

Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов

О.А. Манешина, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

«Одним из самых ярких моих воспоминаний о медицинском институте в Шотландии было наше обучение основам фармакотерапии. Раз за разом в больницу поступали пожилые люди в ужасно тяжелом состоянии. Несчастные студенты-медики, которых посылали обследовать этих дряхлых стариков, возвращались в полном недоумении, так как симптоматическая картина этих пациентов не подходила ни к одному описанию болезней в наших учебниках... Спустя несколько дней эти люди, которых привозили в больницу в таком ужасном виде, покидали ее самостоятельно вполне здоровыми. За время их пребывания произошло только одно: им отменили все их лекарства и повторно назначили только те, которые были признаны абсолютно необходимыми. Этих людей отравляло сочетанное действие и взаимодействия четырех, шести или даже девяти препаратов, которые они глотали.» Др. Норман Сван [Norman Swan], продюсер и ведущий программы The Health Report на радиоканале ABC в Австралии [1,2].

Известно, что около 80% пожилых людей страдают хроническими заболеваниями. В Великобритании при исследовании репрезентативной выборки из людей старше 65 лет выяснилось, что у 70% из них были назначены лекарства, а 60% — принимали одно или несколько назначенных лекарств за 24 часа перед интервьюированием. В среднем на одного человека приходилось 2,8 назначенных лекарств. Почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небесспорным». В Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4-6 лекарств, а 12% принимают свыше 9 [3,4]. И в Великобритании, и в США пожилые люди потребляют не менее 30% всех назначаемых лекарств [5]. В США средний человек старше 65 лет получает 10,7 новых и возобновляемых рецептов в год [6].

Пожилые люди чаще болеют, имеют, как правило, не одно хроническое заболевание и чаще нуждаются в медицинском обеспечении. В случае, когда каждое из имеющихся заболеваний требует постоянной лекарственной терапии, в несколько раз возрастает риск развития неблагоприятных эффектов от принимаемых препаратов. Кроме того, пожилые пациенты более чувствительны к

возникновению серьезных нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий (ЛВ).

Лекарственные взаимодействия (ЛВ) происходят тогда, когда одно лекарственное средство (ЛС) оказывает влияние на фармакологическое действие другого ЛС. Это связано с их взаимным влиянием на процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения из организма. На сегодняшний момент ЛВ являются серьезной проблемой здравоохранения, так как они обуславливают возникновение серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и служат причинами госпитализаций пациентов [7,8]. В тоже время, в подавляющем большинстве случаев, ЛВ являются прогнозируемыми, и, соответственно, их развития можно избежать. Согласно результатам исследований, частота развития потенциальных ЛВ варьирует в пределах от 4% до 46% [9-11].

Следует также признать, что разработка и испытание схем фармакотерапии, как правило, происходит без учета особенностей воздействия лекарственных средств на пациентов старших возрастов. Этому есть очевидное объяснение: в клинических исследованиях часто устанавливаются возрастные рамки на участие пациентов в исследовании. Отсутствие должного внимания к возрастной категории пожилых пациентов на этапе клинических испытаний приводит к тому, что переносимость медикаментозного лечения этой группой больных устанавливается, как правило, уже после выпуска лекарственных препаратов на рынок, когда начато его широкое использование в клинической практике.

Подобно тому, как трагедия с талидомидом привела к большей осторожности в назначении лекарств беременным женщинам и более тщательным проверкам для установления потенциального риска лекарств, должно было произойти серьезное событие, чтобы вызвать изменения в отношении лекарств для пожилых. Смертельные случаи среди пожилых людей, которые в начале 1980-х гг. принимали НПВС беноксапрофен (Опрен/Орафлекс), привели к изъятию этого препарата. Что еще важнее, это привело к созданию более ясных указаний со стороны органов регламентации о необходимости использовать для оценки новых лекарств не толь-

ко молодых добровольцев, но и пожилых людей, которым эти лекарства будут назначаться [12].

Попытки проанализировать взаимосвязь между количеством назначаемых ЛС и частотой развития потенциальных ЛВ проводились неоднократно, однако, лишь в немногих исследованиях анализировалась природа этой взаимосвязи [13,14].

Крупное исследование, посвященное проблеме взаимодействия лекарственных средств, было проведено в Швеции [15]. По задумке авторов, исследование должно было ответить на вопрос: существует ли зависимость между количеством назначаемых лекарственных препаратов и частотой развития потенциальных ЛВ в популяции пожилых пациентов? В исследовании анализировались данные о назначенных лекарствах. Сбор информации проводился по базе нового шведского регистра выписанных лекарственных препаратов (The New Swedish Prescribed Drug Register).

В базу данных исследования внеслись сведения о пациентах старше 75 лет, которым, по данным регистра, было назначена медикаментозная терапия за период с октября по декабрь 2005 года. Анализу подвергались данные тех больных, которым было назначено не менее двух лекарственных средств (ЛС). Суммарно в базу была внесена информация о лекарственных препаратах, назначенных 630 743 пациентам, что составило 79% от общей популяции пожилых пациентов Швеции. Однако в регистре не содержалось информации о назначении пациентам препаратов растительного происхождения, лекарственных средств, которые используются в стационарах. Все это может приводить к недооценке влияния ЛС на развитие ЛВ. В рамках исследования проводился сбор информации о возрасте, поле пациента и назначенных лекарственных препаратах, даты их выписки и дозы.

На основании полученных данных оценивалась длительность назначения лекарственных препаратов. Если информация о дозе ЛС была недостаточной или отсутствовала, то для регулярно используемых препаратов расчет производился исходя из расчета 0,9 средней дневной дозы (DDD — defined daily doses) и 0,5 DDD для препаратов, выписанных для приема «по потребности». Пациентам присваивалась 1 средняя дневная доза (DDD) для препаратов для наружного применения и глазных препаратов. После первичного анализа, на каждого больного был составлен отдельный лист текущих назначений за период с октября по декабрь 2005 года. Если пациенту назначался повторно тот же препарат, но в другой дозе в течение периода наблюдения, это расценивалось как одно назначение. Данные индивидуальных листов назначений были проанализированы с помощью пакета программ Monitor (Quality Pharma Medtech AB, Vasteras, Sweden).

Выписанные врачами ЛС классифицировались, согласно анатомо-терапевтической химической классификационной системе (АТС), рекомендованной ВОЗ.

Потенциальные ЛВ классифицировались согласно Шведской системе, разработанной Sjoqvist Swedish Physicians Desk Reference. По этой системе, ЛВ были разделены на 4 уровня клинической значимости: тип А (клинически незначимые), тип В (клиническая значимость не установлена), тип С (потенциально клинически значимые) и тип Д (потенциально серьезные). Анализ данных по оценке влияния числа выписанных лекарственных средств и развитию лекарственных взаимодействий проводился по двум наиболее значимым и серьезным типам ЛВ: тип С, развитие которого может потребовать коррекции дозы и тип Д, при развитии которого требуется отмена препарата.

В зависимости от возраста пациенты были разделены на 4 группы: 75-79 лет (группа сравнения), 80-84 года, 85-89 и старше 90 лет. По количеству выписанных препаратов были сформировано 7 категорий анализа: выписано 2-4 (reference group), 5-7, 8-10, 11-13, 14-16, 17-19 и ≥ 20 препаратов.

Использовался логистический регрессионный анализ для изучения ассоциации между количеством выписанных ЛС и потенциальными ЛВ (тип С и тип Д) после распределения данных по полу и возрасту. Результаты указаны в виде относительного риска (OR) с указанием 95% доверительного интервала.

Результаты исследования.

Характеристика больных по возрасту дана в табл. 1. Всего участвовало в исследовании 630 743 пациентов; средний возраст участников равнялся $82 \pm 5,3$ годам. Среднее количество лекарственных препаратов, выписанных на одного больного, составило $6,2 \pm 3,7$ лекарственных препарата. Было показано, что наиболее часто пациентам назначались антитромботические препараты, β -адреноблокаторы (БАБ), петлевые диуретики, гипнотические/седативные ЛС, ненаркотические анальгетики и антипиретики.

У 26% пожилых пациентов было зарегистрировано одно и более потенциально клинически значимое ЛВ (тип С), у 5% участников — одно и более потенциально серьезное ЛВ (тип Д). Наиболее частые потенциальные ЛВ представлены в табл. 2.

По результатам проведения регрессионного анализа была установлена ассоциация между количеством выписанных лекарственных препаратов и вероятностью развития у пациентов потенциального ЛВ, как типа С, так и типа типа Д (табл. 3). По мере увеличения возраста пациентов снижалась вероятность развития потенциального ЛВ типа Д (табл. 3) и увеличивалось количество

выписанных препаратов на одного пациента: 75-79 лет — 5.6 препаратов; 80-84 года — 6.1 препаратов; 85-89 лет — 6.7 препаратов; и старше 90 лет — 7.1 препаратов. Кроме того, было установлено, что вероятность развития потенциального ЛВ типа Д ниже у женщин, чем у мужчин (табл. 3).

Таблица 1

Характеристика популяции пожилых пациентов по данным Шведского регистра выписанных препаратов

Характеристика популяции	Число больных, (%)
Возраст:	
75-79 лет	224 935 (35.7)
80-84 лет	206 784 (32.8)
85-89 лет	131 874 (20.9)
старше 90 лет	67 150 (10.6)
Пол:	
мужчины	237 148 (37.6)
женщины	393 595 (62.4)
Количество выписанных препаратов:	
2-4	251 794 (39.9)
5-7	195 932 (31.1)
8-10	106 088 (16.8)
11-13	47 590 (7.5)
14-16	18 848 (3.0)
17-19	7 036 (1.1)
более 20	3 455 (0.5)

На рис. 1 показано преобладание потенциальных ЛВ типа С в общей популяции пожилых пациентов, принимавших участие в исследовании. Как видно из рисунка, наблюдается положительная корреляция между числом выписываемых препаратов и ростом показателя потенциальных ЛВ типа С: с увеличением количества выписываемых препаратов увеличивается и частота потенциальных ЛВ типа С. Однако по мере увеличения количества выписываемых препаратов, прирост потенциальных ЛВ типа С постепенно замедляется.

В то же время, по мере увеличения количества выписанных препаратов увеличивается вероятность развития потенциальных ЛВ типа Д (рис. 1).

Результаты исследования показали, что наблюдается достоверная зависимость между количеством выписанных ЛС и вероятностью развития ЛВ среди пожилых пациентов после распределения пациентов по полу и возрасту. Ранее высказывались предположения, что зависимость между количеством выписанных препаратов и вероятностью развития потенциальных ЛВ должна иметь экспотенциальный или линейный характер. На основании шведского исследования нельзя однозначно ответить на этот вопрос. Хотя, согласно полученным результатам, зависимость между количеством выписанных препаратов и частотой развития ЛВ типа С более похожа на линейную, а взаимосвязь между количеством выписанных препаратов и частотой развития потенциально серьезных ЛВ типа Д — на экспоненциальную.

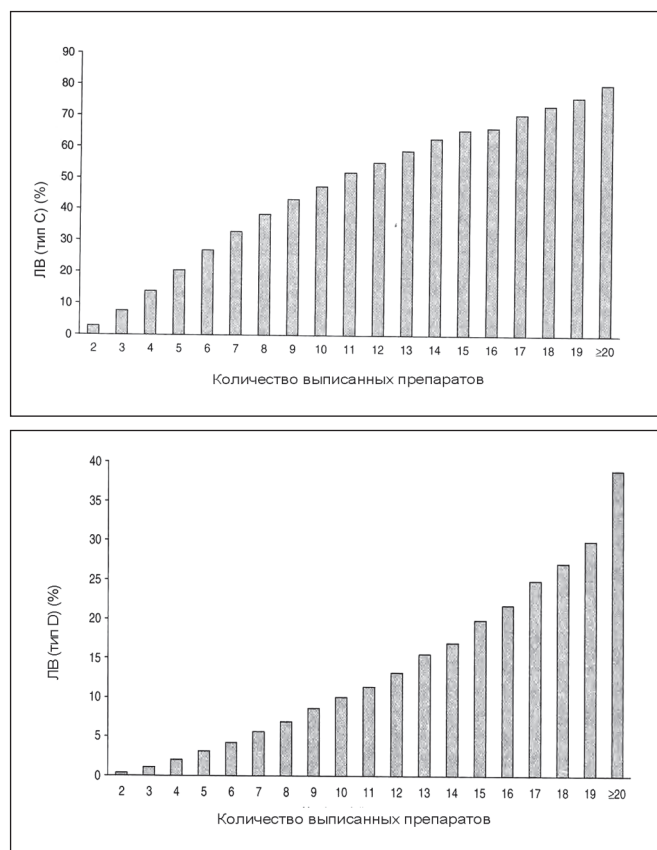


Рис. 1. Зависимость ЛВ типа С (верхний) и типа Д (нижний) количество выписанных препаратов в популяции пациентов старше 75 лет

Результаты шведского исследования подтвердили данные, полученные в предыдущих исследованиях, посвященных проблеме взаимодействия лекарственных средств. Основными препаратами, способными приводить к потенциально серьезным ЛВ типа Д по результатам проведенной работы, были названы ацетилсалициловая кислота (аспирин) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Кроме того, шведскими авторами было выявлено, что с увеличением возраста пожилых пациентов снижается вероятность развития потенциально серьезных ЛВ, эти же данные были ранее установлены рядом других исследователей. В нескольких исследованиях, которые не были сфокусированы исключительно на популяции пожилых пациентов, были получены противоположные результаты, что, вероятно, объясняется более разнородной популяцией и отсутствием стратификации данных по полу, возрасту и количеству выписанных препаратов.

Кроме того, было установлено, что у пожилых женщин наблюдалась меньшая вероятность возникновения серьезных ЛВ, чем у пожилых мужчин. Сходные данные также были получены в ряде других исследований.

Очевидно, что даже столь крупное исследование не может окончательно ответить на вопрос о

Таблица 2

Наиболее частые потенциальные ЛВ по данным Шведского регистра выписанных препаратов

Тип ЛВ	Взаимодействие ЛС	Частота/на 1000 человек
Тип С (потенциально клинически значимые ЛВ)	Фуросемид+эналаприл	51
	Фуросемид+дигоксин	49
	Фуросемид+рамиприл	27
	Варфарин+парацетамол (ацетаминофен)	12
	Дигоксин+спиронолактон	12
Тип Д (потенциально серьезные ЛВ)	Аспирин (ацетилсалициловая кислота) +диклофенак	9
	Аспирин+напроксен	4
	Аспирин+ибупрофен	4
	Калий-сберегающие диуретики+препараты калия	4
	Аспирин+варфарин	4

влиянии количества ЛС на частоту возникновения ЛВ. Это связано, прежде всего, с тем, что в регистре отсутствуют данные о назначении пациентам препаратов растительного происхождения, о ЛС, которые используются в стационарах или в комнатах оказания медицинской помощи, что может приводить к недооценке влияния ЛС на развитие лекарственных взаимодействий. Кроме того, применяемый авторами метод предполагал анализ назначений медикаментозной терапии только за 3-месячный промежуток (октябрь — декабрь 2005), в то же время, многие препараты могли быть выписаны пациентам до сроков наблюдения (до октября 2005 года). Еще один недостаток работы заключается в том, что не отслеживалась отмена препаратов после их назначения и дозы назначаемых ЛС. И, наконец, тот факт, что препарат был выписан, еще не означает, что именно этот лекарственный препарат будет принимать больной.

Литература

1. Jackson, D.M. and Soothill, R., Is the Medicine Making You ill?, North Ryde, Australia, Angus & Robeison, 1989, px.
2. Эндрю Четли. Проблемные лекарства
3. Cummings, D.M. and Uttech, K.M., «Antibiotics for common infections in the elderly», Primary Care, Vol 17, No 4, Dec 1990, pp883-903.
4. Anon., «Elderly people: their medicines and their doctors», Drug and Therapeutics Bulletin, Vol 28, No 20, 1 Oct 1990, pp77-9.
5. Zazove, P., Mehr, D., et al., «A criterion-based review of preventive health care in the elderly: Part 2. A geriatric health maintenance program», Journal of Family Practice, Vol 34, No 3, 1992, pp320-47
6. Anon., Growing Opportunities for Geriatric Pharmaceuticals, New York, MIRC, 1989
7. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol 2003 Nov;48(2): 133-43
8. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, et al. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006 Mar;15 (3):179-84
9. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. Ann Pharmacother 2002 Sep;36(9):1331-6
10. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, et al. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Ann Emer Med 2001 Dec; 38 (6):666-71
11. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, et al. Drug-related admission to an Australian hospital. O Clin Pharm Ther 1994 Dec; 19 (6):341-7
12. Anon., «Prescriptions for profit», transcript of a television documentary broadcast on the Frontline programme on 28 Mar 1989, Boston, WGBH Transcripts, p29.
13. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, et al. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. J Clin Pharm Ther 2005 Feb;30 (1):13-20
14. Astrand B, Astrand E, Antonov K, et al. Detection of potential drug interactions: a model for a national pharmacy register. Eur J Clin Pharmacol 2006 Sep;62 (9):749-56
15. Johnell K, Klarin I. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register Drug Safety, Vol 30, №10, 2007, 911-918

Таблица 3

Относительный риск развития потенциально клинически значимых ЛВ (тип С и тип D) среди пожилых по данным Шведского регистра выписанных препаратов

Характеристика популяции	Относительный риск (95% доверительный интервал)	
	Тип С	Тип D
Возраст (годы)		
75-79	Группа сравнения	
80-84	1.04 (1.02, 1.06)	0.90 (0.88, 0.93)
85-89	1.06 (1.05, 1.08)	0.83 (0.81, 0.86)
≥90	0.93 (0.92, 0.96)	0.75 (0.72, 0.78)
Пол		
мужчины	Группа сравнения	
женщины	1.00 (0.99, 1.01)	0.91 (0.89, 0.93)
Количество выписанных препаратов		
2-4	Группа сравнения	
5-7	4.00 (3.93, 4.07)	3.76 (3.60, 3.92)
8-10	8.29 (8.13, 8.44)	7.78 (7.45, 8.11)
11-13	13.59 (13.27, 13.90)	12.95 (12.38, 13.55)
14-16	20.47 (19.80, 21.16)	20.64 (19.60, 21.73)
17-19	30.17 (28.57, 31.86)	32.12 (30.12, 34.25)
≥20	45.62 (41.91, 49.66)	55.75 (51.59, 60.25)

Однако это крупномасштабное исследование, охватившее 2/3 пожилого населения Швеции, позволило научно подтвердить необходимость тщательного мониторинга фармакотерапии пожилых пациентов и пациентов старческого возраста в связи высокой вероятностью развития ЛВ. Именно в этих возрастных группах ЛВ становятся причинами госпитализаций, и, как было показано авторами, могут с высокой вероятностью приводить к развитию серьезных потенциально опасных состояний. Это диктует необходимость более внимательного отношения врачей при назначении большим количеством препаратов из групп риска по развитию ЛВ, что позволит улучшить качество медицинской помощи и снизить количество потенциально прогнозируемых ЛВ.