

## ДИСКУССИЯ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-41-44

### КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО ВЛИЯНИЮ НА КОМОРБИДНЫЕ БОЛЕЗНИ

Ф. И. Беялов<sup>1,\*</sup>

Обсуждается универсальная классификационная система, разделяющая лекарственные средства по влиянию на пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями, позволяющая включить уже разработанные и применяемые узкоспециализированные классификации лекарственных средств. Она характеризуется простотой использования, способствует унификации оценок позитивного влияния и рисков применения, облегчает сопоставление позиций разных экспертов при выработке согласованных решений, способна улучшить структурирование информации в клинических рекомендациях, может существенно облегчить работу врача и оптимизировать лечение пациентов с учетом принципов индивидуального подхода.

**Ключевые слова:** коморбидность; классификация; лекарственные средства.

Разработка новых эффективных лекарственных средств (ЛС) и увеличение продолжительности жизни способствовали формированию больших групп людей, имеющих одновременно несколько хронических заболеваний. В этих случаях выбор фармакологического воздействия на пациента затрудняется в связи с необходимостью учитывать влияние ЛС на сопутствующие заболевания, которое может быть разнонаправленным (табл. 1).

Согласно Федеральному закону “Об обращении лекарственных средств”, инструкция по применению лекарственного препарата содержит разделы “Показания”, “Противопоказания”, “Особые указания”, “Побочные эффекты”. Однако длинные перечни состояний, приводимые в инструкциях, и краткие разделы по коморбидности в многочисленных клинических рекомендациях неудобны для врача, выбирающего оптимальное лечение. Например, если врачу необходимо выбрать ЛС для пациента с не часто встречающейся ситуацией сочетания коронарной болезни и цирроза печени, то придется прочитать все инструкции к ЛС, применяемым для лечения обоих заболеваний, при этом общие формулировки “с осторожностью”, “польза превышает риск”, очевидно, недостаточны для принятия решений по фармакотерапии.

Для облегчения работы в разных областях деятельности создаются классификации, объединяющие объекты по ряду сходных признаков. С целью унификации группировки ЛС для лечения заболеваний в условиях коморбидности было предложено классифици-

ровать ЛС по эффекту в отношении сопутствующего заболевания: хороший, возможный, нейтральный, нежелательный и негативный [1]. Эффект проявляется в изменении тяжести болезни, включая острую декомпенсацию, осложнения и риск смерти.

В настоящей работе предлагается дополнить классификацию буквенными обозначениями, которые используются во многих международных классификациях и привычны для практикующих врачей (табл. 2). Например, для выбора ЛС для беременных в ряде стран используется классификация препаратов, предложенная FDA, где ЛС по степени безопасности делятся на классы А, В, С, D и X. Чтобы уменьшить полипрагмазию у людей старшей возрастной группы, активно развивается классификация FORTA, разделяющая препараты по степени эффективности и безопасности на классы А, В, С и D [13].

Предлагаемая классификация ЛС по влиянию на пациентов с коморбидными заболеваниями и состояниями является более универсальной и может включать другие узкоспециализированные классификации. Учитывая многочисленные и порой разнонаправленные влияния ЛС на пациентов с разными заболеваниями, применять классификацию целесообразно с учетом детального описания и комментариев [1]. Отнесение ЛС к группам с нежелательным или негативным эффектом не всегда препятствует использованию препарата, если польза последнего существенно перевешивает потенциальные риски.

Сложности в создании классификации ЛС заключаются в крайне малом числе рандомизированных контролируемых исследований, выполненных на пациентах с выраженными коморбидными заболеваниями. Последние обычно исключаются из исследований ЛС для более объективной оценки эффекта и снижения

<sup>1</sup> ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России, 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100.

\* e-mail: fbelyalov@mail.ru

числа неблагоприятных побочных эффектов. Поэтому основным источником информации являются результаты крупных наблюдательных исследований и регистров, полученные с использованием математических приемов, повышающих точность выводов с помощью нивелирования различий в группах пациентов. Часто используется мнение экспертных 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 (рисунок).

Рассмотрим применение предлагаемой классификации для ранжирования ЛС, рекомендуемых для лечения хронической коронарной болезни у пациентов с сопутствующим циррозом печени (табл. 3) [1, 10]. Та-

кие состояния встречаются нечасто, слабо исследованы и вызывают большие затруднения при выборе ЛС. Отнесение препаратов к той или иной группе может быть предметом обсуждения и дискуссии.

Надежность современных кардиологических рекомендаций [5].

В класс В включены неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, карведилол), которые снижают давление в 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 [12, 15].

Существуют весьма распространенная среди пациентов и врачей настороженность в отношении возможного повреждения печени при назначении статинов. В то же время результаты многих исследований свиде-

Таблица 1. Лекарственные средства, обладающие “многоцелевым” действием [1]

ЛС	Заболевания						
	КБ	АГ	ФП	СД	ХБП	СН	Цирроз печени
иАПФ, сартаны	+	++	+	+	++	++	
аМКР	+	+	+		+/-	++	++
Бета-адреноблокаторы	++	++	++			++	++
Ранолазин	++		++	+			--
Статины	++		+	++/-	+		+
Метформин	+			++	+	+	
Пиоглитазон	+	+	+	++		-	
Глифлозины	+	+		++	++	++	

Примечания: “+++” — положительный эффект, “+” — возможный положительный эффект, “-” — нежелательный эффект, “--” — негативный эффект. АГ — артериальная гипертензия, аМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КБ — коронарная болезнь, АГ — артериальная гипертензия, ФП — фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Классификация лекарственных средств по влиянию на коморбидные заболевания и состояния

Класс	Эффект препарата	Влияние на коморбидные заболевания и состояния
А	ХОРОШИЙ	Выраженное положительное влияние на пациента с коморбидным заболеванием
В	ВОЗМОЖНЫЙ	Препарат может оказать положительное влияние на пациента с коморбидным заболеванием
С	НЕЙТРАЛЬНЫЙ	Препарат не оказывает существенного влияния или данных недостаточно для оценки эффекта
Д	НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЙ	Редкая опасность ухудшения
Х	НЕГАТИВНЫЙ	Высокая частота ( $\geq 1\%$ ) жизнеопасных осложнений

Таблица 3. Классификация лекарственных средств для лечения пациентов с хронической коронарной болезнью в сочетании с циррозом печени

Класс	Лекарственные препараты
А	—
В	Неселективные бета-адреноблокаторы, статины
С	Блокаторы $Ca^{2+}$ -каналов, бета1-адреноблокаторы, молсидомин, нитраты, никорандил, триметазидин
Д	Антиагреганты
Х	Ранолазин, ривароксабан

Таблица 4. Классификация лекарственных средств для лечения пациентов с хронической коронарной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией

Класс	Лекарственные препараты
A	Блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов, бета-адреноблокаторы
B	—
C	Антиагреганты, никорандил, нитраты, ранолазин, статины, триметазидин
D	Дигидропиридины короткого действия, ривароксабан
X	—

тельствуют о положительном влиянии статинов на течение даже очень тяжелых заболеваний печени, что позволило отнести эти препараты к классу В. Статины снижают выраженность фиброза печени, портальную гипертензию, частоту декомпенсации цирроза печени и даже смертность [7 – 9, 16]. По данным мета-анализа наблюдательных исследований, применение статинов ассоциируется с уменьшением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы на 37 % [14]. Эти исследования послужили основанием для включения статинов в современные рекомендации по лечению цирроза печени [3].

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

Ранолазин 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 в связи с риском формирования желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти. У пациентов даже с незначительным циррозом печени класса В по Чайлд — Пью ривароксабан, эффект которого у пациентов с хроническим коронарным синдромом показан в рандомизированном исследовании COMPASS, не рекомендован, поскольку экспозиция препарата увеличивается более чем в 2 раза и может существенно возрасти риск кровотечений, особенно при сочетании с антиагрегантами [11].

Рассмотрим также использование ЛС у пациентов с часто встречающимся сочетанием коронарной болезни и артериальной гипертензии (табл. 4).

Бета-адреноблокаторы и блокаторы Ca<sup>2+</sup>-каналов относятся к основным группам антиангинальных и антигипертензивных ЛС, поэтому их использование при сочетании стенокардии с артериальной гипертензией особенно оправдано. Дигидропиридины короткого действия могут повысить смертность при коронарной болезни, сочетающейся с артериальной гипертензией [6]. Сочетание ривароксабана с антиагрегантом у пациентов с хронической коронарной болезнью повышает риск кровотечений, что может быть особенно опасно при недостаточно контролируемой артериальной гипертензии [2, 4].

Создание новых инструментов, облегчающих работу практического врача, — сложная задача. Очевидно, что предложенная классификация не лишена недостатков и в результате обсуждения и дискуссии может быть существенно улучшена, включая уточнение критериев, позволяющих отнести ЛС к тому или иному классу, а также верификацию систематически собранными данными доказательной медицины.

В работе ставилась задача обсудить практическую целесообразность, принципы разработки и возможность применения классификации. Отнесение ЛС к той или иной рубрике может быть предметом дискуссии и обсуждения, особенно при отсутствии надежных крупных рандомизированных исследований.

Таким образом, предложенная классификация ЛС по влиянию на пациентов с сочетанными заболеваниями и состояниями позволяет включить применяемые узкоспециализированные классификации, характеризуется простотой использования, способствует унификации оценки позитивного влияния и рисков фармако-терапии, облегчает сопоставление позиций разных экспертов при выработке согласованных решений, способна улучшить структурирование информации в клинических рекомендациях, может существенно облегчить работу врача и оптимизировать лечение пациентов с учетом принципов индивидуального подхода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ф. И. Белялов, *Лечение болезней в условиях коморбидности*, 12-е издание, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2022); doi: 10.33029 / 9704-6360-4-COM-2022-1-560.
2. C. Chen, Y. Kan, Z. Shi, et al., *Front. Pharmacol.*, **11**, 608247 (2021); doi: 10.3389 / fphar.2020.608247.
3. European Association for the Study of the Liver, *J. Hepatol.*, **69**(2), 406 – 460 (2018); doi: 10.1093 / eurheartj / ehz425.
4. J. Eikelboom, J. Bosch, S. Connolly, et al., *J. Am. College of Cardiology*, **12**, 1519 – 1528 (2019); doi: 10.1016 / j.jacc.2019.07.065 z10.1016 / j.jacc.2019.07.065.
5. A. Fanaroff, R. Califf, S. Windecker, et al., *JAMA*, **321**(11), 1069 – 1080 (2019); doi: 10.1001 / jama.2019.1122.
6. C. Furberg D. B. Psaty, J. Meyer, *Circulation*, **92**(5), 1326 – 1331 (1995); doi: 10.3389 / fphar.2020.608247.
7. S. Kamal, M. Khan, A. Seth A, et al., *Am. J. Gastroenterol.*, **112**(10), 1495 – 1505 (2017); doi: 10.1038 / ajg.2017.170.
8. D. Kaplan, M. Serper, R. Mehta, et al., *Gastroenterology*, **6**, 1693 – 1706.e12 (2019); doi: 10.1053 / j.gastro.2019.01.026.
9. R. Kim, R. Loomba, L. Prokop, S. Singh, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **15**(10), 1521 – 1530.e8 (2017); doi: 10.1016 / j.cgh.2017.04.039.

10. J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste, et al., *Eur. Heart J.*, **41**, 407 – 477 (2020); doi: 10.1093 / eurheartj / ehz425.
11. D. Kubitzka, A. Roth, M. Becka, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **76**(1), 89 – 98 (2013); doi: 10.1111 / bcp. 12054.
12. J. Leithead, N. Rajoriya, N. Tehami, et al., *Gut*, **64**, 1111 – 1119 (2015); doi: 10.1136 / gutjnl-2013 – 306502.
13. F. Pazan, C. Weiss, M. Wehling, et al., *Drugs Aging*, **35**(1), 61 – 71 (2018); doi: 10.1007 / S40266-017-0514-2.
14. S. Singh, P. Singh, A. Singh, et al., *Gastroenterology*, **144**(2), 323 – 332 (2013); doi: 10.1053 / j.gastro.2012.10.005.
15. M. Thiele, A. Albillos, R. Abazi, et al., *Liver Int.*, **35**(8), 2009 – 1016 (2015); doi: 10.1111 / liv.12782.
16. A. Wright, S. Adusumalli, K. Corey, *Frontline Gastroenterol.*, **6**(4), 255 – 261 (2015); doi: 10.1136/flgastro-2014-100500.

Поступила 05.12.19

## CLASSIFICATION OF PHARMACOLOGICAL AGENTS FOR TREATING COMORBIDITY

F. I. Belyalov<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Yubileinyi 100, Irkutsk, 664049 Russia

\* e-mail: fbelyalov@mail.ru

New universal classification system divides medications into five classes by their influence on comorbid diseases and conditions. Class A includes drugs used in the treatment of comorbid disease, class B embraces drugs with positive influence, class C includes drugs without significant or contradictory influence, class D consist of drugs with possible non-severe adverse effects, and class X includes drugs with severe adverse effects. The new system includes the existing developed and applied narrow specified drug classifications and is characterized by simplicity, unified rating of positive effects and application risks, facilitates comparative analysis of various expert opinions for making consistent decisions, improves the structuring of information within clinical guidelines, and helps practitioners in selecting effective and safe treatments in the framework of personalized approach.

**Keywords:** comorbidity; treatment; classification of medicines.