

Ф.И. Белялов

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, Иркутск, Россия

ВЫБОР И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОМОБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

F.I. Belialov

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

SELECTION OF MEDICATIONS IN COMORBIDITY

Резюме

В статье обсуждается классификация, ранжирующая влияние медикаментозных препаратов на коморбидные заболевания и состояния на пять классов с хорошим, возможным, нейтральным, нежелательным и негативным влиянием. Для удобного использования предложено дополнить классификацию буквенными обозначениями (А, В, С, D, X). Классификация позволяет включить другие специализированные классификации медикаментов (например, разработанные для лечения беременных или пациентов старческого возраста), и призвана помочь практикующим врачам принимать оптимальные клинические решения с учетом принципов персонализированного подхода.

Ключевые слова: коморбидность, классификация медикаментов

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.12.2019 г.

Принята к публикации 15.01.2020 г.

Для цитирования: Белялов Ф.И. ВЫБОР И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОМОБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 57-60. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-57-60

Abstract

New classification divides medications on five classes by influence on comorbid diseases and conditions and rates drug's effects as favourable (A), possible (B), neutral (C), undesirable (D), and unfavourable (X). Class A includes drugs used in treatment of comorbid disease, class B embraced drugs with positive influence, class C includes drugs without significant influence or contradictory influence, class D consist of drugs with possible nonsevere adverse effects, and class X includes drugs with severe adverse effects. The more universal drug classification according to influence on comorbid diseases can include and unite other classifications. Classification may help unify marks of positive and negative influences drugs on comorbidity and help practitioners in selection of effective and safe treatment.

Key words: comorbidity, treatment, classification of medicines

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.12.2019

Accepted for publication on 15.01.2020

For citation: Belialov F.I. SELECTION OF MEDICATIONS IN COMORBIDITY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 57-60. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-57-60

*Контакты: Фарид Исмагильевич Белялов, e-mail: fbelyalov@mail.ru

*Contacts: Farid I. Belyalov, e-mail: fbelyalov@mail.ru

В практической работе врача выбор препаратов у пациентов с коморбидными заболеваниями и состояниями нередко вызывает трудности, поскольку требуется учесть разрозненную и часто противоречивую информацию, приведенную в инструкциях к препаратам, клинических рекомендациях и статьях. Имеется дефицит работ, систематизирующих информацию по лечению заболеваний в условиях коморбидности.

Инструкции к препаратам в разделах побочных эффектов, противопоказаний, особых указаний, применения при нарушениях функции почек и печени недостаточно адаптированы для принятия клинических решений и нередко является устаревшими. Разделы коморбидности в разных клинических рекомендациях лаконичны, не всегда достаточно информативны или могут отсутствовать вовсе. Специализированные статьи более подробно описывают проблему, однако выше вероятность неточных положений.

Для удобного оперирования информацией широко используются классификации, группирующие объекты со сходными признаками. Изучение проблемы выбора препаратов для лечения заболеваний в условиях коморбидности позволило предложить классификацию, включающую пять классов с хорошим, возможным, нейтральным, нежелательным и негативным влиянием на коморбидные заболевания и состояния [1].

В целях совершенствования и удобства применения, в настоящей работе предлагается дополнить классификацию буквенными обозначениями, которые используются во многих международных классификациях, и привычны для практикующих врачей (таблица 1). Аналогичный подход применяется в классификациях безопасности препаратов для беременности, впервые предложенной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединённых Штатов Америки (Food and Drug Administration, FDA), и классификации FORTA (Fit iOR The Aged), разделяющей препараты по степени эффективности и безопасности у пациентов пожилого и старческого возраста [2].

Предлагаемая классификация препаратов по влиянию на коморбидные заболевания и состояния яв-

ляется более универсальной и позволяет включить известные специализированные классификации.

Основная проблема корректного ранжирования препаратов заключается в дефиците более надежных рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с выраженными коморбидными заболеваниями. Последние обычно исключаются из исследований лекарственных препаратов для более объективной оценки эффекта лекарства и снижения числа неблагоприятных побочных эффектов [3]. Поэтому основным источником информации являются выводы менее точных наблюдательных исследований и регистров. В последние годы чаще используются математические приемы, повышающие точность результатов наблюдательных исследований с помощью нивелирования различий в группах пациентов [4]. Широко используется мнение экспертов групп, которое преобладает в современных клинических рекомендациях. Например, в авторитетных американских и европейских кардиологических рекомендациях надежными можно признать только 8–14% положений, подтвержденных в крупном рандомизированном исследовании, или мета-анализе последних, а 41–55% основаны только на мнении экспертов.

Часто практикующие врачи испытывают трудности при выборе медикаментов для лечения заболеваний у пациентов с сопутствующим поражением печени. Информацию по таким клиническим ситуациям найти сложнее, нежели при таких сочетаниях, как артериальная гипертензия и дисфункция почек или фибрилляция предсердий у пациентов с коронарными синдромами.

Рассмотрим использование классификации при выборе лечения пациентов с различными типами хронического коронарного синдрома, сердечной недостаточностью и психическими расстройствами в сочетании с выраженной хронической болезнью печени на стадии цирроза. Актуальность проблемы связана с тем, что сердечно-сосудистые заболевания существенно повышают смертность, а психические расстройства снижает качество жизни пациентов с циррозом печени и сохраняются у значительной части после трансплантации печени [5-8].

В работе не ставится задача детально и строго обосновать отнесение препарата в разные рубрики, что

Таблица 1. Классификация препаратов по влиянию на коморбидные заболевания и состояния

Класс	Эффект препарата	Влияние на коморбидные заболевания и состояния
A	ХОРОШИЙ	Препарат можно применять в качестве монотерапии
B	ВОЗМОЖНЫЙ	Умеренное лечебное действие
C	НЕЙТРАЛЬНЫЙ	Препарат не оказывает существенного влияния или данных недостаточно для оценки эффекта
D	НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЙ	Редкая опасность ухудшения
X	НЕГАТИВНЫЙ	Высокая частота жизнеопасных осложнений

может быть предметом дискуссии в связи с дефицитом надежных исследований, а продемонстрировать практическую целесообразность, принципы разработки и возможность применения классификации. Классификация препаратов для лечения ишемической болезни сердца в сочетании с циррозом печени представлена в таблице 2.

В класс А включены неселективные бета-адреноблокаторы, которые снижают давление в воротной вене (*v. portae*) за счет сужения сосудов и уменьшения сердечного выброса. Эти препараты являются основными для первичной и вторичной профилактики кровотечений из расширенных вен пищевода, могут снизить смертность и риск гепатоцеллюлярной карциномы [9, 10].

Среди нитратов предпочтительнее использовать изосорбида мононитрат, так как изосорбида динитрат в печени превращается в активный мононитрат с вариабельной биодоступностью (10–90%). Влияние изосорбида мононитрата на портальное давление ниже неселективных бета-адреноблокаторов, поэтому препарат используется в комбинации с бета-адреноблокаторами [11].

Существуют весьма распространенная среди пациентов и врачей настороженность в отношении возможного повреждения печени при употреблении статинов. В то же время многие исследования показывают положительный эффект статинов на течение даже очень тяжелых заболеваний печени, что позволило отнести препараты в класс В. Так показано, что статины снижают выраженность фиброза печени, частоту декомпенсации цирроза печени и даже смертность [12, 13]. Статины также способны немного снизить портальную гипертензию за счет уменьшения внутрипеченочного сосудистого сопротивления [14]. По данным мета-анализа наблюдательных исследований прием статинов ассоциировался с уменьшением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы на 37% [15]. Изменение позиции

по статинам отмечено в последних рекомендациях по циррозу печени [16].

Антиагреганты, отнесенные к классу D, могут повысить риск кровотечений в случае витамин К-зависимой коагулопатии, тромбоцитопении, варикозе вен пищевода, эрозивно-язвенных поражений желудка, которые обычно встречаются при выраженном циррозе печени.

Ранолазин, обладающий наряду с антиишемическим эффектом антиаритмическими свойствами, противопоказан при циррозе печени, так как концентрация препарата повышается на 80% уже при умеренной дисфункции печени с увеличением в 3 раза частоты удлинения интервала QT. Последнее особенно опасно при наличии заболеваний сердца.

Недавно закончившееся исследование COMPASS поставило вопрос о возможности применения небольших доз ривароксабана у пациентов со стабильными атеросклеротическими заболеваниями. В этом случае следует учитывать, что ривароксабан не рекомендован пациентам с циррозом печени даже класса В по Чайлд-Пью, поскольку экспозиция препарата увеличивается более чем в 2 раза, и возрастает риск больших кровотечений [17, 18].

В таблице 3 представлена классификация препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности в сочетании с циррозом печени. Наряду с кардиогенной сердечной недостаточностью следует отметить цирротическую кардиомиопатию [19].

Одним из частых жизнеопасных осложнений цирроза печени является кровотечение из варикозных вен пищевода. С целью первичной и вторичной профилактики варикозных кровотечений, снижения смертности рекомендуют неселективные бета-адреноблокаторы, из которых для лечения систолической сердечной недостаточности одобрен только карведилол. Последний снижает портальное давление, в том числе и за счет альфа-блокирующего эффекта. Для коррекции асцита, вызванного

Таблица 2. Классификация препаратов для лечения хронических коронарных синдромов по влиянию на цирроз печени

Класс	Препараты
А	Неселективные бета-адреноблокаторы
В	Бета ₁ -адреноблокаторы, изосорбида мононитрат, статины
С	Антагонисты кальция, молсидомин, нитраты, никорандил, триметазидин
Д	Антиагреганты
Х	Ранолазин, ривароксабан

Таблица 3. Классификация препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности по влиянию на цирроз печени

Класс	Препараты
А	Диуретики, карведилол, спиронолактон
В	Бета ₁ -адреноблокаторы, эплеренон
С	Дигоксин, ивабрадин
Д	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II

преимущественно портальной гипертензией и гипоальбуминемией, используют диуретики и спиронолактон. При развитии болезненной гинекомастии у пациентов, употребляющих спиронолактон, может быть применен эплеренон [20].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут уменьшить портальное давление и развитие фиброза, но возрастает риск гипотензии и дисфункции почек при декомпенсации заболевания печени [21-23]. Очевидно, что предложенная классификация не лишена недостатков, и в результате обсуждения и дискуссии может быть существенно улучшена, включая уточнения критериев, позволяющих отнести препарат к тому или иному классу, а также верификации систематически собранными данными доказательной медицины. В работе важно было показать принципы и подходы к разработке и использованию оригинальной классификации.

Предложенная классификация лекарственных препаратов по влиянию на коморбидные заболевания и состояния позволяет унифицировать оценки позитивного и негативного влияния лечения основного заболевания, может существенно облегчить работу врача и оптимизировать терапию пациентов с учетом принципов индивидуального подхода.

Список литературы / References:

1. Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 11-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 512 с. ISBN 978-5-9704 5073-4
Belialov F. Treatment of diseases in comorbidity. 11th ed. M: GEOTAR-media. 2019; 512 p. ISBN 978-5-9704-5073-4 [In Russian].
2. Pazan F., Weiss C., Wehling M. et al. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging*. 2018; 35(1):61-71. doi: 10.1007/s40266-017-0514-2.
3. Laursen P., Holmvang L., Lønberg J. et al. Comparison between patients included in randomized controlled trials of ischemic heart disease and real-world data. A nationwide study. *American Heart Journal*. 2018; 204:128-38. doi: 10.1016/j.ahj.2018.05.018.
4. Fanaroff A.C., Califf R.M., Windecker S. et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019; 321(11):1069-80. doi: 10.1001/jama.2019.1122.
5. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(23):7223-30. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7223
6. Nardelli S., Pentassuglio I., Pasquale C. et al. Depression, anxiety and alexithymia symptoms are major determinants of health-related quality of life (HRQoL) in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis*. 2013; 28(2):239-43. doi: 10.1007/s11011-012-9364-0.
7. Annema C., Drent G., Roodbol P.F. et al. Trajectories of Anxiety and Depression After Liver Transplantation as Related to Outcomes During 2-Year Follow-Up: A Prospective Cohort Study. *Psychosomatic Medicine*. 2018; 80(2):174-83. doi: 10.1097/PSY.0000000000000539
8. Ratib S., Fleming K.M., Crooks C.J. et al. Causes of death in people with liver cirrhosis in England compared with the general population: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(8):1149-58. doi: 10.1038/ajg.2015.191.
9. Leithead J.A., Rajoriya N., Tehami N. et al. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015; 64:1111-9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306502
10. Thiele M., Albillos A., Abazi R. et al. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int*. 2015; 35(8):2009-16. doi: 10.1111/liv.12782
11. Shi K.Q., Liu W.Y., Pan Z.Z. et al. Secondary prophylaxis of variceal bleeding for cirrhotic patients: a multiple-treatments meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43(8): 844-54. doi: 10.1111/eci.12115.
12. Kim R.G., Loomba R., Prokop L.J., Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients with Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(10): 1521-30. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.039
13. Kamal S., Khan M.A., Seth A. et al. Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis, Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(10):1495-1505. doi: 10.1038/ajg.2017.170
14. Wright A.P., Adusumalli S., Corey KE. Statin therapy in patients with cirrhosis. *Frontline Gastroenterology*. 2015; 6(4):255-261. doi: 10.1136/flgastro-2014-100500
15. Singh S., Singh P.P., Singh A.G. et al. Statins Are Associated with a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013; 144[2]: 323-332. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.005
16. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A. et al. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017; 65:310-35. doi: 10.1002/hep.28906.
17. Kubitzka D., Roth A., Becka M. et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(1):89-98. doi: 10.1111/bcp.12054
18. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018; 391(10117):205-18. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
19. Pudil R., Pelouch R., Praus R. et al. Heart failure in patients with liver cirrhosis. *Heart Failure*. 2013; 4: e391-6. DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.06.002
20. Dimitriadis G., Papadopoulos V., Mimidis K. Eplerenone reverses spironolactone-induced painful gynaecomastia in cirrhotics. *Hepatology International*. 2011; 5(2):738-9. doi: 10.1007/s12072-010-9235-x.
21. Tandon P., Abraldes J.G., Berzigotti A. et al. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2010; 53(2):273-82. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.013.
22. Kim G., Kim J., Lim Y.L. et al. Renin-angiotensin system inhibitors and fibrosis in chronic liver disease: a systematic review. *Hepatol Int*. 2016; 10(5):819-28. doi: 10.1007/s12072-016-9705-x.
23. Zhu Q., Li N., Li F. et al. Therapeutic effect of renin angiotensin system inhibitors on liver fibrosis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016; 17(1):1470320316628717. doi: 10.1177/1470320316628717.