

УДК 616-036.12-085-027.45-053.9

## **ПОЛИФАРМАКОТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ: ПОВЫШЕНИЕ КОМПЛАЕНТНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)**

**О.Г.Садовская, Л.Н.Гавриленко**

Белорусский государственный медицинский университет,  
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

*Последние десятилетия во всем мире отмечается бурное развитие фармацевтической промышленности и стремительное внедрение в клиническую практику большого количества лекарственных средств. Кроме того, в связи со старением населения неуклонно растет количество пациентов пожилого возраста с полиморбидной патологией. Такие же тенденции наблюдаются и в Республике Беларусь. Применение лекарственных средств у пожилых людей связано с повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций и лекарственных взаимодействий, связанным с фармакокинетическими и фармакодинамическими изменениями в стареющем организме. Полипрагмазия – необоснованное использование большого количества лекарственных средств у одного пациента – является результатом стремления врача повысить эффективность лечения пациента с полиморбидностью. Полипрагмазия – серьезная проблема современного здравоохранения, поскольку достоверно увеличивается риск возникновения нежелательных лекарственных реакций, лекарственных взаимодействий, которые могут приводить к серьезным последствиям для здоровья человека. Кроме этого, полипрагмазия ухудшает комплаентность пожилых пациентов, таким образом снижая качество фармакотерапии. В статье представлен обзор зарубежной и русскоязычной литературы, посвященной проблеме полипрагмазии и методам оптимизации фармакотерапии. Для устранения нежелательных эффектов нерационального применения большого количества лекарств в настоящее время широко используются алгоритмы депрескрайбинга, или отмены лекарственных средств. Одними из инструментов, доказавших свою эффективность, являются так называемые «ограничительные» перечни (критерии Бирса) шкалы антихолинергической нагрузки, руководства для предотвращения падений у пожилых пациентов.*

*Ключевые слова:* лекарственные средства; нежелательные лекарственные реакции; полиморбидность; пожилые; лекарственные взаимодействия; полипрагмазия; депрескрайбинг; критерии Бирса; STOPP/START-критерии; антихолинергическая нагрузка; падения.

В связи с тенденцией старения населения особенно актуальной проблемой для клинициста во всем мире становится возрастание полиморбидности среди пациентов пожилого и старческого возраста. В настоящее понятие «коморбидность» чаще всего определяется как наличие одновременно нескольких заболеваний, связанных единым патогенетическим механизмом, а «полиморбидность» – как наличие множественных заболеваний, вероятно, не связанных между собой патогенетически и генетически [1, 2]. Полиморбидные состояния всегда связаны со снижением качества жизни, функциональной активности и оценки собственного здоровья. Кроме этого, полиморбидность увеличивает число госпитализаций, летальных исходов и затраты на здравоохранение [3]. Лечение пациента с полиморбидностью приводит к назначению большого количества лекарств. Та-

кое чрезмерное использование лекарственных средств (ЛС) у одного пациента принято называть полипрагмазией. Однако, в медицинской литературе отсутствует единое определение этого понятия. Зарубежные авторы используют термин «polypharmacy» – полифармация (от греч. poly – много и pharmacy – лекарство). В русском языке наиболее подходящим синонимом является «полифармакотерапия». Во многих клинических ситуациях использование большого количества лекарств оправданно. В то же время, нужно выявлять ситуации, в которых пациент получает неоправданно большое количество ЛС. Поэтому некоторые авторы используют термин «обоснованная полифармакотерапия» для разграничения «большого количества» лекарств и «слишком большого количества» лекарств [3, 4]. В русскоязычной литературе чаще всего встречается по-

нятие «полипрагмазия». Оно определяется как «одновременное назначение большого количества лекарств, в том числе необоснованное их применение». Часто можно встретить количественный подход к определению полипрагмазии – «назначение пациенту 5 и более лекарств» [4, 5]. Однако, более логичным и рациональным представляется качественный подход к пониманию этого понятия. Всемирная организация здравоохранения дает следующее определение термина «полипрагмазия»: одновременное применение одним пациентом слишком многих лекарственных средств.

Учитывая вышеизложенное, авторы предлагают определить «полифармакотерапию» как одновременное использование у одного пациента большого количества лекарств, независимо от обоснованности назначений. А термин «полипрагмазия» определить как необоснованное и/или нерациональное одновременное использование большого количества ЛС у одного пациента.

Стремительный рост фармацевтического рынка, появление большого количества безрецептурных лекарственных средств, а также увеличение информированности населения о собственном здоровье и возможностях фармакологической коррекции приводят к увеличению числа пациентов с полипрагмазией. Необоснованное назначение ЛС является серьезной проблемой здравоохранения и может квалифицироваться как ятрогенное. Этим вопросам посвящены многие современные исследования [6].

Недавний анализ амбулаторных карт за период 1999–2012 гг. показал, что в США от 25 до 40% пациентов в возрасте 65 лет и старше получают одновременно как минимум 5 ЛС [7], при этом, большое количество этих назначений оцениваются как «не рекомендованные» [7]. Около 20% из числа всех пожилых пациентов получают как минимум одно не рекомендованное лекарственное средство, в то же время, доля таких пациентов, проживающих в домах престарелых, превышает 50% [8]. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Шотландии, анализировались 180815 амбулаторных карт. Показано, что в 16,9% случаев пациентам старше 18 лет одновременно назначается 4–9 ЛС, в 4,6% случаев – 10 и более ЛС [9]. По данным проспективного обсервационного исследования 243 пациентов в Сингапуре, выявлено, что не рекомендованные ЛС назначаются 27,6% пациентам, поступающим в гериатрическое отделение. Наиболее частые причины необоснованных назначений – отсутствие показаний (62,2%) и высокое соотношение риск/ пользы (20,7%). Чаще всего без достоверных по-

казаний назначались ингибиторы протонной помпы и пищевые добавки. 93% пациентов получали 5 и более ЛС, что явилось результатом необоснованных назначений [6]. В ретроспективном обсервационном исследовании в Японии были проанализированы 240 миллионов назначений лекарственных средств с целью определения тенденций в отношении полипрагмазии. Было показано, что в период с 2010 по 2013 год уровень полипрагмазии повышался на 4,5% в год, а с 2013 по 2016 год, после введения в практику национальных рекомендаций по рациональному использованию ЛС, была отмечена тенденция к снижению этого показателя на 3,7% в год [10, 11].

Назначая лекарственные средства пациентам пожилого возраста, врач всегда должен помнить о физиологических изменениях в организме пожилого человека и рисках непредсказуемых лекарственных взаимодействий (ЛВ) и серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Фармакокинетические изменения у пациентов пожилого возраста представлены в табл. 1 [12]. Фармакодинамические изменения при старении включают повышенную чувствительность к сердечно-сосудистым препаратам, антикоагулянтам, опиоидным анальгетикам, антипсихотикам и бензодиазепинам [13].

У пожилых пациентов отмечается снижение мnestических и когнитивных функций, сложности в общении в результате снижения слуха, затруднения в выполнении врачебных назначений из-за расстройств зрения и моторики. Эти факторы снижают приверженность пожилых пациентов к лечению.

При лечении пожилых людей, особенно людей старческого возраста, следует помнить о недостатке или полном отсутствии информации по безопасности применения ЛС у данной категории пациентов. Хотя пожилые люди являются крупнейшими потребителями на фармацевтическом рынке, в исследованиях лекарственных средств они задействованы недостаточно. Исследование, в котором рассматривались рандомизированные контролируемые испытания четырех наиболее часто используемых лекарственных препаратов, показало, что доля пациентов старшего возраста (>65 лет), включенных в исследование, была значительно ниже, чем доли остальных возрастных групп; из 155 исследований только три касались исключительно пожилых людей [14].

Можно выделить следующие факторы риска возникновения полипрагмазии:

возраст старше 65 лет (особенно уязвимы категории пациентов старческого возраста – старше 85 лет);

Таблица 1

**Фармакокинетические изменения у пациентов пожилого возраста**

| ФК параметры         | Механизм   | Примеры   |
|----------------------|--|---|
| <b>Всасывание</b>    | Снижение активного транспорта вызывает <u>уменьшение биодоступности некоторых ЛС</u>   | Кальций при ахлоргидрии   |
|                      | Снижение эффекта первого прохождения через печень (уменьшение печеночной массы и кровоснабжения) увеличивает биодоступность некоторых ЛС   | Метопролол<br>Пропранолол<br>Нортриптилин<br>Блокаторы кальциевых каналов<br>Трициклические антидепрессанты                                     |
| <b>Распределение</b> | Увеличение объема жировой ткани удлиняет период полувыведения липофильных ЛС   | Диазepam<br>Амитриптилин  |
|                      | Снижение объема воды в организме увеличивает плазменные концентрации гидрофильных ЛС   | Дигоксин<br>Этанол<br>Леводопа<br>Морфин  |
| <b>Метаболизм</b>    | Заболевания печени или уменьшение ее объема и кровообращения приводят к снижению метаболизма в системе цитохромов Р450 и увеличивают равновесную концентрацию некоторых ЛС                                       | Диазepam<br>Метопролол<br>Фенитоин<br>Теофилин<br>Алпразолам  |
| <b>Выведение</b>     | Снижение сердечного выброса приводит к снижению почечной и печеночной перфузии, что вызывает замедление экскреции ЛС<br><br>Нарушение функции почек приводит к снижению выведения ЛС с почечным путем элиминации | Имипрамин<br>Морфин<br>Пропранолол<br><br>Дигоксин<br>Цефалоспорины<br>Морфин<br>Габапентин<br>Лизиноприл<br>Рамиприл<br>Диуретики<br>Метформин |

полиморбидность, хронические заболевания; наблюдение и консультирование пациента многими специалистами, недостаточная преемственность между ними;

бесконтрольное самолечение (использование пациентом безрецептурных ЛС, биологически активных добавок к пище);

трудность в выявлении врачами нежелательных лекарственных реакций, как результат этого – использование для купирования симптомов этих НЛР дополнительных ЛС (формирование «фармакологических каскадов»).

Фармакологический каскад возникает, когда новое лекарство назначается для «лечения» неблагоприятной реакции, связанной с другим лекарством, из-за ошибочного убеждения в наличии у пациента нового медицинского состояния, требующего лечения (рис. 1). Фармакологические каскады также могут быть результатом профилактического назначения ЛС для предотвращения НЛР от другого лекарства. Примером является назначение ингибиторов протонной помпы для снижения нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ, связанных с использованием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Любая из этих клинических ситуаций подвергает пациента дополнительному риску. Многие часто назначаемые препараты участвуют в возникновении «фармакологических каскадов» (табл. 2) [15].

Некоторые авторы вводят понятие «треугольника пролипрагмазии» (рис. 2), ключевым элементом в котором является полифармакотерапия как ответ на полиморбидное состояние пациента. Полифармакотерапия влечет за собой нерациональное использование большого количества ЛС (полипрагмазию), развитие НЛР и формирование «фармакологических каскадов» [16, 17].

Таким образом, полипрагмазия является самым значимым фактором риска развития НЛР, так как увеличивается количество лекарственных взаимодействий. Лекарственное взаимодействие – это изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС [4]. По литературным данным, существует достоверная связь между количеством одновременно принимаемых ЛС и риском развития НЛР. Исследования Е.С.Chumney с соавт. (2006) показали, что вероятность развития НЛР у пациентов, принимающих 2 ЛС, достигает 6%, возрастая до 50% у пациентов, принимающих

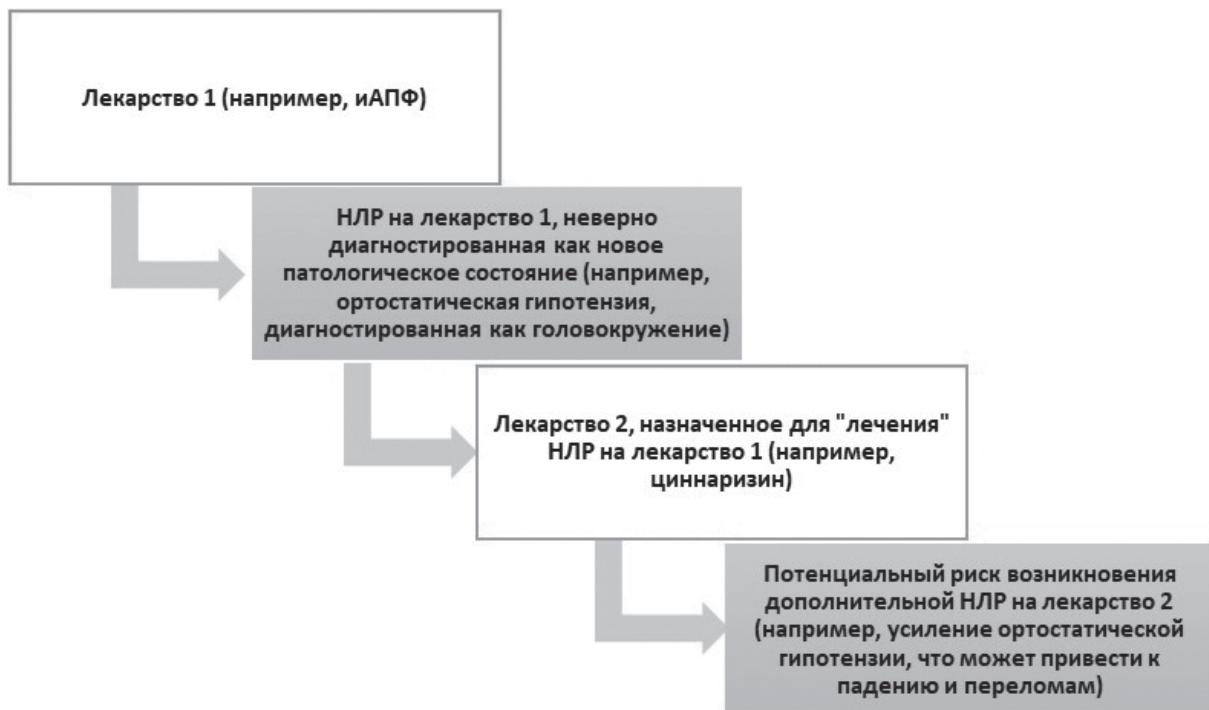


Рис. 1. Пример «фармакологического каскада»

Таблица 2

#### «Фармакологические каскады»

| Лекарственное средства  | НЛР                                      | Второе ЛС назначенное для лечения НЛР, вызванной первым ЛС |
|---|--|--|
| Ингибиторы холинэстеразы  | → Недержание мочи                        | → Антихолинергические ЛС (например, оксибутинин)           |
| Вазодилататоры, диуретики, бета-АБ, БКК, иАПФ, НПВС, опиоидные анальгетики, седативные ЛС, статины НПВС                           | → Головокружение                         | → Прохлорперазин   |
| Тиазидные диуретики   | → АГ<br>→ Гиперурикемия, приступ подагры | → Антигипертензивные<br>→ Аллопуринол или колхицин         |
| Метоклопрамид   | → Экстрапирамидные расстройства          | → Леводопа   |
| иАПФ  | → Кашель                                 | → Противокашлевые и/или антибиотики                        |
| Пароксетин, галоперидол   | → Тремор                                 | → Леводопа-карбидопа                                       |
| Эритромицин   | → Аритмия                                | → Антиаритмики   |
| Противоэпилептические ЛС  | → Сыпь                                   | → Топические кортикоиды                                    |
| Противоэпилептические ЛС  | → Тошнота                                | → Метоклопрамид, домперидон                                |
| Дигоксин, нитраты, петлевые диуретики, иАПФ, пероральные ГКС, антибиотики, НПВС, опиоидные анальгетики, метилксантини (теофиллин) | → Тошнота                                | → Метоклопрамид  |
| Антитибиотики   | → Экстрапирамидные расстройства          | → Леводопа, антихолинергические ЛС                         |

одновременно 5 ЛС, и достигая 100%, если пациент одновременно принимает 8 и более ЛС [18]. От 17 до 23% лекарственных комбинаций – потенциально опасны, 30% из них приводят к летальным исходам [19]. В канадском исследовании было показано, что 27% пациентов постоянно принимают 5 и более ЛС, у половины из них возникают

нежелательные лекарственные реакции, требующие медицинской помощи [20]. У больных, находящихся на лечении в стационаре в Российской Федерации (РФ), НЛР возникают в 17–30% случаев, примерно у 3–14% пациентов из-за НЛР удлиняется срок госпитализации, они даже являются причиной смерти в стационаре [22].

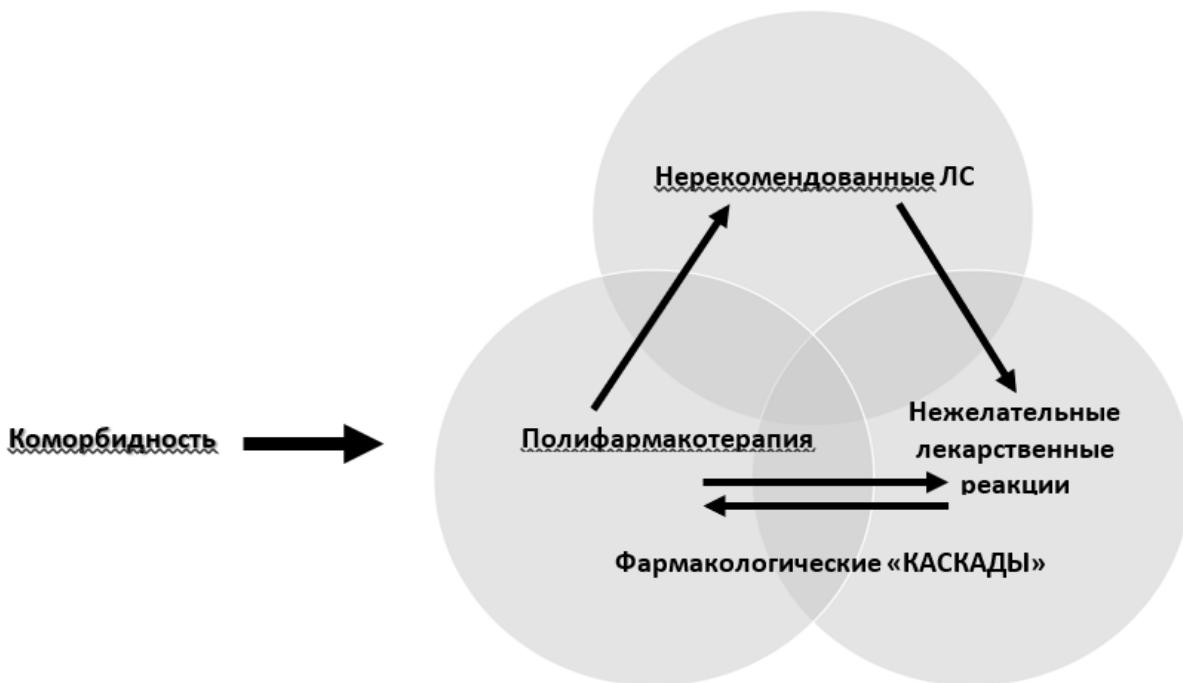


Рис. 2. Треугольник полипрагмазии

Выделяют следующие препятствия на пути эффективного использования лекарств и увеличения комплаентности пожилых пациентов: плохая связь между врачом и пациентом, недостаток знаний о лекарственном средстве и его применении, отсутствие уверенности в необходимости лечения, непонимание целей терапии, страх перед побочными эффектами препарата, длительные и сложные схемы приема лекарств, полифармакотерапия, стоимость лекарственных средств [23].

По данным литературы, приверженность к лечению у пожилых пациентов колеблется от 38 до 57% со средним показателем менее 45% [23]. Исследования показали, что более 60% пациентов, опрошенных сразу после консультации лечащего врача, неправильно поняли указания относительно назначенных лекарственных средств [23]. R.H.Chapman с соавт. (2008) показали снижение приверженности пациентов к лечению при увеличении количества одновременно назначенных ЛС до 6 и более [24]. В исследовании B.J.Turner с соавт. (2009) была достоверно установлена связь между плохой приверженностью к антигипертензивной терапии у пациентов, принимавших одновременно более 4 ЛС [25].

Оптимизация фармакотерапии под индивидуальные нужды каждого пациента – один из ключевых элементов концепции персонализированной медицины. На сегодняшний день существуют методы анализа лекарственных назначений, не требующие дорогостоящих вмешательств, но позво-

ляющие достоверно снизить нежелательные эффекты полипрагмазии и улучшить качество фармакотерапии. В литературных источниках можно найти большое количество пошаговых алгоритмов для решения проблемы полипрагмазии и принятия клинических решений в клинической практике [8, 12].

Систематический процесс последовательного выявления и обоснованной отмены потенциально нерекомендованных ЛС или снижения их дозы с целью снижения риска неблагоприятных побочных реакций в современной литературе получил название депрескрайбинга [26, 27]. Алгоритмы депрескрайбинга могут отличаться друг от друга по количеству этапов и виду инструментов, используемых на каждом этапе, но все они сводятся к следующим ключевым моментам:

1. Выявить все лекарства и добавки, которые принимает пациент. Удобным инструментом в этой ситуации может стать так называемый “brown bag review”, когда пациент приносит все свои лекарства, включая безрецептурные, витамины, пищевые добавки, а также те ЛС, которые он не принимает, но они все еще находятся у него дома [28].
2. Оценить риск развития НЛР и выявить пациентов с высоким риском.
3. Оценить ожидаемую продолжительность жизни и, исходя из этого, обсудить с пациентом цели терапии, учитывая уровень функциональной активности, качества жизни и приоритетов пациента и его родственников или опекунов.

4. Определить, сохраняются ли показания для продолжения фармакотерапии с учетом целей лечения.

5. Оценить соотношение польза/вред для каждого ЛС и обсудить это с пациентом.

6. Определите ЛС, которые могут быть отменены или режим дозирования которых может быть изменен. Распределить их в порядке приоритета.

7. Составить план отмены, обсудить с пациентом сроки и возможные симптомы, которые могут возникнуть в процессе отмены или снижения дозы ЛС.

8. Следовать разработанному плану и каждые 1–2 недели контролировать его выполнение с оценкой ожидаемой пользы и симптомов отмены. Дополнительно использовать немедикаментозные методы терапии [8].

Канадскими учеными Исследовательского института Bruyere ведется работа по созданию основанных на доказательствах руководств и алгоритмов депрескрайбинга. На сегодняшний день командой исследователей разработаны руководства и алгоритмы отмены ЛС 5 групп: ингибиторы протонной помпы, пероральные гипогликемические препараты, антидепрессанты, бензодиазепины, ингибиторы холинестеразы [29].

Для оценки риска развития НЛР у пациента можно использовать различные инструменты. Итальянской группой фармацевтиков в 2010 г. была разработана шкала оценки риска развития НЛР GerontoNet [30] как средство стратификации риска НЛР у пожилых пациентов. Шкала включает шесть критериев. По каждому критерию присваивается определенное количество баллов, сумма которых отражает вероятность возникновения НЛР (табл. 3).

Многие исследования показали достаточно высокую чувствительность и специфичность шкалы GerontoNet и указали на возможность исполь-

зования ее оценки риска развития НЛР у пожилых пациентов с целью своевременной коррекции фармакотерапии [31]. Однако, некоторые авторы указывают на необходимость адаптации шкалы для ее использования, например, у пациентов психиатрического профиля, поскольку шкала не учитывает такой важный фактор, как уровень плазменной концентрации ЛС [32].

Для оценки рациональности применения ЛС и выявления потенциально нерекомендованных лекарств (ПНЛ) во всем мире широко используются так называемые «ограничительные» перечни: критерии Бирса и STOPP/START-критерии.

В 1991 г. американский врач Марк Бирс с коллегами опубликовал первый перечень критериев для определения ЛС, потенциально не рекомендованных для использования у пожилых пациентов [33]. Эти критерии были основаны на консенсусном мнении 13 экспертов в области гериатрии и фармакотерапии и первоначально были разработаны для использования в домах престарелых. Список критериев состоял из 30 ЛС, которых следует избегать или следует принимать, не превышая определенных доз у пожилых пациентов. Критерии Бирса были одобрены Американским обществом гериатрии. В последующем критерии подвергались обновлению (1997, 2003, 2012 гг.). В 2015 г. состоялся очередной пересмотр критериев Бирса междисциплинарной группой 13 экспертов с использованием модифицированного метода Delphi [34]. Пример критериев Бирса 2015 г. представлен в табл. 4.

В обновлении появились два новых перечня: 1 – перечень лекарств, применения которых следует избегать у пожилых пациентов с нарушением функции почек или дозу которых необходимо корректировать в зависимости от функции почек пациента; 2 – перечень лекарственных взаимодействий, связанных с потенциальным риском для

**Шкала оценки риска развития**

**Таблица 3**

| Факторы риска                                      | Баллы |
|--|-------|
| ≥ 4 заболеваний/состояний                          | 1     |
| Нарушение функции почек <sup>1</sup>               | 1     |
| Хроническая сердечная недостаточность <sup>2</sup> | 1     |
| Заболевание печени                                 | 1     |
| Количество ЛС                                      |       |
| < 5  | 0     |
| 5–7  | 1     |
| ≥ 8  | 4     |
| НЛР в анамнезе                                     | 2     |

<sup>1</sup>Скорость клубочковой фильтрации ≤60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

<sup>2</sup>Класс III или IV (NYHA).

<sup>3</sup>Заболевания печени, указанные в медицинских документах/нарушение синтетической функции/увеличение трансамина в два раза выше нормы.

Таблица 4

**Пример критериев Бирса (рекомендации Американской геронтологической ассоциации 2015 г.): ЛС, использование которых у пациентов пожилого возраста нежелательно**

| Препараторы  | Обоснование   | Рекомендации по использованию   | Качество доказательств | Сила рекомендаций |
|--|---|---|------------------------|-------------------|
| <b>Антихолинергические средства.</b><br><b>Антигистаминные препараты первого поколения.</b><br>Бромфенирамин<br>Хлорфенирамин<br>Клемастин<br>Ципрогептадин<br>Дексбромфенирамин<br>Дексхлорфенирамин<br>Дименгидринат<br>Димедрол (таблет. форма)<br>Доксиламин<br>Гидроксизин<br>Прометазин<br>Триптолидин | Высокий антихолинергический потенциал; высокий риск развития спутанности сознания, сухости во рту, запоров и других антихолинергических эффектов. При развитии тяжелой аллергической реакции оправдано применение димедрола | Избегать  | Среднее                | Сильные           |
| <b>Нейролептики первого и второго поколений</b>  | Не рекомендуются для профилактики экстрапирамидных расстройств на фоне лечения антипсихотическими средствами.<br>Доступны более эффективные средства для лечения болезни Паркинсона   | Избегать  | Среднее                | Сильные           |
| <i>Желудочно-кишечный тракт</i>  |   |   |                        |                   |
| Метоклопрамид  | Может вызвать экстрапирамидные эффекты, в том числе позднюю дискинезию. Риск выше у немощных пожилых людей  | Избегать (кроме лечения гастропареза)   | Среднее                | Сильные           |
| Минеральное масло (перорально)   | Потенциал для аспирации и побочных эффектов.<br>Доступны безопасные альтернативы  | Избегать  | Среднее                | Сильные           |
| <b>Ингибиторы протонной помпы</b>  | Высокий риск заражения клостридиумами; потеря костной массы; повышение риска переломов  | Избегать запланированного использования выше 8 недель пациентам высокого риска (например, принимающим оральные кортикостероиды) | Высокое                | Сильные           |

пожилых пациентов. Основной целевой аудиторией критериев Бирса являются практикующие врачи. Критерии предназначены для использования

во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у пациентов в возрасте 65 лет и старше за исключением хосписной и палли-

ативной помощи. Цели критериев Бирса – оптимизация выбора лекарственных средств; обучение врачей и пациентов; снижение нежелательных лекарственных реакций; оценка качества медицинской помощи и стоимости фармакотерапии у пожилых пациентов [34].

В проведенных исследованиях было установлено, что вмешательства с использованием критериев Бирса являются важным элементом стратегии по сокращению нерационального использования лекарственных средств [34].

В фармакоэкономическом исследовании S.L.Harrison с соавт., проведенном в 17 домах престарелых в Австралии с участием 541 пациента, оценивалось применение нерекомендованных ЛС с использованием критериев Бирса 2015. Из всех лекарств, назначенных в течение 1 года, 15,9% составили ПНЛ. 81,4% пациентов получали хотя бы одно ПНЛ. Использование ПНЛ было достоверно связано с более высокими общими финансовыми затратами на фармакотерапию. Наиболее затратными ПНЛ оказались ингибиторы протонной помпы (34,4%), антипсихотики (21,0%) и бензодиазепины (18,7%) [35]. В исследовании O.Reich с соавт., проведенным в Швейцарии, анализировались назначения у 49668 пациентов старше 65 лет с использованием критериев Бирса за период с 2008 по 2012 гг. Доля пациентов, получающих потенциально нерекомендованные ЛС, составила 22,5%. Также была выявлена достоверная связь между назначением ПНЛ и увеличением числа госпитализаций [36]. Целью исследования M.F.Najjar с соавт., проведенного в Саудовской Аравии, являлась оценка эффективности комплексной программы по снижению частоты назначений ПНЛ у пациентов пожилого возраста с использованием критериев Бирса 2015. После применения программы количество назначений ПНЛ снизилось с 61 до 29,5%. Наиболее частыми ПНЛ были антигистаминные препараты первого поколения (46%), инсулин (18,5%), антипсихотики (6,5%), бензодиазепины (9,5%) и антиаритмики (15%) [37].

В настоящее время продолжаются исследования определения клинической эффективности применения критериев Бирса в качестве инструмента для предотвращения нежелательных лекарственных реакций. В 2019 г. ожидается публикация обновленной версии критериев Бирса.

STOPP/START-критерии были разработаны и утверждены в 2008 г. в Ирландии группой из 18 экспертов в области геронтологии и фармакотерапии с использованием методологии Delphi [39]. Первоначальные критерии включали в себя 65 наибо-

лее распространенных и важных потенциально нерекомендованных ЛС, которые увеличивают риск развития НЛР у пожилых пациентов [40]. STOPP (Screening Tool of Older People's Prescriptions) – инструмент скрининга назначений ЛС у пожилых пациентов; START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) – инструмент скрининга необоснованно неназначенных ЛС. Для удобства STOPP-критерии перечисляются согласно физиологическим системам; каждый критерий сопровождается кратким объяснением того, почему назначение данного ЛС потенциально не рекомендовано. 22 START-критерия описывают случаи неоправданного неназначения ЛС, когда нет противопоказаний к назначению и когда ожидаемая продолжительность жизни и функциональный статус оправдывают использование ЛС [33]. В 2015 г. критерии STOPP/START были пересмотрены группой 19 экспертов из 13 европейских стран с использованием метода Delphi и оценки доказательной базы. В последней версии критериев их общее число составило 114, из них 80 STOPP-критерии и 34 START-критерия (табл. 5 и 6) [4]. Критерии STOPP/START могут быть использованы в качестве инструмента лекарственных назначений во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у пациентов старше 65 лет [4, 39].

Исследования с использованием START-критериев позволили выявить неоправданно неназначенные ЛС у 23% пациентов, получавших первичную медицинскую помощь, и у 44–57% пожилых пациентов, госпитализированных в стационар [41]. Проведенное рандомизированное контролируемое исследование показало, что применение критериев STOPP/START при назначении ЛС пожилым пациентам, госпитализированным по экстренным показаниям, достоверно привело к улучшению всех аспектов фармакотерапии (использование меньшего количества лекарств, снижение частоты неадекватного дозирования, уменьшение количества лекарственных взаимодействий по сравнению со стандартной медицинской помощью) [42]. В исследовании M.Urfer с соавт. оценивались эффективность и безопасность вмешательства с использованием STOPP/START-критериев у 900 пациентов в возрасте ≥65 лет в терапевтических отделениях одной из больниц Швейцарии. Показано, что при поступлении 59% из 900 пациентов принимали >5 препаратов, 13% – ≥10 препаратов, 37% получали ≥1 ПНЛ и 25% пациентов имели ≥1 неоправданно неназначенного лекарства. Вмешательство с применением STOPP/START-критериев было связано со значительным

Таблица 5

**Пример STOPP-критериев (2015 г.)**

| Сердечно-сосудистая система |   |
|-----------------------------|---|
| STOPP                       | Дигоксин > 125 мг/сут длительно у пациентов со сниженной почечной функцией – СКФ < 50 мл/мин (риск повышенной токсичности препарата)  |
| STOPP                       | Дигоксин для лечения сердечной недостаточности при сохранной систолической функции (нет доказательств пользы)   |
| STOPP                       | Петлевые диуретики при отеках нижних конечностей в отсутствие клинических признаков сердечной недостаточности (нет доказательств эффективности, компрессионный трикотаж более предпочтителен)   |
| STOPP                       | Петлевые диуретики в качестве монотерапии первой линии при артериальной гипертензии (альтернативные препараты более безопасны и эффективны)   |
| STOPP                       | Тиазидные диуретики у пациентов с подагрой в анамнезе (могут привести к обострению)   |
| STOPP                       | Петлевые диуретики для лечения гипертензии при сопутствующем недержании мочи (могут усиливать недержание)   |
| STOPP                       | Тиазидные диуретики при значительной гипокалиемии и гипонатриемии (концентрация K+ в плазме < 3,0 ммоль/л; концентрация Na+ в плазме < 130 ммоль/л); гиперкальциемии (концентрация Ca в плазме > 2,65 ммоль/л); подагре в анамнезе (гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и подагра могут быть вызваны тиазидными диуретиками) |
| STOPP                       | Гипотензивные препараты центрального действия (метилдопа, клонидин, моксонидин, рилменидин, гуанфацин), кроме случаев непереносимости или недостаточной эффективности других классов антигипертензивных препаратов (антигипертензивные препараты центрального действия в целом хуже переносятся пожилыми пациентами, чем молодыми)    |
| STOPP                       | Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у пациентов с гиперкалиемией  |

Таблица 6

**Пример START-критериев (2015 г.)**

| Сердечно-сосудистая система |   |
|-----------------------------|---|
| START                       | Варфарин при ФП   |
| START                       | Аспирин при хронической ФП, если варфарин противопоказан  |
| START                       | Аспирин при коронарной болезни сердца в анамнезе у пациентов с синусовым ритмом   |
| START                       | Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе  |
| START                       | Антигипертензивная терапия при систолическом АД > 160 мм рт. ст.  |
| START                       | Статины при поражении коронарных, мозговых или периферических артерий в анамнезе у пациентов, ожидаемый функциональный статус которых останется свободным от дневной активности более 5 лет |
| START                       | Ингибиторы АПФ при ХСН  |
| START                       | Ингибиторы АПФ после острого инфаркта миокарда  |
| START                       | Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии   |

снижением (на 22%) риска назначения ≥1 ПНЛ при выписке из стационара, а также со снижением количества неоправданно не назначенных ЛС [43]. В исследовании H.Hamilton с соавт. выявлено, что НЛР, связанные с приемом ПНЛ, у пациентов пожилого возраста, экстренно госпитализированных в стационар, выявлялись с помощью STOPP-критериев в 2,54 раза чаще, чем с помощью критериев Бирса. Кроме того, было показано, что предотвратимые НЛР были связаны со STOPP-критериями в 67,7% случаев, в то время

как с критериями Бирса лишь в 28,5% случаев [40]. Данные клинического испытания, проведенного группой специалистов Университетского Колледжа Корк, Ирландия, показали, что при использовании обновленных критериев STOPP/START НЛР, требующие экстренной госпитализации у пожилых пациентов, выявляются в 2,7 раза чаще, чем при использовании критериев Бирса [33].

Тем не менее, недостаточно рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы

сравнивалась клиническая эффективность использования критериев STOPP/START и критериев Бирса для предотвращения развития НЛР, улучшения качества фармакотерапии, уменьшения числа госпитализаций и снижения затрат на здравоохранение.

В Германии был разработан собственный список ЛС, потенциально не рекомендованных для использования у пожилых людей – PRISCUS (от лат. *Priscus* – старинный, древний). Список был создан на основе качественного анализа опубликованных международных списков ПНЛ и выборочного литературного поиска с использованием метода Delphi. 83 лекарственных средства из 18 фармакологических классов были признаны потенциально не рекомендуемыми для пожилых пациентов. Для тех случаев, когда использование ПНЛ является клинически необходимым, инструмент PRISCUS содержит определенные рекомендации по применению ЛС, например, мониторинг лабораторных показателей и коррекция дозы. Так же перечислены терапевтические альтернативы [44].

Использование антихолинергических лекарственных средств влечет за собой высокий риск развития центральных побочных эффектов. Многие лекарства, обычно не относящиеся к классу антихолинергических, показали свою антихолинергическую активность у человека. В эпидемиологических исследованиях было показано, что приблизительно 50% пациентов пожилого возраста используют по крайней мере один препарат с возможными антихолинергическими свойствами [45]. В настоящее время степень антихолинергической нагрузки можно оценивать двумя принципиально разными методами: измерять антихолинергическую активность плазмы крови пациента и использовать различные шкалы антихолинергической нагрузки.

Лабораторный метод позволяет количественно оценить антихолинергическую активность, при этом учитываются и метаболиты ЛС, и эндогенные вещества, действующие на холинергическую систему. Однако, метод затратен и недоступен для использования в повседневной клинической практике. Исследование R.M.Carnahan с соавт. (2006) показало достоверную связь между плазменной антихолинергической активностью и высоким баллом по шкале ADS ( $>6$ ) [46]. Однако, более поздние исследования использования шкалы ADS для оценки антихолинергической нагрузки показали отсутствие какой-либо корреляции между высоким баллом по этой шкале и развитием когнитивных нарушений и смертностью. В этих исследо-

ваниях также не было выявлено связи между показателями четырех шкал антихолинергической нагрузки и объективным показателем плазменной антихолинергической активности [47, 48].

Метод использования шкал антихолинергической нагрузки, которые представляют собой списки лекарств, ранжированных в соответствии с антихолинергической активностью, представляется более удобным для использования в клинической практике. Большинство шкал используют распределение лекарственных средств по четырем уровням: от отсутствия антихолинергической активности ( $=0$ ) до определенной антихолинергической активности ( $=3$ ). В соответствии со шкалой, каждому ЛС присваивается определенное количество баллов, сумма которых дает количественную оценку холинергической нагрузки для каждого отдельного пациента. Наиболее распространенные шкалы антихолинергической нагрузки представлены в табл. 7 [4, 52]. Главный недостаток шкалы антихолинергической нагрузки – невозможность учитывать индивидуальную восприимчивость пациента к антихолинергическим НПР (его возраст, вес, функции почек и сопутствующие заболевания) [4].

В ретроспективном анализе медицинских карт 329 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет, госпитализированных в университетскую больницу Сиднея, достоверно показано, что пациенты с высоким индексом DBI ( $\geq 1$ ) госпитализируются по поводу делирия в три раза чаще, чем пациенты с нормальным индексом DBI [49]. В исследовании N.M.Wilson оценивалась связь между индексом лекарственной нагрузки (DBI) и частотой падений у 602 пожилых пациентов в Сиднее, Австралия, на протяжении 12 месяцев. После поправки на возраст, пол, историю падения, когнитивные нарушения, наличие депрессии, использование вспомогательных средств для ходьбы, сопутствующие заболевания, полипрагмазию было показано, что высокий показатель DBI ( $\geq 1$ ) достоверно и независимо связан с падениями у пожилых людей [50]. Целью ретроспективного исследования R.E.D.Dispennette было определение связи между высокими баллами по шкале антихолинергического риска (ARS) и риском повторной госпитализации у пожилых людей в течение 30 дней после первоначального поступления в стационар. Показан достоверно более высокий балл по шкале ARS в группе пациентов с повторной госпитализацией [51].

В систематическом обзоре 2016 г. A.M.Villalba-Moreno с соавт. [52] изучались 10 наиболее распространенных шкал антихолинергической нагрузки

Таблица 7

## Наиболее распространенные шкалы антихолинергической нагрузки

| Автор                                  | Описание   | Количество включенных лекарств |
|--|--|--------------------------------|
| Hilmer et al. (USA, 2007, 2009)        | Индекс лекарственной нагрузки (Drug Burden Index – DBI): использует простую аддитивную формулу ( $0, <1y>1$ ) на основании мнений экспертов  | 128                            |
| Rudolph et al. (USA, 2008)             | Шкала антихолинергических рисков (Anticholinergic Risk Scale – ARS): 4-балльная шкала, основанная на обширном обзоре литературы и мнении специалистов                                    | 49                             |
| Boustani et al. (USA, 2008)            | Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale – ACBS): 4-балльная шкала, основанная на опубликованных данных и мнении специалистов              | 88                             |
| Carnahan et al. (USA, 2006)            | Антихолинергическая лекарственная шкала (Anticholinergic Drug Scale – ADS): 4-балльная шкала, ранжирующая антихолинергические лекарства на основании мнений специалистов                 | 117                            |
| Han et al. (USA, 2008)                 | Клинически доказанная антихолинергическая оценка (Clinician-Rated Anticholinergic Score – CRAS): 4-балльная шкала, основанная на опубликованных ранее шкалах и мнении специалистов       | 60                             |
| Ancelin et al. (France, 2006)          | Классификация по антихолинергической нагрузке (Anticholinergic Burden Classification – ABC): 4-балльная шкала, основанная на антихолинергической активности плазмы и мнении специалистов | 27                             |
| Sittironnarit et al. (Australia, 2011) | Шкала антихолинергического насыщения (Anticholinergic Loading Scale – ACL): 4-балльная шкала, основанная на обширном обзоре литературы и мнении специалистов                             | 49                             |
| Ehrt et al. (Norway, 2010)             | Шкала антихолинергической активности (Anticholinergic Activity Scale – AAS): 5-балльная шкала, основанная на существующих данных и мнении специалистов                                   | 99                             |

ки. Достоверно была определена связь применения антихолинергических препаратов с развитием когнитивных расстройств (чаще всего оценка проводилась с помощью шкал ARS, ACB, DBI). ADS шкала оказалась единственной, которая не имела достоверной связи ни с одной из изучаемых переменных. Наибольшее значение для выявления нежелательных последствий применения ЛС с антихолинергической активностью показали шкалы DBI и ARS. Применение шкалы DBI было достоверно связано с выявлением таких нежелательных событий, как развитие делирия, снижение повседневной активности, когнитивных функций, увеличение числа падений, частоты госпитализации и сроков пребывания в стационаре. Для шкалы ARS такая связь была выявлена в отношении снижения повседневной активности и когнитивных функций, увеличения числа госпитализаций, увеличения смертности.

Падения у пациентов могут быть вызваны практически любым лекарственным средством, действующим на ЦНС или кровообращение. Основными механизмами, приводящими к падению, являются следующие:

- седативный эффект, сопровождающийся замедлением реакции и нарушением координации;

- гипотония, в том числе 3 синдрома пароксиз-мальной гипотонии – ортостатическая гипотензия, вазовагальный синдром и синдром каротидного синуса;

- брадикардия, тахикардия или периоды асистолии.

Падения могут возникать в результате недавних изменений фармакотерапии, но чаще они являются следствием длительного применения лекарственных средств [53]. В проведенном J.C. Woolcott с соавт. мета-анализе (2009) изучалась связь между применением ЛС 9 фармакологических групп и падениями. Повышенная вероятность падения у пожилых пациентов достоверно была ассоциирована с использованием седативных и снотворных средств, нейролептиков и антипсихотиков, антидепрессантов, бензодиазепинов и нестероидных противовоспалительных препаратов [54].

В 2011 г. командой специалистов в области кардиологии, физиологии и клинической фармакологии Великобритании было подготовлено и опубликовано руководство по предотвращению падений, ассоциированных с применением ЛС (Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet). Руководство одобрено Британским гериатрическим обществом [38]. Оно представляет собой пе-

речень фармакологических групп ЛС и наиболее часто назначаемых представителей этих групп, применение которых может вызывать падения у пожилых пациентов. Для каждой группы ЛС указаны их эффекты, которые увеличивают риск падений. Ранжирование лекарственных препаратов основано на принципе светофорной классификации: красный цвет означает высокий риск – может вызывать падения самостоятельно или в комбинациях, оранжевый цвет означает умеренный риск – может вызывать падения, чаще в комбинациях, желтый цвет – вероятно вызывает падения, особенно в комбинациях, зеленый цвет – рекомендован для применения руководствами Национального института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines). В руководстве по отдельности рассматриваются лекарственные средства, действующие на ЦНС (психотропные ЛС) и лекарственные средства, действующие на ССС (табл. 8).

Существуют убедительные доказательства того, что прекращение приема препаратов, дей-

ствующих на ЦНС, может снизить вероятность падений. Использование психотропных ЛС в два раза увеличивает риск падения [53]. Прекращение приема некоторых сердечно-сосудистых препаратов уменьшает частоту развития обморока и падений на 50% [53]. В исследовании J.T.Hanlon с соавт. (2017) участвовали 5556 пациентов старше 65 лет с падениями в анамнезе, находящихся в доме престарелых Питтсбурга. Было показано, что одновременный прием 3 и более ЛС, действующих на ЦНС, достоверно связан с повышенным риском падений у пациентов пожилого возраста [55].

Представленные данные указывают на важность индивидуального подхода к оценке назначений лекарственных средств у пожилых пациентов с коморбидностью. Очевидной становится необходимость внедрения в клиническую практику алгоритмов оптимизации лекарственной терапии с целью повышения эффективности и безопасности использования лекарственных средств у пациентов пожилого и старческого возраста.

Таблица 8

**Лекарственные средства, действующие на ССС  
(Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet)**

| Фармакологическая группа                             | Часто назначаемые ЛС   | Эффекты, вызывающие падения   |
|--|--|---|
| Альфа-адреноблокаторы                                | Доксазозин, индорамин, празозин, тамсулозин, теразозин, алфлузозин | Применяются для лечения АГ или простатита у мужчин. Часто являются причиной ортостатической гипотензии. Прекращение приема может вызвать острую задержку мочи у мужчин.                   |
| Альфа-2-адrenomиметики центрального действия         | Клонидин, моксонидин   | Могут вызывать тяжелую ортостатическую гипотензию. Обладают седативным эффектом.  |
| Тиазидные диуретики                                  | Бендрофлуметиазид, хлорталидон, метолазон                          | Вызывают ортостатическую гипотензию, слабость вследствие снижения концентрации калия в крови. Могут вызывать гипонатриемию.   |
| Петлевые диуретики                                   | Фуросемид, буфетанид   | Дегидратация может быть причиной гипотензии. Вызывают гипокалиемию и гипонатриемию.   |
| Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) | Лизиноприл, Рамиприл, эналаприл, каптоприл, периндоприл            | Эти препараты почти полностью элиминируются почками, поэтому могут накапливаться в организме при дегидратации или почечной недостаточности, что ведет к усилению гипотензивного действия. |

## ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин, А.Л. Коморбидность (часть 1) / А.Л.Верткин, М.А.Румянцев, А.С.Скотников // Мед. газета. – 2013. – №13. – С.15.
2. Лазебник, Л.Б. Старение и полиморбидность / Л.Б.Лазебник // Consil. med. – 2005. – №12. – С.993–996.
3. Masnoon, N. What is polypharmacy? A systematic review of definitions / N.Masnoon, S.Shakib // BMC Geriatrics. 2017;17: 230.
4. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / под общ. ред. Д.А.Сычева; науч. ред. В.А.Отделенов. – СПб.: ЦОП «Проффессия», 2016. – 224 с., ил.
5. Polypharmacy cut off and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes / D.Gnjidic [et al.] // Journal of Clinical Epidemiology. 2012, Sep. 65(9): 989–995.
6. Improving prescribing for older patients ‘Yes S-I-R-E!’ / S.T.Cheong [et al.] // Singapore Med J 2018.
7. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999–2012 / E.D.Kantor [et al.] // JAMA. 2015; 314(17):1818–1831.
8. Scott, I.A. Minimizing Inappropriate Medications in Older / I.A.Scott, L.C.Gray // The American Journal of Medicine. 2012;125, 529–537.
9. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population / R.Payne [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. 2014, May.
10. Onoue, H. Trends in Polypharmacy in Japan: A Nationwide Retrospective Study / H.Onoue, T.Koyama // J Am Geriatr Soc. 2018 Dec; 66(12): 2267–2273.
11. <https://www.japantimes.co.jp/news/2017/12/27/national/science-health/doctor-not-listen-japan-faces-off-prescription-drugs-seniors/#.XAprXXQzbBU>.
12. Kwan, D. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients / D.Kwan, B.Farrell // Pharmacy Practice 2013;Apr/May:20–25.
13. Sera, L.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy / L.C.Sera, M.L.McPherson // Clin Geriatr Med 2012;28:273–86.
14. Underrepresentation of elderly people in randomized controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs / C.Konrat [et al.] // PLoS One 2012;7(3):e33559.
15. Kalisch, L.M. The prescribing cascade / L.M.Kalisch, G.E.Caughey // Aust Prescr 2011;34:162–6.
16. Lavan, A. Future Perspectives in Drug Therapy of Older Adults / A.Lavan, P.Gallagher, D.O’Mahony // Developing Drug Products in an Aging Society, pp.737–757.
17. Полипрагмазия: герiatricкий аспект проблемы / Л.Б.Лазебник [и др.] // Consil. Med. – 2007. – №12. – С.29–34.
18. Chumney, E.C. The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy / E.C.Chumney, L.C.Robinson // Pharmacy Practice, 2006, 4: 103–109.
19. Astrand, B. Avoiding drug-drug interactions / B.Astrand // Chemotherapy. 2009;55(4):215–220.
20. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors / B.Reason [et al.] // Family Practice, 2012;29:427–32.
21. Drug-drug and drug-disease interactions in the emergency department: analysis of a high risk population / R.M.Goldberg [et al.] // Am J Emerg Med. 1996;14:447–450.
22. Мусина, А.З. Индикаторы оценки рациональности лекарственной терапии / А.З.Мусина, Н.А.Сейтмаганбетова // Наука и здравоохранение, 2, 2016.
23. Beena, J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice / J.Been // Man Med J. 2011 May; 26(3): 155–159.
24. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study / R.H.Chapman [et al.] // Drugs Aging. 2008;25:885–92.
25. Barriers to adherence and hypertension control in a racially diverse representative sample of elderly primary care patients / B.J.Turner [et al.] // Pharmacepidemiol Drug Saf. 2009;18:672–81.
26. <http://en.wikipedia.org/wiki/Deprescribing>.
27. Scott I.A. et al. JAMA Internal Medicine May 2015.
28. BPJ 11 (Feb, 2008) “Principles of prescribing for elderly people” for more information on a “brown bag review”.
29. <https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/>.
30. Predicting adverse drug reactions in hospitalised older patients: an evaluation of the gerontonet adverse drug reaction (adr) risk score / M.N.O’Connor [et al.] // Age and Aging 2012; 41: 771–776.
31. Petrovic, M. Predicting the Risk of Adverse Drug Reactions in Older Inpatients: External Validation of the GerontoNet ADR Risk Score Using the CRIME Cohort / M.Petrovic, B.Tangiisuran // Drugs Aging. 2017 Feb;34(2):135–142.
32. Hefner, G. Application of the GerontoNet ADR Risk Score in a Psychiatric Setting / G.Hefner, M.Hahn // International Journal of Clinical Medicine Research 2018; 5(1): 7–14
33. O’Connor, M.N. Inappropriate Prescribing Criteria, Detection and Prevention / M.N.O’Connor, P.Gallagher // Drugs Aging 2012; 29 (6): 437–452.
34. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel // J Am Geriatr Soc 2015.
35. Harrison, S.L. Costs of potentially inappropriate medication use in residential aged care facilities / S.L.Harrison, L.K.O’Donnell // MC Geriatr. 2018; 18: 9.
36. Reich, O. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Patients in Swiss Managed Care Plans: Prevalence, Determinants and Association with Hospitalization / O.Reich, T.Rosemann // PLoS One. 2014; 9(8): e105425.
37. Najjar, M.F. The impact of a combined intervention program: an educational and clinical pharmacist’s

- intervention to improve prescribing pattern in hospitalized geriatric patients at King Abdulaziz Medical City in Riyadh, Saudi Arabia / Muath Fahmi Najjar, Syed Azhar Syed Sulaiman // Ther Clin Risk Manag. 2018; 14: 557–564.
38. Lohman, M.C. Hospitalization Risk and Potentially Inappropriate Medications among Medicare Home Health Nursing Patients / M.C.Lohman, B.P.Cotton / / J Gen Intern Med. 2017 Dec; 32(12): 1301–1308.
39. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): consensus validation / P.Gallagher [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther 2008; 46 (2): 72–83.
40. Hamilton, H. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older hospitalized Patients / H.Hamilton, P.Gallagher // Arch Intern Med. 2011;171(11):1013–1019.
41. STOPP & START criteria: a new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age / D.O'Mahony [et al.] // European Geriatric Medicine 2010; 1 (1): 45–51.
42. Gallagher, P.F. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria / P.F.Gallagher, M.N.O'Connor, D.O'Mahony // Clin Pharmacol Ther, 2011 Jun; 89 (6): 845–54.
43. Urfer, M. Intervention to Improve Appropriate Prescribing and Reduce Polypharmacy in Elderly Patients Admitted to an Internal Medicine Unit / M.Urfer, L.Elzi. – Published: November 30, 2016.
44. Holt, S. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List /S.Holt, S.Schmiedl // Dtsch Arztbl Int. 2010 Aug; 107(31–32): 543–551. Published online 2010 Aug 9.
45. Kersten, H. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain – How well is it Measured? / H.Kersten, T.B.Wyller // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2014, 114, 151–159.
46. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity / R.M.Carnahan [et al.] // The Journal of Clinical Pharmacology, 2006, 46, 1481–1486.
47. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial / H.Kersten [et al.] // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2013a, 68(3), 271–278.
48. Measures of anticholinergic drug exposure, serum anticholinergic activity, and all-cause postdischarge mortality in older hospitalized patients with hip fractures / A.A.Mangoni [et al.] // The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2013, 21(8), 785–793.
49. Best, O. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people / O.Best, D.Gnjidic // Internal Medicine Journal. – August 2013. – Vol.43, Issue 8. – P.912–918.
50. Wilson, N.M. Associations Between Drug Burden Index and Falls in Older People in Residential Aged Care / N.M.Wilson, S.N.Hilmer // Journal of the American Geriatrics Society. – May 2011. – Vol.59, Issue 5. – P.875–880.
51. Dispennette, R.E.D. Drug Burden Index Score and Anticholinergic Risk Scale as Predictors of Readmission to the Hospital / R.E.D.Dispennette // The Consultant Pharmacist®, Number 3/March 2014, P.158–168(11).
52. Villalba-Moreno, A.M. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients / A.M.Villalba-Moreno // Archives of Gerontology and Geriatrics 62 (2016) 1–8.
53. Darowski, A. Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet / A.Darowski, J.Dwight. – Oxford, March 2011.
54. Woolcott, J.C. Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons / J.C.Woolcott, K.J.Richardson // Arch Intern Med. 2009;169(21):1952–1960.
55. Hanlon, J.T. Central Nervous System Medication Burden and Serious Falls in Older Nursing Home Residents / J.T.Hanlon // Am Geriatr Soc. 2017 June ; 65(6): 1183–1189.

### POLYPHARMACY IN ELDERLY PATIENTS WITH COMORBIDITY: INCREASING COMPLIANCE AND SAFETY OF TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

O.G.Sadovskaya, L.N.Gavrilenko

Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Rapid development of pharmaceutical industry and widespread introduction of a large number of drugs into clinical practice have been observed all over the world last decades. Aging of population leads to steadily increasing number of elderly patients with polymorbid pathology. Same trends are observed in the Republic of Belarus. Medication use in the elderly is associated with an increased risk of adverse drug reactions and drug interactions associated with pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in an aging body. Polypharmacy – an inappropriate use of a large number of drugs in one patient – is the result of physician's desire to increase effectiveness of treatment for a patient with polymorbidity. Polypharmacy is a serious problem of healthcare nowadays, because of significantly increasing the risk of adverse drug reactions, drug interactions, which can lead to serious consequences for individuals health. Polypharmacy impairs compliance of elderly patients reducing quality of pharmacotherapy. The article presents an overview of foreign and Russian-language literature devoted to the problem of polypharmacy and optimizing

pharmacotherapy methods. To eliminate the undesirable effects of irrational use of a large number of drugs, evidence-based deprescribing algorithms are now widely used. One of the tools that have proven their effectiveness are so-called "restrictive" lists (Beers criteria and STOPP/START criteria), anticholinergic drug burden scales, guidelines for preventing falls in elderly patients.

**Keywords:** drugs; adverse drug reactions; polymorbidity; elderly; drug interactions; polypharmacy; deprescribing; Beers criteria; STOPP/START criteria; anticholinergic drug burden; falls.

#### Сведения об авторах:

**Садовская Ольга Геннадьевна;** УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра клинической фармакологии, клинический ординатор; тел.: (+37529) 6585462; e-mail: olga.sadovskaya.org@gmail.com.

**Гавриленко Лариса Николаевна,** канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», доцент кафедры клинической фармакологии, главный внештатный специалист по клинической фармакологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь; тел.: (+37544) 7975951; e-mail: larisa.gavrilenko@gmail.com.

УДК 616.12-008.331.1:618.173]-08

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

**В.Э.Сушинский, А.Н.Гришкевич, Н.Н.Мороз-Водолажская, А.И.Близнюк**

Белорусский государственный медицинский университет,  
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

*Цель работы – обобщить данные об особенностях артериальной гипертензии у женщин перименопаузального периода. Определены основные группы лекарственных средств, рекомендуемые к использованию при данной патологии. Установлено, что наибольшей эффективностью обладают индивидуальные схемы применения препаратов заместительной гормональной терапии.*

*Ключевые слова:* артериальное давление; артериальная гипертензия; перименопауза; заместительная гормональная терапия.

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенное заболевание, частота которого в популяции составляет 44,9%. Однако, наиболее важным представляется медико-социальное значение заболевания, оказывающего несомненное влияние на увеличение риска развития осложнений.

В патогенезе АГ играют роль различные факторы: активность ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), симпатико-адреналовой системы (САС), повышенная солечувствительность, дисфункция сосудистого эндотелия и др. При этом, ведущие механизмы развития АГ могут различаться у разных пациентов. Именно поэтому оптимизация принципов фармакотерапии АГ для каждого пациента, совершенствование методов лечения АГ в особых группах пациентов, в том числе, у женщин, находящихся в периоде перименопаузы, является важной задачей.

Цель работы – обобщить данные об особенностях артериальной гипертензии у женщин пе-

рименопаузального периода. Определены основные группы лекарственных средств, рекомендуемые к использованию при данной патологии.

Исследованы основы лечения артериальной гипертензии в перименопаузе.

Перименопаузальный период – это хронологический физиологический период в жизни женщины от момента появления первых климактерических симптомов (изменение менструального цикла, симптомы эстрогендефицитного состояния) до 2 лет после последней самостоятельной менструации. Выделяют три фазы: пременопауза – начало снижения функции яичников – последняя менструация; менопауза – последнее менструальное кровотечение; постменопауза – прекращение функционирования яичников [1, 5].

Среди лиц молодого возраста АГ чаще наблюдается у мужчин. У женщин, с началом перименопаузального периода, частота АГ существенно возрастает, при этом, первые проявления АГ по