы должен производиться регулярно, как минимум каждые 6 месяцев)	Отсутствует	Утвержден

STOPP	Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил, тадалафил, варденафил) при тяжелой сердечной недостаточности, характеризующейся гипотензией (систолическое АД < 110/70 мм рт. ст.), или сопутствующем приеме нитратов для лечения стенокардии (риск сердечно-сосудистого коллапса)	Отсутствует	Утвержде н
STOPP	Бета-блокаторы в комбинации с верапамилом (риск сердечной блокады)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Некардиоселективные бета-блокаторы при ХОБЛ (риск бронхоспазма)	Утвержден	Отменен
STOPP	Блокаторы кальциевых каналов при хроническом запоре (могут усиливать запоры)	Утвержден	Отменен
STOPP	Дилтиазем или верапамил при сердечной недостаточности 3 или 4 функционального класса по NYHA (могут утяжелять течение болезни)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Вазодилататоры могут вызвать гипотензию, повысить риск синкопе и падений у пациентов с постуральной гипотензией (рецидивирующим падением систолического АД > 20 мм рт. ст.). Прекратить использование, если пациент падал в течение последних 3 месяцев	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H ₂ -гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Ацетилсалициловая кислота > 150 мг/сут (увеличение риска кровотечения, нет доказательств повышения эффективности)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Ацетилсалициловая кислота при отсутствии в анамнезе поражения коронарных, мозговых или периферических артерий или окклюзивного сосудистого события	Утвержден	Отменен

STOPP	Ацетилсалициловая кислота для лечения головокружения, когда точно не установлена его связь с цереброваскулярной болезнью	Утвержден	Отменен
STOPP	Ацетилсалициловая кислота при сопутствующем нарушении свертываемости крови (высокий риск кровотечения)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Аспирин, клопидогрел, дипиридамол, антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха при значительном риске кровотечения (неконтролируемая тяжелая гипертензия, геморрагический диатез, недавнее спонтанное кровотечение) (увеличивают риск кровотечения)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Аспирин в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у пациентов с хронической ФП или пациентов без четких показаний к назначению аспирина (нет дополнительной пользы от назначения)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Антиагрегантная терапия в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у пациентов со стабильной стенокардией, заболеванием церебральных и периферических артерий без четких показаний к назначению антикоагулянтной терапии (нет дополнительной пользы от двойной терапии)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Тиклопидин — при любых обстоятельствах (клопидогрел и прасугрел имеют сходную эффективность, более сильную доказательную базу и вызывают меньше НПР)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха для лечения первого глубокого венозного тромбоза, если	Отсутствует	Утвержден

	более 12 месяцев отсутствуют провоцирующие факторы риска (нет доказательств добавочной пользы)		
STOPP	Антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха для лечения первой легочной эмболии, если более 12 месяцев отсутствуют провоцирующие факторы риска (нет доказательств добавочной пользы)	Отсутствует	Утвержде н
STOPP	НПВС в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (риск желудочно-кишечного кровотечения)	Отсутствует	Утвержде н
STOPP	НПВС совместно с антиагрегантами без профилактики ингибиторами протонной помпы (повышенный риск язвенной болезни)	Отсутствует	Утвержде н
STOPP	Варфарин при первом эпизоде несложного глубокого венозного тромбоза (прием более 6 месяцев) (нет доказанной пользы)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Варфарин при первом эпизоде несложной легочной эмболии (нет доказанной пользы)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Варфарин при сопутствующем нарушении свертываемости крови (высокий риск кровотечения)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Варфарин в комбинации с аспирином без сопутствующей гастропротекции (при этом избегать совместного приема циметидина с варфарином из-за взаимодействия) (высокий риск желудочно-кишечного кровотечения)	Утвержден	Отменен
STOPP	Клопидогрел при нарушении свертываемости крови (высокий риск кровотечения)	Утвержден	Утвержде н
STOPP	Дипиридамол как монотерапия при вторичной сердечно-сосудистой профилактике (нет доказательств эффективности, кроме профилактики при ишемическом инсульте)	Утвержден	Отменен
STOPP	Дипиридамол при нарушении	Утвержден	Утвержде

	свертываемости крови (высокий риск кровотечения)		н
STOPP	Диуретики для лечения артериальной гипертензии при сопутствующем недержании мочи (могут обострить недержание)	Отсутствует	Рассмотрен, но не утвержден
STOPP	Аспирин, клопидогрел, дипиридамо, антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха с сопутствующим высоким риском кровотечения — ≥ 3 по шкале HAS-BLED (артериальная гипертензия, нарушение функции печени/почек, инсульт в анамнезе, кровотечения в анамнезе, неустойчивое МНО, пожилой возраст, совместный прием усиливающих кровоточивость лекарств и алкоголя)	Отсутствует	Рассмотрен, но не утвержден
START	Варфарин при ФП	Утвержден	Утвержден
START	Аспирин при хронической ФП, если варфарин противопоказан	Утвержден	Утвержден
START	Аспирин при коронарной болезни сердца в анамнезе у пациентов с синусовым ритмом	Утвержден	Утвержден
START	Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	Утвержден	Утвержден
START	Антигипертензивная терапия при систолическом АД > 160 мм рт. ст.	Утвержден	Утвержден
START	Статины при поражении коронарных, мозговых или периферических артерий в анамнезе у пациентов, ожидаемый функциональный статус которых останется свободным от дневной активности более 5 лет	Утвержден	Утвержден
START	Ингибиторы АПФ при ХСН	Утвержден	Утвержден
START	Ингибиторы АПФ после острого инфаркта миокарда	Утвержден	Утвержден
START	Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	Утвержден	Утвержден
Центральная нервная система			

STOPP	Трициклические антидепрессанты при деменции (риск ухудшения когнитивной функции)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Трициклические антидепрессанты при глаукоме (могут обострить глаукому)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Трициклические антидепрессанты при нарушениях сердечной проводимости (проаритмогенный эффект)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Трициклические антидепрессанты при запорах (могут усиливать запоры)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Трициклические антидепрессанты с опиатами и блокаторами кальциевых каналов (риск тяжелого запора)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Трициклические антидепрессанты при простатите или задержке мочи в анамнезе (риск задержки мочи)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Прием более 1 месяца длительно действующих бензодиазепинов (хлордiazепоксид, флуразепам, нитразепам) и бензодиазепинов с длительно действующими метаболитами (дiazепам) (риск длительной седации, дезориентации, нарушения равновесия, падений)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Бензодиазепины при падениях в последние 3 месяца	Утвержден	Утвержден
STOPP	Антипсихотики длительно (более 1 месяца), как снотворное (риск дезориентации, гипотензии, экстрапирамидных побочных эффектов, падений)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Антипсихотики длительно у пациентов с паркинсонизмом (могут ухудшить экстрапирамидные симптомы)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Антипсихотики при падениях в последние 3 месяца (могут вызвать диспраксию походки, паркинсонизм)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Фенотиазины у пациентов с эпилепсией (могут снизить судорожный порог)	Утвержден	Отменен
STOPP	ЛС с антихолинергической активностью для лечения экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотических препаратов (риск антихолинергической токсичности)	Утвержден	Утвержден

STOPP	Ингибиторы селективного обратного захвата серотонина у пациентов с клинически значимой гипонатриемией в анамнезе (< 130 ммоль/л за последние 2 месяца)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Антигистаминные препараты первого поколения (хлорфенамин, цидизин, прометазин) для длительного использования (более 1 недели) (риск седации и антихолинергических побочных эффектов)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Сильные опиаты в качестве терапии первой линии при умеренной боли	Утвержден	Утвержден
STOPP	Регулярное использование опиатов более 2 недель у пациентов с хроническим запором без сопутствующего приема слабительного (риск усиления запоров)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Длительное использование опиатов у пациентов с деменцией, кроме помощи пациентам с хроническим болевым синдромом и паллиативной помощи (обострение когнитивных нарушений)	Утвержден	Отменен
STOPP	Длительное использование опиатов у пациентов с повторяющимися падениями (риск сонливости, постуральной гипотензии, головокружений)	Утвержден	Отменен
STOPP	Трициклические антидепрессанты в качестве терапии первой линии при депрессии	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Нейролептики у пациентов с психологическими и поведенческими симптомами деменции, кроме случаев, когда симптомы тяжелые, а остальные методы лечения оказались неэффективны (высокий риск инсульта)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Нейролептики с антимускариновым/антихолинергическим эффектом при простатите или задержке мочи в анамнезе (высокий риск задержки мочи)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Антихолинергические/антимускариновые препараты у пациентов с делирием или деменцией (риск обострения)	Отсутствует	Утвержден

	когнитивных нарушений)		
STOPP	Фенотиазиновые нейролептики, обладающие значительной токсичностью для пожилых людей, в качестве терапии первой линии (кроме случаев применения прохлорперазина для лечения тошноты/рвоты/головокружения; хлорпромазина — для исключения персистирующей икоты; левомепромазина — в качестве противорвотного средства при паллиативной помощи). Существует более эффективная и безопасная альтернатива	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы у пациентов с персистирующей брадикардией в анамнезе (< 60 уд/мин), сердечной блокадой или рецидивирующими синкопальными состояниями неясного генеза, у пациентов с сопутствующим приемом ЛС, уменьшающих ЧСС (бета-блокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил) (риск нарушения сердечной проводимости, синкопе, травматизации)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Леводопа и агонисты дофамина для лечения эссенциального тремора (нет доказательств эффективности)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Небензодиазепиновые снотворные (залеплон, золпидем, зопиклон) (могут вызвать затяжную дневную седацию, атаксию)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Совместное использование двух и более ЛС с антимускариновыми/антихолинергическими свойствами (спазмолитики, трициклические антидепрессанты, антигистамины первого поколения) (риск усиления антихолинергической токсичности)	Отсутствует	Утвержден
STOPP	Длительно действующие опиаты без короткодействующих опиатов для купирования приступов боли (риск персистирования тяжелой боли)	Отсутствует	Утвержден

STOPP	Ингибиторы селективного обратного захвата серотонина при геморрагическом диатезе; сопутствующем приеме антикоагулянтов и антиагрегантов (высокий риск кровотечений); обострении язвенной болезни и сопутствующем приеме НПВС (риск желудочно-кишечного кровотечения)	Отсутствует	Рассмотрен, но не утвержден
STOPP	Ингибиторы селективного обратного захвата серотонина при крупном кровотечении нетравматического генеза в анамнезе; в комбинации с другими препаратами, могущими способствовать образованию язв желудка (например, НПВС) (повышенный риск крупного кровотечения)	Отсутствует	Рассмотрен, но не утвержден
STOPP	Антидепрессанты у любых пациентов с рецидивирующими падениями	Отсутствует	Рассмотрен, но не утвержден
START	Леводопа при болезни Паркинсона с явными функциональными нарушениями и инвалидностью	Утвержден	Утвержден
START	Антидепрессанты в присутствии среднетяжелого депрессивного синдрома, продолжающегося по меньшей мере 3 месяца	Утвержден	Утвержден
START	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) для лечения легкой и среднетяжелой деменции при болезни Альцгеймера и деменции при болезни телец Леви (ривастигмин)	Отсутствует	Утвержден
START	Местно простагландин и бета-блокаторы при открытоугольной глаукоме	Отсутствует	Утвержден
START	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (или прегабалин, если они противопоказаны) при сильном беспокойстве с независимым функционированием	Отсутствует	Утвержден
START	Агонисты допамина при синдроме беспокойных ног, когда исключены дефицит железа и тяжелая почечная	Отсутствует	Утвержден

	недостаточность		
START	Мемантин при среднетяжелой болезни Альцгеймера	Отсутствует	Рассмотрен, но не утвержден
START	Опиаты высокого потенциала при среднетяжелой боли, когда парацетамол, НПВС или опиаты низкого потенциала неэффективны	Отсутствует	Утвержден
START	Прием слабительного пациентами, регулярно принимающими опиаты	Отсутствует	Утвержден
<i>Дыхательная система</i>			
STOPP	Теofilлин как монотерапия при ХОБЛ (риск нежелательных лекарственных реакций из-за узкого терапевтического индекса). Существует более безопасная и эффективная альтернатива	Утвержден	Утвержден
STOPP	Системные кортикостероиды вместо ингаляционных кортикостероидов в качестве поддерживающей терапии при среднетяжелой ХОБЛ (излишнее длительное воздействие приводит к нежелательным реакциям системных стероидов)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Ингаляционный ипратропиума бромид при глаукоме (риск обострения глаукомы)	Утвержден	Утвержден
STOPP	H1-гистаминовые блокаторы первого поколения (обладают седативным эффектом, могут ухудшить сенсорику). Прекратить прием, если у пациента отмечались падения в течение последних 3 месяцев	Утвержден	Утвержден
STOPP	Антихолинергические бронходилататоры (например, ипратропий, тиотропий) при узкоугольной глаукоме (могут обострить глаукому) и обструкции мочевого пузыря (могут вызвать задержку мочи)	Утвержден	Утвержден
STOPP	Неселективные бета-блокаторы (пероральные или местные) при глаукоме с бронхиальной астмой в анамнезе (повышенный риск бронхоспазма)	Отсутствует	Утвержден

STOPP	Бензодиазепины при острой или хронической дыхательной недостаточности ($pO_2 < 8,0$ кПа $\pm$ $pCO_2 > 6,5$ кПа) (риск обострения дыхательной недостаточности)	Отсутствует	Утвержден
START	Регулярный прием ингаляционных бета-2-агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	Утвержден	Утвержден
START	Диспансеризация пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести один раз в год и с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени (ОФВ1 < 50 %) — как минимум два раза в год	Утвержден	Утвержден
START	Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами	Отсутствует	Утвержден
START	Домашняя непрерывная оксигенотерапия при хронической гипоксемии $pO_2 < 8,0$ кПа или $SaO_2 < 89$ %	Отсутствует	Утвержден

Расширение базы STOPP/START-критериев, использующихся при аудите лекарственных назначений, должно способствовать снижению риска НПР у пожилых пациентов старше 65 лет, оптимизировать их лекарственную терапию и улучшить качество жизни.

Успешное применение данных критериев как для исследований, так и для практических клинических целей в ряде стран Европы, Азии, Америки и в Австралии свидетельствует, что STOPP/START-критерии имеют действительно глобальное значение.

Частота назначения потенциально не рекомендованных по критериям STOPP/START лекарственных препаратов пожилым

пациентам терапевтических отделений стационаров: результаты фармакоэпидемиологического исследования

К. С. Данилина, Д. А. Сычев, О. В. Головина, Е. С. Ильина

В ходе исследования были проанализированы ИБ 150 пациентов старше 65 лет (47 мужчин и 103 женщины в возрасте $79,0 \pm 15,5$ лет), находящихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара, за четырехмесячный период (март–июнь 2013 г.) на предмет назначения ЛС, потенциально не рекомендованных по критериям STOPP/START пожилым пациентам. Для каждого пациента был составлен список МНН препаратов из листа назначений в ИБ. Все ЛС из листа назначений были проверены по STOPP/START-критериям.

В листах назначений было выявлено 87 потенциально не рекомендованных по STOPP/START-критериям ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей при определенных клинических ситуациях. Наиболее часто встречающиеся препараты представлены в табл. 18 (из таблицы исключены ЛП, встретившиеся менее 2 раз).

Таблица 18

Наиболее часто назначаемые ЛП, потенциально не рекомендованные по STOPP/START-критериям, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами

STOPP-критерии	Частота назначения данных ЛП от всех потенциально не рекомендованных ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами, абс. (%)
НПВС при артериальной гипертензии средней и тяжелой степени	24 (27,58)
НПВС при хронической почечной недостаточности	15 (17,24)
Системные кортикостероиды вместо ингаляционных кортикостероидов в качестве поддерживающей терапии	7 (8,04)

при ХОБЛ средней и тяжелой степени	
Глибенкламид при сахарном диабете 2 типа	6 (6,9)
НПВС при ХСН	6 (6,9)
Верапамил или дилтиазем при ХСН III–IV функционального классов по NYHA	4 (4,6)
Аспирин при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки без назначения блокаторов H ₂ гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонной помпы	4 (4,6)
Дигоксин > 0,125 мг/сут при нарушенной почечной функции (СКФ < 50 мл/мин)	4 (4,6)
Теофиллин в качестве монотерапии ХОБЛ	3 (3,45)
НПВС при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки без гастропротекции (сопутствующего назначения блокаторов H ₂ рецепторов, ингибиторов протонной помпы или мизопростолa)	3 (3,45)

Полученные данные свидетельствуют о частом назначении потенциально не рекомендованных ЛП пожилым людям. Учитывая тот факт, что STOPP-критерии, в отличие от критериев Бирса, значимо ассоциированы с развитием НПР [3], становится понятно, что их использование необходимо не только для профилактики неблагоприятных клинических исходов у пожилых пациентов, но и для оптимизации лекарственной терапии в целом.

Отмечено, что применение STOPP/START-критериев повышает качество терапии у пожилых пациентов, а положительный эффект при этом сохраняется 6 месяцев [4]. Также было показано, что чем раньше после госпитализации начато использование данных критериев, тем больше пользы от их применения. STOPP/START-критерии, примененные в первые 72 ч после госпитализации,

снижают риск НПР (снижение абсолютного риска на 9,3 %, NNT 11) и сокращают продолжительность госпитализации на 3 дня [5].

Таким образом, высокая частота назначения потенциально не рекомендованных пожилым пациентам ЛП, которые вредны для их здоровья, могут приводить к неблагоприятным клиническим исходам, ухудшать качество жизни и даже повышать смертность среди пожилого населения, свидетельствует о необходимости оптимизации фармакотерапии у пожилых людей. Одним из инструментов данной оптимизации служат критерии STOPP/START, созданные для предотвращения ненадлежащего и необоснованного назначения ЛП пожилым людям и предназначенные для применения во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у людей старше 65 лет.

Контрольные вопросы

1. Как разрабатываются STOPP/START-критерии?
2. Какова функция STOPP/START-критериев?
3. Приведите примеры ЛС, относящихся к категории STOPP, которые вы используете у пациентов пожилого и старческого возраста в своей клинической практике.
4. Приведите примеры ЛС, относящихся к категории START, которые вы используете у пациентов пожилого и старческого возраста в своей клинической практике.
5. Как связаны аудит и коррекция фармакотерапии на основе использования STOPP/START-критериев с развитием НПР?
6. В чем различия применения критериев Бирса и STOPP/START-критериев для борьбы с полипрагмазией?

Библиографический список

1. *Gallagher P., Ryan C., Byrne S., Kennedy J., O'Mahony D.* STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to

- Right Treatment). Consensus validation // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008. 46(2): 72–83.
2. *O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 // *Age and Ageing*. 2014. DOI: 10.1093/ageing/afu145.
 3. *Hamilton H., Gallagher P., Ryan C. et al.* Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients // *Archives of Internal Medicine*. 2011. 171: 1013–1019.
 4. *Gallagher P. F., O'Connor M. N., O'Mahony D.* Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011. 89: 845–854.
 5. *O'Connor M. N.* Adverse drug reactions in older people during hospitalization: prevalence, risk factors and recognition: unpublished MD thesis. Ireland: University College Cork, 2013.

Глава 5

Шкала антихолинергического бремени/нагрузки у пожилых как метод борьбы с полипрагмазией

Шкала антихолинергического бремени

Д. А. Сычев, Р. Е. Орехов

Многие часто применяемые ЛС имеют антихолинергическую активность, которая проявляется системными НПР с периферическими и центральными эффектами, негативно влияющими на организм пациента. Это приводит к соответствующим клиническим последствиям, таким как когнитивный дефицит и др. Среди пожилого населения весьма актуальна проблема сохранения снижающихся с возрастом когнитивных функций, чему употребление ЛС с антихолинергическими эффектами в контексте повсеместно распространенной в этой группе пациентов полипрагмазии, согласно исследованиям, не способствует. Решением этой проблемы вероятно сможет послужить введение в

клиническую практику шкалы антихолинергической нагрузки для улучшения качества жизни наблюдаемых пациентов.

Ацетилхолин — главный медиатор парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Существует два типа холинергических рецепторов: никотиновые и мускариновые, имеющие 5 известных подтипов. Хорошо изучены и признаны следующие подтипы:

- М1 — нейрональные (ЦНС — кора больших полушарий и гиппокамп) и «желудочные» (париетальные клетки слизистой желудка): память, желудочная секреция, моторика ЖКТ;
- М2 — «кардиальные» (предсердия, проводящая система) и нейрональные (пресинаптические окончания): отрицательные хроно- и дромотропные эффекты;
- М3 — экзокринных желез, гладких мышц и эндотелий сосудов: секреция экзокринными железами, сокращение гладкой мускулатуры, вазодилатация.

Антихолинергические средства — важная группа препаратов, влияющих на холинергические синапсы. Эти препараты блокируют действие эндогенного медиатора (ацетилхолина) в отношении мускариновых рецепторов, т. е. являются антагонистами мускариновых рецепторов (М-холиноблокаторами).

Существуют классические М-холиноблокаторы и ЛС с антихолинергическими эффектами (табл. 19, 20).

Таблица 19

Классические М-холиноблокаторы и ЛС с антихолинергическим действием [1]

Классические М-холиноблокаторы	ЛС с антихолинергическими эффектами
Атропин (спазмы ЖКТ, слюнотечение) Бензтропин (двигательные расстройства) Дарифенацин (гиперактивный мочевой пузырь) Дицикломин (спазмы ЖКТ)	Амитриптилин (депрессия, невропатические боли) Кариспродол (мышечные спазмы) Хлорфенирамин (аллергический ринит) Аминазин (агитация, тошнота и рвота,

Гиосциамин (спазмы ЖКТ, слюнотечение) Ипратропиума бромид (бронхоспазм) Меклицин (укачивание, головокружение, тошнота и рвота) Оксibuтинин (гиперактивный мочевой пузырь) Скополамин (укачивание, слюнотечение, тошнота и рвота) Солифенацин (гиперактивный мочевой пузырь) Тиотропий (бронхоспазм) Толтеродин (гиперактивный мочевой пузырь) Тригексифенидил (двигательные расстройства) Триметобензамид (тошнота и рвота) Троспиум (гиперактивный мочевой пузырь)	психоз) Циклобензаприн (мышечные спазмы) Димедрол (бессонница, зуд) Дизопирамид (аритмия) Доксепин (депрессия, бессонница) Метаксалон (мышечные спазмы) Метокарбамол (мышечные спазмы) Оланзапин (возбуждение, психоз) Пароксетин (депрессия, панические расстройства) Прокаинамида (аритмия) Прометазин (укачивание, тошнота и рвота) Кветиапин (возбуждение, психоз)
---	---

Таблица 20

Выраженные системные НПР антихолинергических препаратов и ЛС с антихолинергическими эффектами [2]

Орган или система органов	Слабые НПР	Средние НПР	Выраженные НПР
Глаз	Небольшое расширение зрачка	Паралич аккомодации, нарушение остроты зрения, головокружение	Повышение риска несчастных случаев, падений; усугубление течения глаукомы и увеличение частоты ее обострений
ЖКТ	—	Эзофагит, уменьшение желудочной секреции, замедление перистальтики, запоры	«Каловые завалы» (кишечная непроходимость), влияние на всасывание совместно применяемых лекарств
Мочевыводящая	Дизурия	—	Задержка мочи, рецидивирующая мочевого

система			инфекция
Сердце	—	Увеличение ЧСС	Суправентрикулярная тахикардия, обострение и прогрессирование ИБС, ХСН
Полость рта	Сухость	Жажда, проблемы с речью, снижение аппетита	Затруднение жевания и глотания; трудности с речью; ослабление восприятия вкуса и текстуры пищи; повреждение слизистой; ускорение разрушения зубов; заболевания периодонта; проблемы с протезами; инфекции дыхательных путей
Кожа	Повышение потоотделения	—	Нарушение терморегуляции, гипертермия

Центральные НПП вызваны тем, что холинергические пути в мозге связаны в основном с процессами обучения и краткосрочной памяти. За последние десятилетия проведено множество исследований, продемонстрировавших отрицательное влияние антихолинергических воздействий на когнитивные функции (познавание, память, работоспособность). Например, исследование R. Sperling с соавт. [3] выявило, что по данным функциональной МРТ скополамин в дозе 0,4 мг снижает активность гиппокампа у молодых людей при выполнении определенных задач (например, при узнавании лиц), что свидетельствует о когнитивном дефиците. Когнитивный дефицит также был выявлен в нарушении внимания, праксиса, ухудшении памяти и снижении скорости психомоторной реакции.

Исследование K. Ritchie с соавт. [4] показало, что среди пожилых пациентов, длительно принимавших антихолинергические препараты, умеренные когнитивные нарушения имелись у 80 % больных, а среди пожилых

пациентов, не принимавших подобных ЛП, — только у 35 % (OR 5.12 $p = 0,001$). Принимавшие антихолинергические препараты больные имели худшие показатели по времени реакции, вниманию, памяти, речевым задачам.

I. Carriere с соавт. [5] продемонстрировали, что среди пациентов, использующих ЛС с антихолинергической активностью, женщины показывают большее снижение по вербальным шкалам (OR 1,41) и ухудшение глобального когнитивного функционирования (OR 1,22), а мужчины подвержены большему снижению зрительной памяти (OR 1,63) и исполнительных функций (OR 1,47) по сравнению с теми, кому не назначались подобные препараты. Согласно данным этого исследования, у пациентов, принимающих ЛС с антихолинергической активностью, риск когнитивных нарушений в 1,4–2 раза выше, чем у пациентов, прекративших прием таких препаратов. Повышен также и риск деменции в течение более 4 лет (HR 1,62).

Многие исследования доказывают, что применение антихолинергических средств может привести к ухудшению уже имеющихся заболеваний. Так, исследование R. Elliott и C. Y. Lee [6], опубликованное в 2009 г., показало, что длительное применение антихолинергических средств ведет к ухудшению течения таких заболеваний и состояний, как стенокардия, ИБС, аритмия, доброкачественная гиперплазия простаты, глаукома, ХСН, запор, деменция, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, обструкция мочевыводящих путей.

Имеются данные об увеличении риска падений при применении ЛС с антихолинергической активностью, что в случае с пожилыми пациентами может привести к тяжелым последствиям. Систематический обзор и мета-анализ 2015 г. показали, что оланзапин увеличивает риск падений в 2,16 раза; пароксетин — в 1,8 раза; амитриптилин — в 1,7 раза; респиридон — в 1,4 раза [7].

И это далеко не все НПР, к которым приводит применение антихолинергических препаратов. Множество исследований и научных публикаций указывает на то, что ЛС с антихолинергической активностью в сочетании с другими применяемыми препаратами ведут к негативным

последствиям. Так, исследование [6] показало, что в случае одновременного применения препаратов с антихолинергической активностью и препаратов, имеющих аналогичные НПР, проявления НПР ухудшаются: опиаты отягощают течение запоров, а бензодиазепины усугубляют спутанность сознания. По данным [6], у пожилых пациентов наблюдается особая чувствительность к ЛС с антихолинергической активностью, что объясняется угнетением биотрансформации ЛС в печени из-за возрастных изменений печени или (при наличии ее заболеваний) снижением холинергической передачи; повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера; мультиморбидностью; полипрагмазией.

Антихолинергическим потенциалом обладают как традиционные антихолинергические средства, так и препараты, не классифицируемые как антихолинергические, но обнаружившие такую активность в эксперименте или в клинических испытаниях. Важно понимать, что при применении одного ЛС с антихолинергической активностью значительного негативного влияния может и не быть, но при сочетании нескольких препаратов это влияние становится клинически значимым, так как повышение антихолинергической нагрузки ведет к росту риска НПР.

Для оценки антихолинергической нагрузки имеется два основных метода: оценка антихолинергической активности плазмы крови пациента и различные шкалы, распределяющие применяемые ЛС по значимости антихолинергического действия и присваивающие им определенное число баллов, суммирование которых может дать представление об антихолинергической нагрузке.

Первый метод, хотя и способен количественно выразить активность и оценивает все соединения (ЛС и их метаболиты, эндогенные соединения), связывающиеся с М-холинорецепторами, имеет много недостатков: он дорог и недоступен для клинической практики; не позволяет оценивать антихолинергическую активность в головном мозге; не имеет избирательности и не дает возможности определить, какие ЛС необходимо отменить для

снижения антихолинергической нагрузки. Исследование [8], опубликованное в 2003 г., показало, что существует значимая связь между антихолинергической активностью плазмы и индексом MMSE: пациенты, у которых выявляется высокая антихолинергическая активность, набирают менее 24 баллов по шкале MMSE в 13 раз чаще, чем пациенты, у которых такая активность не выявляется.

Второй основной метод — шкалы антихолинергической нагрузки, представляющие собой списки лекарств, ранжированных в соответствии с антихолинергическим потенциалом. Согласно систематическому обзору [9], опубликованному в 2015 г., широкое распространение получили семь различных шкал антихолинергической нагрузки (табл. 21).

Таблица 21

Наиболее распространенные шкалы антихолинергической нагрузки [9]

Автор	Описание	Количество включенных лекарств
Carnahan (USA, 2006)	Антихолинергическая лекарственная шкала (Anticholinergic Drug Scale — ADS): 4-балльная шкала, ранжирующая антихолинергические лекарства на основании мнений специалистов	117
Ancelin (France, 2006)	Классификация по антихолинергической нагрузке (Anticholinergic Burden Classification — ABC): 4-балльная шкала, основанная на антихолинергической активности плазмы и мнении специалистов	27
Han (USA, 2008)	Клинически доказанная антихолинергическая оценка (Clinician-rated Anticholinergic Score — CrAS): 4-балльная шкала, основанная на опубликованных ранее шкалах и мнении специалистов	60
Rudolph (USA, 2008)	Шкала антихолинергических рисков (Anticholinergic Risk Scale — ARS): 4-балльная шкала, основанная на обширном обзоре литературы и мнении специалистов	49

Boustani (USA, 2008)	Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale — ACBS): 4-балльная шкала, основанная на опубликованных данных и мнении специалистов	88
Ehrt (Norway, 2010)	Шкала антихолинергической активности (Anticholinergic Activity Scale — AAS): 5-балльная шкала, основанная на существующих данных и мнении специалистов	99
Sittironnarit (Australia, 2011)	Шкала антихолинергического насыщения (Anticholinergic Loading Scale — ACL): 4-балльная шкала, основанная на обширном обзоре литературы и мнении специалистов	49

Наиболее полным и широко используемым является список Антихолинергической нагрузки (АСВ) (табл. 22) обновления 2012 г., основой которого послужили 500 ЛС, чаще всего назначаемых в Системе медицинского обслуживания ветеранов Бостона. При составлении списка учитывались все ЛС с антихолинергической активностью, кроме топических средств, применяемых в офтальмологии, и ингаляционных препаратов. Препараты ранжированы по данным базы констант диссоциации ЛС для М-холинорецепторов и данным баз Micromedex и Medline (оценка НПР анализируемых ЛС в сравнении с плацебо). Каждому из назначенных ЛС с антихолинергической нагрузкой присваиваются баллы, в зависимости от нахождения в одной из трех шкал. Сумма баллов дает количественную оценку холинергической нагрузки для каждого отдельного пациента. Шкала опробована на пожилых пациентах, наблюдающихся в «первичном звене» медицинского обслуживания. Определение рейтингов ЛС показано в табл. 22.

Таблица 22

Рейтинги ЛС в шкале антихолинергической нагрузки АСВ [10]

Уровень 1: имеются потенциальные	Уровень 2: иногда отмечались антихолинергические	Уровень 3: явные антихолинергические
---	---	---

антихолинергические свойства, выявленные в экспериментальных исследованиях по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами	НПР, как правило, при применении в высоких дозах (клинические исследования)	НПР вплоть до делирия при применении в средних дозах (клинические исследования)
Алпразолам Арипипразол Атенолол Бупропион Каптоприл Цетиризин Хлорталидон Циметидин Кодеин Колхицин Дезлоратадин Диазепам Дигоксин Дипиридамол Фентанил Фуросемид Флувоксамин Галоперидол Гидролазин Гидрокортизон Изосорбид Левоцитеризин Лоперамид Лоратадин Метопролол Морфин Нифедипин Преднизон Хинидин Ранитидин Рisperидон Теofilлин Триамтерен Венлафаксин Варфарин	Амантадин Препараты белладонны Карбамазепин Меперидин	Амитриптилин Атропин Хлорфенирамин Хлопромазин Клемастин Кломипрамин Клозапин Дезипирамид Доксепин Доксиламин Гидроксизин Гиосциамин Метоклопрамид Нортриптилин Оланзапин Пароксетин Перфеназин Кветиапин Скополамин Тиоридазин

Оценка по шкале антихолинергической нагрузки положительно коррелирует с антихолинергической активностью, но еще нет доказательств,

что эта шкала клинически полезна для предотвращения антихолинергических НПР. Согласно исследованию R. M. Carnahan с соавт. [11], у пациентов с 6 и более баллами значительно увеличена холинергическая активность плазмы.

Существуют исследования, доказавшие клиническую значимость шкалы. Каждый пункт шкалы (за исключением ситуации, когда у пациента 1 балл) уменьшает шкалу MMSE на 1/3 каждые два года и коррелирует с увеличением смертности от всех причин на 26 % [12].

Показано, что у пациентов с 1 баллом и более риск выявления когнитивного дефицита выше в 1,45 раза по сравнению с пациентами, имеющими 0 баллов [12]. По данным J. L. Rudolf с соавт. [1], опубликованным в 2008 г., у пациентов с 3 баллами имеется по меньшей мере одна центральная или периферическая антихолинергическая реакция.

Главный недостаток шкалы антихолинергической нагрузки — невозможность учитывать индивидуальную восприимчивость пациента к антихолинергическим НПР (его возраст, вес, функции почек и сопутствующие заболевания).

Для использования шкалы следует создать и повсеместно распространить простые алгоритмы работы с ней. Приведем некоторые примеры существующих алгоритмов.

1. До назначения:

- учесть уже существующую терапию (включая безрецептурные препараты) и антихолинергическую нагрузку при помощи шкалы;
- подобрать препараты с наименьшим антихолинергическим потенциалом, где это возможно.

2. При оценке существующей терапии:

- оценить при помощи шкалы назначенные специалистом препараты (включая безрецептурные) на предмет антихолинергической нагрузки и подобрать лекарства с наименее выраженными холинергическими побочными эффектами.

3. При пересмотре и отмене терапии:

– при отмене препаратов с антихолинергическими эффектами следует постепенно снижать дозу (во избежание синдрома отмены).

Шкала может быть использована:

- при обучении сестринского, фармацевтического и старшего медицинского персонала;
- в гериатрии (особенно у пациентов с когнитивным дефицитом);
- в терапии;
- в неврологии (лечение боли, деменций);
- при лечении наркозависимых пациентов.

Таким образом, в клинической практике доступен не прямой, а косвенный метод оценки антихолинергического воздействия ЛС — шкала антихолинергической нагрузки, разработанная для пожилых пациентов старше 65 лет. Шкала способствует выявлению пациентов с высоким риском развития антихолинергических эффектов, ассоциированных с когнитивным дефицитом, падениями и иногда смертью, и помогает корректировать фармакотерапию, что позволяет снизить риски осложнений и повысить качество жизни пожилых пациентов.

Контрольные вопросы

1. Какие М-холиноблокаторы применяются в клинической практике в настоящее время?
2. Какие ЛС, не являющиеся М-холиноблокаторами, обладают антихолинергическим действием?
3. Какие центральные НПР могут вызывать ЛС с антихолинергическим действием? Каково клиническое значение данных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста?
4. Какие периферические НПР могут вызывать ЛС с антихолинергическим действием? Каково клиническое значение данных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста?

5. Течение каких сопутствующих заболеваний может усугубить применение ЛС с антихолинергическим действием?
6. Как можно оценить антихолинергическую активность у пациента?
7. Каковы принципы использования шкал антихолинергической нагрузки?
8. Приведите примеры ЛС с антихолинергическим действием, которым присваивается 1, 2 или 3 балла.
9. Как связано общее количество баллов по шкалам антихолинергической нагрузки с неблагоприятными клиническими исходами (смертью, когнитивными расстройствами, падениями и др.) у пациентов пожилого и старческого возраста?

Библиографический список

1. *Rudolph J. L., Salow M. J., Angelini M. C., McGlinchey R. E.* The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons // *Archives of Internal Medicine*. 2008. 168(5): 508–513.
2. *Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J.* Rang & Dale's Pharmacology. UK, London: Elsevier Churchill Livingstone, 2007.
3. *Sperling R., Greve D., Dale A., Killiany R., Holmes J., Rosas H. D. et al.* Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. 99: 455–460.
4. *Ritchie K., Ledesert B., Touchon J.* The Eugeiria study of cognitive ageing: who are the "normal" elderly? // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1993. 8: 969–977.
5. *Carriere I. et al.* Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population // *Archives of Internal Medicine*. 2009. 169(14): 1317–1324.
6. *Elliott R., Lee C. Y.* Anticholinergic load and adverse outcomes in older people // *Australian Pharmacist*. 2009. 28(11): 970–975.

7. *Ruxton K., Woodman R. J., Mangoni A. A.* Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015. 80(2): 209–220. DOI: 10.1111/bcp.12617.
8. *Mulsant B. H., Pollock B. G., Kirshner M., Shen C., Dodge H., Ganguli M.* Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance // *Archives of General Psychiatry*. 2003. 60(2): 198–203.
9. *Salahudeen M. S., Duffull S. B., Nishtala P. S.* Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review // *BMC Geriatrics*. 2015. DOI: 10.1186/s12877-015-0029-9.
10. Anticholinergic cognitive burden scale. Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research. 2012 Update. URL: <http://www.pdfdrive.net/anticholinergic-cognitive-burden-scale-drugs-with-e6196386.html> (дата обращения 22.07.2016).
11. *Carnahan R. M. et al.* The anticholinergic drug scale as a measure of drug related anticholinergic burden: Association with serum anticholinergic activity // *Journal of Clinical Pharmacology*. 2006. 46(12): 1481–1486.
12. *Han L. et al.* Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients // *Archives of Internal Medicine*. 2011. 161: 1099–1105.

Глава 6

Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией Д. А. Сычев, Е. Е. Сосновский, В. А. Отделенов

Индекс рациональности применения ЛС (Medication Appropriateness Index — MAI) — стандартизированный показатель, позволяющий оценить соответствие элементов фармакотерапии целям лечения, а также риск взаимодействия ЛС и возникновения НПР.

Возможные цели применения MAI:

- определение соответствия ЛС целям терапии и выявление ЛС, применение которых нецелесообразно;
- принятие решения об отмене ЛС;
- оценка риска возникновения НПР;
- оценка качества фармакотерапии, в т. ч. в клинических исследованиях;
- оптимизация фармакотерапии;
- разработка и модификация страховых программ.

Впервые опросник из 10 вопросов, предназначенный для анализа рациональности медикаментозной терапии, был разработан в 1992 г. и апробирован на небольшой выборке из 10 пожилых пациентов-мужчин [1]. В 1994 г. авторами были предложены «веса» вопросов для оригинальной методики МАИ; шкала апробирована на 208 пациентах в возрасте 65 лет и старше, принимавших более 5 ЛП (в целом — 1644 ЛС) [2]. Для оценки важности каждого критерия авторы использовали принцип шкалы Ликерта, которая в ходе работы над методикой МАИ была сокращена до 3 «точек»:

- 1) рациональное применение;
- 2) рациональное применение при определенных условиях;
- 3) нерациональное применение.

В дальнейшем авторы стали применять еще более упрощенное дихотомичное суждение «рационально/нерационально». Группы критериев опросника: группа А (наиболее важные) — «показания», «эффективность»; группа В (менее значимые) — «дозировка», «указания по приему ЛС», «влияние лекарства на существующие у пациента болезни», «клинически значимые межлекарственные взаимодействия»; группа С (наименее важные) — «выполнимость рекомендаций по приему», «повторы в назначениях», «длительность приема», «затраты на ЛС». Суммарное значение МАИ варьируется от 0 (при отсутствии несовместимости во всех трех группах) до 18 (при несовместимости по всем показателям).

В соответствии с оригинальной методикой [2], для расчета МАИ необходимо последовательно отвечать на вопросы, каждому из которых

присвоен определенный вес, выраженный в баллах. Баллы присваиваются только в случае выявления нерационального применения ЛС (например, если показаний для применения препарата нет, то при ответе на 1-й вопрос данному препарату присваивается 3 балла, а если показания есть — 0 баллов). Авторы методики отмечают, что если препарат не имеет показаний, то при ответе на вопросы о приемлемости длительности терапии и наличии менее затратных альтернатив (вопросы 9 и 10) следует считать применение данного препарата нерациональным [1]. Общая сумма баллов представляет собой МАІ данного препарата у данного пациента. Сумма МАІ всех применяемых у данного пациента препаратов представляет собой суммарный МАІ у данного пациента.

Вопросы МАІ

1. Есть ли показания для применения данного ЛС? (3 балла)
2. ЛС эффективно для лечения имеющегося у пациента заболевания? (3 балла)
3. Правильно ли подобрана доза ЛС? (2 балла)
4. Получил ли пациент правильные указания по приему ЛС? (2 балла)
5. Выполнимы ли указания по приему ЛС? (2 балла)
6. Имеются ли клинически значимые межлекарственные взаимодействия? (2 балла)
7. Может ли ЛС оказывать негативное влияние на имеющиеся у пациента заболевания? (2 балла)
8. Имеются ли повторения назначений (два препарата из одной группы)? (1 балл)
9. Приемлема ли длительность терапии? (1 балл)
10. Является ли данное ЛС менее затратным по сравнению с другими ЛС с такой же эффективностью? (1 балл)

В 2012 г. был предложен модифицированный МАІ [3]. Из опросника были исключены три пункта («выполнимость рекомендаций по приему ЛС», «повторы в назначениях», «стоимость»), один пункт переименован

(«правильность выбора ЛС» вместо «эффективность») и один добавлен («НПР»). Вес критериев изменился незначительно: «показания» и «правильность выбора» — 3 балла; «дозировка», «лекарственные взаимодействия», «влияние приема ЛС на имеющиеся заболевания», «НПР» — 2 балла; «рекомендации», «длительность приема ЛС» — 1 балл. Таким образом, максимальное значение индекса стало равным 16. Для оценки критериев использовали шкалу из 4 степеней («достаточно соответствует»; «соответствует»; «недостаточно соответствует»; «не соответствует»). В исследовании участвовали 50 пациентов стационара в возрасте старше 65 лет (средний возраст — 83 года), принимавших в целом 432 ЛС. Средние значения МАИ, рассчитанные геронтологом и фармацевтом, составили соответственно 13,7 и 13,6, что указывает на высокую сходимость результатов опросов, проводившихся разными специалистами. Значения индекса были наиболее высоки для ЛС, применяющихся для лечения заболеваний ЦНС и мочеполового тракта, а также для обезболивающих и противовоспалительных препаратов. Индексы ответов на отдельные вопросы оказались выше для «правильности выбора», «НПР», «межлекарственных взаимодействий». Результаты исследования показали, что модифицированный МАИ может быть полезен для определения проблем, связанных с приемом ЛС.

Модифицированный МАИ может быть использован также для оценки риска развития НПР и соответствующей коррекции фармакотерапии. В. Lund с соавт. изучали этот показатель в крупном исследовании (средний возраст пациентов — 74,6 года,) [4]. Среднее число ЛС на одного пациента составило 10,6. В качестве контроля использовали критерии Бирса. МАИ удалось оценить у 236 пациентов. По критериям Бирса назначение ЛС оказалось нерациональным у 48,7 % пациентов, а при применении МАИ этот показатель еще более повысился: 54,3 % ЛС и 98,7 % пациентов получили хотя бы 1 балл по критериям МАИ. Чаще всего несоответствие выявляли при оценке правильности выбора ЛС (27,6 % ЛС и 93,2 % пациентов с неправильными назначениями) и межлекарственных взаимодействий (1,5 % ЛС и 11,4 %

пациентов). В течение 3 месяцев развитие НПР наблюдали у 14,4 % пациентов (34 человека). В отличие от критериев Бирса и стандартного МАI, модифицированный МАI позволял предсказать возникновение НПР, причем эта связь оставалась значимой после внесения поправок на возраст, сопутствующие заболевания и количество принимаемых ЛС. При увеличении модифицированного МАI на 1 балл риск НПР увеличивался на 13 %.

Динамика МАI использовалась как критерий эффективности применения различных методов борьбы с полипрагмазией (критериев Бирса, STOPP/START-критериев и др.) в Кокрановском систематическом обзоре [5]. Авторами было отобрано 10 публикаций, подходящих по критериям включения (наличие контрольной группы, возраст пациентов > 65 лет, длительное применение ЛС, правильность методики использования МАI для оценки, достаточная мощность исследования). Для оценки рациональности применения ЛС использовали, помимо МАI, критерии Бирса (4 публикации). Исследования, включенные в обзор, показали, что изучаемые методы оптимизации фармакотерапии привели к снижению МАI пациента на 3,88 балла (22 %). Следует отметить, что в трех исследованиях было продемонстрировано снижение частоты развития НПР на 35 %. В резюме систематического обзора авторы подчеркнули, что исследуемые методы борьбы с полипрагмазией могут быть полезны для снижения потребления потенциально не рекомендованных ЛС и частоты НПР.

С помощью МАI оценивается рациональность применения отдельных групп ЛС. Так, целью исследования А. S. Lagock с соавт. [6] стала оценка рациональности назначения двух новых оральных антикоагулянтов (НОАК) — дабигатрана этексилата и ривароксабана — у 69 пациентов с неклапанной ФП в условиях реальной клинической практики. У 49 % пациентов обнаружено одно и более несоответствие по критериям МАI (у 23 % пациентов — по одному несоответствию, у 26 % — более одного). Самые частые из выявленных несоответствий по МАI: нерациональный выбор НОАК (28 %); неверно выбранный режим дозирования (26 %); неверные рекомендации по

применению НОАК (26 %). Исследование показало, что по критериям МАІ факт нерационального применения дабигатрана этексилата и ривароксабана повышает риск развития НПР. Авторы предполагают, что использование МАІ может служить реальным инструментом для оптимизации применения НОАК, способствующей снижению риска НПР.

Таблица 23

**Рекомендации по ответам на вопросы МАІ в отечественной
клинической практике**

Вопрос	Предпочтительные источники информации	Варианты ответов по шкале Ликерта	Количество баллов для расчета итогового МАІ
1. Есть ли показания для данного ЛС?	1. ИБ 2. Амбулаторная карта 3. Раздел «Показания к применению» инструкции ЛП в Государственном реестре лекарственных средств (http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx)	Если показание фигурирует в инструкции — <i>1 балл</i>	0
		Если показание в инструкции зарегистрировано в «вольном» стиле, допускающем различные трактовки — <i>2 балла</i>	0
		Если в инструкции нет показаний для применения ЛП/ЛС — <i>3 балла</i>	3
2. ЛС эффективно для лечения имеющегося у пациента заболевания?	1. ИБ 2. Амбулаторная карта	Если применение ЛС регламентировано Национальными/Международными клиническими рекомендациями по	0

		диагностике и лечению данного заболевания (http://www.femb.ru/) с уровнем доказательности не ниже IIa — <i>1 балл</i>	
		Если применение ЛС не регламентировано данными клиническими рекомендациями (или уровень доказательности в рекомендациях IIb), но имеются метаанализы или систематические обзоры по эффективности ЛС — <i>2 балла</i>	0
		Если применение ЛС не регламентировано или не рекомендовано данными клиническими рекомендациями — <i>3 балла</i>	3
3. Правильно ли подобрана доза ЛС?	1. Лист назначений 2. Амбулаторная карта 3. Раздел «Способ применения и дозы» инструкции ЛП в Государственном реестре лекарственных средств	Если выбранный режим дозирования соответствует указанному в инструкции (с учетом показаний, возраста пациента, его веса, функция почек и пр.) — <i>1 балл</i>	0
		Если выбранный режим дозирования соответствует	0

		регламентированно му, но не учтены показания, возраст пациента, его вес, функция почек и пр. — <i>2 балла</i>	
		Если выбранный режим дозирования не соответствует регламентированно му в инструкции — <i>3 балла</i>	2
4. Правильные ли даны указания по приему ЛС?	1. Лист назначений 2. Амбулаторная карта 3. Выписной эпикриз 4. Раздел «Способ применения и дозы» инструкции ЛП в Государственном реестре лекарственных средств	Если указания по приему строго соответствуют инструкции — <i>1 балл</i>	0
		Если указания по приему частично соответствуют инструкции — <i>2 балла</i>	0
		Если указания по приему не соответствуют инструкции — <i>3 балла</i>	2
5. Осуществимы ли указания по приему ЛС?	1. Опрос/анкетирование пациента 2. Раздел «Способ применения и дозы» инструкции ЛП в Государственном реестре лекарственных средств	Если препарат применяется строго в соответствии с указаниями врача — <i>1 балл</i>	0
		Если препарат применяется частично в соответствии с указаниями врача (с незначительными нарушениями, не влекущими развития неблагоприятных событий) — <i>2 балла</i>	0

		Если препарат применяется не в соответствии с указаниями врача, что может привести к развитию неблагоприятных событий — <i>3 балла</i>	2
6. Имеются ли клинически значимые межлекарственные взаимодействия?	1. Лист назначений 2. Амбулаторная карта 3. Раздел «Взаимодействие» инструкции ЛП в Государственном реестре лекарственных средств 4. Справочники по прогнозированию межлекарственного взаимодействия (www.drugs.com)	Если в инструкции нет информации о возможности взаимодействия с другими назначенными препаратами или взаимодействия относятся к категории Minor (малозначимые) — <i>1 балл</i>	0
		Если в инструкции есть информация о возможности взаимодействия с другими назначенными препаратами, а взаимодействия относятся к категории Moderate (значимые) и требуют усиления контроля эффективности и безопасности — <i>2 балла</i>	0
		Если в инструкции есть информация о возможности взаимодействия с другими назначенными препаратами, а взаимодействия	2

		относятся к категории Major (опасные) и требуют отказа от комбинации или коррекции режима дозирования — 3 балла	
7. Присутствуют ли негативные влияния ЛС на уже имеющиеся у пациента болезни или состояния?	1. ИБ 2. Амбулаторная карта 3. Разделы «Противопоказания» и «С осторожностью» инструкции ЛП в Государственном реестре лекарственных средств	Если в диагнозе нет противопоказаний или отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований не являются противопоказаниям и — 1 балл	0
		Если в диагнозе нет противопоказаний или отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований не являются противопоказаниям и, но есть заболевания или состояния, упоминающиеся в разделе «С осторожностью» — 2 балла	0
		Если в диагнозе имеются противопоказания или отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований являются противопоказаниям	2

		и — 3 балла	
8. Есть ли повторения назначений (в т. ч. препараты из одной группы)?	1. Лист назначений 2. Амбулаторная карта	Если в назначениях нет дублирования ЛС и препаратов в рамках одной группы ЛС — 1 балл	0
		Если в назначениях нет дублирования ЛС, но есть дублирование препаратов в рамках одной группы — 2 балла	0
		Если в назначениях есть оба вида дублирования — 3 балла	1
9. Приемлема ли длительность терапии?	1. Лист назначений 2. ИБ 3. Амбулаторная карта 4. Выписной эпикриз 5. Раздел «Способ применения и дозы» инструкции ЛП в Государственном реестре лекарственных средств	Если длительность применения препарата строго соответствует инструкции/клиническим рекомендациям — 1 балл	0
		Если длительность применения не адекватна динамике клинических, лабораторных и инструментальных показателей — 2 балла	0
		Если длительность применения не соответствует инструкции/клиническим рекомендациям — 3 балла	1
10. Является ли данное ЛС менее	1. Формулярный перечень 2. Аптека 3. «Льготные»	Если применение более дешевого ЛП (в рамках одного	0

затратным в сравнении с другими ЛС с такой же эффективностью?	списки/перечни 4. Лист назначений 5. Амбулаторная карта 6. Выписной эпикриз	МНН) недоступно — 1 балл	
		Если есть возможность применения более дешевого ЛП (в рамках одного МНН), но нет данных о его терапевтической эквивалентности и фармакоэкономическом анализе, демонстрирующем его большую экономическую эффективность — 2 балла	0
		Если есть возможность применения более дешевого ЛП (в рамках одного МНН) и имеются данные о его терапевтической эквивалентности и фармакоэкономическом анализе, демонстрирующем его большую экономическую эффективность — 3 балла	1

Контрольные вопросы

1. Что такое индекс рациональности ЛС?
2. Каково значение индекса рациональности ЛС для медицинской организации?
3. Каково значение индекса рациональности ЛС для проведения клинических исследований?
4. Какие вопросы индекса рациональности ЛС имеют наибольший «вес»?

5. Какие вопросы индекса рациональности ЛС имеют наименьший «вес»?
6. Для каких групп препаратов индекс рациональности ЛС наиболее высок?
7. Как можно модифицировать индекс рациональности ЛС для использования в условиях реальной клинической практики?

Библиографический список

1. *Hanlon J. T., Schmader K. E., Samsa G. P., Weinberger M., Uttech K. M., Lewis I. K., Cohen H. J., Feussner J. R.* A method for assessing drug therapy appropriateness // *Journal of Clinical Epidemiology*. 1992. 45(10): 1045–1051.
2. *Samsa G. P., Hanlon J. T., Schmader K. E., Weinberger M., Clipp E. C., Uttech K. M., Lewis I. K., Landsman P. B., Cohen H. J.* A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity // *Journal of Clinical Epidemiology*. 1994. 47(8): 891–896.
3. *Somers A., Mallet L., Van der Cammen T., Robays H., Petrovic M.* Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2012. 10(2): 101–109.
4. *Lund B. C., Carnahan R. M., Egge J. A., Chrischilles E. A., Kaboli P. J.* Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults // *The Annals of Pharmacotherapy*. 2010. 44: 957–963.
5. *Patterson S. M., Hughes C., Kerse N., Cardwell C. R., Bradley M. C.* Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, May. 5: CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub2.
6. *Larock A. S., Mullier F., Sennesael A. L., Doux fils J., Devalet B., Chatelain C. et al.* Appropriateness of prescribing dabigatran etexilate and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A prospective study // *Annals of Pharmacotherapy*. 2014. 48(10): 1258–1268.

7. Hanlon J. T., Schmader K. E. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going // *Drugs & Aging*. 2013. 30: 893–900.

Заключение

Н. М. Краснова, Д. А. Сычев

Полипрагмазия — это необоснованное назначение большого количества ЛС, клиническими последствиями которого являются развитие НПР, неэффективность и удорожание лечения. Наиболее значимая группа риска по полипрагмазии — пожилые пациенты. Современные научно обоснованные доказательные методы борьбы с полипрагмазией в клинической практике требуют формирования у врачей соответствующих компетенций по их применению.

Для сдерживания полипрагмазии нами предлагается к использованию алгоритм назначения ЛС, состоящий из 7 шагов (рис. 8).

Шаг 1. Оценка состояния пациента

1. Собрать полный анамнез болезни, фармакологический и аллергологический анамнезы.
2. Оценить функциональное состояние органов и систем, участвующих в фармакокинетических и фармакодинамических процессах ЛС.
3. Поставить диагноз, оценить тяжесть состояния.
4. Используя различные инструменты, определить продолжительность жизни и прогноз заболевания.
5. Определить факторы риска развития НПР.
6. Определить показания для проведения медикаментозной терапии.

Шаг 2. Определение целей лечения

1. Определить первичные и вторичные цели лечения на основе доказательной медицины. Обсудить с пациентом то, на что вы бы хотели обратить внимание.

2. Согласовать желаемые исходы по общему состоянию здоровья с пациентом/ухаживающим лицом. Удостовериться, что цели оптимизации лечения соответствуют желаемым эффектам.
3. Выбрать группы ЛС по ведущему или основному заболеванию (синдрому) пациента, исходя из нозологии или синдромов, остроты течения и тяжести заболевания, общих принципов лечения данной патологии, возможных осложнений, предшествующей лекарственной и нелекарственной терапии.
4. Выбрать конкретное ЛС; определить индивидуальную дозу и режим дозирования; путь, способ и кратность введения.

Шаг 3. Определение нежелательного ЛС с использованием критериев, основанных на доказательствах

1. Согласовать список выбранных ЛС с пациентом.
2. Выяснить:
 - а) что пациент принимает в настоящее время и что ему назначено;
 - б) какие ЛС пациент принимает самостоятельно (травы, БАД и т. п.);
 - в) как пациент переносит эти ЛС (например, способен ли он принимать каждое ЛС и подходит ли прием его распорядку дня).
3. Рассмотреть:
 - а) какие состояния являются активными, неактивными, с четко установленными сроками, разрешенными;
 - б) что беспокоит пациента больше всего и связать жалобы с целями лечения (в результате возможен пересмотр целей);
 - в) какой вред или пользу пациент получает от каждого ЛС, есть ли обоснованные показания для каждого ЛС, неясные симптомы.
4. Выявить новые симптомы/состояния, принять меры по их устранению. Установить связь их возникновения с началом нового лечения или лечения для купирования побочных эффектов (каскад).

Шаг 4. Оценка риска и пользы применяемых ЛС

1. Работать с пациентом/ухаживающим лицом, чтобы выяснить риск и пользу каждого ЛС. Рассмотреть каждый симптом и каждое ЛС на предмет пользы и риска развития НПР.
2. Определить период времени, по прошествии которого должны наблюдаться начальные изменения контролируемых параметров, и время наступления максимального терапевтического эффекта.
3. Установить срок наступления стабилизации клинических показателей.
4. Выявить показатели, изменение которых может свидетельствовать об ускользании эффекта проводимой терапии.
5. Определить время и факторы риска возможного проявления НПР.
6. При возникновении новых симптомов предполагать, что они могут быть вызваны ЛС, пока не доказано обратное.
7. Для определения потенциально нежелательных ЛС использовать специальные критерии: STOPP/START-критерии, критерии Бирса, индекс рациональности ЛС, шкалу антихолинергической нагрузки.
8. Анализировать результаты лабораторных исследований для контроля лечения и мониторинга НПР.
9. Использовать свое клиническое мышление и опыт для оценки риска НПР и пользы каждого ЛС.
10. Обращать внимание на следующее:
 - а) имеет ли ЛС обоснованное показание к назначению и действует ли это показание на данный момент?
 - б) имеет ли данное ЛС ограниченную пользу для данного состояния?
 - в) каково доказательство пользы у пожилых пациентов и превосходит ли польза возможные НПР?
 - г) устраивает ли схема лечения пациента в финансовом плане; подходит ли для его патологических состояний, предпочтений, клинических и социальных ситуаций; может ли больной придерживаться утвержденных схем?
11. Использовать прогностические критерии для пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни и оценить:

- а) действительно ли все лекарства соответствуют основным целям?
- б) будет ли пациент жить достаточно долго, чтобы извлечь пользу из лечения?

Шаг 5. Согласование отмены ЛС или уменьшения дозы

1. Определить критерии снижения дозы или отмены ЛС в связи с полученным клиническим эффектом или развитием НПР.
2. Если ЛС назначено не вами, то по возможности организовать личную встречу с врачом. Подготовить варианты замены ЛС и представить в понятном формате:
 - а) лист назначений;
 - б) группы лекарств по лечению определенных состояний.
3. Четко определить действие, которое следует произвести по отношению к каждому ЛС.
4. Ознакомить пациента с планом и согласовать.
5. ЛС отменять постепенно.
6. Если происходит замена препарата, необходима повторная консультация с кратким обоснованием и мониторингом.

Шаг 6. Поддержание связи с врачом по месту жительства

1. Представить в письменном виде краткое обоснование и методы контроля, если есть изменения — заранее согласовать их.
2. Отправить врачу, назначающему ЛС, и пациенту/ухаживающему лицу.
3. Проинформировать фармацевта по месту жительства и других работников медицинской или социальной сферы, которые так или иначе вовлечены в деятельность, связанную с ЛС.

Шаг 7. Регулярный контроль и корректировка лечения

1. Выбрать критерии, методы, средства и сроки контроля фармакотерапии.
2. Ознакомить пациента с методами контроля фармакотерапии.
3. Объяснить пациенту, как правильно вести контроль.
4. Объяснить пациенту, какие НПР могут возникнуть (в т. ч. неспецифические — например, ухудшение гериатрических синдромов, таких как внезапные падения, деменция, спутанность сознания, недержание мочи).
5. Назначить определенную дату для консультации.

6. Обсудить следующие шаги.
7. Проинформировать тех, кому необходимо знать о принятых изменениях, или тех, кто может на них повлиять (с согласия пациента).
8. Убедиться, что изменения понятны.

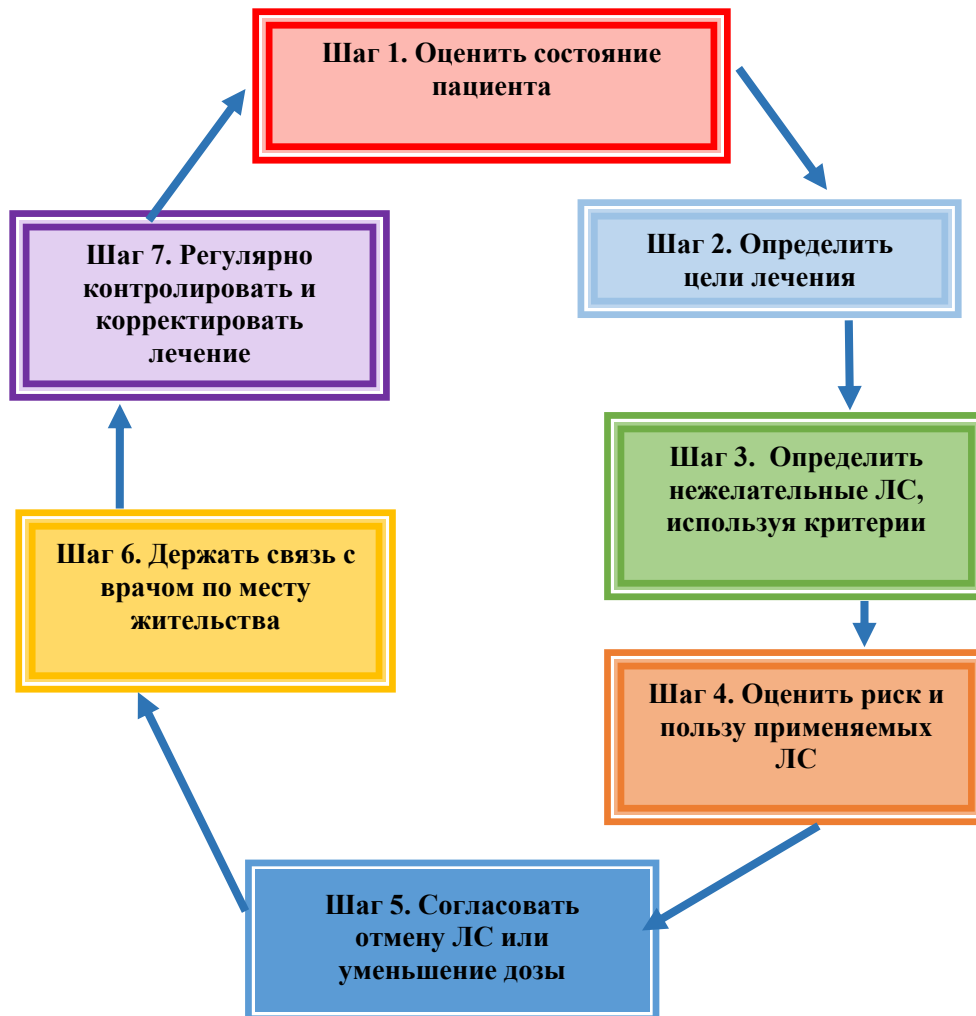


Рис. 8. Алгоритм борьбы с полипрагмазией

Клинические задачи

Д. А. Сычев, Г. Ю. Захарова

Задача 1

Пациент 78 лет (вес 80 кг, рост 175 см). Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения II функционального класса. Артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий риск. ФП, постоянная форма. ХСН II функционального класса по NYHA. ХОБЛ в стадии ремиссии. По данным клинического анализа крови,

все показатели в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови общий холестерин — 5,8 ммоль/л; холестерин ЛНП — 3,5 ммоль/л; креатинин — 92 мкмоль/л; остальные показатели в пределах нормы. По данным ЭХО-КГ, значимых изменений нет. Данные ЭКГ: ФП, тахисистолия, ЧСС 82 уд./мин. По назначению участкового терапевта постоянно принимает: ацетилсалициловую кислоту (100 мг 1 раз в сутки); триметазидин (20 мг 3 раза в сутки); изосорбида динитрат (20 мг 2 раза в сутки); карведилол (12,5 мг 2 раза в сутки); дигоксин (0,125 мг 2 раза в сутки); препарат омега-3 триглицериды (ЭПК/ДГК = 1,2/1–90 %) (1 000 мг 1 раз в сутки); периодически — ацетилцистеин. В связи с остро возникшей болью в ухе обратился к ЛОР-врачу, которым поставлен диагноз «средний отит» и назначен кларитромицин 250 (2 раза в сутки на 7 дней). На 5-й день приема препарата пациент отметил появление тошноты, несколько раз была рвота. По совету родственников стал применять метоклопрамид внутрь, без эффекта.

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее вероятно, что тошнота и рвота могут быть проявлением НПР при применении:

- а) ацетилсалициловой кислоты
- б) триметазидина
- в) изосорбида динитрата
- г) карведилола
- д) дигоксина

2. Данная реакция относится к НПР типа:

- а) А
- б) В
- в) С
- г) D
- д) E

3. Наиболее вероятно, что данная НПР явилась результатом взаимодействия:

- а) изосорбида динитрата с карведилолом
- б) карведилола с триметазидином
- в) триметазидина с дигоксином
- г) дигоксина с кларитромицином 250
- д) кларитромицина 250 с карведилолом

4. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне Р-гликопротеина
- в) фармакокинетическим на уровне изоферментов цитохрома Р-450
- г) фармакокинетическим на уровне транспортера органических анионов SLCO1B1
- д) фармакокинетическим на уровне транспортера органических катионов OCT1

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

5. В данном случае следует рассмотреть возможность отмены по причине отсутствия обоснованных показаний

- 1) изосорбида динитрата
- 2) дигоксина
- 3) омега-3 триглицеридов
- 4) триметазидина

6. Пациент применяет препараты со «слабой» доказательной базой эффективности при соответствующих заболеваниях:

- 1) триметазидин при ИБС, стенокардии

- 2) ацетилцистеин при ХОБЛ
- 3) омега-3 триглицериды при ИБС, стенокардии
- 4) ацетилсалициловую кислоту при ИБС, стенокардии

Выберите один правильный ответ.

7. Препарат, который может усугубить течение ХОБЛ и который следует отменить согласно STOPP-критериям:

- а) ацетилсалициловая кислота
- б) триметазидин
- в) изосорбида динитрат
- г) карведилол
- д) дигоксин

8. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным препаратом в соответствии с критериями Бирса является:

- а) ацетилсалициловая кислота
- б) триметазидин
- в) изосорбида динитрат
- г) карведилол
- д) дигоксин

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

9. В данном случае в соответствии со START-критериями необходимо назначить:

- 1) статин
- 2) ингаляционные бронхолитики

- 3) пероральный антикоагулянт
- 4) теофиллин

Задача 2

Пациентка 69 лет (вес 83 кг, рост 165 см). Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения II функционального класса. Артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий риск. Бронхиальная астма (аспириновая форма), вне обострения. Глаукома. По данным клинического анализа крови, все показатели в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови: общий холестерин — 5 ммоль/л; холестерин ЛНП — 2,5 ммоль/л; креатинин — 82 мкмоль/л; остальные показатели в пределах нормы. По данным ЭХО-КГ, значимых изменений нет. По назначению участкового терапевта постоянно принимает: дипиридамо́л короткого действия (75 мг 3 раза в сутки), верапамил (пролонгированную форму, 240 мг 1 раз в сутки), симвастатин (20 мг 1 раз в сутки, на ночь), фуросемид (40 мг 1 раз в сутки), дорзоламид (глазные капли), при приступах затрудненного дыхания — ингаляции «ипратропия бромид + фенотерол» через небулайзер в домашних условиях. С целью «чистки» сосудов самостоятельно длительно принимает БАД, содержащий дигидрокверцетин. При визите к офтальмологу установлено неудовлетворительное снижение внутриглазного давления и дорзоламид заменен на комбинированный препарат в виде глазных капель «дорзоламид + тимолол». Через несколько дней после начала его применения пациентка почувствовала учащение эпизодов затрудненного дыхания (временами — с дистанционными хрипами на выдохе), эпизоды «замирания» сердца и снижения ЧСС до 40 уд./мин.

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее вероятно, что бронхоспазм является проявлением НПР при применении:

- а) дорзоламида

- б) тимолола
- в) дипиридамола короткого действия
- г) верапамила
- д) симвастатина

2. Данная реакция относится к НПР типа:

- а) А
- б) В
- в) С
- г) D
- д) E

3. Наиболее вероятно, что данная НПР явилась результатом взаимодействия:

- а) дипиридамола с верапамилем
- б) верапамила с симвастатином
- в) симвастатина с фенотеролом
- г) фенотерола с фуросемидом
- д) НПР не является результатом межлекарственного взаимодействия

4. У пациента, возможно, потенциально опасное взаимодействие высокой степени клинической значимости, которое может привести к миопатии:

- а) симвастатина с дипиридамолом
- б) симвастатина с верапамилем
- в) симвастатина с фуросемидом
- г) симвастатина с фенотеролом
- д) симвастатина с дорзоламидом

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4

д) верны ответы 1, 2, 3, 4

5. У пациента, возможно, потенциально опасное взаимодействие средней степени клинической значимости, которое может привести к гипокалиемии:

- 1) фуросемида с дипиридамолом короткого действия
- 2) фуросемида с фенотеролом
- 3) фуросемида с верапамилом
- 4) фуросемида с дорзоламидом

6. Пациент применяет препараты с отсутствием доказательной базы эффективности при соответствующих заболеваниях:

- 1) верапамил при артериальной гипертензии, ИБС, стенокардии
- 2) дипиридамолом короткого действия при ИБС, стенокардии
- 3) тимолол при глаукоме
- 4) дигидрокверцетин при ИБС, стенокардии

Выберите один правильный ответ.

7. Какой препарат противопоказан при бронхиальной астме?

- а) дорзоламид
- б) тимолол
- в) верапамил
- г) фуросемид
- д) фенотерол

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

8. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) верапамил при ХСН
- 2) фенотерол при бронхиальной астме
- 3) дипиридамо́л короткого действия независимо от показаний
- 4) ипратропиума бромид при бронхиальной астме

9. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии со STOPP-критериями является:

- 1) дорзоламид при глаукоме
- 2) ипратропиума бромид при бронхиальной астме
- 3) фенотерол при бронхиальной астме
- 4) фуросемид при глаукоме

Выберите один правильный ответ.

10. Может ухудшить течение глаукомы:

- а) верапамил
- б) фуросемид
- в) дипиридамо́л короткого действия
- г) ипратропиума бромид
- д) фенотерол

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

11. В данном случае в качестве антиагреганта целесообразно назначить:

- 1) ацетилсалициловую кислоту
- 2) тикагрелор
- 3) дипиридамо́л пролонгированного действия
- 4) клопидогрел

Задача 3

Пациент 76 лет (вес 72 кг, рост 177 см). Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения II функционального класса. Артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий риск. ФП, постоянная форма. ХСН II функционального класса по NYHA. ХОБЛ в стадии ремиссии. По данным клинического анализа крови, все показатели в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови: общий холестерин — 5,8 ммоль/л; холестерин ЛНП — 3,5 ммоль/л; креатинин — 97 мкмоль/л; остальные показатели в пределах нормы. По данным ЭХО-КГ, значимых изменений нет. Данные ЭКГ: ФП, тахисистолия, ЧСС 82 уд./мин. По назначению участкового терапевта постоянно принимает: дабигатран этексилат (150 мг 2 раза в сутки), триметазидин (20 мг 3 раза в сутки), изосорбида динитрат (20 мг 2 раза в сутки), метопролол (12,5 мг 2 раза в сутки), дигоксин (0,125 мг 2 раза в сутки), аторвастатин (10 мг 1 раз в сутки), периодически — ацетилцистеин. Пациент отметил учащенное мочеиспускание, моча «помутнела», к вечеру стала повышаться температура до 37,7 °С, что явилось поводом для обращения к урологу, который заподозрил мочевою инфекцию и рекомендовал сдать на анализ мочу. Выявлены лейкоцитурия и бактериурия, назначен нитрофурантоин. На 3-й день приема нитрофурантоина пациент отметил просветление мочи, улучшение симптоматики со стороны дизурии, нормализацию температуры, но появились ноющие боли в правом подреберье. По рекомендации участкового терапевта произведен биохимический анализ крови. В связи с выявленным увеличением АСТ до 180 ЕД/л и АЛТ до 160 ЕД/л участковый терапевт отменил нитрофурантоин и назначил внутрь адеметионин, прокомментировав, что в будущем при возникновении мочевою инфекции нужно применять ципрофлоксацин.

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее вероятно, что повышение активности трансаминаз у пациента является проявлением НПР (гепатотоксичность) при применении:

- а) дабигатрана
- б) триметазидина
- в) изосорбида динитрата
- г) нитрофурантоина
- д) метопролола

2. Данная реакция относится к НПР типа:

- а) А
- б) В
- в) С
- г) D
- д) E

3. Наиболее вероятно, что данная НПР явилась результатом взаимодействия:

- дабигатрана и метопролола
- метопролола и изосорбида динитрата
- изосорбида динитрата и триметазидина
- триметазидина и дабигатрана
- НПР не является результатом межлекарственного взаимодействия

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

4. Пациент применяет препараты со «слабой» доказательной базой эффективности при соответствующих заболеваниях:

- 1) триметазидин при ИБС

- 2) адеметионин при лекарственном поражении печени
- 3) ацетилцистеин при ХОБЛ
- 4) дабигатран при ФП

5. В данном случае следует рассмотреть возможность отмены из-за отсутствия обоснованных показаний:

- 1) изосорбида динитрата
- 2) метопролола
- 3) дигоксина
- 4) дабигатрана

6. В связи со сниженным клиренсом креатинина следует откорректировать режим дозирования:

- 1) снизить дозу аторвастатина до 5 мг 1 раз в сутки
- 2) снизить дозу метопролола 12,5 мг 1 раз в сутки
- 3) снизить дозу триметазидина до 10 мг 3 раза в сутки
- 4) снизить дозу дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки

7. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) метопролол при ИБС
- 2) нитрофурантоин вне зависимости от показаний
- 3) дабигатран при ФП
- 4) дигоксин в дозе 125 мг 2 раза в сутки

8. В данном случае в соответствии со START-критериями необходимо назначить:

- 1) антиагреганты
- 2) гепатопротекторы
- 3) ингибиторы протонной помпы
- 4) ингаляционные бронхолитики

Задача 4

Пациентка 75 лет (вес 100 кг, рост 165 см). Диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда 6 месяцев назад). Стенокардия напряжения III функционального класса. Артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий риск. ХСН III функционального класса по NYHA. Отечный синдром. Остеопороз. По данным клинического анализа крови, все показатели в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови: общий холестерин — 4,8 ммоль/л; холестерин ЛНП — 2,3 ммоль/л; креатинин — 94 мкмоль/л; остальные показатели в пределах нормы. По данным ЭХО-КГ, снижение фракции выброса левого желудочка до 35 %. По назначению участкового терапевта постоянно принимает: ацетилсалициловую кислоту (100 мг 1 раз в сутки), амлодипин (10 мг 1 раз в сутки), симвастатин (20 мг 1 раз в сутки, на ночь), фуросемид (40 мг 1 раз в сутки), эналаприл (5 мг 2 раза в сутки), спиронолактон (25 мг 2 раза в сутки). По рекомендации кардиолога доза симвастатина увеличена до 40 мг в сутки. Через неделю пациентка отметила появление мышечной слабости и периодически возникающие боли в мышцах ног, в связи с чем начала самостоятельно принимать диклофенак.

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее вероятно, что миопатия является проявлением НПР при применении:

- а) симвастатина
- б) амлодипина
- в) ацетилсалициловой кислоты
- г) эналаприла
- д) спиронолактона

2. Данная реакция относится к НПР типа:

- а) А
- б) В
- в) С

г) D

д) E

3. Наиболее вероятно, что данная НПР явилась результатом взаимодействия:

а) симвастатина с эналаприлом

б) симвастатина со спиронолактоном

в) симвастатина с амлодипином

г) симвастатина с ацетилсалициловой кислотой

д) НПР не является результатом межлекарственного взаимодействия

4. У пациента, возможно, потенциально опасное взаимодействие высокой степени клинической значимости, которое может привести к гиперкалиемии:

а) эналаприла с ацетилсалициловой кислотой

б) эналаприла с амлодипином

в) эналаприла со спиронолактоном

г) спиронолактона с амлодипином

д) спиронолактона с ацетилсалициловой кислотой

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

а) верны ответы 1, 2, 3

б) верны ответы 1 и 3

в) верны ответы 2 и 4

г) верен ответ 4

д) верны ответы 1, 2, 3, 4

5. У пациента, возможно, потенциально опасное взаимодействие средней степени клинической значимости, которое может привести к нестабильности АД:

1) эналаприла с амлодипином

2) амлодипина с диклофенаком

3) фуросемида с амлодипином

4) эналаприла с диклофенаком

Выберите один правильный ответ.

6. Какой препарат может ухудшить течение остеопороза?

- а) эналаприл
- б) спиронолактон
- в) фуросемид
- г) диклофенак
- д) ацетилсалициловая кислота

7. Какой препарат противопоказан при декомпенсации ХСН?

- а) эналаприл
- б) спиронолактон
- в) фуросемид
- г) диклофенак
- д) ацетилсалициловая кислота

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

8. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) эналаприл при артериальной гипертензии
- 2) диклофенак при болевом синдроме
- 3) спиронолактон при ХСН
- 4) амлодипин при ХСН

9. В данном случае в соответствии со START-критериями необходимо назначить:

- 1) пероральные антикоагулянты

- 2) цитопротекторы
- 3) хондропротекторы
- 4) препараты кальция и витамина Д

Задача 5

Пациентка 65 лет (вес 65 кг, рост 170 см). Диагноз: артериальная гипертензия 3 степени, высокий риск. Деформирующий остеоартроз. По данным клинического анализа крови, все показатели в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови: креатинин — 104 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы. По данным ЭХО-КГ, значимых изменений нет. По назначению участкового терапевта постоянно принимает: ацетилсалициловую кислоту (100 мг 1 раз в сутки), фозиноприл (10 мг 2 раза в сутки), спиронолактон (25 мг 2 раза в сутки), гидрохлортиазид (12,5 мг 1 раз в сутки), калия аспаргинат + магния аспаргинат (1 таблетка 3 раза в сутки). По поводу сезонного аллергического ринита эпизодически принимает клемастин. В связи с болью в суставах начала принимать ибупрофен. Через несколько дней стала отмечать нестабильный уровень АД (учащение эпизодов повышения АД), усиление отеков.

Выберите один правильный ответ.

1. Снижение эффективности антигипертензивной терапии вероятнее всего связано с взаимодействием:

- а) фозиноприла с ибупрофеном
- б) фозиноприла с клемастином
- в) фозиноприла со спиронолактоном
- г) фозиноприла с гидрохлортиазидом
- д) гидрохлортиазида с магния аспаргинатом

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

2. Данное межлекарственное взаимодействие является:

- 1) фармакокинетическим
- 2) фармацевтическим
- 3) фармакогенетическим
- 4) фармакодинамическим

Выберите один правильный ответ.

3. У пациента, возможно, потенциально опасное взаимодействие высокой степени клинической значимости, которое может привести к гиперкалиемии:

- а) фозиноприла с ибупрофеном
- б) фозиноприла с клемастином
- в) фозиноприла со спиронолактоном
- г) спиронолактона с ибупрофеном
- д) спиронолактона с клемастином

4. Препарат, назначение которого добавляет 3 балла по шкале антихолинергической нагрузки:

- а) фозиноприл
- б) спиронолактон
- в) клемастин
- г) ибупрофен
- д) гидрохлортиазид

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3

- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

5. В данном случае следует рассмотреть возможность отмены из-за отсутствия обоснованных показаний:

- 1) фозиноприла
- 2) клемастина
- 3) гидрохлортиазида
- 4) магния аспаргината

6. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) фозиноприл при ХСН
- 2) ибупрофен при болевом синдроме
- 3) гидрохлортиазид при артериальной гипертензии
- 4) клемастин при сезонном аллергическом рините

Задача 6

Пациент 80 лет (вес 81 кг, рост 180 см). Диагноз: ФП, постоянная форма. Добракачественная гиперплазия предстательной железы. Депрессивный синдром. Глаукома. По данным клинического анализа крови, все показатели в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови: общий холестерин — 4 ммоль/л; холестерин ЛНП — 1,8 ммоль/л; креатинин — 97 мкмоль/л; остальные показатели в пределах нормы. По данным ЭХО-КГ, значимых изменений нет. Данные ЭКГ: ФП, тахисистолия, ЧСС 100 уд./мин. По назначению участкового терапевта постоянно принимает: клопидогрел (75 мг 1 раз в сутки), атенолол (25 мг 2 раза в сутки), розувастатин (20 мг 1 раз в сутки), мельдоний, амитриптилин, латанопрост (глазные капли). В связи с неудовлетворительным контролем ЧСС, участковым терапевтом добавлен дилтиазем. Через несколько дней у пациента развилось синкопальное состояние.

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

1. Наиболее вероятно, что синкопальное состояние является проявлением НПР при применении:

- 1) атенолола
- 2) мельдония
- 3) дилтиазема
- 4) клопидогрела

Выберите один правильный ответ.

2. Данная реакция относится к НПР типа:

- а) А
- б) В
- в) С
- г) D
- д) E

3. Наиболее вероятно, что данная НПР явилась результатом взаимодействия:

- а) атенолола с дилтиаземом
- б) дилтиазема с мельдонием
- в) дилтиазема с клопидогрелом
- г) атенолола с клопидогрелом
- д) атенолола с мельдонием

4. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим

- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

5. В данном случае следует рассмотреть возможность отмены из-за отсутствия обоснованных показаний:

- 1) клопидогрела
- 2) розувастатина
- 3) мельдония
- 4) латанопроста

Выберите один правильный ответ.

6. Ухудшает течение глаукомы:

- а) атенолол
- б) дилтиазем
- в) амитриптилин
- г) клопидогрел
- д) розувастатин

7. Препарат, назначение которого добавляет 3 балла по шкале антихолинергической нагрузки:

- а) атенолол
- б) дилтиазем
- в) амитриптилин

- г) клопидогрел
- д) розувастатин

8. Повышать риск острой задержки мочи при доброкачественной гиперплазии предстательной железы может:

- а) атенолол
- б) дилтиазем
- в) амитриптилин
- г) клопидогрел
- д) розувастатин

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

9. Провоцировать падения может:

- 1) атенолол
- 2) розувастатин
- 3) латанопрост
- 4) амириптилин

10. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса и STOPP-критериями является:

- 1) розувастатин
- 2) атенолол
- 3) латанопрост
- 4) амитриптилин

11. В данном случае в соответствии со START-критериями необходимо назначить:

- 1) препараты калия
- 2) ингибиторы протонной помпы
- 3) хондропротекторы
- 4) пероральный антикоагулянт

Задача 7

Пациентка 66 лет. Страдает железодефицитной анемией, принимает железа сульфат (325 мг 2 раза в сутки, внутрь). В анамнезе разрыв ахиллова сухожилия. В связи с цереброваскулярной болезнью по рекомендации невролога постоянно принимает винпоцетин (10 мг 3 раза в сутки). По поводу «скачков» АД самостоятельно принимает нифедипин (10 мг) под язык; в качестве «снотворного» (а иногда и днем, «при нервном напряжении») — комбинированный препарат, содержащий масло листьев мяты перечной + фенobarбитал + масло соплодий хмеля + этилбромизовалерианат (40 капель). В связи с обострением хронического пиелонефрита назначен ципрофлоксацин по 250 мг 2 раза в сутки, внутрь. Через 5 дней приема ципрофлоксацина сохраняются субфебрильная лихорадка, лейкоцитурия и бактериурия в клиническом анализе мочи. По данным бактериологического анализа мочи выделена *Escherichia coli* в титре 10^7 , чувствительная к ципрофлоксацину.

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

1. Наиболее вероятно, что неэффективность ципрофлоксацина является результатом его взаимодействия

- 1) с нифедипином

- 2) с фенobarбиталом
- 3) с винпоцетином
- 4) с железа сульфатом

Выберите один правильный ответ.

2. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

3. Пациент применяет препараты со «слабой» доказательной базой эффективности при соответствующих заболеваниях:

- 1) железа сульфат при железодефицитной анемии
- 2) нифедипин для купирования неосложненных гипертонических кризов
- 3) ципрофлоксацин при пиелонефрите
- 4) винпоцетин при цереброваскулярной болезни

Выберите один правильный ответ.

4. Повышать риск разрыва сухожилий у пожилых может:

- а) нифедипин
- б) фенobarбитал
- в) винпоцетин

- г) железа сульфат
- д) ципрофлоксацин

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

5. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса и STOPP-критериями является:

- 1) фенobarбитал
- 2) ципрофлоксацин
- 3) нифедипин короткого действия
- 4) железа сульфат

Выберите один правильный ответ.

6. Провоцировать падения может:

- а) нифедипин
- б) фенobarбитал
- в) винпоцетин
- г) железа сульфат
- д) ципрофлоксацин

Задача 8

Пациент 65 лет. По поводу артериальной гипертензии участковым терапевтом назначен амлодипин (5 мг 2 раза в сутки), гидрохлортиазид (12,5 мг 1 раз в сутки), циннаризин (10 мг 3 раза в сутки); по поводу гиперлипидемии —

симвастатин (20 мг 1 раз в сутки, на ночь), эзетимиб (10 мг 1 раз в сутки). У пациента эписиндром (генерализованные тонико-клонические судороги) после перенесенной черепно-мозговой травмы, стадия ремиссии. Постоянно принимает фенobarбитал в подобранной дозе 100 мг 2 раза в сутки внутрь (по данным терапевтического лекарственного мониторинга, минимальная равновесная концентрация — 20 мг/л). Выявлена язва 12-перстной кишки, назначен омепразол (20 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели терапии омепразолом у пациента возник приступ генерализованных тонико-клонических судорог, при этом, по данным терапевтического лекарственного мониторинга, минимальная равновесная концентрация фенobarбитала составляла 2 мг/л. Невролог принимает решение о смене фенobarбитала на карбамазепин.

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее вероятно, что снижение эффективности противоэpileптической терапии связано с взаимодействием фенobarбитала
 - а) с симвастатином
 - б) с эзетимибом
 - в) с омепразолом
 - г) с амлодипином
 - д) с циннаризином
2. Данное межлекарственное взаимодействие является:
 - а) фармакодинамическим
 - б) фармакокинетическим на уровне всасывания
 - в) фармакокинетическим на уровне распределения
 - г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
 - д) фармакокинетическим на уровне выведения
3. У пациента, возможно, потенциально опасное взаимодействие высокой степени клинической значимости, которое может привести к развитию миопатии:

- а) симвастатина с амлодипином
- б) симвастатина с циннаризином
- в) симвастатина с гидрохлортиазидом
- г) симвастатина с фенобарбиталом
- д) симвастатина с карбамазепином

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

4. Может индуцировать CYP3A4, снижая эффективность субстратов данного изофермента (симвастатина и амлодипина):

- 1) фенобарбитал
- 2) циннаризин
- 3) карбамазепин
- 4) гидрохлортиазид

5. Рациональные комбинации, приводящие к повышению эффективности терапии:

- 1) циннаризин с гидрохлортиазидом
- 2) амлодипин с гидрохлортиазидом
- 3) циннаризин с амлодипином
- 4) симвастатин с эзетимибом

6. В данном случае следует рассмотреть возможность отмены из-за отсутствия обоснованных показаний:

- 1) симвастатина
- 2) амлодипина
- 3) эзетимиба
- 4) циннаризина

Задача 9

Пациент 68 лет. Диагноз: ИБС — стенокардия напряжения II функционального класса, стентирование коронарных сосудов (6 месяцев назад). Постоянно принимает ацетилсалициловую кислоту (100 мг 1 раз в сутки), тикагрелор (80 мг 2 раза в сутки), метопролол (12,5 мг 2 раза в сутки), пролонгированную форму изосорбида динитрата (20 мг 2 раза в сутки, утром и днем), аторвастатин (10 мг 1 раз в сутки), доксазозин (по назначению уролога в связи с доброкачественной гиперплазией простаты и с согласия терапевта — для лечения артериальной гипертензии); эпизодически — кеторолак (в связи с корешковым синдромом на фоне остеохондроза); на ночь — золпидем (в связи с инсомнией). На фоне проводимой терапии ангинозные боли не рецидивировали, гемодинамика стабильная (АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 60 уд./мин). В связи с эректильной дисфункцией вечером больной принял силденафил внутрь. Через 1,5 ч после приема силденафила отметил резкую слабость, головокружение (АД 80/50 мм рт. ст., ЧСС 100 уд./мин).

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее вероятно, что гипотония явилась проявлением НПР, возникшей в результате взаимодействия:

- а) изосорбида динитрата с тикагрелором
- б) изосорбида динитрата с силденафилом
- в) изосорбида динитрата с ацетилсалициловой кислотой
- г) изосорбида динитрата с золпидемом
- д) доксазозина с кеторолаком

2. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения

- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

3. Увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения при добавлении к «двойной» антиагрегантной терапии:

- а) изосорбида динитрат
- б) доксазозин
- в) кеторолак
- г) силденафил
- д) аторвастатин

4. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

5. В данном случае следует рассмотреть возможность отмены из-за отсутствия обоснованных показаний:

- 1) тикагрелора
- 2) аторвастатина
- 3) ацетилсалициловой кислоты
- 4) изосорбида динитрата

6. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) кеторолак
- 2) золпидем
- 3) доксазозин
- 4) аторвастатин

7. В данном случае в соответствии со START-критериями необходимо назначить:

- 1) снотворное
- 2) ингибиторы протонной помпы
- 3) ноотропные средства
- 4) ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа

8. В данном случае в качестве обезболивающего средства целесообразно выбрать:

- 1) ибупрофен
- 2) целекоксиб
- 3) мелоксикам
- 4) парацетамол

Задача 10

Пациентка 68 лет (вес 56 кг, рост 160 см). Диагноз: ИБС — стенокардия напряжения II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз. Артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий риск. ФП, постоянная форма, тахисистолический вариант. ХСН III функционального класса по NYHA. Принимает дабигатран этексилат (150 мг 2 раза в сутки), метопролол (25 мг 2 раза в сутки, утром и днем), изосорбида динитрат (20 мг 2 раза в сутки, утром и днем), триметазидин (20 мг 3 раза в сутки), эналаприл (20 мг 2 раза в сутки), дигоксин (0,125 мг 2 раза в сутки, утром и вечером), фуросемид (40 мг 1 раз в неделю, утром натощак), розувастатин (10 мг в сутки), на ночь — тиоридазин (в качестве снотворного, по назначению психиатра). В последнем биохимическом анализе крови: креатинин — 126 мкмоль/л. По данным ЭХО-

КГ, ФВ 30 %. На фоне терапии состояние пациентки стабильное. В связи с острым бронхитом участковым врачом назначен кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки). На 5-й день приема больная отметила снижение аппетита, тошноту. На ЭКГ — мерцание предсердий, частая желудочковая экстрасистолия. Уровень дигоксина в плазме крови — 3 нг/мл. По поводу желудочковой экстрасистолии начата терапия амиодароном (400 мг 3 раза в сутки).

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее вероятно, что желудочковая экстрасистолия является проявлением НПР при применении:

- а) дабигатрана
- б) триметазидина
- в) изосорбида динитрата
- г) розувастатина
- д) дигоксина

2. Данная реакция относится к НПР типа:

- а) А
- б) В
- в) С
- г) D
- д) E

3. Наиболее вероятно, что данная НПР явилась результатом взаимодействия:

- а) изосорбида динитрата с дабигатраном
- б) дабигатрана с триметазидином
- в) триметазидина с дигоксином
- г) дигоксина с кларитромицином
- д) кларитромицина с дабигатраном

4. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим

- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

5. Может привести к удлинению QT-интервала и развитию пируэтной тахикардии взаимодействие:

- 1) амиодарона с тиоридазином
- 2) тиоридазина с кларитромицином
- 3) амиодарона с кларитромицином
- 4) дабигатрана с изосорбида динитратом

Выберите один правильный ответ.

6. Расчетный клиренс креатинина предусматривает снижение дозы:

- а) дабигатрана
- б) розувастатина
- в) изосорбида динитрата
- г) триметазидина
- д) кларитромицина

7. Увеличивается риск кровотечений при взаимодействии дабигатрана:

- а) с изосорбида динитратом
- б) с дигоксином
- в) с розувастатином
- г) с амиодароном

д) с триметазидином

8. Данное фармакокинетическое взаимодействие происходит по механизму:

- а) индукции Р-гликопротеина
- б) ингибирования Р-гликопротеина
- в) индукции CYP3A4
- г) ингибирования CYP3A4
- д) вытеснения из связи с альбумином

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

9. Пациент применяет препараты со «слабой» доказательной базой эффективности при соответствующих заболеваниях:

- 1) дабигатран при ФП
- 2) дигоксин при ХСН с систолической дисфункцией
- 3) розувастатин при гиперлипидемии
- 4) триметазидин при ИБС, стенокардии

10. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) дабигатран
- 2) амиодарон
- 3) дигоксин в дозе 125 мг 2 раза в сутки
- 4) тиоридазин

11. Провоцировать падения может:

- 1) дабигатран
- 2) розувастатин

- 3) амиодарон
- 4) тиоридазин

Выберите один правильный ответ.

12. Препарат, назначение которого добавляет 3 балла по шкале антихолинергической нагрузки:

- а) тиоридазин
- б) розувастатин
- в) изосорбида динитрат
- г) амиодарон
- д) триметазидин

Задача 11

Пациент 75 лет (вес 78 кг, рост 173 см). По поводу декомпенсации ХСН на фоне постоянной формы ФП кардиологом поликлиники назначен лизиноприл (10 мг 1 раз в сутки), спиронолактон (50 мг 1 раз в сутки), дабигатрана этексилат (150 мг 2 раза в сутки), амиодарон (200 мг 1 раз в сутки). По данным биохимического анализа крови: креатинин — 120 мкмоль/л; общий холестерин — 5 ммоль/л; холестерин ЛНП — 2,3 ммоль/л; триглицериды — 2,1 ммоль/л. Через 10 дней после начала приема спиронолактона и дабигатрана этексилата появилось кишечное кровотечение со снижением уровня гемоглобина до 69 г/л; повышение уровня креатинина до 200 мкмоль/л, калия — до 5,5 ммоль/л. При колоноскопии выявлено кровотечение из дивертикула толстой кишки.

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4

- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

1. Наиболее вероятно, что кровотечение является проявлением НПР при применении:

- 1) лизиноприла
- 2) спиронолактона
- 3) амиодарона
- 4) дабигатрана

2. В данном случае следовало выбрать дозу дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки в связи:

- 1) с возможным фармакокинетическим взаимодействием с амиодароном
- 2) с возможным взаимодействием с лизиноприлом
- 3) со сниженным клиренсом креатинина (< 50 мл/мин)
- 4) с возможным взаимодействием со спиронолактоном

3. Повышение уровня креатинина и калия вероятнее всего связано со взаимодействием:

- 1) амиодарона со спиронолактоном
- 2) дабигатрана с лизиноприлом
- 3) амиодарона с лизиноприлом
- 4) лизиноприла со спиронолактоном

4. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) спиронолактон
- 2) амиодарон
- 3) лизиноприл
- 4) дабигатран

5. Развитию кровотечения способствовало:

- 1) ухудшение функции почек
- 2) взаимодействие лизиноприла со спиронолактоном
- 3) взаимодействие дабигатрана с амиодароном

4) гиперлипидемия

6. В данном случае в соответствии со START-критериями необходимо назначить:

- 1) гидрохлортиазид
- 2) ингибиторы протонной помпы
- 3) ноотропные средства
- 4) статины

Задача 12

Пациентка 82 лет (67 кг, рост 165 см), госпитализирована в стационар с рецидивом тромбоза глубоких вен левой голени. По данным биохимического анализа крови, уровень креатинина — 148 мкмоль/л. Начата терапия эноксапарином (1 мг/кг 2 раза в сутки, подкожно, в течение 3 дней), затем препарат заменен на варфарин, дозу которого подбирали по МНО. В связи с болевым синдромом в стационаре назначен лорноксикам. По рекомендации терапевта также назначены: лозартан (100 мг 1 раз в сутки) и атенолол (25 мг 2 раза в сутки) — в связи с артериальной гипертензией; ацетилсалициловая кислота (100 мг 1 раз в сутки) и экстракт листьев гинкго двулопастного — в связи с цереброваскулярной болезнью; глибенкламид (5 мг перед каждым приемом пищи) — по поводу сахарного диабета 2 типа.

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

1. Повышается риск желудочно-кишечного кровотечения при совместном применении варфарина:

- 1) с лорноксикамом
- 2) с экстрактом листьев гинкго двулопастного
- 3) с ацетилсалициловой кислотой
- 4) с атенололом

Выберите один правильный ответ.

2. Данные взаимодействия являются:

- а) фармакодинамическими
- б) фармакокинетическими на уровне всасывания
- в) фармакокинетическими на уровне распределения
- г) фармакокинетическими на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическими на уровне выведения

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

3. Пациент применяет препараты со «слабой» доказательной базой эффективности при соответствующих заболеваниях:

- 1) эноксапарин при тромбозе глубоких вен
- 2) лозартан при артериальной гипертензии
- 3) варфарин при тромбозе глубоких вен
- 4) экстракт гинкго двулопастного при цереброваскулярной болезни

4. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) лорноксикам
- 2) лозартан
- 3) глибенкламид

4) варфарин

5. В данном случае в соответствии со START-критериями необходимо назначить:

1) габапентин

2) статины

3) ноотропные средства

4) ингибиторы протонной помпы

Задача 13

Пациент 80 лет с постоянной формой ФП находится на стационарном лечении в урологическом отделении после простатэктомии (по поводу рака предстательной железы); страдает также дизурией и рецидивирующей инфекцией мочевых путей. Пациенту по показаниям эпизодически устанавливают мочевого катетер. По данным клинического анализа мочи — лейкоцитурия, бактериурия. Проявлений интоксикационного синдрома нет: температура нормальная, острофазные показатели анализа крови в норме. По данным бактериологического анализа мочи, высеивается синегнойная палочка. Принято решение о назначении ципрофлоксацина (400 мг 2 раза в сутки, внутривенно). Пациент постоянно получает варфарин (5 мг 1 раз в сутки); МНО при поступлении в стационар — 2,7, назначение препарата продолжено. Кроме того, по рекомендации терапевта пациент получал: депротеинизированный гемодериват крови телят внутрь — в связи с цереброваскулярной болезнью; амлодипин (5 мг 1 раз в сутки) — по поводу артериальной гипертензии; бисопролол (5 мг 1 раз в сутки) — в связи с артериальной гипертензией и для контроля ЧСС; бисакодил — в связи с запорами; бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам) на ночь — в связи с бессонницей. Через 4 дня после начала терапии антибактериальным препаратом у пациента развивается носовое кровотечение; МНО 6,0.

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее вероятно, что увеличение МНО вызвано применением:

- а) варфарина
- б) депротеинизированного гемодеривата крови телят
- в) амлодипина
- г) бисопролола
- д) бисакодила

2. Чрезмерная гипокоагуляция могла быть связана с взаимодействием:

- а) варфарина с амлодипином
- б) варфарина с ципрофлоксацином
- в) варфарина с бисопрололом
- г) депротеинизированного гемодеривата крови телят с ципрофлоксацином
- д) депротеинизированного гемодеривата крови телят с амлодипином

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

3. Пациент применяет препараты со «слабой» доказательной базой эффективности при соответствующих заболеваниях:

- 1) амлодипин при артериальной гипертензии
- 2) ципрофлоксацин при мочевой инфекции
- 3) бисопролол при артериальной гипертензии
- 4) депротеинизированный гемодериват крови телят при цереброваскулярной болезни

4. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) амлодипин

- 2) бисакодил
- 3) варфарин
- 4) фенозепам

5. Провоцировать падения может:

- 1) амлодипин
- 2) бисакодил
- 3) варфарин
- 4) фенозепам

Задача 14

Пациентка 67 лет (вес 96 кг, рост 165 см). В анамнезе — инфаркт миокарда (3 года назад), гипотиреоз (выявлен 1 месяц назад при исследовании гормонов щитовидной железы, выполненном по рекомендации терапевта; консультации эндокринолога не было). По поводу пароксизмальной формы ФП принимает амиодарон (200 мг 1 раз в сутки). Также назначены: симвастатин (40 мг 1 раз в сутки) — в связи с гиперлипидемией; амлодипин (5 мг 2 раза в сутки) — в связи с артериальной гипертензией. При приступах головных болей (АД на этом фоне не измеряет) самостоятельно принимает кеторолак до трех раз в неделю в сочетании с парацетамолом. По рекомендации кардиолога ацетилсалициловая кислота заменена на варфарин (2,5 мг в сутки), при этом в течение месяца отмечается нестабильное МНО (1,0–5,0); эпизодически появляются синяки, не спровоцированные травмами.

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

1. Увеличивается риск кровотечений при совместном применении:

- 1) амиодарона с варфарином
- 2) парацетамола с варфарином
- 3) кеторолака с варфарином
- 4) трамадола с варфарином

2. Увеличивается риск миопатии при совместном применении:

- 1) кеторолака с симвастатином
- 2) амиодарона с симвастатином
- 3) L-тироксина с симвастатином
- 4) амлодипина с симвастатином

Выберите один правильный ответ.

3. С учетом межлекарственного взаимодействия, максимальная допустимая доза симвастатина в данном случае не должна превышать:

- а) 40 мг/сут
- б) 20 мг/сут
- в) 10 мг/сут
- г) 5 мг/сут
- д) 2,5 мг/сут

4. Сопоставьте комбинации ЛС и механизмы межлекарственного взаимодействия:

- а) амлодипин и симвастатин
- б) кеторолак и варфарин
- в) амиодарон и варфарин

- 1) фармакодинамическое взаимодействие на уровне системы гемостаза
- 2) фармакокинетическое взаимодействие на уровне CYP3A4
- 3) фармакокинетическое взаимодействие на уровне CYP2C9

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

5. Снижает антигипертензивное действие амлодипина:

- 1) амиодарон
- 2) парацетамол
- 3) симвастатин
- 4) кеторолак

Выберите один правильный ответ.

6. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

7. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) амлодипин
- 2) кеторолак
- 3) варфарин

4) амиодарон

Задача 15

Пациентка 72 лет (вес 90 кг, рост 168 см). По поводу сахарного диабета 2 типа длительно принимает глибенкламид (3,5 мг 2 раза в сутки, перед едой), метформин (500 мг 1 раз в сутки); уровень гликированного гемоглобина — 7,0 %. Терапевтом назначены: бисопролол (5 мг 1 раз в сутки) и гидрохлортиазид (25 мг 1 раз в сутки) — в качестве антигипертензивных препаратов; аторвастатин (20 мг 1 раз в сутки) — по поводу гиперлипидемии; дипиридамол короткого действия — для первичной профилактики инфаркта. По поводу перемежающейся хромоты обратилась к хирургу, который после УЗДГ сосудов ног поставил диагноз «облитерирующий атеросклероз нижних конечностей» и назначил пентоксифиллин (400 мг 3 раза в сутки). Эпизодически, в связи с болями в ногах, самостоятельно принимала ибупрофен (400 мг). Через 10 дней появились боли в эпигастрии после приема пищи, изжога. Обратилась к терапевту, который направил на ЭГДС, выявившую множественные эрозии желудка с налетом фибрина. Гастроэнтерологом назначена эрадикационная терапия: омепразол (20 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки на 10 дней).

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее вероятно, что эрозии желудка являются проявлением НПР при применении:

- а) глибенкламида
- б) бисопролола
- в) гидрохлортиазида
- г) пентоксифиллина
- д) ибупрофена

2. Данная реакция относится к НПР типа:

- а) А
- б) В
- в) С
- г) D
- д) Е

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

3. Ухудшить течение сахарного диабета может:

- 1) бисопролол
- 2) дипиридамо́л
- 3) гидрохлортиазид
- 4) аторвастатин

Выберите один правильный ответ.

4. Ухудшение течения сахарного диабета будет относиться к НПР типа:

- а) А
- б) В
- в) С
- г) D
- д) Е

5. Повышение риска миопатии возможно при совместном применении аторвастатина:

- а) с амоксициллином
- б) с омепразолом

- в) с кларитромицином
- г) с глибенкламидом
- д) с метформином

6. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

7. Повышение риска кровотечений возможно при совместном применении дипиридамола:

- а) с амоксициллином
- б) с ибупрофеном
- в) с кларитромицином
- г) с глибенкламидом
- д) с метформином

8. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

9. Снижать эффективность антигипертензивных препаратов способен:

- а) амоксициллин
- б) ибупрофен
- в) кларитромицин
- г) глибенкламид
- д) метформин

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

10. Пациент применяет препараты со «слабой» доказательной базой эффективности при соответствующих заболеваниях:

- 1) метформин при сахарном диабете 2 типа
- 2) аторвастатин при гиперлипидемии
- 3) кларитромицин в составе схем антихеликобактерной терапии
- 4) пентоксифиллин при облитерирующем атеросклерозе сосудов ног

11. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) глибенкламид
- 2) дипиридамол
- 3) ибупрофен
- 4) метформин

Задача 16

Пациент 66 лет (вес 78 кг, рост 180 см). Поступил в стационар с обострением ХОБЛ (усиление одышки, гнойная мокрота, лихорадка). Назначены: ципрофлоксацин (400 мг 2 раза в сутки, внутривенно), флуконазол (150 мг 1 раз в сутки), ипратропия бромид + фенотерол (через небулайзер). По данным клинического анализа крови, лейкоцитоз до 11 тыс. По данным биохимического анализа крови, креатинин — 153 мкмоль/л. Постоянно принимает: пролонгированный теофиллин; ацетилцистеин; дабигатрана этексилат (150 мг 2 раза в сутки) — в связи с пароксизмальной формой ФП; индапамид (2,5 мг 1 раз в сутки) — в связи с артериальной гипертензией; доксазозин — в связи с доброкачественной гиперплазией предстательной

железы. В стационаре у пациента развился пароксизм ФП, купированный внутривенным введением амиодарона. Для профилактики пароксизмов ФП решается вопрос о длительном назначении амиодарона или соталола.

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

1. Ципрофлоксацин повышает концентрацию теофиллина в плазме крови и увеличивает риск теофиллиновой интоксикации за счет:

- 1) ингибирования Р-гликопротеина в кишечнике и усиления всасывания теофиллина
- 2) ингибирования Р-гликопротеина в печени и угнетения выведения теофиллина в желчь
- 3) ингибирования Р-гликопротеина в почках и угнетения выведения теофиллина в мочу
- 4) ингибирования CYP1A2 в печени и угнетения биотрансформации теофиллина в печени

2. Повышает концентрацию дабигатрана в плазме крови и риск кровотечений за счет ингибирования Р-гликопротеина:

- 1) флуконазол
- 2) ацетилцистеин
- 3) амиодарон
- 4) соталол

3. Снижать дозу дабигатрана следует при его совместном применении:

- 1) с соталолом
- 2) с ципрофлоксацином
- 3) с теофиллином

4) с амиодароном

4. В связи с почечной дисфункцией у пациента (клиренс креатинина < 50 мл/мин) следует снижать дозу:

- 1) дабигатрана
- 2) теofilлина
- 3) ципрофлоксацина
- 4) индапамида

Выберите один правильный ответ.

5. В данном случае отсутствуют показания для применения:

- а) ципрофлоксацина
- б) флуконазола
- в) теofilлина
- г) дабигатрана
- д) доксазозина

6. Может ухудшить течение ХОБЛ за счет провокации бронхоспазма:

- а) ципрофлоксацин
- б) флуконазол
- в) соталол
- г) амиодарон
- д) доксазозин

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

7. Пациент применяет препараты со «слабой» доказательной базой эффективности при соответствующих заболеваниях:

- 1) амиодарон при пароксизмах ФП
- 2) индапамид при артериальной гипертензии
- 3) дабигатран при ФП
- 4) ацетилцистеин при ХОБЛ

8. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) теofilлин
- 2) дабигатран
- 3) доксазозин
- 4) индапамид

Задача 17

Пациентка 68 лет (вес 83 кг, рост 165 см) наблюдается у офтальмолога по поводу глаукомы, использует глазные капли «бринзоламид + тимолол». Поступила в стационар с тяжелым обострением бронхиальной астмы, спровоцированным ОРВИ. Дома пользовалась ингалятором, содержащим фенотерол; эпизодически принимала клемастин (со слов пациентки, «при аллергии»). По поводу ОРВИ принимала: парацетамол (325 мг) + фенирамина малеат (20 мг); фенилэфрин гидрохлорид (10 мг); умифеновир. Постоянно принимает: фуросемид (40 мг 3 раза в неделю) — со слов пациентки, «для лечения отеков и артериальной гипертензии»; аторвастатин (20 мг 1 раз в сутки) — в связи с гиперлипидемией; дипиридамо́л короткого действия — в качестве антиагреганта, по рекомендации терапевта (со слов пациентки, «так как аспирин астматикам нежелателен»). В стационаре назначены: преднизолон (40 мг внутрь, на 10 дней), ипратропия бромид + фенотерол через небулайзер. Через 2 дня после госпитализации на фоне уменьшения одышки больная отметила мышечную слабость и появление ощущения «сведения» в голених с болями (по рекомендации дежурного врача приняла ибупрофен, 400 мг);

сохраняется тахикардия; на ЭКГ в динамике: на фоне синусовой тахикардии сглаживание зубца Т.

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

1. К развитию клинически значимой гипокалиемии могло привести взаимодействие фуросемида:

- 1) с фенотеролом
- 2) с бринзоламидом
- 3) с преднизолоном
- 4) с ибупрофеном

Выберите один правильный ответ.

2. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

3. Повышается риск развития миопатии при совместном применении аторвастатина:

- а) с фенотеролом
- б) с ипратропиума бромидом
- в) с преднизолоном
- г) с фуросемидом
- д) с клемастином

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

4. При наличии аспиринового варианта бронхиальной астмы в качестве обезболивающего оптимально выбрать:

- 1) ибупрофен
- 2) лорноксикам
- 3) этодолак
- 4) парацетамол

5. Может ухудшить течение глаукомы:

- 1) фуросемид
- 2) фенотерол
- 3) аторвастатин
- 4) ипратопиума бромид

6. Провоцировать падения за счет антихолинергического действия может:

- 1) фенотерол
- 2) фуросемид
- 3) ипратопиума бромид
- 4) клемастин

7. Противовирусные препараты с отсутствием доказательной базы эффективности при ОРВИ (не гриппе):

- 1) умифеновир
- 2) ацикловир
- 3) ингавирин
- 4) озельтамивир

8. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) дипиридамо́л
- 2) ибупрофен
- 3) клемастин
- 4) аторвастатин

9. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии со STOPP-критериями является:

- 1) фуросемид при артериальной гипертензии
- 2) фенотерол при аспириновой астме
- 3) ипратропиума бромид при сопутствующей глаукоме
- 4) аторвастатин при гиперлипидемии

Задача 18

Пациент 65 лет (вес 75 кг, рост 180 см). Госпитализирован для выполнения повторного стентирования коронарных сосудов; установлено два стента с лекарственным покрытием. По данным биохимического анализа крови, уровень креатинина — 98 мкмоль/л. В анамнезе — инфаркт миокарда 2 года назад, тромбоз стента, пароксизмальная форма ФП. Назначены: ацетилсалициловая кислота (100 мг 1 раз в сутки), тикагрелор (90 мг 2 раза в сутки). Проводился подбор дозы варфарина под контролем МНО, начиная с дозы 5 мг. Также принимал бисопролол (5 мг 1 раз в сутки), периндоприл (5 мг 1 раз в сутки), триметазидин, лоразепам на ночь (в связи с инсомнией). Начат подбор дозы амиодарона в начальной дозе 1 200 мг/сут (для профилактики пароксизмов ФП). На 7-й день после стентирования у пациента развивается геморрагический инсульт (на фоне нормальных значений АД, при МНО 4,0).

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3

- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

1. Спровоцировать развитие геморрагического инсульта могло взаимодействие:

- 1) ацетилсалициловой кислоты
- 2) варфарина
- 3) тикагрелора
- 4) триметазидина

Выберите один правильный ответ.

2. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

3. В данном случае отсутствуют показания для применения:

- а) амиодарона
- б) периндоприла
- в) лоразепама
- г) тикагрелора
- д) ацетилсалициловой кислоты

4. Повышает концентрацию варфарина в плазме крови за счет ингибирования CYP2C9:

- а) амиодарон
- б) периндоприл
- в) лоразепам
- г) тикагрелор

д) триметазидин

5. Пациент применяет препараты со «слабой» доказательной базой эффективности при соответствующих заболеваниях:

- а) амиодарон при пароксизмах ФП
- б) периндоприл при артериальной гипертензии
- в) варфарин при ФП
- г) триметазидин при ИБС
- д) ацетилсалициловую кислоту при ИБС

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

6. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) ацетилсалициловая кислота
- 2) варфарин
- 3) периндоприл
- 4) лоразепам

Задача 19

Пациентка 67 лет (вес 80 кг, рост 160 см). В анамнезе — один пароксизм ФП (2 года назад); дважды падения (2 года назад и 3 месяца назад с переломом лучевой кости в типичном месте). Находится на стационарном лечении по поводу протезирования тазобедренного сустава в связи с коксартрозом. Для профилактики тромбозов получает дабигатрана этексилат (220 мг однократно). В качестве обезболивающих средств в послеоперационный период назначены

диклофенак и метамизол натрия. Терапевтом рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (100 мг 1 раз в сутки) — в связи с ИБС, стенокардией II функционального класса; метопролола (12,5 мг 2 раза в сутки) — по поводу ИБС и артериальной гипертензии; гидрохлортиазида (12,5 мг 1 раз в сутки) — по поводу артериальной гипертензии; лактулозы — в связи с хроническим запором; флуоксетина — в связи с депрессивным синдромом. Остеоденситометрия подтвердила выраженный остеопороз. При проведении гастроскопии (в связи с жалобами на изжогу) обнаружены множественные кровоточащие эрозии слизистой желудка.

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

1. Спровоцировать развитие геморрагического желудочного кровотечения могло взаимодействие:

- 1) ацетилсалициловой кислоты
- 2) дабигатрана
- 3) диклофенака
- 4) лактулозы

Выберите один правильный ответ.

2. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

3. Назначение НПВП (диклофенака и метамизола натрия) снижает эффективность:

- 1) антиагрегантов
- 2) антидепрессантов
- 3) антикоагулянтов
- 4) антигипертензивных средств

Выберите один правильный ответ.

4. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим
- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

5. Повышать риск кровотечений при совместном применении с антиагрегантами и/или антикоагулянтами могут:

- а) бета-адреноблокаторы
- б) тиазидные диуретики
- в) слабительные
- г) ингибиторы АПФ
- д) ингибиторы обратного захвата серотонина

6. Данное взаимодействие является:

- а) фармакодинамическим

- б) фармакокинетическим на уровне всасывания
- в) фармакокинетическим на уровне распределения
- г) фармакокинетическим на уровне биотрансформации
- д) фармакокинетическим на уровне выведения

7. Спровоцировать пароксизм ФП могло назначение:

- а) метопролола
- б) гидрохлортиазида
- в) флуоксетина
- г) дабигатрана
- д) лактулозы

Выберите правильные ответы согласно одной из схем:

- а) верны ответы 1, 2, 3
- б) верны ответы 1 и 3
- в) верны ответы 2 и 4
- г) верен ответ 4
- д) верны ответы 1, 2, 3, 4

8. В данном случае, с учетом возраста пациента, потенциально не рекомендованным ЛС в соответствии с критериями Бирса является:

- 1) метопролол
- 2) дабигатран
- 3) гидрохлортиазид
- 4) флуоксетин

9. В данном случае в соответствии со START-критериями необходимо назначить:

- 1) ингибиторы протонной помпы
- 2) препараты калия
- 3) препараты витамина Д и кальция
- 4) гепатопротекторы

Вопросы для обсуждения по каждой клинической задаче

1. Оцените риск развития НПР по шкале GerontoNet в случае госпитализации пациента в стационар.
2. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные взаимодействия, определите их типы и механизмы. Используйте один из «интернет-чекеров» по межлекарственному взаимодействию (например, www.drugs.com).
3. Можно ли заподозрить развитие у пациента НПР? Каковы ее тип и возможный механизм развития? Оцените причинно-следственную связь между приемом ЛС и развитием НПР с помощью шкалы Наранжо. Нужно ли врачу заполнять карту-извещение об НПР?
4. Является ли НПР результатом межлекарственного взаимодействия? Оцените причинно-следственную связь между межлекарственным взаимодействием и развитием НПР с помощью специализированной шкалы.
5. Рассчитайте Индекс рациональности ЛС для каждого назначения.
6. Назначались ли пациенту препараты с антихолинергической активностью (применимо только для пожилых пациентов)? Оцените их по Шкале антихолинергического бремени/нагрузки.
7. Назначались ли пациенту потенциально не рекомендованные для пожилых ЛС (согласно критериям Бирса и STOPP-критериям)? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.
8. Рассчитайте риск падения. Какие назначенные ЛС его увеличивают?
9. Какие ЛС не были назначены пожилому пациенту (в соответствии со START-критериями)?
10. На основе проведенного анализа лекарственных назначений сформулируйте рекомендации по коррекции терапии (отмена препарата; замена препарата; изменение режима дозирования; добавление препарата) и обоснуйте их, используя методы борьбы с полипрагмазией.

Ответы на клинические задачи

№ вопроса	Ответ
<i>Задача 1</i>	
1	д
2	а
3	г
4	б
5	а
6	а
7	г
8	д
9	а
<i>Задача 2</i>	
1	б
2	а
3	д
4	б
5	в
6	в
7	б
8	б
9	г
10	г
11	г
<i>Задача 3</i>	
1	г
2	а
3	д
4	а
5	в
6	г
7	а
8	г
<i>Задача 4</i>	
1	а
2	а
3	в
4	в
5	в
6	в
7	г

8	в
9	г
<i>Задача 5</i>	
1	а
2	г
3	в
4	в
5	г
6	в
<i>Задача 6</i>	
1	б
2	а
3	а
4	а
5	б
6	в
7	в
8	в
9	в
10	г
11	г
<i>Задача 7</i>	
1	в
2	б
3	г
4	д
5	б
6	б
<i>Задача 8</i>	
1	в
2	г
3	а
4	б
5	в
6	г
<i>Задача 9</i>	
1	б
2	а
3	в
4	а
5	г

6	а
7	в
8	г
<i>Задача 10</i>	
1	д
2	а
3	г
4	б
5	а
6	а
7	г
8	б
9	г
10	д
11	г
12	а
<i>Задача 11</i>	
1	г
2	б
3	г
4	в
5	б
6	г
<i>Задача 12</i>	
1	а
2	а
3	г
4	б
5	г
<i>Задача 13</i>	
1	а
2	б
3	г
4	в
5	г
<i>Задача 14</i>	
1	б
2	в
3	б
4	а–2 б–1

	в–3
5	г
6	а
7	в
<i>Задача 15</i>	
1	д
2	а
3	б
4	а
5	в
6	г
7	б
8	а
9	б
10	г
11	а
<i>Задача 16</i>	
1	г

2	б
3	г
4	а
5	б
6	г
7	г
8	а
<i>Задача 17</i>	
1	а
2	а
3	в
4	г
5	в
6	г
7	д
8	а
9	б
<i>Задача 18</i>	

1	а
2	а
3	г
4	а
5	г
6	г
<i>Задача 19</i>	
1	а
2	а
3	г
4	а
5	д
6	а
7	в
8	в
9	б

Приложение

Памятка для пациентов, принимающих большое количество лекарственных средств

К. С. Данилина, Д. А. Сычев

Расскажите о лекарственных препаратах, которые вы принимаете

- Как называются эти препараты?
- По какому поводу вы их принимаете?
- Как следует принимать ваши препараты?
- Каковы наиболее частые и серьезные побочные эффекты этих препаратов?
- Что нужно делать при возникновении проблем, связанных с приемом данных препаратов?
- Что нужно делать, если вы пропустили очередную дозу?
- Если вы находились на стационарном лечении, то знаете ли, какие препараты следует принимать после выписки? (Во время госпитализации могли быть произведены изменения в лекарственной терапии. Очень важно, чтобы вы знали, какие препараты следует принимать после выписки.)

Общайтесь с лечащим врачом или фармацевтом

- Расскажите своему врачу или фармацевту обо всех препаратах, которые принимаете, включая безрецептурные и растительные препараты, а также диетические добавки.
- Не рассчитывайте на «пилюлю от всех болезней». Некоторые проблемы со здоровьем проходят без лечения или решаются с помощью других методов лечения, без применения лекарственных препаратов. Обсудите с лечащим врачом, как лучше бороться с вашими проблемами и рассмотрите все варианты лечения.
- Информировать лечащего врача обо всех случаях аллергии или нежелательных реакциях на лекарственные препараты, отмечавшихся у вас в прошлом.
- Рассказывайте врачу обо всех проблемах, возникающих после начала приема нового препарата.
- Не прекращайте прием назначенных препаратов без предварительного обсуждения с лечащим врачом. Перед началом приема безрецептурного препарата, добавки или растительного лекарственного средства проконсультируйтесь с лечащим врачом или фармацевтом, чтобы быть уверенным в безопасности препарата.

Будьте организованны!

- Сохраняйте обновленный список всех лекарственных препаратов, диетических добавок и растительных лекарственных средств, которые принимаете.
- Готовьтесь к встрече с лечащим врачом. Перед визитом обдумайте, что вы хотели бы обсудить (запишите это, если необходимо).
- Периодически вместе с лечащим врачом пересматривайте список назначенных вам лекарственных препаратов и безрецептурных препаратов. Уточняйте, нужно ли продолжать прием каждого препарата.
- Принимайте лекарственные препараты строго в соответствии с предписаниями.

- Используйте приспособления, которые помогут вам принимать препараты по предписанию врача (например, блистерную упаковку или 7-дневный органайзер).
- Не делите ваши лекарственные препараты.
- Не храните прописанные вам лекарства «на всякий случай», «на будущее» (кроме случаев, когда так решил ваш лечащий врач). Не храните старые лекарственные препараты (проверяйте дату истечения срока годности на упаковке).
- Храните лекарственные препараты в безопасности, в сухом месте, вдали от солнечного света. Выясните, есть ли необходимость хранить тот или иной препарат в холодильнике.
- Как правило, лучше, если распределением ваших лекарственных препаратов будет заниматься один лечащий врач и один фармаколог. Так им будет легче наблюдать за потенциальными нежелательными лекарственными взаимодействиями.

Выходные данные

Д. А. Сычев

Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения

Под общ. ред. Д. А. Сычева, науч. ред. В. А. Отделенов

ISBN

Штрих-код

ЦОП «Профессия»

Санкт-Петербург, 190020, а/я 140

Тел./факс: +7 (812) 313-54-14

URL: www.epcprof.ru

E-mail: *info@epcprof.ru*

Интернет-магазин и онлайн-заказ книг издательства:

www.epcprof.ru

Подписано в печать 00.00.2016.

Формат 60×90/16. Уч.-изд. л. 14,0.

Тираж 1020 экз. Заказ № 5038