

Методология создания системы управления рисками возникновения межлекарственных взаимодействий

*А. А. ТАУБЭ¹, М. В. ЖУРАВЛЕВА^{1,2}

¹ ФНБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Methodology for Creating a Risk Management System for Drug-Drug Interactions

*ALEKSANDRA A. TAUBE¹, MARINA V. ZHURAVLEVA^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Межлекарственные взаимодействия (DDI) являются серьёзной причиной госпитализации, отвечая за 16,6% случаев, когда причиной был ADR, и около 1% всех госпитализаций. Полипрагмазия получает всё более широкое распространение. Так шведское популяционное исследование лиц в возрасте ≥ 75 лет показало, что распространённость полипрагмазии увеличилась с 27% в 1988 г. до 54% в 2001 г. и до 65% в 2006 г. Цель. Анализ баз данных по DDI и последующая оценка возможности их применения для управления рисками фармакотерапии в РФ и ЕАЭС. Результаты. Охарактеризованы основные базы данных по DDI. Определена степень несогласованности данных по количеству DDI, степени тяжести и клиническим рекомендациям. Сформулированы основные требования, предъявляемые к полноте информации в базах данных. Выявлено, что необходимо гармонизировать подходы к предоставлению информации о DDI, а также потребность в создании локальных баз данных для нужд медицинских организаций. Создана программа для ЭВМ, предназначенная для минимизации рисков возникновения DDI в клинической практике, для экспертных и научных целей. Заключение. Базы данных и программы по DDI имеют различные цели, различный набор данных о DDI с различной степенью доказательств, различия в оценке степени тяжести, вероятности возникновения, клинических рекомендациях по терапии и коррекции DDI. Вариативность сведений обусловлена отсутствием единой системы оценки тяжести и вероятности наступления потенциальных негативных последствий DDI; различными целями при создании; разницей в бюджетах при создании. Такая ситуация приводит к избыточности предупреждений и усталости врачей от незначимых или недоказанных DDI. На основании выявленных требований к локальным базам данных создана и получила свидетельство о государственной регистрации программа для ЭВМ для моделирования рациональной фармакотерапии при инфекциях нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: фармакотерапия; межлекарственные взаимодействия; нежелательная реакция; система поддержки принятия клинических решений; базы данных по лекарственным взаимодействиям

Для цитирования: Таубэ А. А., Журавлева М. В. Методология создания системы управления рисками возникновения межлекарственных взаимодействий. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (11–12): 49–58. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-49-58>.

Abstract

Drug-drug interactions (DDIs) are a major cause of hospital admissions, accounting for 16.6% of ADRs and about 1% of all hospital admissions. Polypharmacy is on the rise, with a Swedish population-based study of people aged ≥ 75 years showing that the prevalence of polypharmacy increased from 27% in 1988 to 54% in 2001 and to 65% in 2006. The aim of the study was to analyze the databases on DDI and to assess the possibility of their use in managing the risks of pharmacotherapy in the Russian Federation and the EAEU. Results. The main DDI databases are characterized. The degree of inconsistency in data on the number of DDI, severity and clinical recommendations was determined. The basic requirements for the completeness of information in databases are formulated. The necessity to harmonize approaches to providing information about DDI, as well as the need to create local databases for medical organizations were revealed. A computer program has been created to minimize the risks of DDI in clinical practice, for expert and scientific purposes. Conclusions. Databases and programs for DDI have different goals, a different set of data on DDI with varying degrees of evidence, differences in assessment of severity, likelihood of occurrence, clinical recommendations for treatment and correction of DDI. The variability of information is due to the lack of a unified system for assessing the severity and likelihood of potential negative consequences of DDI; different purposes for creation; difference in budgets at creation. This situation leads to warning re-

© А. А. Таубэ, М. В. Журавлева, 2023

*Адрес для корреспонденции: Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, НЦЭСМП, г. Москва, Россия, 127051.
E-mail: taubeaa@expmed.ru

© А. А. Taube, M. V. Zhuravleva, 2023

*Correspondence to: 8 bld 2 Petrovsky Boulevard, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, 127051 Russia. E-mail: taubeaa@expmed.ru

dundancy and physician fatigue from insignificant or unproven DDIs. Based on the identified requirements for local databases, a computer program for modeling rational pharmacotherapy for lower respiratory tract infections was created and received a certificate of state registration.

Keywords: *pharmacotherapy; drug-drug interactions; adverse reaction; clinical decision support system; drug interaction databases*

For citation: Таубэ А. А., Журавлева М. В. Методология создания системы управления рисками возникновения межлекарственных взаимодействий. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (11–12): 49–58. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-49-58>.

Введение

Комбинированная фармакотерапия предусмотрена современными стандартами лечения и часто не имеет альтернативы. Согласно исследованиям [1, 2] более чем каждый третий человек в Великобритании в возрасте 60 лет и старше принимает как минимум пять ЛП одновременно, при этом более трети всех людей старше 80 лет принимают восемь или более ЛП. Полипрагмазия получает всё более широкое распространение. Так, шведское популяционное исследование лиц в возрасте старше 75 лет показало, что распространённость полипрагмазии увеличилась с 27% в 1988 г. до 54% в 2001 г. и до 65% в 2006 г. [3]. Одновременное применение нескольких препаратов увеличивает риск межлекарственного взаимодействия (DDI). Подсчитано, что DDI являются серьёзной причиной госпитализации, отвечая за 16,6% случаев, когда причиной были ADR, и около 1% всех госпитализаций [1, 4]. DDI может быть определено как изменение терапевтического эффекта одного или нескольких лекарственных препаратов (ЛП) в результате присутствия сопутствующих ЛП и может привести к клинически значимым явлениям, вызванным либо усилением эффекта взаимодействующего ЛП, что приводит к побочному действию ЛП или снижению его эффекта, что приводит к отсутствию эффективности [1, 5]. Исследования фармакологии, фармакокинетики и фармакодинамики исторически включали экспериментальные подходы с одним ЛП. Только в конце 1970-х годов возникло признание того, что клинические нежелательные явления могут быть вызваны взаимодействием между ЛП [6].

DDI являются предотвратимой причиной возникновения нежелательных реакций [7]. Регуляторные органы требуют, чтобы при разработке ЛП изучался потенциал возможных DDI в клинической практике [8]. Подтверждённые в клинических исследованиях DDI включаются в инструкцию по медицинскому применению (ИМП) и листок-вкладыш (ЛВ) в разделы: «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами», «С осторожностью» и «Особые указания». Но информирование врачей по возникновению DDI в силу различных причин не может быть осу-

ществлено только в рамках ИМП и ЛВ. Стратегии по уменьшению нежелательных DDI в клинической практике отстают от действий, предпринятых в процессе предварительного утверждения ЛП для прогнозирования и подтверждения лекарственных взаимодействий [6]. При анализе DDI необходимо также оценивать вероятность возникновения клинически значимой степени тяжести. Частота клинически значимых взаимодействий намного ниже, чем потенциальных. Вероятность возникновения нежелательного DDI часто является теоретической, а клинически важные побочные эффекты возникают только при наличии у пациентов специфических факторов риска [9]. Например, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями более подвержены воздействию неблагоприятных DDI, примерно у каждого десятого пациента, госпитализированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями, может быть неблагоприятное DDI, приведшее к госпитализации [7]. Неблагоприятные лекарственные реакции являются основной причиной около 10% госпитализаций у пожилых людей, и почти 90% пожилых людей, госпитализированных по поводу ADR, имеют полипрагмазию при поступлении в больницу [3].

При наличии у пациента ряда заболеваний и одновременном применении нескольких ЛП лечащему врачу трудно прогнозировать возможные клинические риски при приёме различных комбинаций ЛП. Кроме того, имеет значение назначаемая врачом дозировка ЛП. Особенно критична дозировка в педиатрии и гериатрии, когда превышение терапевтической дозы может привести к фатальным последствиям. Пациенты с особенностями функции печени и почек, также находятся в зоне риска получения НЛР вследствие DDI.

Возможность предсказуемости и клинической значимости DDI зависит от механизма его развития. Механизмы межлекарственных взаимодействий могут быть фармакодинамические (ФД) и фармакокинетические (ФК) [6]. Взаимодействия ФД возникают, когда лекарства вызывают аддитивные или антагонистические фармакологические эффекты, влияющие на эффективность или побочные эффекты. Применение варфарина и нестероидных противовоспалительных препаратов является примером PD

взаимодействия, поскольку их одновременное применение может увеличить риск кровотечения.

Взаимодействия ФК могут быть связаны с изменениями всасывания, распределения, метаболизма и элиминации. DDI, связанные с абсорбцией, обычно связаны с тремя различными механизмами: изменения рН среды желудка; изменение кишечной абсорбции вследствие ингибирования или индукции ферментов CYP450; снижение всасывания может быть вторичным по отношению к хелатированию с катионом [10]. Например, совместное введение омепразола, атазанавира, ритонавира, снижает экспозицию атазанавира на 42%. Мощные индукторы или ингибиторы CYP3A, такие как рифампицин или эритромицин, увеличивают или уменьшают выделение циклоспорина кишечником, соответственно. Одновременное введение сульфата железа с ципрофлоксацином уменьшает площадь под кривой концентрация-время (AUC) ципрофлоксацина и максимальную концентрацию (C_{max}) на 57 и 54%, соответственно [6].

Распределение ЛП в тканях опосредуется переносчиками притока и оттока лекарств и зависит от связывания с белками, поскольку только свободная фракция сможет проникать через тканевые мембраны. Метаболические взаимодействия в основном связаны с изоферментами CYP450. Потенциально опасные взаимодействия двух ЛП, опосредованные цитохромом, хорошо охарактеризованы и легко предсказуемы [6].

Ингибирование канальцевой секреции ЛП другим ЛП признано важным механизмом взаимодействия ЛП. Изучение роли переносчиков притока и оттока в почечных клетках расширило понимание специфических механизмов, влияющих на элиминацию и позволило прогнозировать потенциальные DDI. Например, кларитромицин снижает почечную секрецию дигоксина за счёт ингибирования р-гликопротеина в почечных клетках [6].

В результате успехов современной медицины новым доказанным источником DDI стали варианты генетического полиморфизма. Важные генетические полиморфизмы существуют для CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, что объясняет значительную часть индивидуальной изменчивости метаболизма лекарств [11]. Получены данные, что клинически установленные полиморфизмы CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 могут иметь значение почти для половины из 200 наиболее часто назначаемых ЛП. Обычно в их список включают нестероидные противовоспалительные ЛП, метаболизируемые CYP2C9, ингибиторы протонной помпы, метаболизируемые CYP2C19, β -блокаторы, а также некоторые нейролептики и антидепрессанты, метаболизируемые CYP2D6 [6]. Из-

вестно, что многие генетические полиморфизмы могут влиять на экспрессию взаимодействий между лекарствами [1, 5, 6].

Таким образом, возникновение DDI будет зависеть от множества факторов, включая взаимосвязь ФК, ФД и терапевтического индекса лекарственного средства-мишени, мощность и концентрацию ингибитора или индуктора, долю лекарственного средства-мишени, на которую влияют специфические метаболические процессы, выведение или транспортный путь, который ингибируется или индуцируется, базовую биодоступность лекарственного средства-мишени, является ли лекарство-мишень пролекарством или активным лекарственным средством, фармакогеномику и влияние заболевания на другие параметры ФК и ФД [6]. В связи с этим следует различать потенциальные и фактические DDI. Потенциальное DDI — это случай, когда два ЛП, о которых известно, что они взаимодействуют, независимо от того, возникают ли в результате этого взаимодействия нежелательные явления. Фактическое DDI — это изменение клинически значимого действия целевого ЛП в результате одновременного введения другого лекарственного средства (преципитанта) [6]. С позиции принятия клинического решения о назначении и дозе ЛП важны только фактические DDI. Потенциальные DDI, а также фактические DDI, не приводящие к изменению клинического результата в рамках проводимой фармакотерапии важны только для научных исследований.

Цель работы — анализ баз данных о DDI, оценка их согласованности, эффективности для последующей разработки предложений для управления рисками фармакотерапии в РФ и ЕАЭС.

Материал и методы

В исследовании применялся контент-анализ интернет-ресурсов баз данных по DDI: Британский BNF — British National Formulary (<https://bnf.nice.org.uk/>), Thesaurus — национального агентства по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения Франции (Тезаурус), базы данных США: Drug Interaction Facts and the Micromedex (Drug-Reax) program — программа Университета Мерилэнда (США), таблица метаболических путей Женевской университетской больницы (Geneva University Hospital, Таблица GUH), Швейцария, а также First Databank (FDB) (<https://www.fdbhealth.com/>), Drugbank (<https://go.drugbank.com/>). Те ресурсы, доступ к которым неавторизованному пользователю закрыт, оценивались на основании публикаций, в которых им даётся характеристика. В исследовании применены методы системного программирования, математическое моделирование на основе теории нечётких множеств.

Результаты и обсуждение

Анализ особенностей и степени согласованности баз данных по межлекарственным взаимодействиям. Проведённый контент-анализ по-

Таблица 1. Сравнительная характеристика ресурсов по рискам межлекарственных взаимодействий
Table 1. Comparative characteristics of resources on the risks of drug interactions

Характеристика	BNF	Thesaurus	Drug Interaction Facts	The Micromedex (Drug-Reax)	First DataBank (FDB)	GUH	Drugbank
Принадлежность	National Institute for Health and Care Excellence, Великобритания	ANSM, Франция	Университет Мерилэнда, США	Университет Мерилэнда, США	Hearst Health, США	Geneva University, Швейцария	University of Alberta, проект OMx Personal Health Analytics Inc., Канада
Критерии включения	Доказанные и потенциальные	Клинические значимые	Доказанные	Клинические значимые	Доказанные и потенциальные	Доказанные и потенциальные	Доказанные и потенциальные
Доступ	Ограничена	Бесплатно	Бесплатно	Ограничена	Ограничена	Ограничена	Бесплатно
Режим просмотра	Онлайн	Офлайн	Офлайн	Онлайн	Офлайн	Офлайн	Онлайн
Специализация	DDI	DDI	DDI	DDI	Широкая	Широкая	Широкая
Цель	Практика	Практика	Практика	Практика	Практика	Практика	Наука
Сила доказательств	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет

Примечание. BNF — Британский национальный формуляр, Великобритания; Thesaurus — Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения, Франция; Drug Interaction Facts and the Micromedex (Drug-Reax) program — программы Университета штата Мерилэнд, США; FDB — First DataBank, Hearst Health, США; GUH — таблица метаболических путей Женевской университетской больницы (Geneva University Hospital), Швейцария; Drugbank — Он-лайн база данных, Канада.

Note. BNF — British National Formulary, Great Britain, Thesaurus — National Agency for the Safety of Medicines and Health Products, France; Drug Interaction Facts and the Micromedex (Drug-Reax) program — programs of the University of Maryland, USA; FDB — First DataBank, Hearst Health, USA; GUH — metabolic pathway table of the Geneva University Hospital, Switzerland; Drugbank — Online database, Canada

казал, что в мире создано и функционирует много справочников и баз данных по DDI. Это могут быть справочники в режиме поиска по ключевым словам или обновляемые списки взаимодействий. Некоторые базы содержат подтвержденные исследования с информацией о силе доказательств, другие содержат потенциальные взаимодействия с разной степенью доказанности. Справочники и базы данных по подтвержденным и потенциальным DDI можно разделить на поддерживаемые государственными и регуляторными органами и коммерческие издания, находящиеся в открытом и ограниченном (условном) доступе (табл. 1).

Сайт Британского национального формуляра NICE (BNF) доступен бесплатно для пользователей в Великобритании (Англия, Шотландия, Уэльс и Северная Ирландия). Для пользователей вне Великобритании доступ возможен по платной подписке. Тезаурус французского регуляторного агентства является полностью открытым офлайн ресурсом. Недостатком этого ресурса можно отнести отсутствие возможности поиск по ключевым словам. Для получения доступа в базу Drug Interaction Facts and the Micromedex® [12] необходима авторизация в Университете штата Мерилэнд.

Коммерческие источники доступны по платной подписке, в соответствии с которой предоставляют различный спектр информационных услуг. First DataBank является коммерческим ресурсом глобальной сети компаний Hearst Health, работающих в сфере медиа, информации и услуг. Имеют опыт интеграции медицинской информации в информационные системы здравоохранения.

Базы данных создаются для различных целей: могут быть направлены на поддержку принятия клинических решений или предполагают помощь в научной деятельности и разработке лекарственных средств. Вследствие поставленных задач справочники, ориентированные на поддержку клинических решений, будут больше ориентироваться на доказанные взаимодействия и их механизмы. Справочники, направленные на научную деятельность, будут содержать предполагаемые или потенциальные взаимодействия, например, Drugbank. Источник содержит большое количество информации о ЛПИ, обновление происходит ежедневно. Однако авторы поставили задачу внести наиболее обширную информацию. Все данные в DrugBank получены из общедоступных непатентованных источников и включают данные о потенциальных неподтвержденных DDI. Поэтому его использование ограничено научными целями.

Но даже базы данных с одинаковыми целями будут иметь различия того или иного уровня. Так Е. Kontsioti и соавт. [1] указывают на следующие данные по совпадениям информации: количество

общих DDI в трёх базах данных, которые они исследовали, составило 6970 (13,54% BNF, 18,32% The-saurus и 10,65% Micromedex). Другие исследователи считают, что данные отличаются вследствие разных целей и задач этих баз данных. Так, информация в First Databank (FDB) включает широкий круг задач от приверженности пациентов к лечению до контроля логистических цепочек ЛП.

E. Moreau и соавт. [13] считают, что справочники Тезаурус, таблица GUN и веб-сайт DDI — Предиктор (DDI-P) дополняют друг друга и для принятия решения необходимо изучать их вместе. В Тезаурусе перечислены DDI, считающиеся клинически значимыми. Таблица GUN суммирует данные *in vivo* и *in vitro* о потенциальных путях биотрансформации или лекарственных взаимодействиях. Приложение (веб-сайт: www.ddi-predictor.org) может быть использовано, когда можно предусмотреть корректировку медикаментозного лечения в случае DDI, идентифицированного Тезаурусом ANSM или инструментом GUN способствовал выявлению таких DDI [13].

База данных Micromedex (Drug-Reax) program [14] DRUG-REAX Truven Health Analytics позволяет проверять взаимодействующие лекарственные ингредиенты, их эффекты и клиническую значимость. Информация включает не только данные по DDI, но и взаимодействия типа пища — лекарство и другие сведения.

Согласно исследованиям K.W. Fung с соавт. [15] базы данных содержат сведения о DDI 1,6 млн (FDB), 4,5 млн (Micromedex) и 4,8 млн (Multum) пар ЛП. Всего было найдено 8,6 млн уникальных пар ЛП, из которых 79% были найдены только в 1 базе и 5% — во всех 3 базах. Все 3 базы были согласованы по степени тяжести DDI.

A. Shariff с соавт [16] сравнивали базы данных: Micromedex®, Portable Electronic Physician Information Database UpToDate®, средство проверки взаимодействия с лекарственными средствами Medscape.com, средство проверки взаимодействия с лекарственными средствами Drugs.com, Stockley's Drug Interactions, Drug Interactions Analysis & Management: Facts and Comparisons 2014. Показатели согласованности между источниками DI были низкими ($k < 0,20$, $p < 0,05$) для информации, касающейся тяжести, клинических эффектов, механизма и лечения DDI.

Анализ 14 общедоступных ресурсов (включая 5 источников клинической информации, 4 программы обработки естественного языка и 5 источников информации по биоинформатике/фармаконадзору) выявил большие различия в содержании, при этом совпадение между взаимодействующими парами лекарств между любыми двумя источниками обычно составляет менее 50% [17, 18].

Коммерческие базы знаний значительно различаются по размеру и количеству генерируемых

предупреждений. Однако согласованы по информации о DDI наиболее общепотребительных ЛП, достаточно согласованны в рейтинге оценки тяжести DDI. Отмечается необходимость проведения работ по стандартизации политики и доказательств для включения DDI в базу данных, чтобы уменьшить различия между источниками знаний и повысить актуальность для терапевтической практики [3, 19].

Базы данных характеризуются наличием DDI между парами: терапевтический класс — терапевтический класс; терапевтический класс-активная фармацевтическая субстанция; активная фармацевтическая субстанция — активная фармацевтическая субстанция [1, 15]. Целесообразность обобщения DDI для ЛП одного терапевтического класса по известным причинам ставится под сомнение. Поэтому уже по этому критерию в разных базах имеются разночтения. Оценка тяжести DDI и клинические рекомендации по их минимизации также различаются [1]. Простота использования с точки зрения времени поиска информации и времени сбора информации была одинаковой для всех ресурсов [20].

В других исследованиях [1] установлен высокий уровень сходства в своих оценках серьёзности, но также были выявлены различия в рекомендациях по клиническому ведению возникающих DDI [1]. Следует отметить, что чаще всего совпадали данные о DDI, классифицированных как критические [1].

Таким образом, установленные различия возникают вследствие отсутствия единых алгоритмов по классификации и структуризации данных о DDI. Разногласия между ресурсами, которые предоставляют информацию DDI, также являются результатом сложности задачи и изменчивости поставленных перед создателями каждой базы целей. Эксперт, стремящийся всесторонне охарактеризовать все потенциальные DDI, может включать информацию, которая может быть проигнорирована другим экспертом, который отбирает информацию по другим критериям [11].

Для гармонизации информации о DDI предлагаются различные алгоритмы для структуризации данных о DDI [11], основанные на основных параметрах: данные о взаимодействии; клиническая значимость потенциальной нежелательной реакции в результате взаимодействия; факторы риска, определяющие характеристики пациента, лекарства или заболевания, для которых взаимодействие имеет особое значение; и частота побочных реакций. Когда программа поддержки клинического решения генерирует оповещение, пользователю системы предоставляется исчерпывающая информация о четырёх основных параметрах, механизме взаимодействия и критически важная информация для

управления взаимодействием для отдельного пациента [11].

При этом исследователи S. Phansalkar и соавт. [21] отмечают наличие усталости врачей от непрерывного потока предупреждений разной степени доказанности, вероятности развития и клинической значимости и, как следствие, игнорирование сообщений о DDI. Обилие информации затрудняет врачу принятие рутинных решений о назначении ЛП [22, 23].

Компьютеризированные системы наблюдения за лекарственными взаимодействиями (CIS) могут быть полезны для выявления клинически значимых лекарственных взаимодействий и для рутинной практики терапевтических назначений. При этом опыт работы с CIS показывает, что эффективность работы с ними зависит от качества и избирательности занесённой в них информации. Например, королевская голландская ассоциация развития фармации (KNMP) занимается проблемами ведения CIS в Нидерландах [11].

Поскольку ресурсы и опыт, необходимые для разработки и внедрения собственной базы знаний DDI, доступны только нескольким крупным академическим центрам, большинство организаций предпочитают приобретать базы знаний у коммерческих поставщиков [15]. Основные факторы недоверия врачей к сторонним базам данных — непоследовательная оценка и классификация взаимодействий. Несогласованность данных способствует попаданию в базы данных информации различной степени доказанности и важности, что приводит к чрезмерному количеству предупреждений о DDI [6]. Также важны возможности настройки предупреждений о DDI в зависимости от потребностей конкретной медицинской организации, например, профиля или особенностей групп пациентов, обслуживаемых системами и местными рекомендациями по лечению. Такие возможности показывают, что с одной стороны, должна быть унификация требований к созданию баз данных о DDI, с другой стороны, необходимо предусмотреть разные варианты оформления, учитывая потребности медицинского учреждения, для которого такая система создаётся. В РФ утверждаются клинические рекомендации, содержащие ЛП выбора и альтернативы, сопутствующую терапию, возможные сопутствующие заболевания, которые регламентируют врачу алгоритм рутинных назначений. Однако возможны различные комбинации назначений для каждого конкретного пациента с учётом его уникальности.

Исследователи [18] предприняли попытку сформулировать исчерпывающий перечень информации, необходимой для создания базы данных о DDI, пригодной для управления рисками возникновения DDI в клинической практике. На

основе анализа источников литературы и опроса экспертов ими были сформированы 59 критериев. Критерии были объединены в 4 категории: информация о ЛП и DDI; уровень доказательств, доказательства, клинические рекомендации. В категории «Информация о ЛП и взаимодействиях» лидируют по частоте — механизм взаимодействия, фармакокинетика, временное перекрытие при введении взаимодействующих препаратов, фармакодинамика, частота совместного введения, категория (класс/родственные ЛП), вероятность DDI. В категории «Уровень доказательств» — дозировка. Но в целом данный раздел не явился значимым для опрошенных, так как предполагается, что все рекомендации имеют достаточно высокий уровень доказательств. В категории «Доказательства» экспертами выделены — серьёзность DDI: клиническое значение, вероятность необратимого заболевания, вероятность смертельного исхода, а также клинические и демографические факторы пациента. В категории «Клинические рекомендации» лидируют предложения по наблюдению, коррекции дозы, стратегии проведения дальнейшей терапии.

Таким образом, сформирован набор необходимых требований к информации о DDI, на основании которых врач способен оценить степень риска возникновения DDI для своего пациента. Так, например, демографическая характеристика пациентов, у которых наблюдалась DDI, важна, в связи с тем, что DDI наиболее часто фиксируются у пациентов пожилого возраста и женского пола.

Система поддержки принятия клинических решений в медицинской организации. Существуют разные подходы к созданию баз данных о DDI, способствующих принятию клинических и управленческих решений. Поэтому врачи сталкиваются с трудностями в восприятии и перенасыщены поступающей сигнальной информацией о доказанных и потенциальных взаимодействиях [19]. Информация, связанная с DDI, значительно различается от одного ресурса информации о ЛП к другому. Эти различия создают проблемы для врачей в принятии правильных решений относительно назначения комбинаций ЛП [16]. Исследователи [24] обнаружили, что 14–44% основных DDI, перечисленных в одном из изученных справочников, не были перечислены в других справочниках. Вариабельность содержания баз знаний, объясняют также различия в реализации программного обеспечения [15].

На основе проведённого анализа выявлена потребность в создании локальных систем поддержки принятия клинических решений для медицинских организаций и отдельно взятых отделений для создания на основе баз данных по DDI удобного интерфейса, сокращающего время на принятие решения о назначении ЛП в зависи-

Таблица 2. Балльная система присвоения вероятности возникновения DDI**Table 2. Scoring system for assigning the probability of occurrence of DDI**

Баллы	Уровень риска	Рекомендации
0–1	Отсутствует/очень низкая	Назначение оптимально
1–2	Низкая	Назначение рекомендовано
2–3	Средняя	Назначение с реализацией терапии DDI
3–4	Высокая	Отказ от назначения в пользу альтернативных методов терапии / коррекция дозы / назначение под строгим контролем критических показателей и коррекцией DDI
4–5	Очень высокая	Отказ от назначения / назначение под строгим контролем критических показателей DDI
Более 5	Критическая	Отказ от назначения

мости от локальных формуляров ЛП, их комбинациям, которые наиболее часто назначаются в отдельной медицинской организации. Медицинская организация может при применении своей собственной программы системы поддержки принятия клинического решения вносить свои специфические коррективы.

На основе проведённого анализа были сформулированы следующие требования к программе для ЭВМ для установки в качестве элемента системы поддержки принятия клинических решений в медицинской организации:

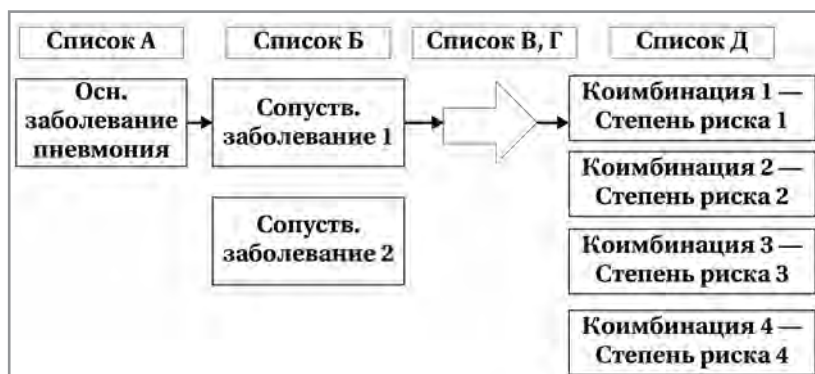
1. Определённый список ЛП, определяемый рутинными назначениями.
2. Демографические характеристики и факторы риска, высокая вероятность определённых коморбидных состояний пациентов, проходящих лечение с определёнными диагнозами.
3. Набор критериев по которым проводится стратификация пациентов с определённым диагнозом в рутинной клинической практике.
4. Возможность вносить изменения и добавления по всем критериям.

Для этого были сформированы перечни ЛП, соответствующие терапии инфекции нижних дыхательных путей: список А — основные ЛП, например, антибактериальные ЛП, которые чаще всего применяются при лечении нижних дыхательных путей [25]; список Б, В, Г — ЛП сопутствующей и вспомогательной терапии с учётом коморбидных состояний и хронических заболеваний целевой

группы пациентов. На следующем этапе на основании количественных данных о возникновении DDI была сформирована шкала, которая характеризовала вероятность наступления клинически значимого DDI (табл. 2). На основании этой шкалы был сформирован список Д, характеризующий клинический результат DDI комбинации пары ЛП. Уровень потенциального риска в списке Д оценивается исходя из частоты, тяжести и сопутствующих заболеваний. Сведения о возможных DDI были получены из базы даны VigiBase.

В программу предварительно заносится информация по ЛП, назначаемым для терапии основного заболевания (Список А); в примере, представленном на рис. 1, занесена информация по антибактериальным ЛП для лечения инфекций нижних дыхательных путей. Далее формируются списки с другими ЛП (Список Б, В, Г), которые содержат информацию о ЛП, применяющихся при лечении сопутствующих заболеваний, наиболее распространённых хронических заболеваниях пациентов, поступающих с диагнозом инфекция нижних дыхательных путей. Далее в программу заносится информация по рискам DDI, из которых формируется Список Д и другие. В этих списках содержится информация о степени вероятности возникновения потенциального риска (см. рис. 1).

Таким образом, в программе заполняются поля, которые могут быть изменены и дополнены пользователем программы, имеющим соответствующий доступ (табл. 3).

**Рис. 1. Алгоритм формирования рекомендации****Fig. 1. Algorithm for generating recommendations**

Работа пользователя с программным продуктом осуществляется в диалоговом формате с помощью окон на экране. Пользователю предоставляется возможность установления первоначальных критериев: основной диагноз, сопутствующая и симптоматическая терапия (табл. 4). Интерфейс программы представлен на рис. 2.

Программа обеспечивает выполнение следующих функций:

- регистрация сведений о ЛП, применяемых для терапии инфек-

Таблица 3. Описание полей разделов программы
Table 3. Description of program sections fields

Содержимое	Примечание
Основной диагноз	Комбинированный список с возможностью выбора одного
Сопутствующий диагноз	Комбинированный список с возможностью выбора одного
Антибиотик МНН	Комбинированный список с возможностью выбора одного
Сопутствующее МНН	Комбинированный список с возможностью выбора одного
Степень риска	Поле для ввода числовое

Таблица 4. Значения выпадающего списка для поля
Table 4. Drop-down list values for the field

Основной диагноз	Сопутствующий диагноз
Пневмония лёгкой степени тяжести	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких
Пневмония средней степени тяжести	СД — сахарный диабет
Тяжёлая пневмония	ХБП — хроническая болезнь почек
	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
	Симптоматическая терапия



Рис. 2. Интерфейс программы для ЭВМ.
Fig. 2. Computer program interface.

ционных заболеваний нижних дыхательных путей;

- регистрация сведений об уровнях риска сочетаний различных действующих веществ лекарственных препаратов и возникающих при таких сочетаниях нежелательных реакций;
- оценка риска применения ЛПП при наличии у пациента сопутствующей патологии;
- рекомендации по подбору оптимальной терапии при наличии у пациента сопутствующей патологии с учётом уровней риска сочетаний действующих веществ

Программа для ЭВМ предназначена для учёта сведений об уровнях риска сочетаний различных действующих веществ ЛПП в целях контроля корректности формирования инструкции по медицинскому применению препарата, контроля рисков применения ЛПП в части сведений о сочетании с другими ЛПП. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Моделирование рациональной комбинированной фармакотерапии при инфекциях нижних дыхательных путей» № 2022669265 от 19.10.2022 [26]. Программа внедрена в деятельность ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России для использования экспертами при проведении экспертизы ЛПП при оценке корректности составления инструкции по медицинскому применению и общей характери-

стики лекарственного препарата, плана управления рисками и научной деятельности учреждения.

Заключение и выводы

Проведённый контент-анализ установил большое количество различных баз данных и программ, способствующих принятию врачом надлежащего клинического решения. Базы данных и программы имеют различные цели, различный набор данных о DDI с различной степенью доказательств, различия в оценке степени тяжести, вероятности возникновения, клинических рекомендациях по терапии и коррекции DDI. Такая вариабельность сведений обусловлена:

- отсутствием единой системы оценки тяжести и вероятности наступления потенциальных негативных последствий DDI;
- различиями в поставленных целях и задачах при их создании;
- разной доступностью и бюджетом при создании.

Также следует добавить, что прогнозируемые DDI не всегда приводят к клинически значимым явлениям, а DDI на пары ЛПП трудно экстраполировать на пациентов со сложными схемами приёма ЛПП. Вследствие этого в базах данных наблюдаются незначимые и недоказанные DDI, что

приводит к усталости врачей от избыточности предупреждений.

Различие информации в базах данных может иметь негативные последствия для безопасности пациентов. Выявлена необходимость в гармонизации и стандартизации требований для внесения информации о DDI в базы данных. Медицинским организациям удобно применять программы, способствующие рационализации фармакотерапии приспособленные для локального использования, созданные для удовлетворения их специфических требований. В результате проведенного исследования была создана программа для ЭВМ, которая может применяться как часть системы поддержки принятия регуляторных решений при экспертизе регистрационных досье лекарственного препарата и клинических решений в рутинной клинической практике. Программа может дополняться информацией из баз данных о DDI в зависимости от потребностей организации. Программа будет способствовать ускорению принятия решения врачом при лечении нижних дыхательных путей в зависимости от особенностей пациента. Программа для ЭВМ может использоваться для принятия управленческих решений

при составлении очередного выпуска клинических рекомендаций.

Дополнительная информация

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 121022000154-2).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. А. А. Таубэ — концепция исследования, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи, работа с табличным материалом, ответственность за все аспекты работы; М. В. Журавлева — редактирование текста; редактирование и доработка текста рукописи, финальное утверждение рукописи, ответственность за все аспекты работы.

Литература/References

- Kontsioti E., Maskell S., Bensalem A., Dutta B., Pirmohamed M. Similarity and consistency assessment of three major online drug-drug interaction resources. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Sep; 88 (9): 4067–4079. doi: 10.1111/bcp.15341. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35362214; PMCID: PMC9545693.
- Department of Health and Social Care. Good for You, Good for Us, Good for Everybody: A Plan to Reduce Overprescribing to Make Patient Care Better and Safer, Support the NHS, and Reduce Carbon Emissions; 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1019475/good-for-you-good-for-us-good-for-everybody.pdf. Published September 22, 2021. Accessed март 28, 2023.
- Wastesson J.W., Morin L., Tan E.C.K., Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin on Drug Safety.* 2018; 27 Jul: 1185–1196. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
- Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital. *BMJ.* 2004; 329 (7463): 15–19. doi: 10.1136/bmj.329.7456.15.
- Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11 (1): 83–94. doi: 10.1517/14740338.2012.631910.
- Tannenbaum C., Sheehan N.L. Understanding and preventing drug–drug and drug–gene interactions. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2014; 7 (4): 533–544. doi: <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.910111>.
- Kovačević M., Kovačević S.V., Radovanović S., Stevanović P., Miljković B. Adverse drug reactions caused by drug–drug interactions in cardiovascular disease patients: introduction of a simple prediction tool using electronic screening database items. *Cardiovascular Medicine.* 2019; 26 Aug: 1873–1883. doi: <https://doi.org/10.1080/03007795.2019.1647021>.
- Tod M., Pierrillas P.B., Bourguignon L., Goutelle S. Comparison of the static in vivo approach to a physiologically based pharmacokinetic approach for metabolic drug–drug interactions prediction. *Int J Pharm.* 2016; 1; 25–34. doi: <https://doi.org/10.4155/ipk.16.2>
- Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Jan; 11 (1): 83–94. doi: 10.1517/14740338.2012.631910.
- Merative Micromedex Web Application Access [cited 18.04.2023]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
- van Roon E.N., Flikweert S., le Comte M., Langendijk P.N., Kivee-Zuiderwijk W.J., Smits P., Brouwers J.R. Clinical relevance of drug–drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf.* 2005; 28 (12): 1131–1139. doi: 10.2165/00002018-200528120-00007.
- Seripa D., Pilotto A., Panza F. et al. Pharmacogenetics of cytochrome P450 (CYP) in the elderly. *Ageing Res Rev.* 2010; 9 (4): 457–74.
- Moreau F., Simon N., Walther J., Dambrine M., Kosmowski G., Genay S., Perez M., Lecoutre D., Belaiche S., Rousselière C., Tod M., Décaudin B., Odou P. Does DDI-predictor help pharmacists to detect drug–drug interactions and resolve medication issues more effectively? *Metabolites.* 2021 Mar 17; 11 (3): 173. doi: 10.3390/metabo11030173.
- DRUG-REAX. (2012). Truven Health Analytics. [cited 18.04.2023]. Available from: https://search.lib.uts.edu.au/discovery/fulldisplay/alma991001040579705671/61UTS_INST:61UTS.
- Fung K.W., Kapusnik-Uner J., Cunningham J., Higby-Baker S., Bodenreider O. Comparison of three commercial knowledge bases for detection of drug–drug interactions in clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc.* 2017 Jul 1; 24 (4): 806–812. doi: 10.1093/jamia/ocx010. PMID: 28339701. PMCID: PMC6080681.
- Shariff A., Belagodu Sridhar S., Abdullah Basha N.F., Bin Taleth Alshemeil S.S.H., Ahmed Aljallaf Alzaabi N.A. 4th. Assessing consistency of drug–drug interaction-related information across various drug information resources. *Cureus.* 2021 Mar 8; 13 (3): e13766. doi: 10.7759/cureus.13766.
- Ayvaz S., Horn J., Hassanzadeh O., Zhu Q., Stan J., Tatonetti N.P., Vilar S., Brochhausen M., Samwald M., Rastegar-Mojarad M. et al. Toward a complete dataset of drug–drug interaction information from publicly available sources. *J Biomed Inform.* 2015; 55: 206–217. doi: 10.1016/j.jbi.2015.04.006.
- Romagnoli K.M., Nelson S.D., Hines L., Empey P., Boyce R.D., Hochheiser H. Information needs for making clinical recommendations about potential drug–drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017 Feb 22; 17 (1): 21. doi: 10.1186/s12911-017-0419-3. PMID: 28228132; PMCID: PMC5322613.
- Olakotan O., Mohd Yusof M., Ezat Wan Puteh S. A Systematic Review on CDSS Alert Appropriateness. *Stud Health Technol Inform.* 2020 Jun 16; 270: 906–910. doi: 10.3233/SHTI200293.
- Patel R.I., Beckett R.D. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. *J Med Libr Assoc.* 2016 Oct; 104 (4): 290–295. doi: 10.3163/1536-0050.104.4.007.
- Phansalkar S., van der Sijs H., Tucker A.D., Desai A.A., Bell D.S., Teich J.M., Middleton B., Bates D.W. Drug–drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc.* 2013 May 1; 20 (3): 489–93. doi: 10.1136/amiajnl-2012-001089.

22. *Lapane K.L., Waring M.E., Schneider K.L., Dubé C., Quilliam B.J.* A mixed method study of the merits of e-prescribing drug alerts in primary care. *J Gen Intern Med.* 2008 Apr; 23 (4): 442–446. doi: 10.1007/s11606-008-0505-4.
23. *Magnus D., Rodgers S., Avery A.J.* GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther.* 2002 Oct; 27 (5): 377–382. doi: 10.1046/j.1365-2710.2002.00434.x. PMID: 12383140.
24. *Vitry A.I.* Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Jun; 63 (6): 709–714. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x.
25. *Таубэ А.А., Демидова О.А., Александрова Т.В., Степанов Е.А., Журавлева М.В., Аляутдин Р.Н.* Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022; 24 (4): 388–394. doi: <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.4.388-394>. [Taube A.A., Demidova O.A., Aleksandrova T.V., Stepanov E.A., Zhuravleva M.V., Alyautdin R.N. Analysis of the structure of drugs for hospital-acquired pneumonia in real clinical practice. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2022; 24 (4): 388–394. doi: <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.4.388-394>. [in Russian]]
26. Моделирование рациональной комбинированной фармакотерапии при инфекциях нижних дыхательных путей А.А.Таубэ, Р.Н.Аляутдин, М.В.Журавлева, В.Ю. Трубин. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022669265, 19.10.2022. [Modelirovanie ratsional'noj kombinirovannoj farmakoterapii pri infektsiyakh nizhnikh dykhatel'nykh putej A.A.Taube, R.N.Alyautdin, M.V.Zhuravleva, V.Jyu. Trubin. Svidetel'stvo o registratsii programmy dlya EVM 2022669265, 19.10.2022. (in Russian)]

Информация об авторах

Таубэ Александра Альбертовна — к. фарм. н., научный сотрудник, доцент кафедры экономики и управления, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5594-4859

Журавлева Марина Владимировна — д. м. н., профессор, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9198-8661

About the authors

Aleksandra A. Taube — Ph. D. in Pharmaceutics, Researcher, Associate Professor of the Department of Economics and Management, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5594-4859

Marina V. Zhuravleva — D. Sc. in Medicine, Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9198-8661