

Избыточная гипокоагуляция при терапии варфарином на фоне полипрагмазии: использование онлайн-ресурса Multi-Drug Interaction Checker и графика «время-эффект-назначения» для обнаружения и устранения нежелательной лекарственной реакции (клинический случай)

Глеб Сергеевич Краснов*¹, Игорь Владимирович Казанцев²

¹ Самарский государственный медицинский университет. Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Самарская городская клиническая поликлиника №15. Россия, 443111, Самара, ул. Фадеева, 56а

Целью данной статьи является демонстрация нового подхода к решению последствий полипрагмазии в первичном звене здравоохранения на примере устранения нежелательной лекарственной реакции (НЛР) у пациентки с фибрилляцией предсердий и коморбидностью. У пациентки был выявлен «чрезмерный» уровень полипрагмазии – 11 одновременно назначенных лекарственных средств (ЛС). На фоне их приема у пациентки развилось малое кровотечение (при МНО 6,70). Анализ лекарственного взаимодействия производился на дому у пациентки с помощью двух инструментов: графика «время-эффект-назначения» и онлайн-базы данных Multi-Drug Interaction Checker.

В результате анализа графика «время-эффект-назначения» и оценки взаимодействия ЛС (Multi-Drug Interaction Checker) выявлены взаимодействия, которые привели к НЛР: варфарин+розувастатин, варфарин+амиодарон. Было установлено, что пациентка прежде не принимала розувастатин. Терапия скорректирована, причины и последствия НЛР устранены. ЛС с неопределенной пользой и вкладом в развитие лекарственных взаимодействий отменены. После описанного вмешательства клинических признаков гипокоагуляции не отмечалось, последнее измерение МНО – 2,54.

Комбинированное использование терапевтом приложения Multi-Drug Interaction Checker и графика «время-эффект-назначения» позволило определить причинно-следственную связь между НЛР и вызвавшими ее ЛС, а затем принять рациональное решение о дальнейшей фармакотерапии у постели пациента за относительно небольшое время.

Ключевые слова: полипрагмазия, фибрилляция предсердий, варфарин, коморбидность, первичное звено здравоохранения.

Для цитирования: Краснов Г.С., Казанцев И.В. Избыточная гипокоагуляция при терапии варфарином на фоне полипрагмазии: использование онлайн-ресурса Multi-Drug Interaction Checker и графика «время-эффект-назначения» для обнаружения и устранения нежелательной лекарственной реакции (клинический случай). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):687-690. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-687-690

Excessive Hypocoagulation in Therapy with Warfarin within Polypharmacy: Using online database Multi-Drug Interaction Checker and Graphic "Time-Effect-Drug Administration" to Eliminate Adverse Drug Event (Case Report)

Gleb S. Krasnov*¹, Igor V. Kazancev²

¹ Samara State Medical University
Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

² Samara City Clinical Polyclinic N15
Fadееva ul. 56a, Samara, 443111 Russia

The purpose of this article is to demonstrate a new approach to polypharmacy management in ambulatory practice using as example a case report of adverse drug event (ADE) in patient with atrial fibrillation and comorbidity. The patient had excessive polypharmacy level (11 drugs). Minor bleeding developed when using these drugs (INR – 6.70). The analysis of drug interactions was performed at patient's home by online database "Multi-Drug Interaction Checker" and "Time-effect-drug administration" graphic. As a result of analysis, it was described two drug interactions led to minor bleeding: warfarin+rosuvastatin, warfarin+amiodarone. It was found that the patient had not taken rosuvastatin before and it was first-time administration of rosuvastatin. Therapy was corrected, the causes and effects of ADE are eliminated. The drugs without proven benefit and known drug interactions were cancelled. There were no clinical signs of bleeding after correction and the last INR was 2.54.

Combined using of "Multi-Drug Interaction Checker" and "Time-effect-drug administration" graphic allowed to detect causal relationship between ADE and drugs initiating it and then to make a rational decision right at the patient's home in a short time.

Keywords: polypharmacy, atrial fibrillation, warfarin, comorbidity, primary care.

For citation: Krasnov G.S., Kazancev I.V. Excessive Hypocoagulation in Therapy with Warfarin within Polypharmacy: Using online database Multi-Drug Interaction Checker and Graphic "Time-Effect-Drug Administration" to Eliminate Adverse Drug Event (Case Report). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):687-690. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-687-690

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gsk.samar@yandex.ru

Received / Поступила: 01.06.2018

Accepted / Принята в печать: 25.06.2018

Введение

Наиболее распространенным нарушением ритма сердца является фибрилляция предсердий. Ее распространенность в мировой популяции составляет 1-2% [1]. Риск развития тромбоэмболических осложнений диктует необходимость использования антитромботической терапии [2]. Варфарин, антагонист витамина К, является наиболее доступным антикоагулянтом на мировом рынке. По результатам канадского анализа «стоимость-эффективность» дополнительные траты на использование самой дешевой схемы, сопоставимой по эффективности с варфарином, составили 20797 долларов США [3]. Доступность варфарина определяет масштаб использования.

Использование антитромботической терапии может приводить к развитию геморрагических осложнений [4]. Алгоритмы действия при наличии малых кровотечений и повышении международного нормализованного отношения (МНО) описаны односторонне: они сконцентрированы на изменении дозы варфарина, или его отмене [5,6]. Сопутствующей терапии не уделяется должного внимания.

Полипрагматизация с позиции официальной медицины Российской Федерации – одновременное назначение 5 и более лекарственных средств (ЛС). По данным зарубежного исследования более 300 тыс амбулаторных карт частота полипрагматизации увеличилась от 11,4%

(1995 г.) до 20,8% (2010 г.) [7]. При использовании 5 и менее ЛС частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается – до 25% [7].

Эта работа рассматривает вопрос лекарственного взаимодействия у пациентки с коморбидностью, наблюдавшейся в Самарской городской клинической поликлинике №15. Представлен новый подход к регуляции гипокоагуляции у пациентов первичного звена, принимающих варфарин.

Анализ лекарственного взаимодействия производился на дому у пациентки с помощью двух инструментов: графика «время-эффект-назначения» и онлайн-базы данных по лекарственному взаимодействию.

График «время-эффект-назначения» был описан в пособии Д.А. Сычева «Полипрагматизация», где использовался для выявления связи между НЛР и назначениями врача [8]. График состоит из двух осей: ось абсцисс обозначает временные промежутки, ось ординат – величину исследуемого эффекта/прием препарата (рис. 1).

В этом же источнике отмечается наличие 4-х баз данных, посвященных лекарственному взаимодействию, из которых 2 находятся в свободном доступе: Multi-Drug Interaction Checker (<https://reference.medscape.com>) и Drug Interactions Checker (<https://www.drugs.com>). В результате сравнения ин-

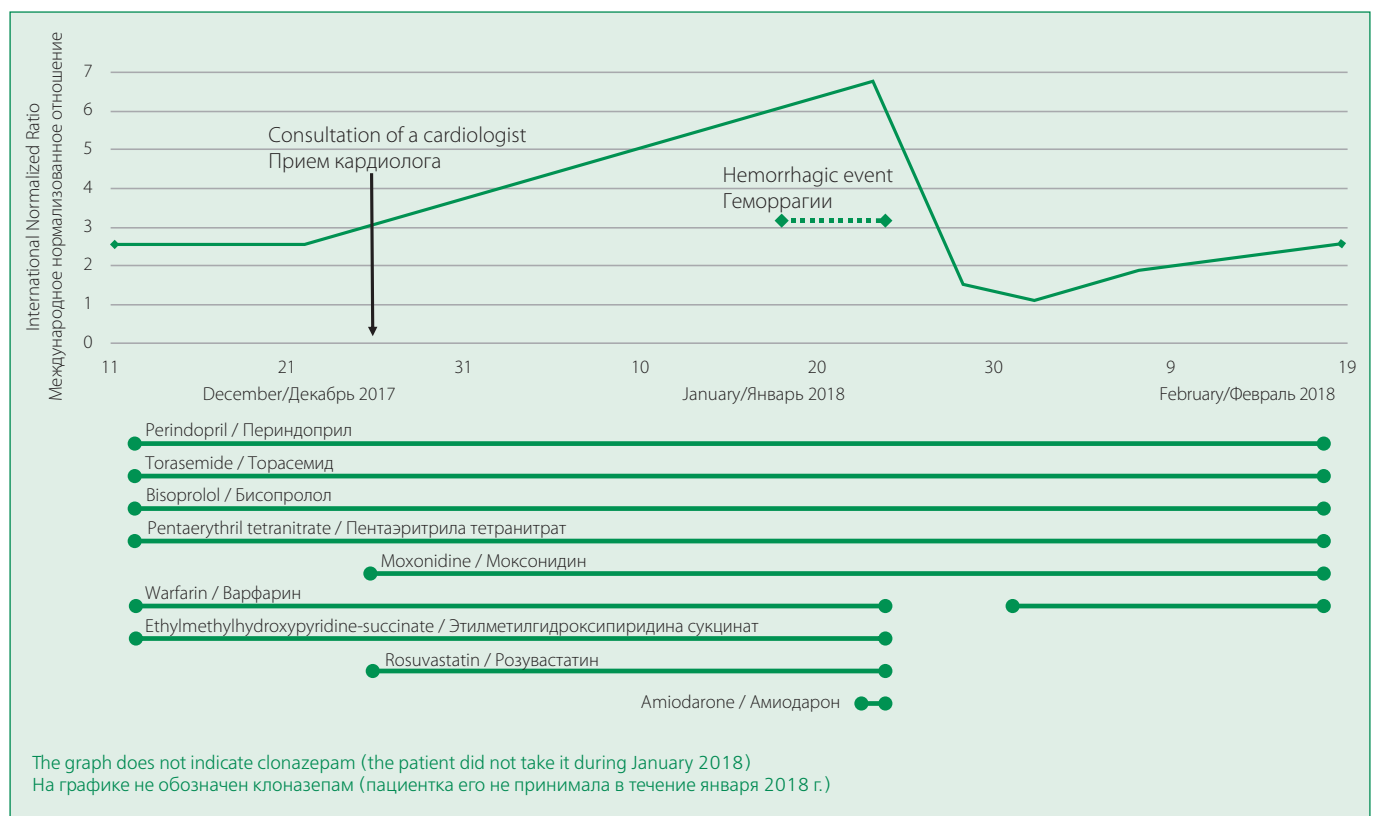


Figure 1. The graph "time-effect-drug administration" (period: Feb 11, 2017 - Feb 19, 2018)
Рисунок 1. График «время-эффект-назначения» (период: 11.12.2017-19.02.2018)

терфейсов для использования была выбрана база данных Multi-Drug Interaction Checker.

Клинический случай

Пациентка Е., 82 года, с длительным анамнезом ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), фибрилляции предсердий (ФП), хронической болезни почек (ХБП) 3Б стадии (клиренс креатинина 43,5 мл/мин). В 1992 г. пациентке проведена имплантация эктопического кардиостимулятора с заменой в 2008 г. На протяжении 2017 г. пациентка принимала по 1 таб варфарина 2,5 мг/сут, при этом МНО сохранялось в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0; МНО от 22.12.2017 – 2,50). На момент осмотра лист назначений включал 11 ЛС: бисопролол 10 мг, этилметилгидроксипиридина сукцинат 250 мг/сут, варфарин 2,5 мг, торасемид 2,5-5 мг, амлодипин 5 мг, периндоприл 5 мг, моксонидин 0,2 мг, розувастатин 10 мг, пентаэритрила тетрагидрат 10 мг – при болях в сердце, амиодарон 200 мг – при ощущении перебоев в работе сердца, клоназепам 2 мг – при бессоннице. Пациентка была на приеме у кардиолога 25.12.2017, где ей впервые назначили розувастатин.

24.01.2018 в поликлинику поступило сообщение о том, что уровень МНО у пациентки составил 6,70. При осмотре пациентки на дому участковым терапевтом выявлены геморрагические высыпания в области предплечий, плеча, на икроножных мышцах, на лице, появившиеся, со слов пациентки, около 7 дней назад. На месте был построен график «время-эффект-назначения» (рис. 1). Терапевтом отмечена связь между

последним приемом у кардиолога и повышением МНО. Затем был произведен анализ назначений в электронной базе данных (табл. 1).

В ходе анализа назначений обнаружено 8 взаимодействий, 2 из которых могли повлиять на развитие геморрагических осложнений: варфарин+розувастатин, варфарин+амиодарон.

Согласно данным приложения амиодарон потенциально вносит больший вклад в развитие гипокоагуляции, но малое кровотечение начало развиваться до его приема. Скорее, причиной НЛР стало длительное применение розувастатина, а пациентка может являться носителем аллелей *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* или генотипа *AA* по полиморфному маркеру *G3673A* (обуславливают низкие дозы варфарина и нестабильность эффекта). В свою очередь прием амиодарона спровоцировал резкое повышение МНО (клинически пациентка не обнаружила изменений), что позволило сотрудникам поликлиники заметить НЛР.

Рекомендации. После проверки взаимодействия в Multi-Drug Interaction Checker пациентке дана рекомендация прекратить прием розувастатина и начать прием аторвастатина. После приема амиодарона рекомендовалось пропустить таблетку варфарина, в случае приема амиодарона более 1 дня – рекомендован звонок врачу. Варфарин был отменен на один день, назначена доза – 1/2 таблетки, далее производился подбор дозы. Пациентка боялась принимать лекарство, поэтому терапия варфарином начата с 7 дня после развития НЛР. Необходимая доза подобрана, пациентке обеспечено наблюдение на дому. Отменен этилметилгидроксипиридина сукцинат из-за отсут-

Table 1. The result of the patient' prescriptions analysis by Multi-Drug Interaction Checker (8 interactions were found)

Таблица 1. Результат анализа назначений у пациентки Е. с использованием Multi-Drug Interaction Checker (найдено 8 взаимодействий)

Взаимодействия	Описание
Серьезные (использовать альтернативу)	
Амиодарон+варфарин	Амиодарон повышает уровень варфарина, снижая интенсивность его метаболизма. Отменить или использовать альтернативу.
Требующие наблюдения	
Амиодарон+варфарин	Амиодарон повысит уровень или эффект варфарина, ингибируя цитохром CYP 2C9/10. Следует использовать с осторожностью/под контролем.
Розувастатин+варфарин	Розувастатин повышает эффект варфарина с помощью неспецифического взаимодействия. <i>Розувастатин ингибирует изоферменты семейства цитохромов CYP 2C9, которые участвуют в метаболизме варфарина.</i> Использовать с осторожностью/ под контролем.
Амиодарон+бисопролол	Фармакодинамический синергизм. Использовать с осторожностью/под контролем. Риск кардиотоксичности и брадикардии.
Периндоприл+торасемид	Фармакодинамический синергизм. Использовать с осторожностью/под контролем. Возможны внезапная гипотензия и почечная недостаточность.
Бисопролол+амлодипин	Бисопролол и амлодипин увеличивают блокаду антигипертензивных каналов. Модифицировать терапию/мониторинг.
Бисопролол+торасемид	Бисопролол повышает, а торасемид понижает концентрацию калия. Происхождение эффекта не понятно – требует наблюдения и осторожного применения.
Клоназепам+моксонидин	Клоназепам и моксонидин усиливают седативный эффект. Использовать с осторожностью/под контролем.

ствия данных о его влиянии на фармакологические параметры варфарина. Измерение МНО от 10.04.2018 – 2,54. За период наблюдения кровотечений не наблюдалось.

Обсуждение

В ходе разбора данного случая выяснилось, что комбинация розувастатина и амиодарона блокирует метаболизм варфарина. Путь выведения варфарина – почки. Можно сказать, что в развитие избыточной гипокоагуляции внесли вклад 2 фактора: лекарственное взаимодействие и ХБП.

Использование графика «время-эффект-назначение» и приложения позволило быстро выявить причинно-следственную связь и указанные взаимодействия. Продолжительность активного визита составила 35 мин.

Некоторые авторы подразделяют полипрагмазию на малую (одновременное назначение 2-4 ЛС), большую (5-9 ЛС) и чрезмерную (10 ЛС и более) [7]. У данной пациентки полипрагмазия считается чрезмерной – 11 ЛС. Такое количество препаратов является опасным. Врачу необходимо концентрироваться на назначениях коллег при ведении пациента и следить за количеством назначенных ЛС и их взаимодействием.

Ограничения к применению. Приложение «Multi-Drug Interaction Checker» требует знания английского языка и технологической «подкованности» пользова-

теля, также у врача не всегда имеется достаточное количество времени для проведения описанных манипуляций.

Заключение

Multi-Drug Interaction Checker – удобный инструмент для анализа причин и прогнозирования нежелательных лекарственных реакций в первичном звене здравоохранения. График «время-эффект-назначение» позволяет определить причинно-следственную связь между НЛР и их факторами развития. Комбинацию данных методов можно использовать при решении сложных клинических вопросов в первичном звене здравоохранения «у постели» пациента. Развитие НЛР можно предотвратить при предварительном анализе листа назначений в приложении Multi-Drug Interaction Checker.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору А.С. Шпигелю и члену-корреспонденту РАН, профессору, д.м.н. Д.А. Сычеву за оказанную поддержку, их труды и полезные рекомендации.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Filatov A.G., Tarashvili J.G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. Annaly Aritmologii. 2012;9:5-13. (In Russ.). [Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Анналы Аритмологии. 2012;9:5-13].
2. Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P. et al. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). Aterotromboz. 2017;1:145-62. (In Russ) [Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. и др. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). Атеротромбоз. 2017;1:145-62] doi: 10.21518/2307-1109-2017-2-115-130.
3. Coyle D., Coyle K., Cameron C. et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Value Health. 2013;16:498-506. doi: 10.1016/j.jval.2013.01.009.
4. Kropacheva E.S. Safety Of Longterm Therapy With Warfarin: Possibility Of Treatment Renewing After Hemorrhagic Complications. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2009;5(3):89-94. (In Russ.) [Кропачева Е.С. Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после геморрагического осложнения? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5(3):89-94] doi:10.20996/1819-6446-2009-5-3-89-94.
5. Ansell J., Hirsh J., Jacobson A. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6):160-98. doi: 10.1378/chest.08-0670.
6. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. Ann Intern Med. 1993;118:511-20.
7. 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.
8. Sychev D.A. Polypharmacy in clinical practice: problems and decisions / tutorial. SPb.: CEP «Professija»; 2016. (In Russ.) [Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения/учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016.

About the Authors:

Gleb S. Krasnov – 6-Year Student, Medical Faculty, Samara State Medical University

Igor' V. Kazancev – MD, Therapist, Samara City Clinical Polyclinic N15

Сведения об авторах:

Краснов Глеб Сергеевич – студент 6-го курса, лечебный факультет, Самарский государственный медицинский университет
Казанцев Игорь Владимирович – врач-терапевт, Самарская городская клиническая поликлиника №15