

ПРОБЛЕМНА ПОЛІФАРМАЦІЯ ПРИ АМБУЛАТОРНІЙ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ: ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

¹Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

²Сова В.А. <https://orcid.org/0000-0002-5864-6176>

²Кирильчук К.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-0406-375X>

¹Ситник І.М. <https://orcid.org/0000-0002-6538-8304>

¹Половинка В.О. <https://orcid.org/0000-0002-5893-5402>

¹Темірова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

¹Турчак Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-8799-0817>

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна

nik3061@gmail.com

Актуальність. Розвиток медичних і фармацевтичних технологій дозволив забезпечити якість життя дітей навіть із тяжкими хронічними захворюваннями, але часто лікування таких дітей пов'язане з поліфармацією.

Ціль: оцінити ризики лікарських взаємодій у дітей з поліфармацією.

Матеріали та методи. Розглянуто курси фармакотерапії 54 дітей з atopічними захворюваннями, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, паразитарною інвазією, запальними захворюваннями статевих органів тощо віком від народження до 17 років, які отримували одночасно від 5 до 11 препаратів (у середньому $6,4 \pm 1,5$ препаратів).

Результати. Проблемну поліфармацію виявлено у 31 дитини (у 75,0 % школярів і 38,5 % дітей дошкільного віку) з поліфармацією. Серед них у 22 пацієнтів (71,0 %) були ризики фармакокінетичної, у 17 дітей (54,8 %) – фармакодинамічної взаємодії. Серед причин фармакокінетичної взаємодії – застосування інгібіторів (омепразол тощо) та індукторів (фенобарбітал, звіробій тощо) метаболізму, фармакодинамічної взаємодії – одночасне застосування кількох глюкокортикоїдних препаратів, препаратів з подібною органотоксичністю тощо.

Висновки. Амбулаторне застосування 5 і більше препаратів поєднується у більш ніж половини дітей із ризиком їх взаємодії, розвитку побічних ефектів або зниження ефективності терапії.

Ключові слова: поліфармація, діти, взаємодія лікарських засобів

Актуальність. У всьому світі відмічається стійка тенденція до збільшення поширеності серед дітей хронічної соматичної патології [1]. Розвиток медичних та фармацевтичних технологій дозволив забезпечити якість життя дітей навіть із тяжкими хронічними захворюваннями [2], однак часто лікування таких дітей асоціюється із поліфармацією [3].

На відміну від терміну «поліпрагмазія» (грец. *poly* – багато + *pragma* – предмет, річ), що вказує на невинуватене та нерациональне одночасне призначення пацієнту багато лікарських препаратів або лікувальних процедур фізіотерапевтичних, хірургічних тощо), термін «поліфармація» не завжди несе негативне навантаження. Для визначення поліфармації користуються кількісними показниками (≥ 2 , або ≥ 5 , або ≥ 10 лікарських засобів, які пацієнт вживає одночасно) та якісним показником (відповідна чи проблемна поліфармація, залежно від наявності потенційних ризиків лікарських взаємодій) [4].

За результатами аналізу 284 досліджень, встановлено, що від 0,9 % до 98,4 % (медіана

39,7 %) дітей одночасно вживали 2 або більше лікарських засоби. Поширеність поліфармації в Азії була вищою, ніж у Північній Америці (медіани відповідно становили 45,4 % і 30,4 %), зменшувалась з часом (медіана 45,6 % до 2001 року, 38,1 % протягом 2001–2010 років і 34 % протягом 2011–2017 років), більшою була у дітей до 12 років, ніж при лікуванні підлітків (46,9 % проти 33,7 %), більшою в стаціонарних, ніж в амбулаторних умовах (50,3 % проти 38,8 %) [5].

З 242230 дітей, які отримували фармакотерапію амбулаторно, у 35 % відмічалась певного рівня поліфармація, найчастіше протиінфекційних препаратів. Пацієнти з більшою величиною поліфармації вживали менш поширені лікарські засоби (психотропні, протисудомні, серцево-судинні та опіоїди) і мали вищий рівень потенційних лікарських взаємодій. З 47972 пацієнтів, які одночасно вживали ≥ 3 лікарські засоби, 50 % вживала їх < 15 днів, 25 % протягом 15–38 днів, 15 % протягом 39–111 днів і 10 % протягом 112–327 днів.

Поліфармація високого ступеня була пов'язана зі збільшенням віку, чоловічою статтю та наявністю складного хронічного захворювання [6]. Однак більшість дослідників вказують, що поліфармацією слід вважати одночасне вживання ≥ 5 лікарських засобів, а інтенсивною поліфармацією – ≥ 10 лікарських засобів [7].

Якісно поліфармацію визначають як «відповідну», або обґрунтовану, коли призначення великої кількості лікарських засобів виправдано, та як «невідповідну», коли кількість призначених лікарських засобів неправильна і не збалансована [4].

Відповідна поліфармація є комбінацією лікарських засобів, що узгоджується із даними доказової медицини, забезпечує підтримку якості та тривалості життя, мінімізує шкоду від медикamentозної терапії при лікуванні пацієнтів із складними та / або множинними захворюваннями. При проблемній поліфармації кілька лікарських засобів можуть призначатись неналежним чином, або коли передбачувана перевага лікарських засобів не реалізується. Ризик заподіяння шкоди від лікування при цьому може перевищувати користь через взаємодію лікарських засобів [8].

Ціль: оцінити ризики взаємодії лікарських засобів у дітей з поліфармацією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено оцінку курсів фармакотерапії 54 дітей віком від народження до 17 років (в середньому $6,9 \pm 4,9$ років), які звернулись на консультацію в консультативно-діагностичну поліклініку НДСЛ «ОХМАТДИТ» і отримували одночасно від 5 до 11 препаратів (в середньому $6,4 \pm 1,5$ препаратів). При обстеженні у пацієнтів переважно виявлено прояви atopічних захворювань (атопічний дерматит, алергічний риніт, кон'юнктивіт, кропив'янка, бронхіальна астма), захворювань шлунково-кишкового тракту (хронічний гастродуоденіт, функціональна диспепсія, закріп тощо), паразитарної інвазії (аскаридоз, лямбліоз, трихоцефаліоз тощо), запальних статевих захворювань (вульвовагініт тощо).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проблемна поліфармація (табл. 1) виявлена у 31 дитини (57,4 %), у решти дітей поліфармація була відповідна. У 22 пацієнтів (71,0 %) із проблемною поліфармацією виявлено ризики розвитку фармакокінетичної взаємодії, у 17 дітей (54,8 %) – фармакодинамічної взаємодії, у 8 дітей (25,8 %) – обох видів взаємодії лікарських засобів, у 9 дітей (29,0 %) – лише фармакодинамічної взаємодії, у 14 дітей (45,2 %) – лише фармакокінетичної взаємодії.

Таблиця 1

Потенційні взаємодії лікарських засобів у дітей із проблемною поліфармацією

Вік дітей	Кількість комплексів лікування із проблемними взаємодіями			Разом
	Фармакодинамічна	Фармакокінетична	Фармакодинамічна та фармакокінетична	
До 7 років	4	4	2	10
7-17 років	5	10	6	21
Всього	9	14	8	31

Відмічено суттєве переважання проблемної поліфармації (табл. 2) у дітей шкільного віку – вона виявлена у 21 дитини (75,0 %) віком 7-17 років, тоді як у більшості (61,5 %) дітей раннього та дошкільного віку поліфармація була відповідною.

Таблиця 2

Частота проблемної поліфармації у дітей різного віку (у %)

Вік	Вид поліфармації			
	Відповідна		Проблемна	
	Абс	%	Абс	%
До 7 років	16	61,5	10	38,5
7-17 років	7	25,0	21	75,0

Діти раннього та дошкільного віку з проблемною поліфармацією вживали значно більше в середньому лікарських засобів (табл. 3), ніж діти із прийнятною поліфармацією (відповідно $7,10 \pm 1,81$ проти $5,31 \pm 0,58$; $P < 0,001$). У дітей шкільного віку кількість лікарських засобів була в середньому однаковою у дітей із прийнятною та проблемною поліфармацією (відповідно $6,57 \pm 0,90$ та $6,85 \pm 1,58$; $P > 0,05$).

Таблиця 3

Середня ($X \pm SD$) кількість лікарських засобів, які вживали діти різного віку із відповідною та проблемною поліфармацією

Вік	Середня кількість препаратів, у дітей із поліфармацією		P
	Відповідна поліфармація	Проблемна поліфармація	
До 7 років	$5,31 \pm 0,58$	$7,10 \pm 1,81$	$< 0,001$
7-17 років	$6,57 \pm 0,90$	$6,85 \pm 1,58$	$> 0,05$

Серед небезпечних фармакодинамічних взаємодій – поєднане застосування антигістамінних лікарських засобів 2 покоління (левоцетиризин) та макролідних антибіотиків (азітроміцин), що може спричинити кардіотоксичність.

Також слід відмітити, що 9 дітей отримували 2 і більше глюкокортикоїдні препарати одночасно: наприклад мометазону фураат (інтраназально), будесонід (інгаляційно), преднізон ректально. Як відомо, навіть при місцевому застосуванні глюкокортикоїди можуть всмоктуватись. Так, преднізон (препарат Ректодедельт) має біодоступність 29 % [9]. Абсолютна системна біодоступність будесоніду при інгаляційному застосуванні становить 39 % введеної дози [10]. Внаслідок системного ефекту глюкокортикоїди не лише спричиняють побічні ефекти, однак і впливають як індуктори на ферменти метаболізму, пришвидшуючи виведення інших лікарських засобів із організму.

Серед лікарських засобів, які суттєво можуть пригнічувати метаболізм інших засобів – омепразол, його використання підвищує ризик побічних ефектів інших лікарських засобів (виявлено у 2 дітей).

Фенобарбітал, лікарський засіб, який входить до ряду комплексних препаратів (зокрема, барбовалу, індукує метаболізм і прискорює виведення більшості лікарських засобів із організму.

В комплекс лікування 19 дітей були включені фітопрепарати: 4 (30,7 %) дітей віком 3–6 років, 11 (52,4 %) дітей віком 7–12 років, 4 (50 %) дітей віком 13–17 років. При цьому 30,9 % дітей приймали одночасно 2 і більше фітопрепарати. 9 дітей приймали комплексний препарат Холелесан (містить густий екстракт плодів моркви дикої і квітів нагідок, сухий екстракт квітів цмину піщаного, олії м'яти перцевої та олії куркуми довгої), при цьому 6 з них також приймали препарат Гастритол (містить рідкі екстракти трави перстачу гусячого, квіток ромашки лікарської, коренів солодки, коренів дягелю, трави кардобенедикту, трави полину гіркого, трави звіробою продірявленого). Необхідно відмітити, що екстракт куркуми, що міститься в комплексному препараті Холелесан, вживався у 7 дітей разом із альбендазолом, омепразолом, диклофенаком натрію. Оскільки куркума здійснює індукуючий вплив на ізоферменти цитохрому Р-450 [11], він знижує в крові концентрації вказаних лікарських засобів через пришвидшення їх метаболізму [12].

Звіробій спричиняє потужну індукцію ізоферментів цитохрому Р-450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4), які метаболізують більшість лікарських

засобів, а також транспортера лікарських засобів глікопротеїна Р. Поєднання звіробою продірявленого разом із омепразолом, рабепразолом та альбендазолом асоціюється із зниженням їх концентрації в крові і відповідно – ефективності, а разом із цетиризином – із високим ризиком серйозних побічних ефектів [11; 13].

Хоча термін «поліфармація» не сприймається так негативно, як «поліпрагмазія», внаслідок проблемної поліфармації зростає ризик помилок у лікуванні та його ускладнень [2]. Протипоказання та потенційні лікарські взаємодії відмічались відповідно у 11,0 % та 10,1 % дітей молодше 7 років, які зазнавали поліфармації (вживання 2 і більше лікарських засобів одночасно) [14]. Згідно результатів нашого дослідження, більше, ніж у половини дітей, які отримували 5 і більше лікарських засобів, виявлено потенційні ризики взаємодії.

Доведено, що клінічно важливі взаємодії між фітопрепаратом та лікарським засобом частіше проявляються як фармакокінетичні взаємодії, внаслідок зміни концентрації лікарського засобу в крові та його фармакологічної дії [11].

Поліфармація також небезпечна тим, що більшість поширених лікарських засобів у дітей можуть викликати більш виражені побічні реакції, ніж у дорослих. Довгостроковий вплив більшості препаратів на метаболізм, неврологічну функцію та інші системи дітей в основному невідомі, оскільки декілька існуючих досліджень були короткостроковими дослідженнями одного лікарського засобу для одного конкретного захворювання, а не довгостроковими дослідженнями в умовах поліфармації та коморбідності [15].

За результатами аналізу 363 досліджень, у 38 повідомлялось про побічні реакції на лікарські засоби, як результат поліфармації. У 83 дослідженнях відмічено будь-яку користь, в тому числі у 48,2 % з них виявлено ефективну комбінацію, у 24,1 % – комбінацію для лікування складних захворювань і у 19,3 % – комбінацію для посилення лікування [16]. За результатами нашого дослідження, у 42,6 % комбінація 5 і більше лікарських засобів була виправдана. Тому лікарю педіатру або сімейному лікарю слід ретельно зважувати користь і шкоду при введенні ліків у схеми лікування [16].

ВИСНОВКИ

Вживання в амбулаторних умовах 5 і більше лікарських засобів поєднується більше ніж у половини дітей із ризиком їх взаємодії, розвитком побічних ефектів або зниження ефективності

лікування. Проблема поліфармація зустрічалась у 75% дітей шкільного віку, однак вона визначалась не стільки кількістю препаратів, скільки більшою частотою вживання індукторів та інгібіторів метаболізму. У дітей дошкільного віку саме кількість лікарських засобів суттєво підвищує ризик взаємодії лікарських засобів. У 71,0% дітей проблема поліфармація була обумовлена ризиком фармакокінетичної взаємодії, у 54,8% – фармакодинамічної взаємодії. Серед причин фармакокінетичної взаємодії – вживання інгібіторів (омепразолу тощо) та індукторів метаболізму (фенобарбіталу, звіробію, куркуми тощо); серед причин фармакодинамічної взаємодії – вживання одночасно декількох глюкокортикоїдних препаратів, препаратів із схожою органотоксичністю.

REFERENCES

1. National Survey of Children's Health. NSCH 2018 19: Number of Current or Lifelong Health Conditions, Nationwide, Age in 3 Groups. Accessed February 24, 2021.
View at:
Publisher Site: <https://www.childhealthdata.org/>
2. Huth K, Vandecruys P, Orkin J, Patel H. Medication safety for children with medical complexity. *Paediatrics & Child Health*. 2020; 25(7):473-474. DOI: 10.1093/pch/pxaa105.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/pch/article/25/7/473/5952405?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33178368/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7606167/>
3. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17(1):230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621-2.
View at:
Publisher Site: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0621-2>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017448/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635569/>
4. Taghy N, Cambon L, Cohen J-M, Dussart C. Failure to Reach a Consensus in Polypharmacy Definition: An Obstacle to Measuring Risks and Impacts – Results of a Literature Review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:57-73. DOI: 10.2147/TCRM.S214187.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/failure-to-reach-a-consensus-in-polypharmacy-definition-an-obstacle-to-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103967/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023902/>
5. Baker C, Feinstein JA, Ma X, Bolen S, Dawson NV, Golchin N, Horace A, Kleinman LC, Meropol SB, Knight EMP, Winterstein AG, Bakaki PM. Variation of the Prevalence of Pediatric Polypharmacy: A Scoping Review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 March; 28(3): 275-287. DOI:10.1002/pds.4719.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.4719>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724414/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461742/>
6. Feinstein JA, Feudtner C, Valuck RJ, Kempe A. The depth, duration, and degree of outpatient pediatric polypharmacy in Colorado fee-for-service Medicaid patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(10):1049-57. DOI: 10.1002/pds.3843.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3843>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248529/>
7. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2020; 11: 2042098620933741. DOI: 10.1177/2042098620933741.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098620933741>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587680/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294476/>
8. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. The King's Fund. 2013. – 56 p.
View at:
Publisher Site: <https://www.kingsfund.org.uk/publications/polypharmacy-and-medicines-optimisation>
URL: https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf
9. [Rektodelt 100]. Regulatory and directive documents of the Ministry of Health of Ukraine [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=813>
10. National transfer of medicinal products «liki control» [19747]. [in Ukrainian].

- View at:
Publisher Site: <https://likicontrol.com.ua/>
11. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement – Drug Interactions. *Am Fam Physician*. 2017;96(2):101-107.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762712/>
12. Curcumin. DrugBank Accession Number DB11672.
View at:
Publisher Site: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11672>
13. St. John's Wort. DrugBank Accession Number DB01323.
View at:
Publisher Site: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01323>
14. Jeon S-M, Park S, Rhie SJ, Kwon J-W. Prescribing patterns of polypharmacy in Korean pediatric patients. *PLoS One*. 2019; 14(10): e0222781. DOI: 10.1371/journal.pone.0222781.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222781>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574095/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6773215/>
15. Drake RE. Overmedicating vulnerable children in the U.S. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019; 28(4): 358-359. DOI: 10.1017/S2045796018000689
View at:
Publisher Site: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-psychiatric-sciences/article/overmedicating-vulnerable-children-in-the-us/427175066064714EDDD9F37D44DA0F45>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30474575/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6999034/>
16. Golchin N, Johnson H, Bakaki PM, Dawson N, Knight EMP, Meropol SB, Liu R, Feinstein JA, Bolen SD, Kleinman LC, Horace A. Outcome measures in pediatric polypharmacy research: a scoping review. *Drugs Ther Perspect*. 2019; 35(9): 447-458. DOI:10.1007/s40267-019-00650-8.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-019-00650-8>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256042/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7123381/>

Article history:
Received: 14.03.2022
Revision requested: 18.03.2022
Revision received: 21.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

PROBLEMATIC POLYPHARMACY IN OUTPATIENT THERAPY OF CHILDREN: POTENTIAL RISKS OF DRUG INTERACTIONS

¹Khaitovych M.V., ²Sova V.A., ²Kyrylchuk K. Yu., ¹Sytnyk I.M., ¹Polovynka V.O., ¹Temirova O.A., ¹Turchak D.V.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Relevance. The development of medical and pharmaceutical technologies has allowed ensuring the quality of life of children even with severe chronic diseases, but often the treatment of such children is associated with polypharmacy.

Objective is to assess the risks of drug interactions in children with polypharmacy.

Materials and methods. The course of pharmacotherapy of 54 children with atopic diseases, diseases of the gastrointestinal tract, parasitic infestation, inflammatory diseases of the genital organs, etc. aged from birth to 17 years, who received simultaneously from 5 to 11 drugs (average 6.4 ± 1.5 drugs).

Results. Problematic polypharmacy was founded in 31 children (75.0% of schoolchildren and 38.5 % of preschool children) with polypharmacy. Among them, 22 patients (71.0 %) had pharmacokinetic risks, and 17 children (54.8 %) had pharmacodynamic interactions. Among the causes of pharmacokinetic interaction – the use of inhibitors (omeprazole, etc.) and inducers (phenobarbital, St. John's wort, etc.) metabolism, pharmacodynamic interaction – the simultaneous use of several glucocorticoids, drugs with similar organ toxicity, and more.

Conclusions. Outpatient use of 5 or more drugs is combined in more than half of children at risk of their interaction, development of side effects or reduced effectiveness of treatment.

Key words: polypharmacy, children, drug interaction.