

MEDICAL REVIEW

МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД

vol. LXII ♦ 2026 ♦ № 5

Editorial Board

Prof. Ml. Grigorov, M.D. (*Editor-in-Chief*)
Prof. M. Baleva, M.D. (*Deputy Editor-in-Chief*)
Prof. E. Paskalev, M.D. (*Scientific Secretary*)

Prof. R. Argirova, M.D.
Prof. M. Boyanov, M.D.
Prof. T. Vekov
Prof. E. Grigorov, MPharm
Corresp. memb. Prof. A. Gudev, M.D.
R. Ikonov, M.D.
Y. P. Yordanov, M.D.
Prof. A. Yotov, M.D.
Prof. R. Kolarov, D.D.
Assoc. Prof. M. Krupev
R. Krasteva, MD
Prof. E. Manov, M.D.
Assoc. Prof. B. Marinov, M.D.
Assoc. Prof. M. Nikolova, M.D.
Prof. G. Onchev, M.D.
Assoc. Prof. Pl. Popivanov, M.D.
Assoc. Prof. E. Stoinev, M.D.
Zh. Surcheva, D.D.
Assoc. Prof. A. Toncheva, M.D.
S. Filtchev, M.D.
Prof. Sv. Hristova, D.D.

Редакционна колегия

Проф. д-р Мл. Григоров (*гл. редактор*)
Проф. д-р М. Балева (*зам. гл. редактор*)
Проф. д-р Е. Паскалев (*научен секретар*)
Проф. д-р Р. Аргирова
Проф. д-р М. Боянов
Проф. Т. Веков
Проф. Е. Григоров
Чл.-кор. проф. д-р А. Гудев
Д-р Р. Икономов
Д-р Й. П. Йорданов
Проф. д-р А. Йотов
Проф. д-р Р. Коларов
Доц. М. Крупев
Д-р Р. Кръстева
Проф. д-р Е. Манов
Доц. д-р Б. Маринов
Доц. д-р М. Николова
Проф. д-р Г. Ончев
Доц. д-р Пл. Попиванов
Доц. д-р Е. Стойнев
Д-р Ж. Сурчева
Доц. д-р А. Тончева
Д-р С. Филчев
Проф. д-р Св. Христова

M. Banach, M.D., Poland
Prof. J. Raboch, M.D., Czech Republic
Prof. J. Schoenfeld, M.D., Israel

Editorial Council

Acad. D. Damyanov, M.D.
Prof. T. Lisichkov, M.D.
Acad. Vl. Ovcharov, M.D.
Corresp. memb. Prof. N. Tsankov, M.D.

Редакционен съвет

Акад. д-р Д. Дамянов
Проф. д-р Т. Лисичков
Акад. д-р Вл. Овчаров
Чл.-кор. проф. д-р Н. Цанков

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>Д. Господинов, Л. Хаджилиева, Н. Герасимов.</i> Инкретиновата ос в кардиометаболитните заболявания – молекулярни и системни механизми на GLP-1 и GIP терапиите	5
<i>Х. Кръстев, С. Цанков, Т. Веков.</i> Фармакогеномен подход за решения, свързани с полифармацията	12
<i>А. Шабан, Л. Демирева.</i> Крехкост и антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене	20

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>Ф. Тенчев, Тр. Вълков, Й. Христова, Е. Насева, Н. Янчева-Петрова.</i> Фактори, асоциирани с неблагоприятен изход при хоспитализирани възрастни пациенти с COVID-19	27
<i>С. Ел Шемери.</i> Компютърнотомографска перфузия при остър исхемичен мозъчен инсулт: корелация между перфузионните находки и проследяващите образни изследвания след интравенозна тромболиза	35
<i>Е. Борисова, Сн. Иванковска, Пл. Павлов, П. Тончев, П. Глоговска.</i> Витамин D при ХОББ с ХБЗ	42
<i>И. А. Иванов, С. Чакъров, Н. Драгнев, Д. Митев.</i> Робот-асистирани резекции при карцином на хранопровода – периперативни резултати и усложнения	47

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

<i>К. Георгиев, Д. Димитров, М. Цеков, Х. Тодорова, В. Терзи.</i> Хипербарна оксигенация при септодермопластика	51
<i>Св. Чакъров.</i> Балонна дилатация на хранопровод – усложнение	55
<i>И. А. Иванов, С. Чакъров, Р. Димова, Д. Митев.</i> Еднопортално торакоскопско лечение на проникващо прободно гръдно нараняване	59

ПИСМО ДО РЕДАКТОРА

<i>С. Кордева, К. Г. Чернев-младши, В. Броцилова, Б. Окулмус, Г. Чернев.</i> 8-годишно момиче с внезапна загуба на коса	63
---	----

В ПОМОЩ НА ПРАКТИКАТА

<i>Р. Василева, Р. Анастасова, Е. Джонгова.</i> Ролята на дигиталните технологии и алгоритми при комуникация със зъботехнически лаборатории	65
---	----

The journal and the publisher are not legally responsible for the author opinions and statements expressed in their publications, as well as for the accuracy and sources of data, to which authors refer in their publications. Authors retain the intellectual property rights on their own publications, except the publishing and commercial rights.

Списанието и издателят не носят отговорност за изложените в публикациите авторски мнения и становища, както и за достоверността на представените от авторите данни.

Авторите запазват всички некомерсиални права върху публикуваните си текстове.

ФАРМАКОГЕНОМЕН ПОДХОД ЗА РЕШЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ПОЛИФАРМАЦИЯТА

Х. Кръстев¹, С. Цанков², Т. Веков³

¹Health Technology Assessment, Ltd, София

²Регионална фармацевтична колегия София-столична

³Български кардиологичен институт

PHARMACOGENOMIC APPROACH TO DECISION-MAKING IN POLYPHARMACY

H. Krastev¹, S. Tsankov², T. Vekov³

¹Health Technology Assessment, Ltd, Sofia

²Regional Pharmaceutical Collegium Sofia-Capital

³Bulgarian Cardiac Institute

Резюме:	Полифармацията е нарастващо ятрогенно състояние, предизвикано както от медицинска необходимост, така и от външен натиск от фармацевтичната индустрия и/или от пациентите. Въпреки че целта е да се подобрят качеството и продължителността на живота, съществуват потенциални нежелани реакции от ненужна и неподходяща употреба на лекарства. Пациентите, подложени на полифармация, са изложени на значително повишен риск от нежелани лекарствени реакции и вредни лекарствени взаимодействия, които могат да изискват хоспитализация, удължен болничен престой и повишена смъртност/заболяемост. Тези нежелани реакции представляват икономическа тежест както за пациентите, така и за болниците, което води до неефективно използване на вече ограничените здравни ресурси. В резултат на това се подчертава необходимостта от намиране на решение. Изложеният анализ на литературни данни ясно демонстрира доказателства, че тестването с фармакогеномен подход може да намали рисковете, свързани с полифармацията, както и някои от разходите, но въпреки това то не се използва често в клиничната практика. Използването на фармакогеномно тестване представлява логичен, емпиричен подход към полифармацията с потенциал за облекчаване както на икономическата тежест, така и на нежеланите ефекти.
Ключови думи:	полифармация, вредни лекарствени взаимодействия, нежелани лекарствени реакции, фармакогеномен подход
Адрес за кореспонденция:	Проф. Тони Веков, дмн, e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg
Abstract:	Polypharmacy is an increasingly prevalent iatrogenic condition driven both by medical necessity and by external pressure from the pharmaceutical industry and/or patients. Although its primary aim is to improve patients' quality of life and life expectancy, unnecessary or inappropriate medication use may lead to significant adverse outcomes. Patients subjected to polypharmacy are at a substantially increased risk of adverse drug reactions and harmful drug–drug interactions, which may result in hospitalization, prolonged hospital stay, and increased morbidity and mortality. These adverse outcomes impose a considerable economic burden on both patients and healthcare institutions, contributing to the inefficient use of already limited healthcare resources. Therefore, there is a clear need to identify effective solutions. The present review of the literature provides evidence that pharmacogenomic testing may reduce both the risks associated with polypharmacy and some of the related healthcare costs. Nevertheless, it remains underutilized in routine clinical practice. Pharmacogenomic testing represents a logical and evidence-based approach to the management of polypharmacy, with the potential to reduce both its economic burden and its associated adverse effects.
Key words:	polypharmacy, harmful drug–drug interactions, adverse drug reactions, pharmacogenomic approach
Address for correspondence:	Prof. Toni Vekov, DSci, e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Полифармацията (употреба на множество лекарства от един пациент по едно и също време) нараства с тревожна скорост, като някои изследвания установяват от 12 до 22 лекарствени продукта, предписани на лица над 50-годишна възраст [1]. От клинична гледна точка полифармацията често е необходима за лечение на множество съпътстващи заболявания (коморбидност). От една страна, целта на полифармацията е да подобри здравето, качеството на живот и благополучието на пациентите, но от друга страна, прекомерната употреба на лекарства има неблагоприятни последици за здравето и създава значителна финансова тежест за пациентите и здравната система. Пациентите с полифармация са повече изложени на вредни лекарствени взаимодействия (DDI) и нежелани лекарствени реакции (ADR), свързани с повишена заболяемост, смъртност и необходимост от хоспитализации [2].

До момента съществуват малко стратегии за управление на полифармацията и липсата на тяхната полезност се демонстрира от постоянно нарастващата честота на това състояние.

Освен в клиничен контекст полифармацията може да се отнася и до прилагането на повече лекарства, отколкото е клинично показано. Това е функционално определение в контекста на неправилната употреба на лекарства. То разделя понятието „прекомерна полифармация“ от „ненужна полифармация“. Използвайки това определение, група изследователи показват, че 60% от изследваните пациенти са приемали лекарства, които са били или неоптимални за клиничното им състояние, или изобщо са нямали индикация. Освен това 16% от пациентите в това проучване са имали терапевтично дублиране в предписаните им терапии [3].

За да се анализира полифармацията като здравословен проблем, е необходимо да се добавят присъщите детерминанти на това състояние, включително 1) застаряване на населението; 2) пазарно ориентирано здравеопазване [4].

Изследване е установило, че общата възрастова независима разпространеност на полифармацията в САЩ е 10%, но делът на полифармацията във възрастова група ≥ 65 години е 30–40% [5]. Това трикратно увеличение на полифармацията при възрастните пациенти може да се обясни с общата тенденция, че с напредване на възрастта хората са по-склонни да развиват множество здравни проблеми. Тези масови заболявания включват предимно сърдечно-съдови, онкологични, метаболитни

и хронични белодробни заболявания [6]. Не е изненадващо, че често срещаните лекарства, предписвани на пациенти ≥ 65 години, съответстват на коморбидните състояния. Тези лекарства включват антихипертензивни продукти, диуретици, статини, антидепресанти, нестероидни противовъзпалителни средства, антитромботици, антиаритмични продукти и др. Ефектите на тези лекарства са силно променливи поради физиологията на стареенето и когато се комбинират с други лекарства, често предизвикват нежелани ефекти чрез DDI.

Вторият ключов фактор за полифармацията е директният маркетинг на лекарствени продукти към потребителите (DTC) и натискът от страна на пациентите върху техните доставчици на здравни услуги. През 1997 г. FDA разрешава законното излъчване на реклами на лекарства, отпускани с рецепта [7].

Според една оценка след тази промяна в политиката на FDA разходите за телевизионна реклама от страна на фармацевтичната индустрия са се увеличили, достигайки връх от \$ 3,3 млрд. през 2006 г. [8]. Освен това DTC рекламите са съставлявали приблизително 13% от общите рекламни разходи през 2012 г. [9].

Това увеличение на рекламните разходи е посрещнато от фармацевтичната индустрия с увеличение на продажбите на лекарства, отпускани с рецепта [10].

Едно проучване предоставя доказателства, че заявките на пациенти, произтичащи от DTC реклами, влияят върху практиките на лекарите за предписване на лекарства [11]. На рандомизирана кохорта от 192 лекари от първичната медицинска помощ са представени клинични сценарии, представящи пациенти с хроничен остеоартрит. Всеки сценарий се е състоял от две заявки на пациенти – или активна заявка за конкретно лекарство, или пасивна заявка за облекчаване на болката. Един на всеки петима лекари (20%) съобщава, че би предписал охусодоне на пациент с остеоартрит, активно поискал лекарството, в сравнение с едва 1% от лекарите, чиито пациенти са направили пасивна заявка за облекчаване на болката. Повече от половината (53%) от лекарите съобщават, че биха предписали Celebrex® (целекоксиб) на пациенти с диагностициран остеоартрит, които са поискали лекарството, докато само 25% съобщават, че биха предписали лекарството на пациенти, които са направили пасивна заявка за облекчаване на болката [12].

Ефектите от активните заявки на пациентите за охусодоне са особено забележителни, като се имат предвид докладваните данни за заболяемост и смъртност, свързани с опиоиди в САЩ,

както и често срещаното предписване на опиоиди при възрастни хора с полифармация [13].

В контекста на полифармацията предписването на лекарство поради заявка на пациента, вместо да се отдели време за определяне на най-добрата терапия, носи значителен риск за понижена ефикасност и може да изисква допълнително предписване на други лекарства, за да се постигне желания терапевтичен отговор. Освен това пациентът може да е изложен на риск от нежелани странични ефекти поради промени във фармакокинетиката и лекарствения отговор, които не се вземат предвид преди предписването на лекарството, което води до повишен риск от ADR или DDI. В резултат на това следва каскада от предписване на допълнителни лекарства за лечение на ADR, причинени от другите лекарства в терапевтичната схема. Наличието на ADR и/или DDI може да увеличи риска от бъдещи събития, като чести хоспитализации, посещения в спешни отделения и необходимост от амбулаторни консултации, както и повишен риск от заболяемост и смъртност.

Последиците от полифармацията, освен здравни, са и икономически. Увеличението на разходите за лекарства често се обяснява с увеличението на цените на лекарствата, обема на продажбите на пазара и разнообразието от налични лекарства. Допълнително обяснение е полифармацията, която води до ненужни разходи за здравеопазване, свързани с допълнителни хоспитализации, причинени от ADR, DDI и каскадни предписвания.

Значителната икономическа тежест и неоптималните здравни резултати за пациентите, произтичащи от полифармацията, подчертават необходимостта от решение на този постоянно нарастващ здравен проблем. Традиционните подходи до момента имат предимно два фокуса, включително: 1) подобряване на комуникацията между пациента и неговия лекар; 2) преглед на списъците с предписани лекарства за медицинска необходимост, потенциално високорискови лекарства и други противопоказания. Целта на тези подходи е да помогнат на клиницистите да определят целесъобразността на предписването на лекарствени терапии на своите пациенти. С цел избягване на терапии, при които вредата надвишава потенциалната полза, обикновено се използват критериите на Beers на Американското гериатрично дружество, които са базирани на доказателства и насоки, идентифициращи потенциално неподходящи лекарства за пациенти ≥ 65 години. Целта е да се намалят полифармацията, ADR и DDI [14]. Въпреки че използването на кри-

териите на Beers може да бъде добра отправна точка за лекарите за идентифициране на потенциално високорискови терапии, тяхната клинична полезност е ограничена [15]. Следователно подобряването на комуникацията между пациент и лекар, както и прегледът на списъците с лекарства на пациентите от квалифицирани здравни специалисти, са практически решения, но са много слабо ефективни както относно намаляване на броя на лекарствата, така и за идентифициране на ADR, DDI и каскадни предписвания. Това подчертава необходимостта от ново, систематично решение, което може да установи по-строги и дефинирани критерии за това кои лекарства могат да бъдат противопоказани, кои е вероятно да предизвикат ADR и кои имат малка или никаква клинична полза. Тази необходимост има потенциала да бъде решена чрез фино настройване на предписването, използвайки фармакогеномен (PGx) подход.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Анализ на възможностите и перспективите за разрешаване на проблемите, произтичащи от полифармацията, като ADR, DDI и каскадни предписвания, с помощта на фармакогеномен подход.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използвани са документални методи за анализ на публикувани научни данни от опита на страните с напреднал процес на интеграция на фармакогеномиката в клиничната практика с цел намаляване на негативните ефекти на полифармацията. Влиянието на фармакогеномното тестване е изследвано както върху нежеланите лекарствени ефекти, така и върху икономическата тежест, причинени от полифармацията.

РЕЗУЛТАТИ

Персонализираната медицина, основана на концепцията за използване на генетична информация за диагностициране и стратегия за лечение, има множество приложения. Използването на PGx за насочване към подходящи лекарствени терапии има потенциал да намали броя на рецептите и рисковете, свързани с полифармацията.

В метаанализ на насоките, свързани с полифармацията, персонализирането на терапията е една от най-често отправяните препоръки [16].

Целта на персонализирането е да се избере такава терапевтична стратегия, която да оптимизи-

зира ползите за пациента, да минимизира вредите и да подобри качеството на живот.

Информацията за това как генетичните полиморфизми могат да променят метаболизма на лекарствата и ефекта им може да бъде приложена към фармакотерапията чрез PGx тестване. Целите на прогнозирането на терапевтичната доза и лекарствения отговор са минимизиране на ADR, DDI, намаляване на броя на корекциите в дозировката и оптимизиране на ефикасността на лекарствата. Всичко това може да помогне за справяне с неблагоприятния риск от полифармацията.

1. PGx и ADR при пациентите

Приложението на PGx тестването към полифармацията все още не е добре установено в научната литература, въпреки че наличните данни както за полифармацията, така и за PGx, постепенно и непрекъснато се увеличават през XXI век. Полифармацията е многофакторна по отношение на своите причини и резултати, което прави неясно кой е най-добрият подход за справяне с това състояние. Както беше обсъдено, стареенето е рисков фактор за полифармацията и много лекарства, които са противопоказани при възрастни хора според критериите на Beers, всъщност имат и PGx препоръки (табл. 1).

При изследване само на възрастното население се наблюдава значителна разлика в честотата на хоспитализациите, дори когато тежестта на заболяването е сходна сред всички пациенти. Изследователите предполагат, че вариациите в честотата на хоспитализациите, свързани с ADR, в привидно хомогенна популация от пациенти с полифармация, могат да се обяснят с разлики в генетичните полиморфизми [17]. Това проведено проучване е от тип случай-контрола и включва па-

циенти на възраст ≥ 65 години, които приемат ≥ 5 лекарства. За да се избегнат замъгляващи фактори, свързани с вида на заболяването, в проучването са включени само пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Кохортата след това е разделена на група случаи (пациенти с ≥ 3 хоспитализации за последните 2 години) и контролна група (пациенти с < 3 хоспитализации за 2 години). Поради строгите изисквания за равномерно разпределение на възрастта, пола и съпътстващите заболявания в пилотното проучване са включени само 12 пациенти. Всички те са подложени на PGx тестване за откриване на вариантни алели за CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, CYP2D6 и CYP3A4/3A5. Изследователите съобщават за средно 2,8 асоциации ген-лекарство в групата на случаите, като всеки е имал поне един полиморфизъм, който е довел до статус бавен метаболизатор (PM) или ултрабърз метаболизатор (UM) [18]. Това корелира силно със средно 4,8 хоспитализации на човек годишно. За сравнение, в контролната група не са докладвани асоциации ген-лекарство. Това проучване, макар и ограничено по размер на кохортата, документира ретроспективна корелация между генетичните полиморфизми, свързани с лекарства, и хоспитализациите, свързани с полифармация, предоставяйки доказателства за необходимостта от включване на PGx тестване в клиничната практика за справяне с полифармацията. Основното ограничение на проучването, освен размера на кохортата, е, че то демонстрира корелативен, а не причинно-следствен ефект, което обосновава необходимостта от мащабни проспективни изследвания, които да покажат, че прилагането на PGx тестване може пряко да повлияе полифармацията и свързаните с нея рискове.

Таблица 1. Високорискови лекарства за пациенти в напреднала възраст с PGx препоръки

Лекарство	Нежелан лекарствен ефект	Асоциирани гени с променен фенотип
Dabigatran	Повишен риск от гастроинтестинално кървене	ABCB1, CES1
Rivaroxaban	Повишен риск от гастроинтестинално кървене	ABCB1, F5
Prasugrel	Повишен риск от гастроинтестинално кървене	CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A5, PEAR1
Carbamazepine	Повишен риск от хипонатриемия или SIADH	HLA-A, HLA-B
Mirtazapine	Повишен риск от хипонатриемия или SIADH	CYP2D6, CYP2C19
Oxcarbamazepine	Повишен риск от хипонатриемия или SIADH	HLA-B
Tramadol	Повишен риск от хипонатриемия или SIADH	CYP2D6, SULT1A3
Dextromethorphan/ quinidine	Повишен риск от загуба на равновесие и падане, опасения за DDI	CYP2D6
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Повишен риск от хиперкалиемия при употреба с ACE инхибитори	G6PD, NAT2

Използвани съкращения: SIADH – syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; DDI – drug/drug interaction; ACE – angiotensin-converting enzyme

В друга публикация е описан случай на 74-годишна жена със застойна сърдечна недостатъчност и хронична бъбречна недостатъчност, която развива псориазис, след като ѝ е предписан набор от лекарства за множество заболявания. За лечение на псориазиса на пациентката са предписани prednisone и hydrocortisone, които предизвикват еуфория и дезориентация и инициират каскада от последващи предписвания на още лекарства [18]. За да се преодолеят тези нежелани ефекти, на пациентката е предписан alprazolam, който от своя страна причинява силна сомнолентност. С влошаването на псориазиса на пациентката е предписана терапия с methotrexate, а фолиевата киселина допълнително влошава състоянието ѝ. След това лекарският екип решава да използва PGx тестване, за да разбере по-добре защо пациентката страда от тежка токсичност с минимална ефикасност на предписаните лекарства. Резултатите от PGx теста показват дефицит на метаболизиращ капацитет на CYP3A4 и CYP3A5. И двата CYP ензима са силно ангажирани в метаболизма на prednisone и hydrocortisone. Освен това са идентифицирани и множество DDI, индуцирани от специфичните полиморфизми на пациентката [18]. Чрез коригиране на дозата и предписаните лекарства въз основа на PGx резултатите пациентката постига ремисия на псориазиса, облекчаване на дигиталисовата токсичност и намаляване на нивата на чернодробните трансаминази. Това проучване е добър пример за това как информацията от PGx може да се използва първо, за разбиране на фармакокинетиката на лекарствата при конкретен индивид и второ, за изясняване на сложните асоциации между взаимодействието ген-лекарство и DDI. Намирането на подходящи начини за включване и интерпретиране на този вид данни е едно от основните ограничения за внедряване на PGx тестването в ежедневната клинична практика.

Въздействието на PGx тестването върху намаляването на рисковете, свързани с полифармацията, е демонстрирано в по-голям мащаб от друг изследователски екип. В социално заведение за дългосрочни грижи 132 мъже и жени на възраст ≥ 45 години са подложени на PGx тестване. Полифармацията е дефинирана като прием на ≥ 5 лекарства месечно, а за да се контролират потенциалните съпътстващи заболявания, хората с хронична бъбречна недостатъчност, нарушена чернодробна функция и синдром на малабсорбция са изключени от проучването [19]. Оценени са общо 17 генетични полиморфизма, свързани с лекарствения метаболизъм, и интерпретацията

на PGx данните е извършена с помощта на патентован алгоритъм, който предоставя препоръки как да се променят настоящите терапевтични схеми на участниците, за да се намали потенциалът за асоциации ген-лекарство, DDI и ненужните лекарства. Половината от пациентите, включени в проучването, имат замяна или консолидация на 1-3 лекарства, като повечето препоръки се основават на асоциации ген-лекарство [19]. Доказателствата от това проучване напълно подкрепят използването на PGx данни за намаляване на употребата на ненужни лекарства, намаляване на риска от нежелани събития и подобряване на здравните резултати за пациентите.

2. PGx и икономическа тежест

Един от аргументите срещу широкото използване на PGx тестването е, че потенциалната клинична полезност не компенсира разходите за тестване, особено в здравна система, където финансовите ресурси са вече ограничени. Както при други тестове, PGx тестването е благоприятно за общата клинична практика само ако демонстрира рентабилност. Много от икономическите проучвания, свързани с използването на PGx тестване, се фокусират конкретно върху отделен лекарствен продукт, а не върху употребата на множество лекарства, което е характерно за полифармацията. Едно проучване показва, че прилагането на PGx тестване намалява броя на лекарствата, използвани за лечение на пациенти с психиатрични заболявания, и това е основен фактор за спестяване на фармацевтични разходи в размер на \$ 4114 на пациент годишно [20].

Други изследователи са направили систематичен литературен преглед, за да определят стойността на използването на PGx информация, и са включили проучвания, които са приложили няколко различни подхода за оценка на разходите [21]. Общо са избрани 44 публикации, обхващащи широк спектър от лекарства, свързани с онкологични, психиатрични, инфекциозни и сърдечно-съдови заболявания, много от които са посочени като често срещани лекарства, свързани с полифармация. 22 от анализираниите публикации са икономически благоприятни за PGx тестването, като 27% са определени като икономия на разходи (подобнена ефективност и намалени разходи в сравнение със стандартно лечение без PGx тестване) и 30% са определени като икономически ефективни (подобнена терапевтична ефикасност и увеличени разходи) [21]. PGx тестването, отнасящо се до метаболизма на azathioprine, abacavir, clopidogrel и irinotecan, е определено като икономически най-благоприятно.

Авторите на анализа заключават, че ако тестването е достъпно на минимална цена, 75% от проучванията в представения литературен преглед биха предпочели използването на PGx информация пред стандартния вариант на лечение. Това изследване обаче не предоставя конкретна целева цена, която би трябвало да бъде постигната, за да бъде PGx тестването предпочитано пред стандартния вариант на лечение за всяко предписано лекарство.

Няколко проучвания подчертават, че PGx тестването може да подобри икономическата тежест, свързана с ADR, които могат да възникнат от полифармацията. Изследователи са използвали теоретична кохорта от 1000 пациенти с остър коронарен синдром (ACS), за да оценят финансовото въздействие от използването на генотипизиране на CYP2C19 за определяне на метаболизма на clopidogrel [22]. Пациентите с ACS, които имат IM или PM статус за clopidogrel, са изложени на по-висок риск от нефатален миокарден инфаркт, инсулт или кървене. Тези неблагоприятни резултати водят до повишено използване на здравни ресурси и по-чести и продължителни болнични престои, което е свързано с нарастващи разходи за здравеопазване [23]. Изследователите са изчислили, че теоретичното генотипизиране на всички 1000 пациенти за CYP2C19 статус би довело до икономия на \$ 444 426 годишно, въз основа на съответните ставки за възстановяване на разходи от Medicare в САЩ за диагностично свързани групи, отнасящи се за лечение на ACS [22]. Изчислено е също, че средната цена на PGx тестване е \$ 315/човек, като разходите за тестването са напълно компенсирани от очакваните общи спестявания на средства, натрупани от нежелани събития, свързани с ACS.

Други изследователи предполагат, че по-добро използване на здравните ресурси и по-ниски разходи могат да бъдат постигнати чрез изчисляване на сумарния ефект от DDI, ADR, асоциации ген-лекарство и съответно модифициране на лекарствените терапии на пациентите [24]. В обсервационно проучване 205 пациенти са получили PGx тестване и данните са анализирани с помощта на софтуерен продукт за подпомагане на клиничните решения, който извършва анализ на лекарствения запис на пациента и неговото генетично профилиране, използвайки патентован алгоритъм за прогнозиране на промени в дозирането. Пациентите, подложени на PGx тестване, са сравнени с кохорта от пациенти, съответстващи по възраст, които не са били тествани, но отговарят на възприетата норма за полифармация (≥ 3 предписани лекарства). Основната цел на това

проучване е да се определи използването на ресурсите за хоспитализация, броя на посещенията в спешно отделение и амбулаторните грижи между двете кохорти. Анализът на разходите разкрива средна икономия от \$ 1132/пациент в тестовата група, което е достатъчно, за да покрие напълно разходите за PGx тестване и да реализира нетни икономии от \$ 218/пациент [24].

Всички цитирани проучвания показват, че PGx тестването, когато се използва за решаване на проблема с полифармацията, не само намалява неблагоприятните резултати за пациентите, но и редуцира свързаната с тях икономическа тежест.

Обсъждане

Изложеният анализ на литературни данни ясно демонстрира доказателства, че PGx тестването може да намали рисковете, свързани с полифармацията, както и някои от разходите, но въпреки това то не се използва често в клиничната практика.

Едно от основните ограничения е липсата на инструменти за интерпретиране и използване на PGx информация по клинично приложим начин [25]. Това подчертава необходимостта от информационни системи за подпомагане на клиничните решения (CDSS), за да се подобри използването на геномна информация в контекста на предписването на лекарства. CDSS съчетават технологии и знание в здравеопазването, за да предоставят на лекарите инструмент, който да им помогне при вземането на клинични решения. Бързото развитие на изкуствения интелект се очаква да допринесе значително за усъвършенстването на CDSS и навлизането в рутинната клинична практика.

Проучване сред лекари в Швеция отбелязва някои области за подобрене при разработването на CDSS при предписването на лекарства [27]. Според лекарите, за да бъде полезен CDSS, трябва да притежава следните функции: 1) да посочва дали дадено лекарство е подходящо за пациента по отношение на ефикасност и безопасност; 2) да предотвратява грешки при предписване; 3) да предоставя актуални препоръки за приложение и дозиране на новите лекарства, навлизащи на пазара. Включването на PGx информация би могло да реши много от тези въпроси.

Проведено проучване показва, че превантивното PGx тестване и включването на тази информация в CDSS е осъществимо и има значително въздействие върху бъдещите предписвания на лекарства [28]. Установено е, че при 24,2% от но-

воназначените рецепти съществуват неблагоприятни асоциации ген-лекарство, което е довело до корекция на лекарствените терапии на пациентите. Едно от ограниченията на това проучване е, че PGx насоките не се отнасят за всички лекарства и затова в проучването са изследвани само 41 лекарствени продукта.

За да се подпомогне разработването на полезна CDSS за полифармация, добра отправна точка би било създаването на лесно достъпна база данни, която комбинира PGx информация с данни за DDI, ADR и информация за лекарства, считани за високорискови въз основа на пол, възраст или съпътстващи заболявания. Към момента такава интегрирана и функционална база данни не съществува, но основните компоненти са налице.

Критериите на Beers, макар и неизчерпателни, предоставят добра отправна точка за оценка на високорискови лекарства, особено при пациенти в напреднала възраст. Базите данни за DDI са лесно достъпни онлайн и предоставят инструменти за проверка на лекарствените взаимодействия, където лекар/пациент може да въведе пълен списък с лекарства и всички съответни DDI ще бъдат показани и организирани въз основа на тежестта на DDI. Налични са и бази данни за PGx информация, но не са толкова лесни за ползване.

Често предоставената информация изисква допълнителна интерпретация, защото съдържа само избрани генетични варианти, но не и информация за ефекта, който те оказват върху лекарствения метаболизъм и отговор. Например базата данни за фармакогеномика на мембранните транспортери (PMT) предоставя информация за вариации в генната последователност на транспортера, но не и информация за получения фенотип [29].

Базата данни PharmADME предоставя компилация от гени, свързани с фармакокинетиката на лекарствата, но тази информация е насочена към фармацевтичната индустрия, която разработва нови лекарства и проектира клинични изпитвания, за да осигури начин за скрининг на потенциална вариабилност в безопасността и/или ефикасността на разработваните лекарства [30].

Базата данни за лекарствено-генни взаимодействия (DGIdb) позволява на потребителите да въвеждат лекарства или гени, представляващи интерес, за да намерят всички потенциални асоциации [31]. Тази база данни обаче е по-скоро за изследователски цели, отколкото за клинична практика. Най-изчерпателната аналитична фармакогеномна база данни е PharmGKB [32]. Тази база данни предоставя клинични анотации за

много генетични варианти, насоки за дозиране, когато са налични, публикации за лекарствено-генни взаимодействия и предупреждения на FDA, свързани с PGx, за лекарствени продукти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полифармацията е нарастващо ятрогенно състояние, предизвикано както от медицинска необходимост, така и от външен натиск от фармацевтичната индустрия и/или от пациентите. Въпреки че целта е да се подобрят качеството и продължителността на живота, съществуват потенциални нежелани реакции от ненужна и неподходяща употреба на лекарства. Пациентите, подложени на полифармация, са изложени на значително повишен риск от ADR и DDI, които могат да изискват хоспитализация, удължен болничен престой и повишена смъртност/заболеваемост. Тези нежелани реакции представляват икономическа тежест както за пациентите, така и за болниците, което води до неефективно използване на вече ограничените здравни ресурси. В резултат на това се подчертава необходимостта от намиране на решение. Подобряването на комуникацията между лекарите и пациентите и прегледите на списъците с лекарства от клиничните фармацевти представляват два практически подхода за намаляване на полифармацията. Тези подходи обаче показват в най-добрия случай умерена ефикасност при минимизиране на употребата на лекарства или намаляване на рисковете, свързани с полифармацията.

Използването на фармакогеномно тестване представлява логичен емпиричен подход към полифармацията с потенциал за облекчаване както на икономическата тежест, така и на нежеланите ефекти.

Ограничаващият фактор за прилагането на този подход в клиничната практика не е липсата на PGx тестване, а по-скоро необходимостта от CDSS, който включва интегрирана PGx информация с други важни клинични фактори.

Библиография

1. Barto T. Which drugs should be deprescribed in the elderly? Med Scape, 2015, <https://www.medscape.com>
2. Maher R, Hanlon J, Hajjar E. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(1), 57–65.
3. Lipton H, Bird J. The impact of clinical pharmacists' consultations on geriatric patients' compliance and medical care use: A randomized controlled trial. Gerontologist, 1994, 34(3), 307–315.
4. Swinglehurst D, Fudge N. The polypharmacy challenge: time for a new script? Br J Gen Pract, 2017, 67(662), 388–389.
5. Quinn K, Shah N. A dataset quantifying polypharmacy in the United States. Sci Data, 2017, 4, e170167.

6. Vu T, Finch C, Day L, et al. Patterns of comorbidity in community-dwelling older people hospitalised for fall-related injury: A cluster analysis. *BMC Geriatr*, 2011, 11, 45.
7. FDA. Guidance for Industry: Consumer-Direct Broadcast Advertisements, 1999, www.fda.gov
8. Kornfield R, Donohue J, Berndt E, et al. Promotion of prescription drugs to consumers and providers, 2001–2010. *PLoS One*, 2013, 8(3), e55504.
9. Trusts P. Persuading the prescribers: Pharmaceutical industry marketing and its influence on physicians and patients. 2013, www.pewtrusts.org
10. Gilbody S, Wilson P, Watt I. Benefits and harms of direct to consumer advertising: A systematic review. *Qual Saf Health*
11. FDA. Office of prescription drug promotion (OPDP) research, 2014, www.fda.gov
12. Alexander G, Kruszewski S, Webster D. Rethinking opioid prescribing to protect patient safety and public health. *JAMA*, 2012, 308(18), 1865–1866.
13. Fain K, Alexander G. Mind the gap: understanding the effect of pharmaceutical direct-to-consumer advertising. *Med Care*, 2014, 52(4), 291–293.
14. Radcliff S, Yue J, Rocco G, et al. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(11), 2227–2246.
15. Steinman M, Fick D. Using Wisely: A reminder on the proper use of the American Geriatrics Society Beers criteria. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(4), 644–646.
16. Muth C, Blom J, Smith S, et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: A systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med*, 2019, 285(3), 272–288.
17. Finkelstein J, Friedman C, Hripcsak G, et al. Pharmacogenetic polymorphism as an independent risk factor for frequent hospitalizations in older adults with polypharmacy: A pilot study. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2016, 9, 107–116.
18. Isidoro-Garcia M, Sanchez-Martin A, Garcia-Berrocal B, et al. Primum non nocere polypharmacy and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(17), 1903–1905.
19. Salvidar J, Taylor D, Sugarman E, et al. Initial assessment of the benefits of implementing pharmacogenomics into the medical management of patients in a long-term care facility. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2016, 9(1), 1–6.
20. Mayhew M, Jablonski M, Li J, et al. Combinatorial pharmacogenomics reduces polypharmacy and medication cost in elderly patients with anxiety and depression. *AAGP Annual Meeting*, 2017.
21. Verbelen M, Weale M, Lewic C. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: Are we there yet? *Pharmacogenomics*, 2017, 17(5), 395–402.
22. Johnson S, Gruntowicz D, Chua T, et al. Financial analysis of CY-P2C19 genotyping in patients receiving dual antiplatelet therapy following acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(7), 552–557.
23. Johnson J, Humma L. Pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Brief Funct Genomics Proteomics*, 2002, 1(1), 66–79.
24. Brixner D, Biltaji E, Bress A, et al. The effect of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *J Med Econ*, 2016, 19(3), 213–228.
25. Haga S, Allen N, Moaddeb J. Challenges to integrating pharmacogenetic testing into medication therapy management. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(4), 346–352.
26. De Leon J, Spina E. What is needed to incorporate clinical pharmacogenetic tests into the practice of psychopharmacotherapy? *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(3), 351–354.
27. Rahmner P, Elermann B, Korkmaz S, et al. Physicians reported needs of drug information at point of care in Sweden. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(1), 115–125.
28. Van der Wouden C, Bank P, Ozokcu K, et al. Pharmacist initiated pre-emptive pharmacogenetic panel testing with clinical decision support in primary care: Record of PGx results and real-world impact. *Genes (Basel)*, 2019, 10, 6.
29. Sim S, Altman R, Ingelman-Sundberg M. Databases in the area of pharmacogenetics. *Hum Mutat*, 2011, 32(5), 526–531.
30. PharmADME. 2019, <http://www.pharmaadme.org/joomla>
31. The Drug Gene Interaction Database. 2019, www.dgibd.org
32. Whirl-Carrillo M, McDonagh E, Hebert J, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(4), 414–417.
33. Rosenblat J, Lee Y, McIntyre R. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78(6), 720–729.

Постъпил за печат 27 март 2026 г.