

Под ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой

ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Том I



МЕДИЦИНСКОЕ
ПРОМЕТЕЙ

ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Том I

Монография

Редакторы:

Под общей редакцией
члена-корреспондента РАН, профессора **Д.А. Сычева**,
профессора **О.Д. Остроумовой**

Редактор раздела: **А.П. Переверзев**



МОСКВА
2022

УДК 615.065

ББК 52.81

Л 43

Авторский коллектив:

Дё В.А., Загородникова К.А., Иващенко Д.В., Киселёв Ю.Ю., Клейменова Е.Б., Клепикова М.В., Кочетков А.И., Крюков А.В., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Отделенов В.А., Переверзев А.П., Сычев Д.А., Филиппова А.В., Цветов В.М., Черняева М.С., Эбзеева Е.Ю.

Редакторы:

Сычев Дмитрий Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор РАН, профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ «ДПО РМАНПО» Минздрава России; ректор ФГБОУ «ДПО РМАНПО» Минздрава России;

Остроумова Ольга Дмитриевна — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ «ДПО РМАНПО» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ «ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет);

Переверзев Антон Павлович — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ «ДПО РМАНПО» Минздрава России.

Рецензенты:

Петров Владимир Иванович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, главный внештатный специалист — клинический фармаколог Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ;

Драпкина Оксана Михайловна — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России;

Стремоухов Анатолий Анатольевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ «ДПО РМАНПО» Минздрава России.

Лекарственно-индуцированные заболевания. Том I: Монография /
Л 43 Под общ. ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой; ред. раздела А.П. Переверзев. — М.: Прометей, 2022. — 540 с

ISBN

Монография посвящена диагностике и лечению лекарственно-индуцированных заболеваний и состоит из 12 разделов. Первый раздел «Лекарственная безопасность и лекарственно-индуцированные заболевания», представленный в данном томе, посвящен общим вопросам диагностики и лечения лекарственно-индуцированных заболеваний и содержит информацию о распространенности лекарственно-индуцированных заболеваний, медико-социальной значимости проблемы, подходах к диагностике и ведению пациентов с лекарственно-индуцированными заболеваниями. В главе «Факторы риска» приведена классификация факторов риска лекарственно-индуцированных заболеваний, подробно рассмотрены основные модифицируемые, частично модифицируемые и немодифицируемые факторы риска.

В следующих разделах монографии будут подробно рассмотрены отдельные лекарственно-индуцированные заболевания в гематологии, кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, нефрологии, эндокринологии, неврологии, психиатрии, офтальмологии, оториноларингологии.

Для врачей всех специальностей, ординаторов, студентов медицинских ВУЗов.

ISBN

© Коллектив авторов, 2022

© Издательство «Прометей», 2022

«Если препарат лишен побочных эффектов,
следует задуматься, есть ли у него какие-либо
эффекты вообще!»

*Борис Евгеньевич Вотчал,
академик АМН СССР*

ПОСВЯЩЕНИЕ

Эта книга посвящается великим отечественным ученым, блестящим клиницистам, замечательным педагогам и крупным общественным деятелям, академику АМН СССР, основоположнику отечественной клинической фармакологии Борису Евгеньевичу Вотчалу и академику АМН СССР, выдающемуся терапевту, основоположнику военно-полевой терапии в нашей стране Миرونу Семеновичу Вовси.

Бориса Евгеньевича и Мирона Семеновича объединила одна эпоха, они вместе работали в Центральном институте усовершенствования врачей (ЦИУВ, ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, РМАНПО), руководили кафедрами клинической фармакологии и 1-й кафедрой терапии. А в ХХI в. в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования кафедрам, которые возглавляли Борис Евгеньевич и Мирон Семенович, были присвоены их имена.

*Член-корр. РАН, профессор РАН, профессор, д.м.н.,
заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии
имени академика Б.Е. Вотчала, ректор РМАНПО Минздрава России
Дмитрий Алексеевич Сычев*

*Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой терапии и полиморбидной
патологии имени академика М.С. Вовси РМАНПО Минздрава России
Ольга Дмитриевна Остроумова*

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие (обращение к читателям).....	7
Список сокращений	9

Раздел 1. ЛЕКАРСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Глава 1. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы	16
--	----

Глава 2. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний....	31
--	----

2.1. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний	109
2.2. Женский пол как фактор риска лекарственно- индуцированных заболеваний	122
2.3. Генетические факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний	136
2.4. Коморбидные заболевания как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний	155
2.4.1. Хроническая болезнь почек со снижением функции почек.....	155
Примеры ЛС, которые требуют особого внимания при назначении пациентам с заболеванием почек.....	166
2.4.2. Заболевания печени с нарушением функции печени	182
2.4.3. Сердечная недостаточность	205
2.4.4. Ожирение	239
2.5. Курение как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний	269
2.6. Алкоголь как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний	282
2.7. Межлекарственные взаимодействия как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний	322

2.8. Взаимодействие пищевых продуктов и лекарственных средств как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний	349
2.9. Ошибки применения лекарственных средств как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний	429
Глава 3. Подходы к диагностике, коррекции и профилактике лекарственно-индуцированных заболеваний. Фармаконадзор	450
Глава 4. Обеспечение лекарственной безопасности в медицинской организации.....	475
Приложение	504
Литература.....	538

ПРЕДИСЛОВИЕ

(обращение к читателям)

Лекарственное средство, лекарственный препарат, медикамент, **лекарство** (*новолат.* praeparatum medicinale, praeparatum pharmaceuticum, medicamentum) — вещество или смесь веществ синтетического или природного происхождения в виде лекарственной формы (таблетки, капсулы, раствора, мази и т. п.), применяемые для профилактики, диагностики и лечения заболеваний.

Лекарства создаются, чтобы защитить пациента от болезней, но, как оказалось, они сами могут стать причиной болезни. Многое изменилось в фармакотерапии за последние десятилетия: каждый год увеличивается количество новых препаратов, население стареет, растет «бремя полиморбидности» (одновременное сосуществование у одного больного нескольких заболеваний), всё больше появляется новых лекарственных средств, увеличивается распространенность такого явления, как полипрагмазия, поэтому становятся всё более острыми проблемы развития серьезных нежелательных реакций и вызванных лекарственными препаратами утяжеления течения сопутствующих заболеваний, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Главным принципом в работе медицинского персонала всегда был принцип «во-первых, не навреди». Хотя медикаментозная терапия может продлить жизнь и улучшить качество жизни пациента, важно помнить, что лекарства также способны причинять вред, вызывая новые заболевания или усугубляя те, которыми уже страдает пациент. Поэтому всегда необходимо определять соотношение «польза/риск»: потенциальная польза от назначения лекарственного препарата должна определяться с учетом потенциального вреда.

К сожалению, мы не всегда заранее знаем все риски, связанные с применением конкретного препарата. Регистрационные испытания не выявляют серьезных побочных эффектов по крайней мере у 20% лекарств, одобренных к применению. Несмотря на все усилия по обеспечению безопасности и эффективности лекарственной терапии, у миллионов пациентов каждый год развиваются лекарственно-индуцированные заболевания, некоторые из них были известны и раньше, а некоторые — новые, ранее неизвестные. Всякий раз, когда применяется

медикаментозная терапия, медицинские работники должны выработать в себе принцип «быть начеку», принцип фармаконастороженности в плане развития непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов.

Наша книга «Лекарственно-индуцированные заболевания» — это экстраординарная работа, симбиоз деятельности клинических фармакологов и специалистов внутренней медицины (терапевтов, кардиологов, неврологов, нефрологов, офтальмологов, отоларингологов и др.), т. е. настоящей мультидисциплинарной команды. И это не случайно, ведь понимание потенциальных рисков фармакотерапии и управление этими рисками лежат в основе деятельности врачей всех специальностей.

Врачи, фармацевты и провизоры, медсестры и другие медицинские работники должны быть осведомлены о риске развития лекарственно-индуцированных заболеваний, методах их профилактики, выявления и лечения. Студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, слушатели циклов повышения квалификации должны усвоить, что фармакотерапия имеет как преимущества, так и риски. Каждый раз, когда у пациента появляется новое заболевание или обострение существующего, кто-то должен спросить: «Может ли это быть вызвано лекарствами, которые принимает пациент?»

Цель этой книги — предоставить максимально возможно полную информацию о профилактике, диагностике и лечении лекарственно-индуцированных заболеваний нынешним и будущим медицинским работникам, что будет способствовать повышению лекарственной безопасности пациентов в медицинских организациях и в условиях амбулаторной практики. Мы надеемся, что эта книга побудит практикующих врачей более тщательно взвешивать риски и пользу перед началом фармакотерапии и всегда «ожидать неожиданного», мы надеемся на появление у врачей разных специальностей так называемой фармаконастороженности.

Работа над такой книгой, как эта, — очень сложная задача, и мы с благодарностью отмечаем работу всех авторов глав. Без их значительного вклада наша книга не была бы завершена. Мы также хотим выразить нашу признательность за помощь сотрудникам издательства «Прометей». Мы искренне надеемся, что эта книга поможет практикующим врачам в их работе и будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

Член-корр. РАН, профессор РАН, профессор, д.м.н. Д.А. Сычев
Профессор, д.м.н. О.Д. Остроумова

Раздел 1

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Редакторы раздела:
Д.А. Сычев,
О.Д. Остроумова,
А.П. Переверзев



Глава 1

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время для лечения различных заболеваний используются тысячи лекарственных средств (ЛС), как рецептурных, так и безрецептурных. Почти 60% взрослого населения принимает хотя бы один препарат, отпускаемый по рецепту, а 15% принимает 5 и более ЛС одновременно [1]. Эти цифры значительно возросли за последнее десятилетие благодаря более частому назначению многих препаратов, а также появлению новых ЛС [2, 3]. Так, в 2019 г. 69,0% американцев в возрасте 40–79 лет принимали хотя бы один лекарственный препарат, а 22,4% принимали одновременно 5 и более ЛС [3]. В старшей возрастной группе (60–79 лет) эти показатели достигали 83,6% и 34,5% соответственно [3]. Практически каждый препарат, который принимает пациент, потенциально может вызвать нежелательную(-ые) реакцию(-и) (НР), поэтому с данной проблемой сталкивается врач любой специальности. К сожалению, нередко практикующие врачи распознают НР в недостаточной степени, а иногда и вообще не распознают. Это обусловлено тем, что очень часто симптомы болезни, имеющиеся у пациента, можно легко спутать с НР ЛС. Несмотря на эти объективные трудности, профилактика, раннее выявление и своевременная коррекция НР может способствовать снижению заболеваемости и смертности, поэтому данная проблема имеет чрезвычайно важное значение.

Термины и определения

«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 [4]. В таком случае обязательно существует причинно-следственная связь между приемом ЛС и вредом для здоровья пациента [4]. Этот термин официально признан экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В русско-

язычной литературе также используется как синоним термин «неблагоприятная (нежелательная) лекарственная реакция», «нежелательная реакция».

«Нежелательное (неблагоприятное) явление» (adverse drug event) (НЯ) — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникающее во время лечения ЛС и необязательно имеющее с ним причинно-следственную связь (оно может только совпадать по времени с приемом препарата) [4]. Этот термин также официально признан экспертами ВОЗ. Он является более широким по смыслу по сравнению с НР. В том же случае, если установлено наличие причинно-следственной связи между приемом ЛС и вредом для здоровья пациента, НЯ становится НР [4]. Термин «побочный эффект» не является общепризнанным и разные исследователи трактуют его по-разному. Это эффекты ЛС, не относящиеся к его основному (терапевтическому) действию [4]. Побочные эффекты могут быть и полезными, в таком случае их называют «положительные побочные эффекты» или «положительное побочное действие». Те же побочные эффекты, которые наносят вред здоровью пациента, следует расценивать как НР [4].

Упомянутые термины больше относятся к реакциям организма конкретного человека на введенный лекарственный препарат и могут как соответствовать, так и не соответствовать описанным ранее побочным действиям данного ЛС, содержащимся в инструкции к препарату. «Непредвиденные (неожиданные) побочные реакции» — реакции, сведения о природе и тяжести которых отсутствуют в инструкции по медицинскому применению ЛС и которые не ожидаются [4]. Другими словами, речь идет о неизвестных ранее реакциях на ЛС. «Серьезные побочные реакции» — любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС требуют госпитализации или продления госпитализации; приводят к стойкому снижению трудоспособности или к стойкой потере трудоспособности и/или инвалидности; являются врожденной аномалией, пороком развития; приводят к смерти пациента [4]. Наиболее частыми причинами смерти от НР являются кровотечения (прежде всего желудочно-кишечные и внутримозговые кровоизлияния), поражения почек (нефротоксичность) — острое почечное повреждение, поражения печени (гепатотоксичность), нарушения кроветворения (миелотоксичность), в том числе нейтропения/агранулоцитоз, анафилактический шок [4].

Эксперты ВОЗ выделяют четыре типа НР: предсказуемые, непредсказуемые, «химические», отсроченные [4]. Предсказуемые (тип А) — реакции, которые являются результатом фармакологического действия ЛС, т. е. его фармакодинамики [4]. Такие НР выявляют на этапе исследования препарата, они представлены в соответствующем разделе инструкции к препарату, имеют дозозависимый характер. Непредсказу-

Глава 2

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Некоторые пациенты в большей степени предрасположены к развитию лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ) в связи с наличием у них ряда факторов риска. Факторы риска ЛИЗ делят на общие (факторы риска развития любых ЛИЗ и/или развития ЛИЗ на фоне применения любых ЛС), факторы риска ЛИЗ, специфичные для конкретного лекарственного препарата или класса ЛС, а также специфические факторы риска, которые повышают риск развития какого-то конкретного ЛИЗ (табл. 2.1) [1]. Общие факторы риска развития ЛИЗ классифицируют на немодифицируемые, частично модифицируемые и модифицируемые (табл. 2.1) [1]. К немодифицируемым факторам риска относят возраст пациента, пол, расу, беременность, генетические особенности [1]. Эти факторы риска должны быть обязательно приняты во внимание перед назначением ЛС. Дополнительно, должны быть выявлены и по возможности скорректированы или минимизированы все модифицируемые факторы риска ЛИЗ, к которым относятся курение, злоупотребление алкоголем, наркотическими средствами, межлекарственные взаимодействия, взаимодействия «ЛС — пища», низкая приверженность пациента к приему ЛС, ошибки применения ЛС [1]. Те коморбидные заболевания, которые повышают вероятность развития ЛИЗ, можно отнести к частично модифицируемым факторам риска (табл. 2.1) [1–7].

Таблица 2.1

Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний [1–7]

Общие факторы риска (для всех ЛС / всех ЛИЗ)	
Немодифицируемые	
Демографические	• Возраст • Женский пол • Раса • Беременность
Генетические особенности	• Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС: — полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации ЛС

Окончание табл. 2.1

Общие факторы риска (для всех ЛС / всех ЛИЗ)	
Немодифицируемые	
	– полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации ЛС – полиморфные варианты генов, кодирующих транспортеры ЛС • Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику ЛС (модификация функции молекул-мишеней — рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков и др.) • Полиморфизм генов человеческих лейкоцитарных антигенов (human leukocyte antigens, HLA) (нежелательные реакции типа В)
Частично модифицируемые	
Коморбидные заболевания	• Заболевания почек со снижением скорости клубочковой фильтрации • Заболевания печени с нарушением функции печени • Сердечная недостаточность • Ожирение • Другие коморбидные заболевания
Модифицируемые	
Факторы образа жизни	• Курение • Избыточное потребление алкогольных напитков • Употребление наркотических, психотропных и других сильнодействующих препаратов без назначения врача
Межлекарственные взаимодействия	• Фармакокинетическое межлекарственное взаимодействие • Фармакодинамическое межлекарственное взаимодействие
Взаимодействия «ЛС — пища»	• Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей • Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищей
Ошибки в назначении/использовании ЛС	• Нерациональный выбор/назначение ЛС • Ошибки отпуска/выдачи ЛС • Ошибки производства, хранения и подготовки к использованию ЛС • Ошибки введения ЛС • Ошибки мониторинга медикаментозной терапии
Низкая приверженность пациента к лечению	• Связанная с заболеванием • Связанная с пациентом • Связанная с социально-экономическими факторами • Связанная с системой здравоохранения и лечащим врачом • Связанная с терапией заболевания
Факторы риска, специфичные для конкретных ЛС / классов ЛС	
Факторы риска, специфичные для конкретных ЛИЗ	

Примечание. ЛИЗ — лекарственно-индуцированные заболевания, ЛС — лекарственное(-ые) средство(-а), HLA — human leukocyte antigens (*русск.* человеческие лейкоцитарные антигены).

2.1. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний

Некоторые пациенты в большей степени предрасположены к развитию ЛИЗ в связи с наличием у них факторов риска, одним из наиболее значимых среди них является пожилой и старческий возраст больных [1]. Так, у пожилых пациентов НР при приеме одного ЛС возникают приблизительно в 10% случаев, а при приеме свыше 10 ЛС, т. е. в условиях полипрагмазии, — практически в 100% случаев, при этом наблюдается увеличение летальности до 10% [2].

В процессе старения происходят определенные изменения структуры и функции всех органов и систем, которые влияют на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, увеличивая риск развития НР и ЛИЗ.

Изменения структуры и функции органов и систем, обусловленные процессами старения

Изменения структуры и функции, вызванные естественными процессами старения организма, затрагивают практически все органы и системы, далее перечислены те из них, которые лежат в основе изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, что, в свою очередь, увеличивает риск развития ЛИЗ и НР [3–18].

Органы дыхания:

- старческая инволюция легких (уменьшение массы, потеря эластичности, истончение межальвеолярных перегородок);
- уменьшение силы дыхательных мышц, снижение жизненной емкости легких, увеличение остаточного объема легких;
- повышение вентиляции в верхушках легких и снижение вентиляции в базальных отделах;
- повышенная воздушность легочной ткани краевых отделов легких;
- увеличение физиологического мертвого пространства;
- участки ателектазов, старческая эмфизема, диффузный антракоз;
- уменьшение васкуляризации легких.

Сердечно-сосудистая система:

- уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке, снижение ЧСС из-за ослабления чувствительности и уменьшения количества β -адренергических рецепторов в миокарде;
- постепенное повышение АД вследствие процессов ремоделирования сердца (диффузные склеротические изменения, гипертрофия/атрофия кардиомиоцитов, увеличение/уменьшение полостей сердца) и сосудов (активация матриксных металлопротеиназ, увеличение содержания соединительной ткани, гиперплазия гладкомышечных клеток, утолщение интимы), атеросклероза, повышения жесткости аорты и крупных артерий, эндотелиальной дисфункции (снижение синтеза и биодоступ-

2.2. Женский пол как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний

Одним из немодифицируемых факторов риска развития НР и лекарственно-индуцированных осложнений является женский пол [1, 2]. Риск развития НР у женщин в 1,5–1,7 раза выше, чем у мужчин [3]. Различия, касающиеся степени риска развития НР у пациентов женского и мужского пола, были продемонстрированы в ряде исследований. Так, в наблюдательном исследовании S.T. de Vries и соавт. [3] были проанализированы сообщения о НР, поступившие в Национальный центр фармаконадзора Нидерландов Lareb в период с 1 января 2003 г. по 31 декабря 2016 г. Анализ данных показал, что в 80 118 сообщениях содержались сведения о 268 584 комбинациях ЛС — НР, из которых 42 855 были включены в данное исследование. В 2/3 случаев (67%) сообщалась об осложнениях фармакотерапии у женщин, средний возраст которых составил 51 ± 18 лет (для мужчин — 56 ± 18 лет). Релевантные различия риска развития НР в зависимости от пола были показаны для 363 комбинаций (15%) 74 препаратов и для 124 НР. В подавляющем большинстве случаев (89%) у женщин было выявлено более высокое отношение шансов развития осложнений фармакотерапии, чем у мужчин. Наиболее распространенными ЛС, применение которых было ассоциировано с развитием многих НР, вероятность которых у женщин была выше, явились препараты гормонов щитовидной железы, симпатомиметики центрального действия, антидепрессанты и ингибиторы фактора некроза опухоли- α . Наиболее часто встречающимися (с более высокими шансами развития у женщин) проявлениями НР были тошнота, алопеция, головная боль, головокружение и сердцебиение. Для мужчин наиболее распространенными НР были агрессия, летальный исход, гипертермия, сексуальная дисфункция, разрыв сухожилия и тиннитус. Препаратами, которые имели наиболее высокое отношение шансов развития НР у лиц обоего пола, оказались статины и СИОЗС [3].

Yu. Yue и соавт. [4] проанализировали базу данных о НР Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) и выявили, что среди 668 препаратов из 20 наиболее часто назначаемых схем лечения в США у 307 препаратов имеются половые различия в частоте НР. Кроме того, авторы выявили 266 комбинаций ЛС со значительными половыми различиями в частоте НР (после поправки на другие факторы риска развития НР).

В ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании с использованием базы данных the Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) института the Korea Institute of Drug Safety and Risk Management за 2014–2018 гг. Ha Rim Yeon и соавт. [5] обнаружили, что

2.3. Генетические факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний

Общее понимание вклада генетики в формирование фармакологического ответа на прием ЛС за последнее десятилетие резко увеличилось. Фармакогеномные исследования, в том числе полногеномное секвенирование и поиск гена-кандидата, выявили варианты генов, которые увеличивают риск развития ЛИЗ и НР [1, 2]. Идентификация этих генетических вариантов повысила способность клиницистов прогнозировать развитие тех НР, которые ранее были классифицированы как идиосинкратические НР ЛС [3]. Вариабельность фармакологического ответа на прием ЛС в результате фармакогенетических факторов может быть результатом однонуклеотидных полиморфизмов, делеций, вставок, дупликаций или любых других изменений в последовательностях ДНК [4]. Человек является диплоидным организмом, который несет две копии каждого гена — по одной материнского и отцовского происхождения, — которые называются аллелями. Вариантный аллель относится к гену, который обладает генетической мутацией, тогда как аллель дикого типа обычно относится к наиболее распространенному генотипу в популяции (т. е. немутантному). Аллели пронумерованы в основном в соответствии с порядком обнаружения, при этом аллель *1 обычно обозначается как дикий тип (*англ.* wild-type). Следовательно, пациент, являющийся носителем аллелей *1 / *1, унаследовал аллели дикого типа для этого гена как от своей биологической матери, так и от отца. Имея копию одного и того же аллеля из обоих источников, этот пациент будет называться гомозиготным по аллелю дикого типа. И наоборот, гетерозиготный пациент имеет 2 разные аллельные копии одного и того же гена.

Наиболее распространенные варианты аллельных генов, которые изменяют фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и повышают риск развития ЛИЗ или НР, находятся в генах, которые кодируют ферменты, метаболизирующие ЛС, переносчики (транспортёры) ЛС, рецепторы-мишени ЛС или лейкоцитарный антиген человека (*англ.* human leukocyte antigen, HLA) [1, 5–7].

Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС

Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС включают [5–7]:

- полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации ЛС;
- полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации ЛС;
- полиморфные варианты генов, кодирующих транспортёры ЛС.

2.4. Коморбидные заболевания как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний

Наличие у пациента некоторых сопутствующих заболеваний, которые могут в значительной степени изменять фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, является одним из наиболее важных факторов риска развития НР и ЛИЗ (см. гл. 2. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний). Прежде всего это заболевания почек и печени с нарушением их функций, СН, особенно тяжелая СН (III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, *англ.* New York Heart Association, NYHA), ожирение.

Снижение функции почек может приводить к изменению фармакодинамики и фармакокинетики многих ЛС и представляет собой актуальную проблему своевременного здравоохранения. У подавляющего большинства пациентов со снижением функции почек риски развития НР и ЛИЗ позволяет снизить индивидуальный подбор дозы ЛС с учетом СКФ и КК.

Заболевания печени с нарушением ее функции также обуславливает изменения фармакодинамики, особенно метаболизма, и фармакокинетики многих ЛС, что повышает риски развития НР и ЛИЗ. В этой связи для повышения безопасности фармакотерапии пациенты с нарушением функции печени нуждаются в коррекции дозы ряда препаратов.

У пациентов с СН могут изменяться фармакокинетические параметры многих ЛС, в том числе применяемых для лечения ХСН, что потенциально может приводить к повышению риска развития ЛИЗ и НР, а также к снижению эффективности фармакотерапии. Данные особенности необходимо учитывать при подборе дозы и режима назначения ЛС. Своевременное и комплексное лечение СН в соответствии с современными клиническими рекомендациями позволит модифицировать данный фактор риска ЛИЗ и, следовательно, повысить безопасность фармакотерапии.

Представленные в настоящем разделе результаты научных исследований свидетельствуют о возможном изменении фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у пациентов с ожирением. Однако научных данных немного, и они часто противоречивы. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния ожирения на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС.

2.4.1. Хроническая болезнь почек со снижением функции почек

ХБП — это повреждение почек (наличие ≥ 1 маркера повреждения почек, например, альбуминурия/протеинурия, гематурия, цилиндрурия,

2.4.2. Заболевания печени с нарушением функции печени

Нарушение функции печени — частое явление в клинической практике. Оно может протекать как бессимптомно длительно, так и в форме острой печеночной недостаточности и фульминантного гепатита. Нарушение функции печени — полиэтиологичный синдром. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в США в период с 1998 по 2008 гг., основными причинами нарушения функции печени были передозировка парацетамола (46%), идиопатическое нарушение функции печени (14%), ЛС, кроме парацетамола (11%), вирусный гепатит В (7%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени (кроме вирусных гепатитов) (7%), аутоиммунный гепатит (5%), ишемический гепатит (*син.*: гипоксический гепатит, инфаркт печени) (4%), вирусный гепатит А (3%) и болезнь Вильсона (2%) [1]. Во французском эпидемиологическом исследовании Р. Ichai и соавт. [2] продемонстрировали, что в период с 1986 по 2006 гг. наиболее частыми причинами нарушения функции печени были: вирусный гепатит В (29%), ЛС (кроме парацетамола) (21%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени (кроме вирусных гепатитов А и В) (21%), идиопатическое нарушение функции печени (18%), парацетамол (7%) и вирусный гепатит А (5%) [2]. В третьем аналогичном по дизайну исследовании, проведенном В. Brandsaeter и соавт. [3] на территории Скандинавских стран, ведущими причинами нарушения функции печени были: идиопатическое поражение (43%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени (кроме вирусных гепатитов А и В) (21%), прием парацетамола (17%), ЛС (кроме парацетамола) (10%), вирусный гепатит В (8%), вирусный гепатит А (2%) [3]. Таким образом, представленные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что инфекционные и неинфекционные заболевания, а также ЛС являются одними из ведущих причин нарушения функции печени. Ввиду высокой смертности (до 85%) пациентов с нарушением функции печени им необходимо назначение комплексной медикаментозной терапии согласно позициям современных клинических рекомендаций для лечения как самого заболевания/поражения печени, так и в случае необходимости и других заболеваний, которые стали причиной развития вторичного поражения печени [4].

Для подбора рациональной лекарственной терапии у пациентов с патологией печени требуется оценить ее функцию. Наиболее часто для этих целей в настоящее время используется шкала Чайлд-Пью (табл. 2.22) [5, 6]. Однако, данная шкала имеет целый ряд ограничений (например, не позволяет оценить способность печени метаболизировать и экскретировать отдельно взятые ЛС или их комбинации), вследствие чего необходимы дальнейшие исследования для разработки более спец-

2.4.3. Сердечная недостаточность

СН — это прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание, от которого страдают 1–2% населения развитых стран, ее наличие ассоциировано с высокой заболеваемостью и смертностью [6], кроме того, особенно у пожилых пациентов, СН часто сочетается с другими сопутствующими заболеваниями, которые, в свою очередь, также могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, в том числе используемых для лечения СН, — прежде всего с заболеваниями почек и печени с нарушением их функции [7–11].

Основными классами ЛС, применяемых для лечения СН, являются иАПФ, БРА (у пациентов с непереносимостью иАПФ), β -блокаторы, АМКР и диуретики [5].

Потенциальные изменения фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с различными типами сердечной недостаточности

На основании изменения ФВ ЛЖ СН классифицируется на СН со сниженной, промежуточной и сохранной ФВ [5]. Также применяется функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association Functional Classification, NYHA), в соответствии с которой ХСН подразделяется на четыре ФК в зависимости от степени снижения физической активности пациента [5].

Большинство исследований влияния СН на изменения фармакокинетики ЛС проведено среди пациентов с ФВ ЛЖ от 40 до 45%, при этом почти во всех исследованиях были исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на фармакокинетику ЛС (например, серьезные заболевания печени и/или почек), однако в реальной клинической практике у большого числа пациентов с СН эти состояния присутствуют, поэтому у полиморбидных пациентов полученные в исследованиях результаты могут оказаться неприменимыми [12–17]. Также изменению фармакокинетики ЛС у пациентов с СН способствует активное применение диуретиков для лечения застойных явлений и отеочного синдрома (особенно у пациентов с тяжелой СН), что уменьшает объем распределения других ЛС и нивелирует ассоциированные потенциальные изменения фармакокинетики [12–18]. Таким образом, для уточнения степени выраженности изменений фармакокинетики ЛС у пациентов с СН требуется проведение дополнительных исследований.

В подавляющем большинстве выявленных в процессе подготовки обзора литературных источников и баз данных, касающихся изучения изменений фармакокинетических параметров у пациентов с ХСН, за основу брали классификацию СН по NYHA, а не ФВ ЛЖ. Это обусловлено тем, что изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ХСН

2.4.4. Ожирение

С 1980-х гг. глобальная распространенность ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) приобрела характер эпидемии, и к 2015 г. в мире ожирением страдали более 100 миллионов детей и более 600 миллионов взрослых [1, 2]. В США 35–40% взрослого населения имеет ожирение [3], в Великобритании — 51%, в Германии — 50%, в Китае ~15%, в Японии ~16% [4–6]. В Российской Федерации по разным оценкам 20,5–54% взрослого населения имеют индекс $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$ [7]. По данным многоцентрового исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) [8], распространенность ожирения в Российской Федерации составляет 29,7%.

Известно, что ожирение влияет на физиологические процессы, такие как проницаемость стенки кишечника, скорость опорожнения желудка, сердечный выброс, функция печени и почек, что, в свою очередь, может обуславливать изменения фармакокинетики ЛС [9–12]. Так, при ожирении увеличивается скорость опорожнения желудка и проницаемость стенок кишечника, чтобы обеспечить питательными веществами и кислородом избыточную жировую ткань [13–15]. Также у пациентов с ожирением увеличивается объем циркулирующей крови, капиллярный кровоток и сердечный выброс, что должно способствовать увеличению кровотока в печени и усилению метаболизма ЛС с высокой печеночной экстракцией [16–18]. Однако из-за частого наличия сопутствующей НАЖБП, приводящей к стеатозу или стеатогепатиту (НАСГ), кровоток в печени у лиц с ожирением со временем может снижаться, особенно у пациентов с тяжелыми формами ожирения [19, 20]. У пациентов с ожирением концентрации белка и сывороточного альбумина, по-видимому, не изменяются, в то время как α -1-кислый гликопротеин, по-видимому, повышен [21, 22]. Данные о влиянии ожирения на функцию почек неоднозначны. Так, по мнению J. Ribstein и соавт. [23], у пациентов с ожирением СКФ увеличивается [23]. По другим данным [24, 25], наоборот, ожирение имеет тесную взаимосвязь с развитием и прогрессированием ХБП [24, 25]. В настоящее время принято считать, что у пациентов с ожирением почечный клиренс первоначально увеличивается за счет компенсаторной гиперфльтрации и гиперперфузии, а в конечном итоге он снижается в результате постоянно повышенного внутригломерулярного давления [23–26].

На сегодняшний день изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ожирением изучены недостаточно, в том числе и потому, что эта группа пациентов часто недостаточно представлена в клинических исследованиях [27, 28].

2.5. Курение как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний

Активное применение ЛС привело к повышению риска развития осложнений фармакотерапии, так называемых ЛИЗ (*англ.* drug-induced diseases), т. е. таких НР, которые увеличивают у пациента риск летального исхода и/или заболеваемость, что может привести к развитию клинических состояний, требующих медицинской помощи или госпитализации [1–3]. При этом отмечается, что величина этого риска у разных пациентов отличается в зависимости от наличия у них модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, одним из которых является курение табака, поскольку курение может оказывать влияние на фармакокинетические и фармакодинамические параметры ЛС [1–4].

Согласно докладу ВОЗ о глобальной табачной эпидемии 2015 г., европейский регион является лидером по количеству взрослых курильщиков (28%), в том числе среди женщин (19%) [5]. В Российской Федерации в период с 1994 по 2016 гг. количество лиц, потребляющих табак, сократилось с 31% до 28%, однако увеличилась доля курящих женщин с 9% до 14% [6]. По прогнозам ВОЗ, в 2025 г. количество лиц, употребляющих табак, составит 31% среди мужчин и 16% среди женщин [5].

Во время курения человек вдыхает табачный дым — сложную смесь компонентов переменного состава, состоящую на 95% из газообразных веществ (азот, двуокись углерода, оксид углерода, аммоний, цианистый водород и др.) и на 5% из твердых или жидких частиц (в том числе никотин, норникотин, анатабин, анабазин и др.), которых в общей сложности насчитывается более 3500 [7, 8]. Выделяют также так называемые «смолы», т. е. твердые частицы в составе табачного дыма за исключением алкалоидов, представляющих собой ПАУ (*син.*: полиароматические углеводороды или полициклические ароматические углеводороды), ароматические амины и др. вещества [7, 8]. Количественный и качественный состав табачного дыма не постоянен и зависит от сорта/сортов табака, места его произрастания, способа культивации, обработки на заводе, условий хранения, а также химических реакций, происходящих в процессе горения [7–9]. Во время курения внутри горящей сигареты табак подвергается неравномерному воздействию температур — от температуры окружающей среды до 950 °С в присутствии кислорода, концентрация которого меняется [7, 8]. Вследствие пиролиза аминокислот, жирных кислот, углеводов, парафинов и др. химических реакций различными путями формируются тысячи химических веществ [7, 8, 10]:

- при $t \sim 400\text{--}600\text{ }^{\circ}\text{C}$ образуются нормальные алканы и алкены,
- $t > 500\text{ }^{\circ}\text{C}$ — бензол и алкилбензолы,
- $t > 700\text{ }^{\circ}\text{C}$ — нафталин и его производные,
- $t > 800\text{ }^{\circ}\text{C}$ — ПАУ.

2.6. Алкоголь как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний

Среди модифицируемых факторов риска развития ЛИЗ употребление алкоголя является одним из самых важных [1–5]. По данным ВОЗ, в Европе на прием алкоголя приходится самая большая часть общего нездоровья и преждевременной смертности, при этом смертность, обусловленная алкоголем, в европейских странах самая большая в мире [6]. Так, среднее потребление алкоголя на душу населения среди взрослого населения в странах Европейского союза (ЕС), Норвегии и Швейцарии в 2016 г. составило 11,3 л чистого алкоголя, включая 9,9 л алкогольных напитков, прошедших официальную государственную регистрацию алкоголя, и 1,4 л алкоголя незарегистрированного, что эквивалентно в среднем > 170 г алкоголя в неделю на душу населения. Мужчины потребляли в среднем 18,3 л чистого алкоголя, а женщины — 4,7 л, что означает, что средний уровень потребления алкоголя среди мужчин почти в 4 раза выше, чем у женщин [6, 7]. В Российской Федерации потребление водки на душу населения в 2020 г. составило 4,9 л, что на 2% больше, чем в 2019 г. [8].

Известно, что прием алкоголя является фактором риска развития многих социально-значимых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и др. [9–11], однако многие врачи уделяют недостаточно внимания тому факту, что многие ЛС при одновременном употреблении с алкоголем могут вступать во взаимодействие с ним и тем самым риски развития НР и ЛИЗ повышаются [12]. Так, в проспективном когортном исследовании А. Aduragbenro и соавт. [13] с участием 1280 взрослых пациентов, госпитализированных в течение 12 месяцев, было показано, что частота развития НР составила 5,2%, при этом в 3,6% случаев именно НР стали причиной госпитализации, а у 10,4% пациентов — причиной смерти. Общий уровень летальности составил 0,5% и преимущественно был обусловлен развитием синдрома Стивенса-Джонсона — токсического эпидермального некролиза. Очень важен тот факт, что, по мнению авторов, 91% НР можно было предотвратить. Наиболее часто осложнения фармакотерапии были вызваны приемом НПВС (20,3%), сахароснижающих (17,4%) и антибактериальных (15,8%) ЛС. Среди всех органов и систем наиболее часто наблюдались НР со желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 37%, ЦНС — 30,2% и кожи — 24,7%. Обращает на себя особое внимание тот факт, что факторами риска развития НР по данным этого исследования было именно потребление алкоголя — ОР 1,7 (95% ДИ 1,04–2,80), а также длительность госпитализации (ОР 2,0, 95% ДИ 1,16–3,26) [12,13].

2.7. Межлекарственные взаимодействия как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний

МЛВД — это изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательным его применении с другим ЛС [1]. По механизму возникновения МЛВД принято выделять фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия [1–4]. Взаимодействия на основе фармакокинетики влияют на процессы всасывания, распределения, метаболизма или выведения, в то время как фармакодинамические взаимодействия изменяют действие препарата за счет влияния на рецепторы мишени или физиологические системы в организме [1–4]. Выделяют и фармацевтическое взаимодействие, которое может происходить *in vitro*, т. е. до поступления ЛС в организм пациента (ЛС вступают в реакцию друг с другом и инактивируются, если их смешать в шприце или в инфузии); в его основе лежат физико-химические реакции между ЛС. Развитие МЛВД может произойти в результате одновременного действия нескольких механизмов, из-за чего МЛВД иногда трудно идентифицировать, и поэтому они по-прежнему остаются важным фактором, способствующим развитию ЛИЗ [2].

Влияние МЛВД на клинические эффекты ЛС весьма разнообразно: МЛВД можно использовать для достижения синергетического (усиливающего эффект) фармакологического взаимодействия, например при одновременном применении аминогликозидов и β -лактамных антибиотиков для лечения бактериальных инфекций. С другой стороны, МЛВД могут привести к терапевтической неэффективности, что проявляется, например, в снижении противосудорожной эффективности фенитоина при одновременном применении с рифампицином. И самое важное, МЛВД могут привести к увеличению риска развития НР ЛС и ЛИЗ, например к развитию тошноты, рвоты, анорексии или к появлению нарушений ритма сердца на фоне приема дигоксина в комбинации с амиодароном [2]. МЛВД, которые приводят к увеличению риска НР, являются важным фактором риска развития ЛИЗ, именно эти взаимодействия будут далее в центре внимания.

Эпидемиология

МЛВД является причиной 26% всех госпитализаций, связанных с развитием НР на фоне приема ЛС [5, 6], и 1% госпитализаций среди населения в целом [9]. Полипрагмазия (в широком понимании этого термина, т. е. при одновременном назначении нескольких ЛС) увеличивает риск развития клинически значимых МЛВД [1, 11], которые могут вызвать развитие НР, снижая [11, 12] или увеличивая клиническую эффективность ЛС [13, 14]. Полипрагмазия может стать причиной так называемого «фармакологического каскада», который возникает, когда

2.8. Взаимодействие пищевых продуктов и лекарственных средств как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний

Питание является жизненно-необходимым процессом, который позволяет восполнить образовавшиеся в процессе жизнедеятельности организма дефициты макро- и микронутриентов. В случае развития у человека патологических состояний и заболеваний возникает потребность в приеме ЛС, при этом пациент продолжает нуждаться в регулярном приеме пищи. Возникает ситуация, при которой пациент вынужден применять одновременно как продукты питания, так и ЛС, а значит, имеется вероятность взаимодействия пищи и ЛС, которое может повлиять на эффективность и безопасность фармакотерапии. Данное взаимодействие возможно как на фармакодинамическом, так и фармакокинетическом уровне [1, 2]. Взаимодействие пищи и лекарственных препаратов (как прием пищи в целом, так и употребление определенных продуктов питания одновременно с некоторыми ЛС) считают одним из модифицируемых факторов риска развития ЛИЗ [3, 4]. Понимание механизмов, лежащих в основе данного взаимодействия, важно для разработки мер профилактики НР и ЛИЗ [4, 5].

Эпидемиология

Точных данных о эпидемиологии и распространенности случаев взаимодействия ЛС и продуктов питания в клинической практике нет, а литературные данные ограничены [6–10].

По данным S.P. Kang и M.J. Ratain [11] 34 из 99 ЛС, получивших одобрение Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (United States Food and Drug administration, US FDA) в период с января 2000 г. по май 2009 г., имели риски клинически значимого взаимодействия с пищевыми продуктами. В частности, многие противоопухолевые препараты (например, афатиниб, акситиниб, кабозантиниб, эрлотиниб, иматиниб, сорафениб, сунитиниб и др.) вследствие низкой растворимости в воде в эксперименте продемонстрировали изменение биодоступности при одновременном приеме с пищей [12].

В кросс-секционном описательном исследовании M. Abdollahi и соавт. [8] в которое вошли медицинские данные 400 пациентов, находившихся на стационарном лечении, изучались риски развития потенциальных взаимодействий между пищевыми продуктами и ЛС. Из 19 наиболее часто назначаемых ЛС (карведилол, диклофенак, изосорбида динитрат, магния гидроксид, спиронолактон, ранитидин, нитроглицерин, комбинация гидрохлоротиазид + триамтерен, метронидазол, железа сульфат, метопролол, ко-тримоксазол, каптоприл, АСК, омега-3, амиодарон, комбинация клидиния бромид + хлордiazепоксид, ловастатин, пропранолол) 17 (кроме магния гидроксида и АСК)

2.9. Ошибки применения лекарственных средств как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний

В последние годы значительно возрос интерес к изучению ОПЛС (*англ.* medication errors) как причины их НР и ЛИЗ. Назначение лекарственных препаратов представляет собой сложный процесс, который требует участия различных специалистов в области здравоохранения и происходит в ряде медицинских и фармацевтических учреждений (поликлиника, стационар, аптека и т. д.). Поэтому ОПЛС являются следствием ряда факторов, и эта проблема касается не только врачей, но и медсестер, лаборантов, администраторов медицинских учреждений, фармацевтов и провизоров, производителей ЛС, а также самих пациентов, их родственников и/или опекунов. ОПЛС — очень важная и, к сожалению, нередкая причина развития ЛИЗ [1–4].

Определение

Существует несколько определений понятия «ошибка применения ЛС» (*англ.* medication errors) [1–6]. Согласно одному из них, ОПЛС — это любые непреднамеренные ошибки работника системы здравоохранения, пациента или потребителя при назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме лекарственного препарата [2]. Согласно определению Национального координационного совета по отчетности и профилактике ошибок при приеме лекарств (the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP), ОПЛС — это «любое предотвратимое событие, которое может вызвать или привести к неправильному применению ЛС или причинению вреда пациенту, в то время как ЛС находится под контролем медицинского работника, пациента или потребителя» [5].

В Российской Федерации используется определение ОПЛС (медицинской ошибки), представленное в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза: ошибка применения ЛС — это любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме ЛС [6]. В этом определении ключевым является слово «непреднамеренная», т. к. в случае, если имеет место преднамеренное действие — намеренное и ненадлежащее использование ЛС, не соответствующее одобренному в инструкции по медицинскому применению, в таком случае это уже не ОПЛС, а неправильное применение ЛС [6].

Эпидемиология

Частота ошибок при приеме ЛС высока и в развитых, и в развивающихся странах [7, 8], при этом ОПЛС являются причиной развития примерно 1/3 НР ЛС [4, 9]. Частота ОПЛС выше у детей, чем у взрослых, поскольку дозы ЛС рассчитываются для ребенка индивидуально,

Глава 3

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, КОРРЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ФАРМАКОНАДЗОР

Лекарственно-индуцированные симптомы, синдромы и заболевания очень разнообразны, проявляются поражением всех без исключения органов и систем, поэтому встречаются в практике врачей всех специальностей [1]. Однако их очень сложно диагностировать, поскольку они часто расцениваются как симптомы болезни(-ей), имеющейся(-ихся) у пациента. Несмотря на эти объективные трудности, раннее выявление, коррекция и профилактика ЛИЗ будут способствовать снижению заболеваемости и смертности.

Чтобы гарантировать, что ЛИЗ у пациента не останется нераспознанным и возникшие у него симптомы не объясняются другой причиной, клиницисты должны иметь повышенную настороженность в отношении развития НР практически всегда, когда больной получает медикаментозную терапию. В тех случаях, когда у пациента появляется новый симптом или ранее существовавший симптом усилился или изменился с течением времени, лечащий врач должен по крайней мере рассматривать вариант, что причиной этого может являться принимаемое пациентом ЛС. Поэтому каждый препарат, который больной получает в настоящее время или принимал недавно, следует рассматривать как возможную причину ухудшения его состояния [1]. В некоторых ситуациях и с некоторыми ЛС и типами лекарственных реакций причинно-следственную связь между приемом препарата и развитием НР выявить легче, с другими — намного сложнее [1, 2].

Существуют определенные подходы к ведению больных, которые позволяют повысить эффективность диагностики и профилактики ЛИЗ [1, 2]. Главным из них считают правильность сбора фармакологического анамнеза [1, 2].

Диагностика

Самым важным источником информации для выявления возможного ЛИЗ является история болезни [1, 3]. Тщательная заполненная история

болезни может содержать много важной информации, которая поможет клиницисту заподозрить наличие или, наоборот, исключить ЛИЗ. Однако следует помнить, что информация, которая составляет фармакологический анамнез, должна аккумулироваться из разных источников — данные, полученные от пациента, родственников или опекуна, лица, осуществляющего уход за больным, осмотр контейнеров с ЛС/блистеров/упаковок препаратов, различная медицинская документация (выписки, заключения консультаций узких специалистов, результаты лабораторных и инструментальных исследований и т. п.) и др. Информация, которая должна быть обязательно отражена в истории болезни, весьма обширна, она должна состоять из нескольких разделов — см. алгоритм (рис. 3.1) [1–3, 4]. Прежде всего, это паспортные и демографические данные пациента — его возраст (дата рождения), пол, рост, вес, индекс массы тела, расовая принадлежность. Диагноз должен быть сформулирован максимально полно, особенно в отношении сопутствующих заболеваний. В обязательном порядке должна быть внесена информация о каждом ЛС, которое пациент принимает в настоящее время, рецептурном и безрецептурном, а также о витаминах, лекарственных травах, биологически активных добавках и т. п. Такая же информация должна быть собрана и отражена в истории болезни обо всех рецептурных и безрецептурных препаратах, которые пациент принимал в течение предшествующих 6 месяцев, включая те, которые он уже в настоящий момент не принимает (см. алгоритм, рис. 3.1 [3]). Информация о каждом препарате, как рецептурном, так и безрецептурном, должна включать название ЛС, показание(-я) к его назначению у данного пациента, эффективность, указание лекарственной формы (таблетка, капсула и др.), дозу, способ(-ы) введения, кратность приема, начало терапии ЛС, дата и время приема последней дозы, а также указание о том, где эти ЛС закупались. Необходимо поинтересоваться о приблизительных ежемесячных расходах пациента на лекарственные препараты из его собственных средств. Следует уточнить, не создает ли покупка лекарств финансовые проблемы для пациента и/или его семьи [1, 3, 4].

Очень важен тщательный сбор аллергоанамнеза, который должен включать наименование ЛС (лекарственных трав, биологически активных добавок и т. п.) или пищевых продуктов, вызывающих аллергическую реакцию, максимально детально описать каждую аллергическую реакцию, указать их даты, способы коррекции (см. алгоритм, рис. 3.1). В обязательном порядке следует поинтересоваться о наличии сходных реакций на ЛС той же группы или похожие продукты, а также прицельно расспросить пациента о его реакции на прием наиболее распространенных лекарственных аллергенов (антибиотики группы пенициллина, препараты, содержащих сульфонамидную группу) [1–4].

Глава 4

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Обеспечение безопасности пациентов при оказании медицинской помощи является фундаментальным требованием к системам здравоохранения и медицинским организациям всех уровней, охватывает все демографические группы пациентов и все медицинские дисциплины. О важности этой проблемы свидетельствует публикуемая ВОЗ статистика, согласно которой лекарственные ошибки ежегодно наносят вред миллионам пациентов [1], что приводит к дополнительным затратам в \$42 млрд США, что составляет примерно 1% глобальных расходов на здравоохранение. В последней резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA72.6 «Глобальные действия по обеспечению безопасности пациентов» от 25 мая 2019 г. еще раз подчеркнута необходимость более интегрированного, системного взгляда на безопасность медицинской деятельности. В основе любой стратегии по повышению лекарственной безопасности в МО должен лежать системный подход к выявлению, анализу и предотвращению ошибок и НР.

Основные понятия лекарственной безопасности

Ошибка применения лекарственных препаратов (*англ.* medication error) — любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке, введении или приеме лекарственного препарата [2]. Отношения между основными понятиями лекарственной безопасности представлены на рис. 4.1.

Классификация проблем, связанных с лекарственной терапией, была разработана на рабочей конференции Европейской сети фармацевтической помощи в 1999 г. и предназначалась для изучения причин и распространенности НР. Последняя версия классификации V8.01 была выпущена в 2017 г. и продолжает служить инструкцией для документирования и сообщения о лекарственных ошибках, а также побочных эффектах лекарственной терапии (табл. 4.1) [3].

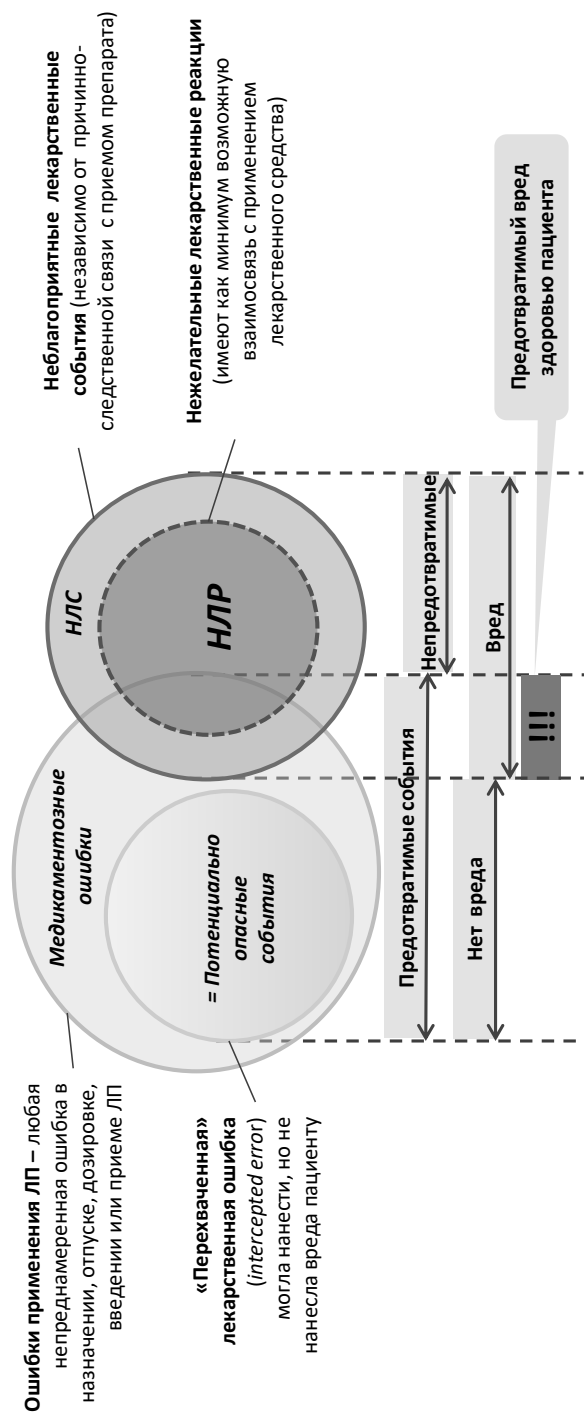


Рис. 4.1. Отношения между понятиями лекарственной безопасности
Примечание. ЛП — лекарственные препараты.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Рекомендации CPIC по применению JС, для которых генетические вариации могут привести к развитию НР или ЛЛЗ

Ген	Лекарственное средство	Аллельные варианты	Фармакологический ответ	Рекомендации CPIC
Ферменты метаболизма				
CYP2C9, SNP CYP2C (rs12777823), CYP4F2 [8]	Варфарин	Аллели с пониженной функцией среди лиц европейского происхождения: CYP2C9*2 (c.430C>T; p.Arg144Cys; rs1799853) и CYP2C9*3 (c.1075A>C; p.Leu359Leu; rs1057910). Аллели с пониженной функцией среди лиц африканского происхождения: CYP2C9*5, *6, *8 и *11; CYP2C rs12777823 (g.96405502G>A); CYP4F2*3 (c.1297G>A; p.Val433Met; rs2108622)	Увеличивает риск кровотечения	Использовать более низкие дозы и более тщательный контроль МНО. Проводить индивидуальный подбор дозы с помощью фармакогенетического алгоритма (warfarindosing.org)
VKORC1 [8]		VKORC1 (c.-1639G>A, rs9923231)		
CYP2C9 [9]	НПВП: цефекоксиб, флурбипрофен, ибупрофен, лорноксикам	«Промежуточный» метаболизатор (шкала активности 1,5): один аллель нормальной функции плюс один аллель пониженной функции *1/*2, или один аллель с нормальной	Незначительно сниженный метаболизм. «Промежуточные» метаболизаторы имеют более высокий риск развития НР.	Использовать самую низкую эффективную дозировку в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов в течение кратчайшего времени,

		функцией плюс один аллель без функции *1/*3, или два аллеля с пониженной функцией *2/*2	особенно у лиц с наличием других факторов, влияющих на клиренс этих препаратов, таких как печеночная недостаточность или пожилой возраст (НР со стенозы желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы)	соответствующего целям индивидуального лечения пациента. Следует соблюдать дополнительную осторожность при использовании ибупрофена у лиц, несущих аллель CYP2C9*2, поскольку он находится в неравновесном сцеплении с CYP2C8*3, а ибупрофен также метаболизируется CYP2C8
		«Промежуточный» метаболизатор (шкала активности 1): один аллель нормальной функции плюс один аллель пониженной функции *1/*2, или один аллель с нормальной функцией плюс один аллель без функции *1/*3, или два аллеля с пониженной функцией *2/*2	Умеренно сниженный обмен веществ; более высокие концентрации в плазме могут увеличить вероятность развития НР. «Промежуточные» метаболизаторы имеют более высокий риск развития НР, особенно у лиц с другими факторами, влияющими на клиренс этих препаратов, таких как печеночная недостаточность или пожилой возраст	Начать терапию с минимальной рекомендуемой дозы. С осторожностью увеличивать дозу до клинического эффекта или максимальной рекомендованной дозы. Следует использовать самую низкую эффективную дозировку в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов в течение кратчайшего времени, соответствующего целям индивидуального лечения пациента. Во время курса терапии внимательно следить за развитием НР, таких как повышение АД и нарушение функции почек

Монография посвящена диагностике и лечению лекарственно-индуцированных заболеваний и состоит из 12 разделов. Первый раздел «Лекарственная безопасность и лекарственно-индуцированные заболевания», представленный в данном томе, посвящен общим вопросам диагностики и лечения лекарственно-индуцированных заболеваний и содержит информацию о распространенности лекарственно-индуцированных заболеваний, медико-социальной значимости проблемы, подходах к диагностике и ведению пациентов с лекарственно-индуцированными заболеваниями. В главе «Факторы риска» приведена классификация факторов риска лекарственно-индуцированных заболеваний, подробно рассмотрены основные модифицируемые, частично модифицируемые и немодифицируемые факторы риска.

В следующих разделах монографии будут подробно рассмотрены отдельные лекарственно-индуцированные заболевания в гематологии, кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, нефрологии, эндокринологии, неврологии, психиатрии, офтальмологии, оториноларингологии.

Для врачей всех специальностей, ординаторов, студентов медицинских ВУЗов.

Под ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Том I

ISBN 978-5-00172-226-7



9 785001 722267

ИЗДАТЕЛЬСТВО
Прометей

