

7. Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Neonatology. National guide]. Ed. N. N. Volodin. Moscow, Geotar-Media, 2008, 749 p.
8. Perepelitsa S. A. Etiologicheskie i patogeneticheskie perinatal'nye faktory riska vnutriutrobnykh infektsiy u novorozhdennykh (obzor) [Etiologic and Pathogenic Perinatal Factors for the Development of Intrauterine Infections in Newborns (Review)]. Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology], 2018, vol. 14, no. 3, pp. 54–67.
9. Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. Sepsis i teragnostika na puti k personalizirovannoy meditsine [Sepsis and teragnostics on the way to personalized medicine]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of Anesthesiology and Resuscitation], 2015, vol. 12, no. 6, pp. 60–67.
10. Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. Evolyutsiya predstavleniy o sepsise: istoriya prodolzhaetsya [Evolution of concepts of sepsis: the story continues]. Infektsii v Khirurgii [Infection in Surgery], 2015, vol. 13, no. 2, pp. 6–10.
11. Samsygina G. A. O predispolagayushchikh faktorakh i faktorakh riska razvitiya neonatal'nogo sepsisa i o sovremennykh podkhodakh ego lecheniya [About predisposing factors and risk factors for the development of neonatal sepsis and modern approaches to its treatment]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky], 2012, vol. 91, no. 3, pp. 32–37.
12. Samsygina G. A., Shabalov N. P., Talalaev A. G. Sepsis novorozhdennykh [Neonatal sepsis]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2004, 48 p.
13. Sepsis v nachale XXI v. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Patologoanatomicheskaya diagnostika. Prakticheskoe rukovodstvo [Sepsis in the early XXI century. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Postmortem diagnostics. Manual]. Moscow, Publishing house of Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2004, 130 p.
14. Angus D. C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med., 2013, vol. 369, no. 9, pp. 840–851.
15. Bone R. C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). JAMA, 1992, vol. 268, no. 24, pp. 3452–3455.
16. Bone R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med., 1996, vol. 24, no. 7, pp. 1125–1128.
17. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit. Care Med., 1996, vol. 24, no. 1, pp. 163–172.
18. Schlapbach L. J., Kisson N. Defining pediatric sepsis. JAMA Pediatr., 2018, vol. 172, no. 4, pp. 312–314.
19. Weiss S. L., Deutschman C. S. Are septic children really just “septic little adults”? Int. Care Med., 2018, vol. 44, no. 3, pp. 392–394.
20. World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010, 177 p.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615.065

DOI 10.17021/2019.14.1.92.101

© О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, Е.А. Денисова,
И.П. Дорфман, О.К. Кирилочев, 2019

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ: ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Кирилочев Олег Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-861-10-46, e-mail: kirilochev@gmail.com.

Умерова Аделя Равильевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-177-60-24, e-mail: adelya_umerova@mail.ru.

Денисова Елена Анатольевна, заведующая детским отделением, ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», 414011, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 15, тел.: (8512) 34-80-67, e-mail: okpb@bk.ru.

Дорфман Инна Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

Кирилочев Олег Константинович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevoleg@gmail.com.

Проведен анализ комбинированной лекарственной терапии у детей, находящихся на стационарном лечении психиатрического стационара, на основании выявления нерегламентированных лекарственных назначений и оценки риска потенциальных межлекарственных взаимодействий. Ретроспективно изучены карты стационарных больных и листы назначений. Неподтвержденных клинически и противопоказанных нерегламентированных назначений не выявлено. Обнаружено 14 комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к межлекарственным взаимодействиям умеренной клинической значимости и требующих мониторинга клинического состояния пациента, а также 1 комбинация, способная привести к клинически малозначимому межлекарственному взаимодействию. Противопоказанных и опасных комбинаций лекарственных средств не обнаружено. Произведена оценка безопасности комбинированной фармакотерапии с позиции клинической фармакологии.

Ключевые слова: безопасность фармакотерапии, нерегламентированное применение лекарственных средств (off-label), межлекарственные взаимодействия, неблагоприятные лекарственные реакции.

PREDICTING THE RISK OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN COMBINED PHARMACOTHERAPY: PEDIATRIC ASPECT

Kirilochev Oleg O., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-861-10-46, e-mail: kirilochev@gmail.com.

Umerova Adelya R., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-177-60-24, e-mail: adelya_umerova@mail.ru.

Denisova Elena A., Head of Hospital Department, Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, 15 Nachalovskoe Shosse St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 34-80-67, e-mail: okpb@bk.ru.

Dorfman Inna P., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 89023503256, e-mail: inna1977@inbox.ru.

Kirilochev Oleg K., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevoleg@gmail.com.

The analysis of the combined drug therapy of children undergoing inpatient treatment in a psychiatric hospital has been carried out based on the identification of off-label drug use and risk assessment of potential drug-drug interactions. Case histories of inpatients and lists of prescriptions have been retrospectively studied. Clinically unconfirmed and contraindicated off-label drug use has not been identified. We have found 14 drug combinations that can lead to moderate drug-drug interactions and require monitoring of the patient's clinical condition, as well as one combination that can lead to minor drug-drug interaction. Contraindicated and dangerous combinations of drugs have not been found. The safety of the combined pharmacotherapy from the perspective of clinical pharmacology has been assessed.

Key words: safety of pharmacotherapy, off-label drug use, drug-drug interactions, adverse drug reactions.

Введение. Лекарственная терапия в современных условиях редко ограничивается назначением одного препарата и, как правило, представляет собой политерапию – назначение нескольких лекарственных средств. Данное понятие подразумевает под собой комбинированную фармакотерапию, назначение которой направлено на лечение либо одного заболевания, либо сопутствующей патологии. Кроме того, применение нескольких лекарственных препаратов (ЛП) может быть продиктовано стремлением врача усилить фармакологическое действие, которое будет направлено на повышение эффективности терапии. Реже назначение нескольких препаратов необходимо для повышения безопасности базового лекарственного средства. Тем не менее любое применение нескольких ЛП сопровождается риском возникновения межлекарственного взаимодействия (МВ).

Взаимодействие лекарственных средств – это изменение фармакологического эффекта при одновременном или последовательном назначении ЛП [5, 6]. Такое изменение может привести либо к усилению фармакологического действия – синергизму, либо к его ослаблению – антагонизму. Клиническое значение этого явления заключается в том, что в обоих случаях оно может обусловить развитие нежелательных побочных реакций. Однако не каждая нерациональная комбинация приводит

к возникновению МВ. Чаще для его появления необходимы некоторые дополнительные факторы – узкий диапазон терапевтического действия ЛП, их количество, возраст пациентов, фармакогенетические особенности [1, 20].

По мнению исследователей, именно количество одновременно назначенных препаратов является главенствующим фактором риска [7, 16, 17]. По данным зарубежных авторов, при назначении 9 препаратов возникновение неблагоприятных лекарственных реакций достоверно выше, чем при назначении 6 средств, почти 60 % из которых связаны с МВ [12]. Фармакоэпидемиологические исследования указывают на то, что каждому четвертому пациенту назначается такая комбинация ЛП, которая потенциально может привести к МВ, однако только в 7 % случаев данный факт можно зафиксировать клинически [9]. Неотъемлемой частью рациональной фармакотерапии, в частности ее безопасности, является выявление нерациональных комбинаций лекарственных средств и прогнозирование риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, возникающих в результате такого взаимодействия.

В свете обсуждения комбинированной фармакотерапии нельзя не упомянуть понятие «полипрагмазия» – назначение пациенту 5 и более препаратов в сутки или 10 и более в течение 1 месяца. Данное определение несет количественную характеристику полипрагмазии и регламентируется на законодательном уровне. Однако полипрагмазии свойственна и качественная характеристика, именно поэтому ее можно определить как одновременное необоснованное назначение большого количества ЛП [10, 15]. Данный аспект напрямую связан, во-первых, с возрастанием риска межлекарственных взаимодействий при увеличении количества назначенных препаратов, во-вторых, наличием такого риска при использовании нерациональных комбинаций лекарственных средств. В зарубежной научной литературе также не существует единого определения этого понятия. Так, анализ 1 156 статей выявил 138 различных дефиниций понятия «полипрагмазия», что было отражено в опубликованном систематическом обзоре на основании баз научных данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane [18].

Исследования, посвященные распространенности потенциальных МВ среди детской популяции, свидетельствуют о высокой частоте назначения таких комбинаций ЛП, которые могут составлять от 49 % [14] до 75 % [11] в зависимости от профиля отделения. Особенности фармакокинетики ЛП, несовершенство ферментативных систем печени, детские режимы дозирования могут являться факторами риска взаимодействия лекарств при лечении детей.

Не менее важным аспектом рациональной фармакотерапии является нерегламентированное применение ЛП (off-label), то есть назначение лекарственного средства с нарушением официальных инструкций к препарату [4, 21], что представляется особенно актуальным для пациентов детского возраста. Проблема off-label назначений частично регламентируется российским законодательством и предписывает врачу назначать ЛП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, хотя в нормативно-правовых документах понятия «нерегламентированное назначение» не существует. Тем не менее Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» допускается «назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии». Однако подобные предписания должны в обязательном порядке иметь под собой не только факт невозможности использования альтернативных лекарственных средств, но и достоверную научную основу подобного применения, представленную в виде национального педиатрического формуляра или других научных источников [8].

Цель: разработать прогноз риска неблагоприятных побочных реакций при осуществлении комбинированной фармакотерапии на основании выявления нерегламентированных лекарственных назначений и оценки ожидаемых потенциальных межлекарственных взаимодействий.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 32 ребенка, получающих комбинированную лекарственную терапию в условиях оказания психиатрической помощи. Для анализа применяемой фармакотерапии были изучены карты стационарного больного и листы назначений. Критериями включения в исследование явились наличие данных о комбинированной лекарственной терапии, то есть назначение 2 и более лекарственных средств одновременно, и обязательное присутствие в медицинской документации информации о назначении психотропного препарата.

Анализ off-label применения лекарственных средств осуществлялся в соответствии со следующими критериями: отсутствие показаний для применения ЛП в медицинской документации, наличие противопоказаний для применения ЛП, нерегламентированный путь введения ЛП, нарушение

дозового режима и нарушение возрастных рамок разрешенного применения ЛП.

Для оценки off-label использования лекарственных средств каждый из препаратов, имеющих в листе назначений, был сопоставлен с инструкцией по медицинскому применению. С целью большей информативности для каждого препарата были проанализированы другие препараты-синонимы: средства с идентичным международным непатентованным наименованием, но иными торговыми названиями, зарегистрированными для применения на территории Российской Федерации. Для этого были изучены все инструкции по медицинскому применению, представленные в Государственном реестре лекарственных средств [3].

Оценку потенциальных МВ осуществляли методом сопоставления всех пар ЛП, назначенных пациенту. Для этого каждый ЛП был представлен исходя из его международного непатентованного наименования. В дальнейшем каждая комбинация лекарственных средств была проанализирована на предмет возможных взаимодействий с помощью двух инструментов. Данные инструменты представляют собой специализированные интернет-ресурсы – Drug Interaction Checker, способные в автоматическом режиме выявить потенциальные МВ и выдать информацию в виде перечня научных источников для подтверждения доказательной базы клинической значимости такой комбинации. Один из инструментов является частью ресурса www.drugs.com и обеспечивает информацию о ЛП, утвержденную Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) [13]. Для получения большего количества информации был использован второй интернет-ресурс для врачей и других специалистов в области здравоохранения – Medscape Drug Reference [19]. Следует отметить, что представленные инструменты Drug Interaction Checker при выявлении потенциальных взаимодействий описывают механизм их развития, степень клинической значимости и тактику ведения пациента при наличии в листе назначения такой комбинации. Сервис Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.drugs.com делит все потенциальные взаимодействия ЛП на 3 типа: Major (значимое), Moderate (умеренная значимость) и Minor (клинически малозначимое). Причем в разделе по тактике ведения пациента выделяется 4 основных типа: Contraindicated (противопоказано), Generally Avoid (как правило, следует избегать), Monitor Closely (требуется внимательное мониторинг) и Adjust Dose (требуется корректировка дозы). Сервис Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.medscape.com градуирует потенциальные МВ на 4 типа: Contraindicated (опасное взаимодействие, комбинация противопоказана); Serious (клинически значимое взаимодействие, рекомендуется применение альтернативного препарата), Monitor Closely (взаимодействие умеренной клинической значимости, требуется тщательное мониторинг), Minor (клинически малозначимое взаимодействие).

Результаты исследования и их обсуждение. Ретроспективно было проанализировано 32 медицинские карты госпитализированных детей (24 мальчика, 8 девочек) и листы назначений. Средний возраст пациентов составил $10,5 \pm 3,35$ лет. Каждому ребенку в среднем было назначено $3,5 \pm 1,3$ ЛП одновременно. Минимальное количество препаратов в листе назначений – 2, максимальное – 5. Причем 5 препаратов было назначено 13 пациентам, что составило 40,6 % от всей выборки. В данном случае можно говорить о полипрагмазии, что является дополнительным фактором в пользу проведения мониторинга рациональности назначенной фармакотерапии. Всего в медицинской документации 32 пациентов было зафиксировано 114 лекарственных назначений. Из них ЛП с уникальным международным непатентованным наименованием – 26. По частоте назначений ЛП распределились следующим образом: гопантевая кислота (15), левомепромазин (15), тиамин (11), карбамазепин (10), пиридоксин (9), перициазин (7), глицин (4), поливитамины (4), рисперидон (4), тиоридазин (4), цианокобаламин (4), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (3), хлорпротиксен (3), кломипрамин (3), вальпроевая кислота (3), хлорпромазин (2), галоперидол (2), сульпирид (2), тригексифенидил (2), бипериден (1), амброксол (1), аминофенилмасляная кислота (1), амитриптилин (1), цефтриаксон (1), пирлиндол (1), зуклопентиксол (1).

С целью оценки безопасности фармакотерапии все листы назначений были проанализированы на предмет off-label применения лекарственных средств. В результате анализа были получены следующие результаты. Отсутствия показаний для применения ЛП в медицинской документации обнаружено не было. Назначения ЛП при наличии противопоказаний в инструкции по медицинскому применению не выявлено. Нерегламентированный путь введения ЛП у исследуемой группы пациентов не применялся. Дозовый режим ни одного из детей не был нарушен.

Отдельного внимания заслуживает изучение возрастных ограничений для применения ЛП. Расхождений с инструкцией по медицинскому применению ЛП были обнаружены в 21 (18,4 % от всех назначений) случае. В медицинской документации имеются необходимые согласительные документы для всех таких назначений, в том числе информированное согласие родителей (опекуна)

и заключение врачебной комиссии с обязательной консультацией клинического фармаколога медицинского учреждения. Тем не менее актуальной задачей стала оценка безопасности таких назначений с позиции клинической фармакологии, а также поиск доказательной базы для off-label назначений.

В ходе исследования было зафиксировано 14 назначений ЛП левомепромазин детям от 4 до 11 лет. В официальной инструкции по медицинскому применению указано возрастное ограничение – 12 лет, однако в исключительных случаях отсутствия выбора в пользу альтернативного препарата допускается назначение при наличии доказательной базы безопасности применения лекарственного средства в детской популяции, об источниках которой было сказано выше. Так, Российский национальный педиатрический формуляр рекомендует назначение левомепромазина детям младше 12 лет с указанием максимально допустимых доз [2].

3 пациента от 12 до 15 лет получили назначение ЛП бромдигидрохлорфенилбензодиазепин. Инструкция по медицинскому применению предписывает назначение этого препарата лицам старше 18 лет (безопасность и эффективность не определены). Тем не менее, по информации Российского национального педиатрического формуляра, пациентам детского и подросткового возраста допустимо назначение бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина со строгим соблюдением дозового режима и контролем нежелательных побочных эффектов [2].

3 пациента от 5 до 14 лет получили назначение ЛП хлорпротиксен, в инструкции по применению которого отмечается ограничение использования в детском возрасте ввиду недостаточности проведения контролируемых клинических исследований. Однако эта информация указана в разделе «С осторожностью», то есть в данном случае можно говорить об отсутствии противопоказаний к применению этого лекарственного средства у детей.

Одному ребенку 15 лет был назначен ЛП зуклопентиксол. Как и в предыдущем случае, инструкция указывает на недостаточность клинических данных применения зуклопентиксола в детской популяции, но данный пункт содержится в разделе «С осторожностью», а не «Противопоказания».

Краткая характеристика нерегламентированных off-label назначений пациентам детского возраста психиатрического медицинского учреждения указана в таблице 1.

Таблица 1

Off-label применение ЛП и его обоснование

ЛП (международное непатентованное наименование)	Возрастное ограничение в соответствии с инструкцией, лет	Особенности назначения в соответствии с инструкцией и другими источниками	Абсолютные противопоказания к применению в детском возрасте
Левомепромазин	12	Российский национальный педиатрический формуляр указывает дозы для детей младше 12 лет	Отсутствуют
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	18	Российский национальный педиатрический формуляр указывает дозы для детей и подростков	Отсутствуют
Хлорпротиксен	18	В разделе «С осторожностью». Информация о препарате отсутствует в Российском национальном педиатрическом формуляре	Отсутствуют
Зуклопентиксол	18	В разделе «С осторожностью». Информация о препарате отсутствует в Российском национальном педиатрическом формуляре	Отсутствуют

Таким образом, анализ лекарственной терапии пациентов на предмет off-label выявил, что 18,4 % лекарственных назначений требовало внимания относительно возрастных ограничений для применения ЛП и согласования с клиническим фармакологом. Ни в одном из изученных случаев абсолютных противопоказаний к применению ЛП в детском возрасте не обнаружено. Для препаратов левомепромазин и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин существуют клинические рекомендации применения в детском возрасте на основании Российского национального педиатрического формуляра. Для препаратов хлорпротиксен и зуклопентиксол в инструкции по медицинскому применению указывается рекомендация назначения «С осторожностью». Следовательно, ни один из ЛП не был назначен пациентам детского возраста психиатрического стационара с нарушением рекомендаций

по медицинскому применению. Других критериев нерегламентированного назначения фармакотерапии не выявлено.

Несмотря на этот факт, проведенный анализ подчеркивает необходимость тщательного мониторинга лекарственной терапии для врачей любых специальностей, особенно в детской практике. Любое лекарственное назначение, расходящееся с инструкцией по медицинскому применению, должно быть тщательно выверено и обосновано как лечащим врачом, так и врачебной комиссией. Особенно стоит отметить необходимость наличия определенной доказательной базы для подобных назначений, что и было проведено для детей, включенных в данное исследование.

Сложности, с которыми сталкиваются врачи при назначении ЛП пациентам детского возраста, характерны для любого медицинского учреждения любого государства. Этот аспект имеет под собой довольно простое объяснение: проведение клинических исследований в детской популяции – это довольно затруднительный процесс как с этической, так и с законодательной точки зрения. Поэтому большинство информационных данных о применении того или иного ЛП у ребенка – это экстраполяция полученных сведений на основании клинических исследований с участием взрослых. Указанная проблема носит глобальный характер, однако это не отменяет соблюдения всех обязательных процедур при применении ЛП off-label и подчеркивает необходимость тщательного мониторинга клинического состояния пациента, оценку эффективности и безопасности, а также учета соотношения «польза – риск» для каждого из таких назначений.

Другим не менее важным компонентом безопасности лекарственной терапии является оценка рациональности комбинаций назначенных средств на предмет выявления потенциальных МВ. Благодаря инструменту по выявлению таких комбинаций Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.drugs.com среди всех назначений 32 пациентам детского возраста обнаружено 10 комбинаций лекарственных средств, способных привести к взаимодействию у 8 (25 %) обследованных. 24 (75 %) пациента не имели риска взаимодействия назначенных лекарственных средств. Анализ показал, что все выявленные потенциальные МВ по классификации сервиса относятся к категории умеренной клинической значимости (moderate). Ни одного значимого, в том числе опасного (major), и клинически малозначимого (minor) обнаружено не было. Однако найденные потенциальные МВ требуют клинико-фармакологической оценки.

Среди найденных комбинаций 8 являются уникальными. Это «бипериден – карбамазепин», «карбамазепин – хлорпромазин», «карбамазепин – тиоридазин», «карбамазепин – вальпроевая кислота», «галоперидол – тригексифенидил», «рисперидон – тригексифенидил», «рисперидон – вальпроевая кислота», «тиоридазин – вальпроевая кислота».

Наиболее часто встречающейся комбинацией явилась «карбамазепин – тиоридазин», встретившаяся 3 раза. Данная moderate-комбинация по тактике ведения пациента подразумевает мониторинг состояния с целью профилактики развития неблагоприятных лекарственных реакций. Drug Interaction Checker описывает потенциальный синергизм депрессирующего воздействия на центральную нервную систему, требует осторожного дозового режима и акцентирует внимание на пожилых и ослабленных пациентах, но не запрещает подобное сочетание.

Комбинации «бипериден – карбамазепин», «карбамазепин – хлорпромазин», «тиоридазин – вальпроевая кислота» по информации указанного инструмента имеют схожий механизм фармакодинамического взаимодействия и требуют той же тактики.

Комбинация «карбамазепин – вальпроевая кислота», как и все остальные, допустима, но требует мониторинга. По информации сервиса по межлекарственным взаимодействиям карбамазепин способен снижать уровень сывороточной концентрации вальпроевой кислоты. Кроме того, вальпроевая кислота способна увеличить период полувыведения эпоксидакарбамазепина. Сервис предписывает тактику тщательного клинического и лабораторного мониторинга потенциальных измененных фармакологических эффектов обоих препаратов, особенно при смене дозового режима.

Совместный прием галоперидола и тригексифенидила обусловлен коррекцией экстрапирамидных нарушений, возникающих вследствие приема антипсихотического лекарственного препарата. Тем не менее инструмент Drug Interaction Checker сигнализирует о повышении уровня антихолинергической нагрузки при совместном приеме и рекомендует мониторинг потенциальных атропиноподобных побочных эффектов. То же самое можно отнести и к комбинации «рисперидон – тригексифенидил».

Наконец комбинация «рисперидон – вальпроевая кислота» также может привести к МВ умеренной клинической значимости. По литературным данным механизм взаимодействия до конца не изучен, но предполагается, что вышеописанные препараты вступают в него по фармакокинетическому типу на уровне связи с белками. Рекомендован тщательный мониторинг клинического состояния пациента.

Таким образом, анализ безопасности комбинированной терапии выявил возможность МВ умеренной клинической значимости, требующую мониторингования состояния пациента, что и было осуществлено во время стационарного лечения детей. Инструмент Drug Interaction Checker сервиса www.drugs.com позволяет заблаговременно оценить рациональность и безопасность той или иной комбинации и принять соответствующие меры по оптимизации фармакотерапии. И хотя в нашем случае ни одна из комбинаций не привела к межлекарственному взаимодействию с клинической манифестацией и не требовала пересмотра фармакотерапии, использование подобных инструментов позволяет получить больше информации о потенциальных рисках лечения.

Сервис по выявлению потенциальных МВ Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов www.medscape.com обнаружил 5 потенциально взаимодействующих комбинаций, из которых 4 были уникальными: «карбамазепин – цианокобаламин», «кломипрамин – сульпирид», «галоперидол – тригексифенидил», «рисперидон – тригексифенидил» у 4 (8 %) пациентов. При анализе клинической значимости обнаруженных потенциальных взаимодействий противопоказанных опасных комбинаций (contraindicated) и клинически значимых, требующих применения альтернативного препарата (serious), не обнаружено.

Комбинация «карбамазепин – цианокобаламин» зафиксирована у 1 (3,1 %) пациента и относится, по классификации сервиса, к категории клинически малозначимому взаимодействию (minor), связана со способностью карбамазепина ингибировать всасывание цианокобаламина в желудочно-кишечном тракте и имеет отношение только к пероральным формам витамина В₁₂.

Совместное назначение кломипрамина и сульпирида, встретившееся дважды, относится к потенциальному взаимодействию умеренной клинической значимости и требует мониторингования в силу увеличения седативного эффекта (monitorclosely).

Комбинации «галоперидол – тригексифенидил» и «рисперидон – тригексифенидил» относятся к этой же категории клинической значимости, их назначение обусловлено необходимостью коррекции экстрапирамидных расстройств. Тем не менее, как и при использовании первого инструмента, Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.medscape.com напоминает о потенциальном риске антихолинергических побочных эффектов.

Сравнение двух сервисов по прогнозированию МВ представлено в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика сервисов по выявлению потенциальных МВ

Критерий	Drug Interaction Checker (www.drugs.com)	Drug Interaction Checker (www.medscape.com)
Выявлено комбинаций	10	5
Уникальные комбинации	8	4
Противопоказанные комбинации	0	0
Опасные комбинации	0	0
Комбинации, способные вступить в клинически значимое взаимодействие	10	4
Комбинации, способные вступить в клинически малозначимое взаимодействие	0	1

Отметим, что вся найденная информация по потенциальным МВ коррелирует с официальными инструкциями по применению, представленными в Государственном реестре лекарственных средств. Большее количество найденных взаимодействий с помощью сервиса www.drugs.com связано с информацией о неспецифическом синергизме по отношению к центральной нервной системе препаратов психотропного действия. Комбинация «кломипрамин – сульпирид» не была найдена при помощи первого инструмента ввиду отсутствия сульпирида в базе данных используемого сервиса. Таким образом, использование обоих инструментов, а также обязательное изучение раздела «Взаимодействие» инструкции по медицинскому применению каждого из назначенных препаратов может позволить существенно снизить риски возникновения МВ и, как следствие, повысить безопасность назначенной фармакотерапии.

Заключение. Проведенное исследование по прогнозированию риска неблагоприятных лекарственных реакций при комбинированной терапии с позиции клинической фармакологии позволяет сделать следующие выводы. Неподтвержденных клинически и противопоказанных нерегламентированных off-label назначений выявлено не было. С помощью двух сервисов было найдено 10 и 5 потенциальных межлекарственных взаимодействий умеренной клинической значимости, требующих мониторингования состояния пациента. Противопоказанных комбинаций и опасных комбинаций

с рекомендацией замены одного из препаратов не обнаружено.

Тем не менее проведенный анализ показывает, что при нерегламентированном применении лекарственных препаратов по строгим показаниям в детской популяции необходима дополнительная доказательная база безопасности такого лечения и требует от врача взвешенного соотношения «польза – риск». Назначение комбинированной фармакотерапии обязывает расценить рациональность каждой из комбинаций. Прогнозирование риска межлекарственных взаимодействий должно осуществляться на основании инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, а также с помощью сервисов для специалистов Drug Interaction Checker интернет-ресурсов www.drugs.com и www.medscape.com. Тщательный контроль нерегламентированных назначений и анализ комбинированной терапии повысит уровень безопасности лекарственной терапии пациентов детского возраста и снизит риски неблагоприятных лекарственных реакций.

Список литературы

1. Астапова, О. Оценка рациональности комбинированной фармакотерапии / О. Астапова, Р. Сюбаев, М. Журавлева, Д. Сычев, Г. Енгальчева, А. Васильев // *Врач*. – 2014. – № 5. – С. 31–36.
2. Баранов, А. А. Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. А. А. Баранова. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 22.12.2018.
4. Марцевич, С. Ю. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. А. Комкова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 667–674.
5. Отделенов, В. А. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре / В. А. Отделенов, А. И. Новакова, А. В. Карасев, Л. П. Яшина, С. А. Пающик, Д. А. Сычев, Е. Б. Клейменова, Г. И. Назаренко // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2012. – Т. 21, № 5. – С. 81–85.
6. Сычев, Д. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача / Д. Сычев, В. Отделенов, К. Данилина, Г. Аникин, С. Арсланбекова // *Врач*. – 2013. – № 5. – С. 5–9.
7. Сычев, Д. А. Полипрагмазия : взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. М. Краснова, Е. С. Ильина // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 94–102.
8. Титова, А. Р. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике : нерешенные проблемы / А. Р. Титова, И. Л. Асецкая, С. К. Зырянов, В. А. Поливанов // *Педиатрическая фармакология*. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 304–308.
9. Astrand, B. Avoiding Drug-Drug Interactions / B. Astrand // *Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 55, № 4. – P. 215–220.
10. Bushardt, R. L. Polypharmacy : misleading, but manageable / R. L. Bushardt, E. B. Massey, T. W. Simpson, J. C. Ariail, K. N. Simpson // *Clinical interventions in aging*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 383–389.
11. Dai, D. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals / D. Dai, J. A. Feinstein, W. Morrison, A. F. Zuppa, C. Feudtner // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. e218–e228.
12. Davies, E. C. Adverse drug reactions in hospital in-patients : a prospective analysis of 3695 patient-episodes / E. C. Davies, C. F. Green, S. Taylor, P. R. Williamson, D. R. Mottram, M. Pirmohamed // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. e4439.
13. Drugs.com. Drug interaction checker. – Режим доступа: https://www.drugs.com/drug_interactions.html, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 22.12.2018.
14. Feinstein, J. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals / J. Feinstein, D. Dai, W. Zhong, J. Freedman, C. Feudtner // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. e99–e108.
15. Gnjidic, D. Polypharmacy cutoff and outcomes : five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes / D. Gnjidic, S. N. Hilmera, F. M. Blyth, V. Naganathan, L. Waite, M. J. Seibel, A. J. McLachlan, R. G. Cumming, D. J. Handelsman, D. G. Le Couteur // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2012. – Vol. 65, № 9. – P. 989–995.
16. Hanlon, J. T. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults / J. T. Hanlon, S. Perera, A. B. Newman, J. M. Thorpe, J. M. Donohue, E. M. Simonsick, R. I. Shorr, D. C. Bauer, Z. A. Marcum // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 42, № 2. – P. 228–233.
17. Leone, R. Identifying Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions / R. Leone, L. Magro, U. Moretti, P. Cutroneo, M. Moschini, D. Motola, M. Tuccori, A. Conforti // *Drug Safety*. – 2010. – Vol. 33, № 8. – P. 667–675.
18. Masnoon, N. What is polypharmacy? A systematic review of definitions / N. Masnoon, S. Shakib, L. Kalisch-Ellett, G. E. Caughey // *BMC geriatrics*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 230.

19. Medscape. Drug interaction checker. – Режим доступа: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 22.12.2018.
20. Murtaza, G. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients / G. Murtaza, M. Y. G. Khan, S. Azhar, S. A. Khan, T. M. Khan // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2015. – Vol. 24, № 2. – P. 220–225.
21. Wittich, C. M. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use // C. M. Wittich, C. M. Burkle, W. L. Lanier // *Mayo Clinic proceedings*. – 2012 – Vol. 87, № 10. – P. 982–990.

References

1. Astapova O., Syubaev R., Zhuravleva M., Sy`chev D., Engaly`cheva G., Vasil`ev A. Otsenka ratsional'nosti kombinirovannoy farmakoterapii [Evaluation of the efficiency of combined pharmacotherapy]. *Vrach [The Doctor]*, 2014, no. 5, pp. 31–36.
2. Baranov, A. A. Rossiyskiy natsional'nyy pediatricheskiy formulyar [Russian National Formulary for Children]. Moscow, GEOTAR-media, 2009, 912 p.
3. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv [State Register of Medicines]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>) (accessed 22 December 2018).
4. Martsevich, S. Yu., Navasardyan A. R., Komkova N. A. Naznachenie lekarstvennykh sredstv ne v sootvetstvii s ofitsial'noy instruktsiyey po meditsinskomu primeneniyu (off-label). Vozmozhnye prichiny, vidy i posledstviya. Pravovoe regulirovanie v Rossiyskoy Federatsii [Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 667–674.
5. Otdelenov V. A., Novakova A. I., Karasev A. V., Yashina L. P., Payushchik S. A., Sychev D. A., Kleymenova E. B., Nazarenko G. I. Otsenka chastoty potentsial'no znachimykh mezhlekarstvennykh vzaimodeystviy u bol'nykh s polipragmaziyei v mnogoprofil'nom statsionare [Estimation of the incidence of potentially significant drug-drug interactions in patients with polypharmacy in the general hospital]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*, 2012, vol. 21, no. 5, pp. 81–85.
6. Sychev D., Otdelenov V., Danilina K., Anikin G., Arslanbekova S. Mezhlekarstvennye vzaimodeystviya i polipragmaziya v praktike vracha [Drug interactions and polypharmacy in a physician's practice]. *Vrach [The Doctor]*, 2013, no. 5, pp. 5–9.
7. Sychev D. A., Otdelenov V. A., Krasnova N. M., Il'ina E. S. Polipragmaziya: vzglyad klinicheskogo farmakologa [Polypharmacy: A clinical pharmacist's view]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2016, vol. 88, no. 12, pp. 94–102.
8. Titova, A. R., Asetskaia I. L., Zyryanov S. K., Polivanov V. A. Nereglementirovannoe (off-label) primenenie lekarstvennykh preparatov v pediatricheskoy praktike: nereshennyye problemy [Off-Label Drug Use in Pediatric Practice: Unsolved Problems]. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*, 2015, vol. 12, no. 3, pp. 304–308.
9. Astrand B. Avoiding Drug-Drug Interactions. *Chemotherapy*, 2009, vol. 55, no. 4, pp. 215–220.
10. Bushardt R. L., Massey E. B., Simpson T. W., Ariail J. C., Simpson K. N. Polypharmacy : misleading, but manageable. *Clinical interventions in aging*, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 383–389.
11. Dai D., Feinstein J. A., Morrison W., Zuppa A. F., Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2016, vol. 17, no. 5, pp. e218–e228.
12. 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 3695 patient-episodes. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 2, pp. e4439.
13. Drugs.com. Drug interaction checker. Available at: https://www.drugs.com/drug_interactions.html (accessed 22 December 2018).
14. Feinstein J., Dai D., Zhong W., Freedman J., Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics*, 2015, vol. 135, no. 1, pp. e99–e108.
15. Gnjdic D., Hilmera S. N., Blythe F. M., Naganathanc V., Waitec L., Seibelc M. J., McLachland A. J., Cummingc R. G., Handelsmanc D. J., Le Couteur D. G. 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, vol. 65, no. 9, pp. 989–995.
16. Hanlon J. T., Perera S., Newman A. B., Thorpe J. M., Donohue J. M., Simonsick E. M., Shorr R. I., Bauer D. C., Marcum Z. A. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2017, vol. 42, no. 2, pp. 228–233.
17. 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. *Drug Safety*, 2010, vol. 33, no. 8, pp. 667–675.
18. Masnoon N. Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G. E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 230.
19. Medscape. Drug interaction checker. Available at: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (accessed 22 December 2018).

20. Murtaza G. Khan M. Y. G., Azhar S., Khan S. A., Khan T. M. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. Saudi Pharmaceutical Journal, 2015, vol. 24, no. 2, pp. 220–225.

21. Wittich C. M., Burkle C. M., Lanier W. L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. Mayo Clinic proceedings, 2012, vol. 87, no. 10, pp. 982–990.

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

УДК 616.127-005.8-053.9-06-037

DOI 10.17021/2019.14.1.101.107

© М.А. Чичкова, Б.Г. Завьялов, Ю.М. Чичков,
О.С. Козлова, А.М. Чичков, Г.М. Кадиев, 2019

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИСХОДЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, строение 1А; заместитель главного врача, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119620, г. Москва, ул. Вольнская, д. 7, тел.: (495) 435-80-92; профессор кафедры кардиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

Завьялов Борис Георгиевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119620, г. Москва, ул. Вольнская, д. 7, тел.: (495) 435-80-92, e-mail: gkb17@mail.ru.

Чичков Юрий Михайлович, врач-ординатор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кардиологического отделения ГБУЗ «ГКБ 51 ДЗМ», 119620, г. Москва, ул. Алябьева, д. 7/33, тел.: (499) 146-82-94, e-mail: chichkov1995@yandex.ru.

Козлова Ольга Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119415, г. Москва, ул. Лобачевского д. 42, тел.: (499) 432-96-53; докторант кафедры кардиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kozlova.os@mail.ru.

Чичков Андрей Михайлович, студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Кадиев Гасан Магомедзагирович, врач-реаниматолог-анестезиолог, ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический Центр ГБОУ им. Н.И. Пирогова», Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16, к. 7, тел.: (499) 431-50-66; соискатель кафедры кардиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gasan-kadiev@bk.ru.

Представлены прогностические факторы, обуславливающие развитие осложнений инфаркта миокарда и риск летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста. Доказано, что предикторами неблагоприятного прогноза являются: пол пациента, уровень тропонина, локализации инфаркта миокарда и совокупность коморбидной патологии. Согласно полученным данным, инфаркт миокарда в 7,7 % случаев (33 пациента) сочетается с ишемическим инсультом, чаще кардиоэмболического подтипа, в первую неделю заболевания. Сочетание двух сосудистых катастроф приводит к высокой летальности (69,7 %, $p < 0,05$). При сочетании инфаркта миокарда и церебрального инсульта отмечалось превалирование мозговой очаговой симптоматики, что значительно затрудняет диагностику инфаркта миокарда. Разработка алгоритмов индивидуального доклинического прогнозирования позволяет уменьшить количество неблагоприятных исходов и повторных госпитализаций пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коморбидная патология, прогнозирование летальных исходов.