

УДК 615.2(574.1)

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В БОЛЬНИЦАХ ЗАПАДНОГО КАЗАХСТАНА

© 2017 г. <sup>1</sup>Л. М. Жамалиева, <sup>1</sup>А. З. Мусина, <sup>1</sup>Г. А. Смагулова, <sup>1-2</sup>Н. А. Сейтмаганбетова,  
<sup>1</sup>Н. Т. Увалиева, <sup>3</sup>Н. В. Николаенко, <sup>4-7</sup>А. М. Гржибовский

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, г. Актобе; <sup>2</sup>Больница скорой медицинской помощи, г. Актобе, Казахстан; <sup>3</sup>Областной кардиологический центр, г. Уральск, Казахстан; <sup>4</sup>Национальный институт общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; <sup>5</sup>Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск; <sup>6</sup>Северо-восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова, г. Якутск; <sup>7</sup>Международный казахско-турецкий университет им. Х. А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

Потенциальные эндоэкологические последствия использования лекарственных препаратов (ЛП) много лет являются предметом научных исследований с точки зрения как отдаленного влияния на генофонд популяций, так и немедленных воздействий на жизнь и здоровье человека. Лекарственные взаимодействия (ЛВ) являются важной и еще недостаточно признаваемой причиной врачебных ошибок и издержек для системы здравоохранения. Мы изучили распространенность и структуру ЛВ в больницах Западного Казахстана. Проведен ретроспективный анализ фармакотерапии на систематической выборке объемом 730 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пролеченных в больницах городов Актобе, Уральск, Атырау в 2014 году. Потенциально опасные и значимые ЛВ определялись в базе данных Drug Interaction Checker (FDA). Были изучены распространенность потенциально опасных (Major) и значимых (Moderate) ЛВ и их структура. Связь между категориальными переменными оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) и критерия  $\chi^2$ . Для показателей распространенности и ОШ рассчитывали 95 % доверительные интервалы (ДИ). Выявлена высокая распространенность потенциально опасных ЛВ – 53,8 (95 % ДИ 50,9–58,3) % и значимых ЛВ – 88,1 (95 % ДИ 85,5–90,3) %. Установлено, что 53,8 % пациентов получали хотя бы одну потенциально опасную комбинацию. Выявлено влияние возраста старше 65 лет (ОШ 1,8, 95 % ДИ 1,4–2,5) и полипрагмазии (ОШ 6,0, 95 % ДИ 2,7–13,1) на наличие потенциально опасных лекарственных взаимодействий. Побочные эффекты лекарственных препаратов диагностированы у 4,1% пациентов, они чаще наблюдались в группе пациентов с большим количеством назначенных лекарств ( $p = 0,001$ ). Наиболее часто создающими опасные комбинации ЛВ были спиронолактон, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия, клопидогрель, калия хлорид, сартаны.

**Ключевые слова:** полипрагмазия, лекарственные взаимодействия, кардиология, фармакоэпидемиология, Казахстан

## PREVALENCE OF POTENTIALLY ADVERSE DRUG-DRUG INTERACTIONS IN HOSPITALS OF WEST KAZAKHSTAN

<sup>1</sup>L. M. Zhamaliev, <sup>1</sup>A. Z. Mussina, <sup>1</sup>G. A. Smagulova, <sup>1-2</sup>N. A. Seitmaganbetova,  
<sup>1</sup>N. T. Uvalieva, <sup>3</sup>N. V. Nikolayenko, <sup>4-7</sup>A. M. Grjibovski

<sup>1</sup>West Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan; <sup>2</sup>Municipal Emergency Hospital, Aktobe, Kazakhstan; <sup>3</sup>Regional Cardiology Center, Uralsk, Kazakhstan; <sup>4</sup>Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; <sup>5</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; <sup>6</sup>North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; <sup>7</sup>International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

Consequences of medical drugs use have been a subject of scientific research, both in terms of long-term effect on the gene pool of populations and immediate effects on human health. Drug-drug interactions (DDI) is an important and still insufficiently recognized cause of medical errors and costs for the healthcare system. We have studied the prevalence and structure of DDI in hospitals of West Kazakhstan. We performed a retrospective analysis of pharmacotherapy in a systematic sample of 730 patients with cardiovascular diseases treated in the hospitals of Aktobe, Uralsk, Atyrau cities in 2014. Potentially dangerous DDI were identified using Drug Interaction Checker source (FDA). The prevalence of major and moderate potential DDI and their structure were studied. Associations between DDI and other studied variables were estimated using odds ratios (OR) and chi-squared tests. For all estimates 95 % confidence intervals (CI) were calculated. We found a high prevalence of major and moderate DDI (53,8 (95 % CI 50,9-58,3) % and 88,1 (95 % CI 85,5-90,3) %, respectively). We found out that 53,8 % of patients were treated with at least one potentially inappropriate combination. The effect of age (OR 1,8,  $p < 0,001$ , 95 % CI 1,4-2,5) and polypragmasy (OR 6,0,  $p < 0,001$ , 95 % CI 2,7-13,1) on potentially dangerous DDI were revealed. Adverse drug effects were diagnosed in 4,1 % of patients, they were more frequently observed in patients with more prescriptions ( $p = 0,001$ ). The most frequent drugs creating a dangerous combination were spironolactone, ACE inhibitors, enoxaparin sodium, fondaparinux sodium, clopidogrel, potassium chloride, sartana.

**Keywords:** polypragmasy, drug-drug interactions, cardiology, pharmacoepidemiology, Kazakhstan

### Библиографическая ссылка:

Жамалиева Л. М., Мусина А. З., Смагулова Г. А., Сейтмаганбетова Н. А., Увалиева Н. Т., Николаенко Н. В., Гржибовский А. М. Распространенность потенциально неблагоприятных лекарственных взаимодействий в больницах Западного Казахстана // Экология человека. 2017. № 4. С. 51–57.

Zhamaliev L. M., Mussina A. Z., Smagulova G. A., Seitmaganbetova N. A., Uvalieva N. T., Nikolayenko N. V., Grjibovski A. M. Prevalence of Potentially Adverse Drug-Drug Interactions in Hospitals of West Kazakhstan. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 4, pp. 51-57.

Лекарственные взаимодействия (ЛВ) являются важной медицинской проблемой, поскольку они могут уменьшать или усиливать эффект препаратов и вызывать побочные реакции у пациентов, получающих множественную лекарственную терапию. Заболеваемость от потенциально опасных ЛВ увеличивается с 13 % при приеме 2 лекарств до 82 % при приеме 7 и более препаратов [12]. Распространенность ЛВ в развитых и развивающихся странах мира высокая – от 20 до 60 % [15, 17].

По данным российских ученых, нежелательные реакции, обусловленные ЛВ, развиваются в 19,8 % случаев, 72,6 % из них серьезные [1]. Госпитализированные пациенты с патологией сердца нуждаются в большем внимании в отношении ЛВ из-за сложности их заболевания и полипрагмазии [6]. В литературе описано много методов профилактики побочных эффектов, таких как применение STOPP-START-критериев [11], критериев Бирса [3], методика глобальной оценки триггеров [4] и другие эффективные инструменты. Нас заинтересовал вопрос ЛВ назначаемой и проводимой фармакотерапии. Мониторинг ЛВ также позволяет предотвращать нерациональные лекарственные назначения, повышая эффективность и безопасность лечения [20]. Лекарственные взаимодействия прогнозируемы, и их развития можно избежать с помощью специально разрабатываемых образовательных и организационных вмешательств [19].

Проблема ЛВ фармакотерапии пациентов кардиологического профиля особенно актуальна в связи с коморбидностью сердечно-сосудистых заболеваний, развивающихся на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета. Значительное количество осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (сердечная недостаточность, аритмия, постинфарктный кардиосклероз и другие) требуют медикаментозного вмешательства [7]. Проблема интервенционной кардиологии (ретромбоз установленного стента), снижение активности антикоагулянтов на фоне приема некоторых лекарственных средств также приводят к обоснованному усилению терапии с помощью комбинаций ЛС, рекомендованных национальными руководствами, протоколами по диагностике и лечению заболеваний сердца [2]. Все это ведет к вынужденной полипрагмазии и появлению ЛВ, которые сами по себе вносят дополнительный риск фатальных нарушений ритма, кровотечений и других осложнений.

С информацией по ЛВ врач может ознакомиться в соответствующем разделе аннотации к лекарственным препаратам (ЛП), а также с помощью электронных ресурсов [www.drugs.com](http://www.drugs.com), [www.medscape.com](http://www.medscape.com), которые представлены в интернете в свободном доступе, некоторые ресурсы доступны только по платной подписке (Lexicomp®, Drug-Reax, Micromedex®).

Необходимость обеспечения безопасной госпитальной помощи и полное отсутствие данных о ЛВ в Республике Казахстан определяют актуальность данного исследования.

Цель исследования – оценить распространенность и структуру лекарственных взаимодействий назначенной фармакотерапии кардиологических пациентов Западного Казахстана, а также определить связанные с ними факторы риска.

### Методы

Выборочное исследование лекарственных назначений было проведено у 730 пациентов в кардиологических отделениях городов Западного Казахстана Актобе, Уральска, Атырау. В исследование включены истории болезни пациентов, поступивших и выписанных в 2014 году. Применяли систематический способ создания выборочной совокупности – отбиралась каждая третья история болезни из общего списка пациентов кардиологических отделений [9, 10]. Критерии включения: возраст старше 18 лет, пребывание в стационаре более 24 часов, критерий исключения – смерть в стационаре.

Больница скорой медицинской помощи города Актобе, кардиологические центры городов Уральска и Атырау предоставляют третичную помощь населению Актюбинской и Западно-Казахстанской областей соответственно.

Были собраны данные о возрасте и поле пациентов, диагнозах, осложнениях (по МКБ-10), продолжительности пребывания в стационаре, назначенных медикаментах.

Все ЛП были классифицированы в соответствии с международной анатомо-терапевтической классификацией [13]. В случае фиксированных комбинаций ЛП, содержащих в своем составе комбинацию активных субстанций, каждое из них обрабатывалось отдельно.

Все совместно назначенные ЛП ретроспективно проанализированы на предмет потенциально опасных и значимых ЛВ с помощью Drug Interaction Checker ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)). В соответствии с данными этого ресурса анализируются взаимодействия трех уровней – Major, Moderate, Minor. Уровень Major – потенциально опасные ЛВ, сочетания таких препаратов необходимо избегать, так как риск при их использовании превышает пользу. Уровень Moderate – значимые взаимодействия ЛС, которых по возможности следует избегать, так как они требуют усиленного мониторинга безопасности. Уровень Minor – малозначимые, с минимальным риском возникновения нежелательных побочных реакций [14].

Рассчитывали долю полипрагмазии, долю пациентов, у которых встретились ЛВ, долю пациентов с минимум одним ЛВ, количество комбинаций, создающих ЛВ уровней Major и Moderate, долю пациентов с побочными эффектами.

Структура ЛВ описана для наиболее часто встречающихся конкретных комбинаций ЛП.

Было изучено влияние пола, возраста пациентов, продолжительности пребывания в стационаре (количество дней), полипрагмазии, количества одновременно назначенных лекарственных препаратов на развитие ЛВ.

Полипрагмазией считали одновременное назначение более пяти ЛП в день. Пожилыми считали пациентов 65 лет и старше.

Для всех категориальных переменных рассчитывали 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для непрерывных показателей рассчитывали среднюю арифметическую (M), медиану (Me), стандартное отклонение (SD), размах, нижний и верхний квартили (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>). Нормальность распределения переменных проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для анализа факторов, влияющих на ЛВ, рассчитывали отношение шансов (ОШ). Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для сравнения средних значений в двух выборках применяли тест Стьюдента или Манна – Уитни для количественных переменных в зависимости от распределения.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.

Научно-исследовательская работа одобрена биоэтическим комитетом Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова (протокол № 15 от 24.11.2016 г.).

**Результаты**

Возраст пациентов от 20 до 94 лет, средний возраст составил 63,3 (SD = 1,8) года. В выборке были 421 мужчина – 57,7 (95 % ДИ 53,9–61,3) % и 309 женщин – 42,3 (95 % ДИ 38,7–46,01) %. Продолжительность пребывания в стационаре варьировала от 1 до 23 дней (Me = 8, Q1 = 7, Q3 = 10). Доля пациентов с нестабильной стенокардией, в том числе инфарктом миокарда, – 48,3 (95 % ДИ 44,7–52,1) %, стабильной стенокардией – 28,8 (95 % ДИ 25,5–32,2) %, артериальной гипертензией – 10,5 (95 % ДИ 8,4–13) %, нарушением ритма сердца – 9,04 (95 % ДИ 7–11,4) %, кардиомиопатией – 3,3 (95 % ДИ 2,1–1,8) %.

Всего для 730 пациентов данной выборки было сделано 7 465 лекарственных назначений. Количество ЛП в листе назначений (в период нахождения в стационаре) на одного пациента варьировало от 1 до 21 (Me = 10, Q1 = 8, Q3 = 12). Количество одновременно назначенных ЛП варьировало от 2 до 21 (Me = 8, Q1 = 7, Q3 = 10). Частота полипрагмазии составила 98,6 (95 % ДИ 97,5–99,3) %.

Всего выявлено 1 042 вида комбинаций ЛС уровней потенциально опасных и значимых взаимодействий, которые назначались 2 957 раз (Мажор-взаимодействий 567 случаев, Moderate – 2 390).

Потенциально опасные ЛВ встретились у 393 пациентов – 53,8 (95 % ДИ 50,1–57,5) %, значимые ЛВ у 643 пациентов – 88,1 (95 % ДИ 85,5–90,3) %. У одного пациента могло встречаться от 1 до 6 Мажор-комбинаций и от 1 до 22 Moderate-комбинаций. Как минимум одно ЛВ градации Мажор встречалось у 255 пациентов (34,9 %), два и более – у 138 (18,9 %), хотя бы одно ЛВ градации Moderate встречалось у 151 (20,7 %), два и более – у 492 пациентов (67,4 %). Количество комбинаций ЛП,

создающих Мажор-взаимодействия – 54, Moderate-взаимодействий – 299.

В табл. 1 и 2 представлены наиболее распространенные комбинации ЛП уровней Мажор и Moderate с указанием возможных последствий для пациента. Наиболее распространенными опасными были комбинации спиронолактона с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и калием хлорида, эноксапарина и фондапаринукса с клопидогрелем, ИАПФ с калием хлорида.

Таблица 1

**Наиболее распространенные лекарственные взаимодействия градации Мажор**

№	Наименование ЛВ	Частота случаев	Доля пациентов, %	95% ДИ	Возможные последствия
1	ИАПФ / Спиронолактон	87	11,9	9,6–14,4	Гиперкалиемия
2	Эноксапарин / Клопидогрель	78	10,7	8,5–13,2	Кровотечение
3	Фондапаринукс / Клопидогрель	73	10	7,9–12,4	Кровотечение
4	Спиронолактон / Калия хлорид	57	7,8	5,9–10,0	Гиперкалиемия
5	ИАПФ / Калия хлорид	56	7,7	5,9–9,9	Гиперкалиемия

Таблица 2

**Наиболее распространенные лекарственные взаимодействия градации Moderate**

№	Наименование ЛВ	Частота случаев	Доля пациентов, %	95% ДИ	Возможные последствия
1	Изосорбида динитрат / ИАПФ	248	33,9	30,5–37,5	Гипотония
2	Аторвастатин / Клопидогрель	209	28,6	25,4–32,1	Снижение эффекта клопидогреля
3	Спиронолактон / Бисопролол	84	11,5	9,3–14,1	Гипотония
4	Фуросемид / Бисопролол	77	10,5	8,4–13,0	Гипотония
5	Спиронолактон / Эноксапарин	49	6,7	5,0–8,8	Гиперкалиемия

Были выявлены статистически значимые связи между возрастом пациентов, полипрагмазией и развитием ЛВ по типу Мажор (табл. 3). Единственным фактором, связанным с ЛВ по типу Moderate, была полипрагмазия (табл. 4). Пол и длительность пребывания в стационаре не были связаны с потенциальными ЛВ вышеперечисленных типов.

Таблица 3

**Факторы, значимо связанные с лекарственными взаимодействиями градации Мажор**

Фактор риска	ЛВ Мажор		ОШ	95%ДИ
	Есть	Нет		
Возраст ≥65	214 (62,2%)	130 (37,8%)	1,8	1,4–2,5
Возраст <65	185 (47,8%)	201 (52,2%)		
Количество ЛП >5	391(98,0%)	294 (88,8%)	6,0	2,7–13,1
Количество ЛП ≤5	8 (2,0%)	37 (11,2%)		

Таблица 4  
Факторы, значимо связанные с лекарственными взаимодействиями градации Moderate

Фактор риска	ЛВ Moderate		ОШ	95%ДИ
	Есть	Нет		
Количество ЛП >5	613 (95,3%)	72 (82,8%)	4,2	2,2–8,3
Количество ЛП ≤5	30 (4,3%)	15 (17,2%)		

Побочные эффекты (ПЭ) возникли у 30 пациентов (4,1 %). Это были головные боли (18 случаев), кровотечения (3): желудочное (1), носовое (1), подкожная гематома (1); дерматит (2); брадикардия (2), аллергия (2), гипотония (2), тошнота (1). Возраст пациентов, у которых развились ПЭ, варьировал от 40 до 80 лет, средний возраст – 63,4 (10,2) года. Мужчин было 13 (43 %), женщин 17 (57 %). Длительность пребывания в стационаре пациентов с побочными эффектами составляла от 5 до 18 дней, Me = 9,5 (8–10).

Мы сравнили пациентов с зарегистрированными побочными эффектами с пациентами без ПЭ. Дополнительно для количества ЛВ градаций Major и Moderate рассчитывали моду (Mo) – наиболее часто встречающуюся величину. Статистические различия сравниваемых групп пациентов выявлены по количеству ЛП в листе назначений и длительности пребывания в стационаре (табл. 5).

Таблица 5  
Сравнение групп пациентов с побочными эффектами и без них

Критерий	Пациенты без ПЭ	Пациенты с ПЭ	p
Количество	700	30	
Возраст, Me (Q1, Q3)	64 (55, 73)	63 (60, 70)	0,882
Количество ЛП в листе назначения, Me (Q1, Q3)	10 (8, 12)	12 (10, 13)	0,001
Количество ЛП при поступлении, Me (Q1, Q3)	7 (6, 9)	7 (6, 9)	0,462
Количество ЛП при выписке, Me (Q1, Q3)	7 (5, 8)	6,5 (6, 7)	0,712
Количество Major (Mo)	1 (54,7%)	1 (53,3%)	0,884
Количество Moderate (Mo)	1 (88,3%)	1 (83,3%)	0,413
Количество дней пребывания, Me (Q1, Q3)	8 (7, 10)	9,5 (8, 10)	0,024

Статистически значимых различий между распространенностью побочных эффектов в группах с ЛВ по типу Major и по типу Moderate выявлено не было.

### Обсуждение результатов

В кардиологических больничных отделениях Западного Казахстана 53,8 % пациентов подвергаются воздействию по меньшей мере одного потенциально опасного ЛВ, 88,1 % пациентов – воздействию одного значимого ЛВ. Эти цифры значительно выше, чем в зарубежных странах. Так, в кардиореанимационных отделениях США являются потенциально опасными 20,5 % ЛВ [22]. По данным исследователей Ямайки

[16], в медицинской клинике университета распространенность потенциально опасных ЛВ составила 49,8 %. Часто встречающимися потенциально опасными ЛВ были амлодипин и симвастатин, амилорид и лозартан, амилорид и лизиноприл.

В странах постсоветского пространства распространенность ЛВ выше. В одном из многопрофильных стационаров России в отделении кардиологии было выявлено более половины (59,5 %) потенциально опасных ЛВ. Среди потенциально опасных спиронолактон ↔ периндоприл, эналаприл ↔ спиронолактон [8].

Данные из развивающихся стран таковы, что 91,6 % кардиологических пациентов Пакистана и Малайзии [18] имели одно потенциальное ЛВ; 86,3 % – одно потенциально опасное ЛВ и 84,5 % – одно умеренное ЛВ. Фармакотерапия в этих исследованиях проанализирована с помощью лекарственного онлайн ресурса Micromedex®. Были найдены связи между потенциально опасными ЛВ и такими факторами, как возраст, пол, полипрагмазия и длительность госпитализации пациентов. В целом 91,6 % пациентов имели одно потенциальное ЛВ; 86,3 % – одно серьезное ЛВ и 84,5 % – одно умеренное ЛВ.

Лекарственные взаимодействия градации Major в нашем исследовании наиболее часто были связаны с сочетанием лекарств с антагонистом альдостерона, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антикоагулянтами. Клинические последствия выявленных ЛВ могут приводить к гиперкалиемии, кровотечению, что требует от врача внимательного отношения к сочетанию представленных лекарственных средств. Лекарственные взаимодействия градации Moderate наиболее часто были связаны с сочетанием лекарств с нитратами, ингибиторами АПФ, диуретиками, статинами. Клинические последствия выявленных ЛВ могут приводить к гипотонии, снижению эффективности совместно назначенных ЛС.

Хотя потенциально опасные межлекарственные взаимодействия не всегда приводят к клиническим последствиям в виде серьезных ПЭ или ослабления терапевтического эффекта, своевременное обнаружение потенциально опасных комбинаций лекарственных средств может повысить эффективность и безопасность их применения. Неблагоприятные клинические последствия могут быть нейтрализованы назначением дополнительного препарата или отменой препарата, коррекцией дозы препарата с контролем за функциями организма.

Например, в нашем исследовании наиболее частым ЛВ были спиронолактон/ ингибиторы АПФ (у 11,9 % пациентов). Эта комбинация может привести к угрожающей жизни гиперкалиемии. Сообщалось, что состояние гиперкалиемии может возникнуть в течение от нескольких дней до нескольких недель с момента получения комбинации у пациентов с коморбидной патологией, а также сопутствующего использования препаратов калия или других препаратов, повышающих уровень калия в сыворотке.

Согласно исследованию RALES [14], для предотвращения гиперкалиемии следует с осторожностью назначать данную комбинацию лекарственных средств у пациентов с нарушением функции почек, сахарным диабетом, пожилым людям.

Другое выявленное потенциально опасное ЛВ — одновременное назначение антикоагулянтов (эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия) с антикоагулянтом, ингибитором агрегации тромбоцитов клопидогрелем. Клиническим последствием данного ЛВ является риск кровотечения [9]. По данным гарвардских исследователей в США, безопасность комбинированной терапии эноксапарин + клопидогрель сопоставима с терапией гепарин + клопидогрель, значимых различий по ПЭ кровотечению они не выявили [19]. В нашем исследовании у двух пациентов возникла побочная реакция в виде желудочного кровотечения и подкожной гематомы, в одном случае ретроспективно зарегистрировано потенциально опасное взаимодействие Эноксапарин / Клопидогрель, в другом случае — Фондапаринукс / Клопидогрель. Третий случай кровотечения зарегистрирован у пациента с потенциально опасным ЛВ Варфарин / Клопидогрель.

Дальнейшие исследования необходимы не только для оценки ЛВ, но и для выявления проблем, связанных с их применением, которые могут проявиться клинически или лабораторно. Это возможно провести с помощью методики глобальной оценки триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств [20].

Недостатком работы явилось отсутствие некоторых ЛП в системе Drug Interaction Checker интернет ресурса [www.drugs.com](http://www.drugs.com) ввиду их отсутствия на рынке США (например, надропарин кальция, лерканидипин, верапамил, зофеноприл, урапидил, моксонидин, лорноксикам, калия и магния аспарагинат и др.). Будущие исследования, возможно, надо проводить с помощью онлайн-чекеров, имеющих в своем составе ЛП, зарегистрированные в Республике Казахстан, а также серверы по ЛВ, имеющие уровни доказательности (Lexicomp® и других).

Низкая частота (4,1 %) зарегистрированных врачами ПЭ и отсутствие связи ПЭ с ЛВ Major ( $p = 0,401$ ) и Moderate ( $p = 0,637$ ) в отличие от других исследований, вероятно, объясняется недостаточной статистической мощностью по причине незначительной распространенности ПЭ. В других исследованиях высокая частота применения препаратов с потенциалом развития ЛВ градации Major и Moderate связывается с отсутствием настороженности врачей в отношении их развития и низкой активностью медицинских и фармацевтических работников в области фармаконадзора [8]. Мы предполагаем, что частота ПЭ в больницах Западного Казахстана на самом деле выше зарегистрированных случаев, что было бы закономерным в связи с высокой распространенностью ЛВ и полипрагмазией, а по данным медицинской документации имеет место занижение истинной распространенности ПЭ.

Необходим более тщательный контроль и активное выявление неблагоприятных реакций на ЛП, мониторинг лабораторных показателей. Необходимо создание если не собственных баз по ЛВ, то хотя бы региональных рекомендаций по лечению нозологий с учетом изученной практики ЛВ, которые будут учитывать еще и доказательства потенциально опасных комбинаций.

Преимуществом нашей работы является то, что мы проанализировали все возможные ЛВ и это дает нам возможность предупредить их неблагоприятные последствия в будущем. Анализируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что возраст пациентов старше 65 лет, а также назначение одному пациенту более 5 ЛП одновременно являются факторами риска, которые увеличивают вероятность потенциально опасных и значимых ЛВ. Пол, количество дней пребывания в стационаре не влияют на развитие ЛВ. Возможно, это связано с тем, что доминирующим фактором была почти 100 % полипрагмазия, которая нивелировала влияние других, более слабых факторов.

Выводы:

1. Больше половины (53,8 %) пациентов в кардиологических больничных отделениях Западного Казахстана подвергаются воздействию по меньшей мере одного потенциально опасного ЛВ.

2. Лекарственными препаратами с высоким риском потенциально опасных ЛВ являются широко назначаемые спиронолактон в комбинациях с ИАПФ (12 %) и калия хлоридом (8 %), эноксапарин (или фондапаринукс) с клопидогрелем (21 %), ИАПФ с калием хлорида (8 %).

3. Лекарственными препаратами с высоким риском значимых ЛВ являются часто применяемые изосорбида динитрат с ИАПФ (34 %), аторвастатин с клопидогрелем (29 %), спиронолактон с биспрололом (12 %), фуросемид с биспрололом (11 %), спиронолактон с эноксапарином (7 %).

4. Выявлено, что пожилой возраст и полипрагмазия статистически значимо связаны с наличием потенциально опасных и значимых ЛВ.

5. Побочные эффекты на лекарственную терапию диагностируются в стационарах у 4,1 % пациентов. Они чаще наблюдались в группе пациентов с большим количеством назначенных лекарств ( $p = 0,001$ ), но не были значимо связаны с ЛВ

#### Список литературы

1. Казаков А. С., Лепяхин В. К., Астахова А. В. Фармакоэпидемиологическое исследование нежелательных реакций, связанных с взаимодействием лекарственных средств // Клиническая фармакология и терапия. 2013. № 22 (4). С. 92–96.
2. Клинические протоколы диагностики и лечения Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. URL: [https://medelement.com/page/klinicheskie\\_protokoloyi](https://medelement.com/page/klinicheskie_protokoloyi) (дата обращения: 20.12.2016).
3. Мусина А. З., Гржибовский А. М., Жамалиева Л. М. Частота полипрагмазии и назначений потенциально не рекомендованных препаратов пожилым пациентам в больнице

скорой помощи // Мир науки и молодежь: достижения и перспективы : материалы международной конференции молодых ученых. 2015. С. 137–138.

4. Назаренко Г. И., Клейменова Е. Б., Отделенов В. А., Пающик С. А., Яшина Л. П., Сычев Д. А. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре // Клиническая фармакология и терапия. 2015. № 24 (4). С. 55–62.

5. Онлайн-чекер межлекарственного взаимодействия. URL: [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php?interaction\\_list\\_id=101277922](http://www.drugs.com/drug_interactions.php?interaction_list_id=101277922) (дата обращения: 20.12.2016).

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

7. Сейтмаганбетова Н. А., Смагулова Г. А., Агзамова Р. Т., Рахматулина Т. Н., Кульмырзаева Н. К. Возрастные особенности острого коронарного синдрома у пациентов г. Актобе на госпитальном этапе // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2014. № 3 (43). С. 92–94.

8. Фармаконадзор и мониторинг безопасности лекарственных средств в Республике Казахстан. URL: [http://dari.kz/pages/formakonadzor-i-monitoring-bezopasnosti-lekarstvennykh-sredstv-v-respublike-kazakhstan\\_1367578533](http://dari.kz/pages/formakonadzor-i-monitoring-bezopasnosti-lekarstvennykh-sredstv-v-respublike-kazakhstan_1367578533) (дата обращения: 01.01.2017).

9. Холматова К. К., Горбатова М. А., Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Поперечные исследования: планирование, размер выборки, анализ данных // Экология человека. 2016. № 2. С. 49–56.

10. Холматова К. К., Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Классификация научных исследований в здравоохранении // Экология человека. 2016. № 1. С. 57–64.

11. Шапков А. А., Воробьева Н. А. Анализ рациональности лекарственной терапии у пожилых пациентов первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волоевич // Проблемы геронтологии в условиях проживания в приарктическом регионе : сб. науч. статей / Правительство Архангельской обл. [и др. ; гл. ред. проф. Н. А. Воробьева]. Архангельск : Лоция, 2016. С. 197–199.

12. Goldberg R. M., Mabee J., Chan L., Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population // Am. J. Emerg. Med. 1996. N 14. P. 447–450.

13. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01FA10&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01FA10&showdescription=yes) (дата обращения 28.12.2016).

14. Hauben M., Reich L., Gerrits C. M., Madigan D. Detection of spironolactone-associated hyperkalaemia following the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) // Drug Saf. 2007. Vol. 30 (12). P. 1143–1149.

15. Hohl C. M., 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. Emerg. Med. 2001. Vol. 38 (6). P. 666–671.

16. Kennedy-Dixon T. G., Gossell-Williams M., Hall J., Anglin-Brown B. The prevalence of major potential drug-drug interactions at a University health centre pharmacy in Jamaica // Pharmacy Practice. 2015. Vol. 13 (4). P. 601.

17. Moura C. S., Acurcio F. A., Belo N. O. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization // J. Pharm. Pharm. Sci. 2009. Vol. 12 (3). P. 266–272.

18. Murtaza G., Khan M. Y., Azhar S., Khan S. A.,

Khan T. M. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients // Saudi Pharm. J. 2016. Vol. 24 (2). P. 220–225.

19. Sabatine M. S., Morrow D. A., Dalby A., Pfisterer M., Duris T., Lopez-Sendon J., Murphy S. A., Gao R., Antman E. M., Braunwald E. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction also treated with clopidogrel // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49 (23). P. 2256–2263.

20. Smithburger P. L., Kane-Gill S. L., Seybert A. L. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved // Int. J. Pharm. Pract. 2012. Vol. 20. P. 402–408.

21. Smithburger P. L., Kane-Gill S. L., Seybert A. L. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US // Drug Saf. 2010. Vol. 33. P. 879–888.

22. Zwart-van Rijkom J. E., Uijtendaal E. V., ten Berg M. J., van Solinge W. W., Egberts A. C. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital // Br. J. Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 70 (4). P. 619–20.

## References

1. Kazakov A. S., Lepakhin V. K., Astakhova A. V. Pharmacoepidemiological study of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapeutics]. 2013, 22 (4), pp. 92-96. [in Russian]

2. *Klinicheskie protokoly diagnostiki i lecheniya Ministerstva Zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya respubliki Kazakhstan* [Clinical diagnosis and treatment protocols Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan]. Available from: [https://medelement.com/page/klinicheskie\\_protokoly](https://medelement.com/page/klinicheskie_protokoly) (дата обращения: 20.12.2016).

3. Mussina A. Z., Grjibovski A. M., Zhamaliev L. M. Chastota polipragmazii i naznacheni potentsial'no ne rekomendovannykh preparatov pozhilym patsientam v bol'nitse skoroi pomoshchi [The frequency of polypharmacy and potential assignments is not recommended drugs to elderly patients in emergency hospital]. In: *Mir nauki i molodezh': dostizheniya i perspektivy. Materialy mezhdunarodnoi konferentsii molodykh uchennykh* [The world of science and youth: achievements and prospects. Materials of international conference of young scientist]. 2015, pp. 137-138.

4. Nazarenko G. I., Klejmenova E. B., Otdelenov V. A., Pajushhik S. A., Jashina L. P., Sychev D. A. The use of adverse event triggers to detect adverse reactions with the use of drugs in a hospital. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapeutics]. 2015, 24 (4), pp. 55-62. [in Russian]

5. *Online-cheker mezhlekarstvennogo vzaimodeistviya* [Online-drug interactions checker]. Available from: [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.php?interaction\\_list\\_id=101277922](http://www.drugs.com/drug_interactions.php?interaction_list_id=101277922) (accessed: 20.12.2016)

6. *Polipragmaziya v klinicheskoi praktike: problema i resheniya* [Polypragmasy in clinical practice: problems and solutions]. Saint Petersburg, 2016, 224 p.

7. Seitmaganbetova N. A., Smagulova G. A., Agzamova R. T., Rakhmatulina T. N., Kulmyrzhayeva N. K. The age peculiarities of acute coronary syndrome in patients of Actobe at the hospital stage. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University]. 2014, 3 (43), pp. 92-94. [in Russian]

8. *Farmakonadzor i monitoring bezopasnosti*

*lekarstvennykh sredstv v Respublike Kazakhstan* [Pharmacovigilance and monitoring the safety of medicines in the Republic of Kazakhstan]. Available from: [http://dari.kz/pages/formakonadzor-i-monitoring-bezopasnosti-lekarstvennykh-sredstv-v-respublike-kazakhstan\\_1367578533](http://dari.kz/pages/formakonadzor-i-monitoring-bezopasnosti-lekarstvennykh-sredstv-v-respublike-kazakhstan_1367578533) (accessed 01.01.2017).

9. Kholmatova K. K., Gorbatova M. A., Kharkova O. A., Grjibovski A. M. Cross-sectional studies: planning, sample size, data analysis. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 2, pp. 49-56. [in Russian]

10. Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Grjibovski A. M. Types of research in health sciences. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 1, pp. 57-64. [in Russian]

11. Shchapkov A. A., Vorobieva N. A. Analiz ratsional'nosti lekarstvennoi terapii u pozhilykh patsientov pervoi gorodskoi klinicheskoi bol'nitsy im. E. E. Volosevich [Analysis of rational drug therapy in elderly patients the first city hospital im. E. E. Volosevich]. In: *Problemy gerontologii v usloviyakh prozhivaniya v priarkticheskom regione. Sbornik statei* [Silver Age: problems of gerontology in the living conditions in the Arctic region. Collection of scientific articles]. Arkhangelsk, 2016, pp. 197-199.

12. Goldberg R. M., Mabee J., Chan L., Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. 1996, 14, pp. 447-450.

13. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01FA10&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01FA10&showdescription=yes) (accessed 01.01.2017)

14. Hauben M., Reich L., Gerrits C. M., Madigan D. Detection of spironolactone-associated hyperkalaemia following the *Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)*. *Drug Saf*. 2007, 30 (12), pp. 1143-1149.

15. Hohl C. M., 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 Emerg Med*. 2001, 38 (6), pp. 666-671.

16. Kennedy-Dixon T. G., Gossell-Williams M., Hall J., Anglin-Brown B. The prevalence of major potential drug-drug interactions at a University health centre pharmacy in Jamaica. *Pharmacy Practice*. 2015, 13 (4), p. 601.

17. Moura C. S., Acurcio F. A., Belo N. O. Drug-drug

interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci*. 2009, 12 (3), pp. 266-272.

18. Murtaza G., Khan M. Y., Azhar S., Khan S. A., Khan T. M. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J*. 2016, 24 (2), pp. 220-225.

19. Sabatine M. S., Morrow D. A., Dalby A., Piisterer M., Duris T., Lopez-Sendon J., Murphy S. A., Gao R., Antman E. M., Braunwald E. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction also treated with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2007, 49 (23), pp. 2256-2263.

20. Smithburger P. L., Kane-Gill S. L., Seybert A. L. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*. 2012, 20, pp. 402-408.

21. Smithburger P. L., Kane-Gill S. L., Seybert A. L. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf*. 2010, 33, pp. 879-888.

22. Zwart-van Rijkom J. E., Uijtendaal E. V., ten Berg M. J., van Solinge W. W., Egberts A. C. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2010, 70 (4), pp. 619-620.

#### Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович — доктор медицины, старший советник Национального института общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; заведующий ЦНИЛ Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск, Россия; профессор Северо-Восточного федерального университета, г. Якутск, Россия; профессор, почетный доктор Международного казахско-турецкого университета, г. Туркестан, Казахстан; почетный профессор Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан

Адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Тел.: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан)

E-mail: Andrej.Grjibovski@gmail.com