

ПОЛИПРАГМАЗИЯ В ГЕРИАТРИИ

Е.А.Ушкалова

Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 10/2, 117198, г. Москва, Российская Федерация

Указаны факторы, усложняющие фармакотерапию у пожилых пациентов и способствующие неблагоприятным исходам. Приведены примеры изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС) у лиц пожилого возраста. Выделены основные причины полипрагмазии у пациентов пожилого возраста, приводящей к серьезным негативным последствиям. Приведены примеры атипичных нежелательных реакций на ЛС у пожилых пациентов. Отмечается, что в настоящее время разработано большое количество инструментов, облегчающих выбор ЛС пожилым и их рациональное использование (в частности, критерии Beers и критерии START/STOPP). Определены принципы, которыми должен руководствоваться лечащий врач при назначении конкретного ЛС пожилому пациенту с целью оптимизации фармакотерапии и профилактики лекарственно-обусловленных проблем у пожилых людей.

Ключевые слова: пожилые пациенты; фармакотерапия; лекарственные средства (ЛС); фармакокинетика ЛС; фармакодинамика ЛС; возрастные изменения; полипрагмазия; атипичные нежелательные реакции; рациональная фармакотерапия; профилактика лекарственно-обусловленных проблем.

К началу 2013 г. доля лиц в возрасте 65 лет и старше составила в среднем по России около 13%, а в некоторых регионах достигла 28%, доля населения страны старше трудоспособного возраста превысила 23% [1]. По прогнозам ООН, доля лиц пожилого возраста к 2050 г. будет составлять в глобальной структуре населения 21%. В России число людей в возрасте 65 лет и старше к началу 2021 г. должно составить 22,9 млн чел., 80 лет и старше – 5,5 млн чел.; 100 лет и старше – 7266 чел. [1].

Лица 80 лет и старше – самая быстрорастущая группа населения: в Европе в 1960 г. она составляла 1,4%, в 2010 г. – 3,0%, к 2040 г. ожидается 8,4%, и прогнозируется дальнейший рост. В США к 2030 г. ожидается, что число лиц старше 85 лет достигнет 19,5 млн чел. [2, 3].

Ряд факторов усложняют фармакотерапию у пожилых больных и способствуют неблагоприятным исходам:

- возрастные физиологические изменения и, как следствие, изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС);
- соматическая и психическая коморбидность, влекущая за собой назначение ЛС несколькими врачами;
- «хрупкость» (frailty);
- низкая обучаемость пациентов, когнитивные расстройства, затрудняющие понимание рекомендаций врача, инструкции по медицинскому при-

менению ЛС и, как следствие, снижающие приверженность терапии;

- некоторые соматические заболевания (нарушения слуха, зрения, артриты мелких суставов), усложняющие понимание рекомендаций врача, инструкции по медицинскому применению ЛС, открытие флаконов со специальной защитой от детей, применение технических устройств для доставки ЛС, например, турбухалеров и небулайзеров;
- социальные факторы, включая одиночество, беспомощность, бедность;
- низкая приверженность лечению;
- недостаточность доказательных данных о фармакокинетики, эффективности и безопасности ЛС в гериатрии (недостаточное число РКИ с участием пожилых пациентов) [4, 5].

Сравнение некоторых физиологических показателей у молодых и пожилых пациентов представлено в табл. 1.

Физиологические изменения, способствующие изменениям фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста, указаны в табл. 2.

Примеры изменения фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста приведены в табл. 3.

У лиц пожилого возраста могут изменяться количество, плотность и чувствительность рецепторов, что способствует усилению или ослаблению основного фармакологического эффекта. В частности, с возрастом снижается плотность

Таблица 1

Сравнение некоторых физиологических показателей у молодых и пожилых пациентов [6]

Показатель	Возраст 20–30 лет	Возраст 60–80 лет
Содержание жидкости (в процентах массы тела)	61	53
Мышечная масса (в процентах массы тела)	19	12
Содержание жиров (в процентах массы тела)	26–33 (женщины) 18–20 (мужчины)	38–45 (женщины) 36–38 (мужчины)
Содержание альбуминов в плазме крови (г/100 мл)	4,7	3,8
Масса почек	100	80
Кровоток в печени	100	55–60

Таблица 2

Физиологические изменения, способствующие изменениям фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста [7, 8]

Параметр	Физиологические изменения у пожилых
Фармакокинетика	
Всасывание	↓ желудочной секреции ↑ рН в желудке ↓ площади всасывания ↓ моторики ЖКТ ↓ кровотока в ЖКТ атрофия мышц ↓ кровотока на периферии
Распределение	↓ сердечного выброса ↓ общего содержания воды в организме (часто усугубляется дегидратацией) ↓ тощей массы тела ↑ жировой массы тела ↓ альбуминов ↑ α1-кислого гликопротеина
Метаболизм	↓ общего количества изоферментов цитохрома P ₄₅₀ ↓ индукции ферментов ↓ массы печени ↓ кровотока в печени ↓ активности оксидазных систем со смешанной функцией
Экскреция	↓ размеров почек ↓ почечного кровотока ↓ скорости клубочковой фильтрации ↓ секреции в канальцах

рецепторов паратиреоидного гормона, опиоидных рецепторов, холинергических и допаминергических D₂-рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС), а также β-адренорецепторов [10, 11]. Одновременно снижается чувствительность β-адренорецепторов к ЛС, поэтому, несмотря на создание более высоких концентраций в крови у пожилых пропранолола и агонистов β₂-адренорецепторов, возможно снижение эффектов этих препаратов. Изменение количества рецепторов и медиаторов в ЦНС, а также повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) делает пожилых пациентов особенно уязвимыми в

отношении центральных побочных эффектов, которые часто проявляются спутанностью сознания [12]. Снижение содержания ацетилхолина в ЦНС обуславливает высокую чувствительность пожилых к антихолинергическим эффектам ЛС, которые могут клинически проявляться парадоксальными нежелательными реакциями (НР). ЛС с антихолинергическим действием, к которым, в частности, относятся антигистаминные препараты первого поколения (в том числе, в составе комбинированных препаратов), противопаркинсонические средства (тригексифенидил, бензтропин), спазмолитики (атропин, дицикломин, гиосци-

Таблица 3

Примеры изменения фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста [7, 9]

Фармакологическая группа	Изменение фармакокинетики
β-адреноблокаторы	Повышение биодоступности липофильных препаратов, увеличение C_{max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения клиренса
Антагонисты кальция	Повышение биодоступности (из-за уменьшения степени пресистемного метаболизма), увеличение C_{max} и $T_{1/2}$ в 2 раза; снижение почечного клиренса на 1/3, в том числе активных метаболитов
Ингибиторы АПФ	Увеличение C_{max} и $T_{1/2}$, снижение почечного клиренса
Сердечные гликозиды	Увеличение C_{max} и $T_{1/2}$ (для гидрофильных гликозидов) вследствие снижения почечного клиренса
Диуретики	Увеличение $T_{1/2}$ на 30-50% вследствие снижения почечного клиренса; для спиронолактона – образование метаболитов
Теофиллин	Увеличение $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса
Блокаторы H_2 -рецепторов	Увеличение $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса
НПВС	Увеличение C_{max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения клиренса (>50% у пациентов старше 70 лет)

амин, оксибутинин, скополамин и др.), антидепрессанты (ТЦА, пароксетин), бронходилататоры (тиотропий, ипратропий), антиаритмики (дигопирамид, новокаинамид, хинидин), антипсихотики (хлорпромазин, кветиапин, оланзапин), способны вызывать когнитивные расстройства и нарушать ориентацию у лиц пожилого возраста, особенно при наличии исходного холинергиче-

ского дефицита (например, при болезни Альцгеймера), возможно развитие делирия и деменции [13, 14]. В когортных исследованиях применение антхолинергических препаратов ассоциировалось с когнитивными, функциональными расстройствами, повышением риска госпитализаций и смертности у пожилых, а также повышением частоты НР [14].

Таблица 4

Примеры возрастных изменений фармакодинамики [7, 15, 16]

ЛС	Фармакодинамический эффект
Антипсихотики	↑ седации, экстрапирамидных симптомов, сердечных аритмий и ортостатической гипотензии Повышение риска инсульта и смертности у пациентов с деменцией
Бензодиазепины	↑ седации, ортостатические колебания АД Основная причина падений и переломов у пожилых пациентов
Бета-агонисты	↓ бронходилатации
Бета-адреноблокаторы	↓ антигипертензивного эффекта Усиление НР: • со стороны ЦНС (спутанность сознания при применении липофильных β-адреноблокаторов) • со стороны периферического кровообращения • гипотермия
Верапамил	↑ антигипертензивного эффекта
Антагонисты витамина К	↑ антикоагулянтного эффекта
Фуросемид	↓ пикового диуретического ответа
Калийсберегающие диуретики	Усиление гиперкалиемии
НПВС	Усиление НР (гастротоксичности, нефротоксичности, гепатотоксичности) индометацин – ↑ риска НР со стороны ЦНС темаксикам – ↑ риска гиперкалиемии
Пропофол	↑ анестезирующего эффекта

В табл. 4 приведены примеры возрастных изменений фармакодинамики.

Коморбидность. В США от одного до четырех сопутствующих заболеваний наблюдается у 70% пожилых [17, 18]. В систематическом обзоре 39 исследований распространенность полиморбидности у амбулаторных пациентов 65 лет и старше составила 95,1% [19]. В России у больных пожилого возраста, госпитализированных в гастроэнтерологические отделения, одновременно диагностируют 5–8 нозологических форм [20].

«Хрупкость» (**frailty**), представляющая собой «биологический синдром снижения резерва и сопротивляемости стрессорным факторам, являющийся результатом кумулятивного снижения функций множественных физиологических систем и приводящий к уязвимости в отношении неблагоприятных исходов, включая падения, госпитализацию, инвалидность и смерть» [21], наблюдается у 6,9% лиц старше 65 лет, 9,5% – 75–79 лет, 16,3% – 80–84 лет и 25% – в возрасте 85 лет и старше [22, 23]. Наряду с физической, выделяют ментальную хрупкость (нарушение мышления, тревога, снижение доверия и памяти) [23]. «Хрупкость» – предиктор неблагоприятных исходов у пожилых [24.].

Полипрагмазия. Понятие «полипрагмазии» окончательно не определено. В большинстве клинических исследований под полипрагмазией понимали одновременный прием более 4–5 ЛС. Однако существует и другое определение – «применение большего числа ЛС, чем это необходимо с медицинской точки зрения, или применение ненужных ЛС (не показанных при данной нозологии, с недоказанной эффективностью, дублирующих ЛС)» [24, 25].

В США, где люди в возрасте 65 лет и старше, составляют в настоящее время, так же, как в России, примерно 13% населения, пожилые потребляют 33% всех рецептурных препаратов [26, 27]. Согласно данным зарубежных исследований, примерно 40–50% амбулаторных пациентов пожилого возраста одновременно получают не менее 5 рецептурных препаратов [18, 28, 29], а около

половины из них – дополнительно безрецептурные ЛС и/или БАДы [29]. Информация о среднем числе ЛС, ежедневно принимаемых пациентами пожилого и старческого возраста в России, представлена в табл. 5.

В период госпитализации число одновременно принимаемых препаратов увеличивается [30].

По мере старения населения и увеличения числа сопутствующих заболеваний потребление ЛС возрастает. В период с 1988 по 2010 гг. медиана количества ЛС, потребляемых данной возрастной группой, в США удвоилась (с 2 до 4), а доля лиц пожилого возраста, одновременно принимающих более 5 ЛС, утроилась – с 12,8 до 39,0% [31]. Пять и более ЛС в неделю принимают свыше 40% пожилых амбулаторных пациентов, 10 ЛС и более – 12%. При этом, около 50% пожилых пациентов получают, по крайней мере, один неадекватный препарат [25, 27]. Прогнозируется, что к 2040 г пожилые лица, доля которых возрастет в США до 25%, будут потреблять 50% всех рецептурных ЛС [31].

Основными причинами полипрагмазии у пациентов пожилого возраста являются хроническая коморбидность, влекущая за собой назначения ЛС врачами разных специальностей, а также сложные режимы фармакотерапии, рекомендуемые в руководствах по лечению различных заболеваний. Другие причины включают в себя: психосоциальные проблемы (самолечение, агрессивный маркетинг производителей ЛС, в том числе направленный на промоцию off-label назначений), а также НР ЛС и связанный с ними «каскад назначений» (рис.)

Назначая большое число ЛС, врачи, в основном, преследуют одну из основных целей лечения гериатрических пациентов – увеличение продолжительности жизни, следуя, при этом, рекомендациям, основанным на данных доказательной медицины. Однако, применение большого количества ЛС во многих случаях может привести к негативным последствиям и не позволяет достичь другой, не менее важной, цели лечения пожилых больных – повышения качества их жизни [8, 32].

Таблица 5

Среднее число ЛС, ежедневно принимаемых пациентами пожилого и старческого возраста в России [20]

Группа	Возраст (лет)					
	60	66	71	76	81	старше
Физически активные	6,7	6,0	5,5	5,8	5,9	5,6
Физически неактивные	5,8	6,3	6,5	8,2	8,0	5,3

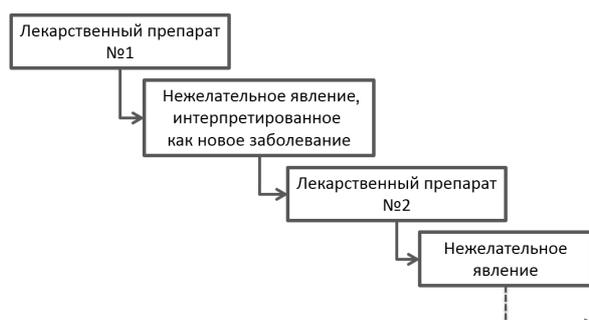


Рис. Каскад назначений ЛС вследствие развития нежелательных явлений

Полипрагмазия у пожилых приводит к серьезным негативным последствиям, включающим в себя:

- повышение частоты НР, развитие гериатрических синдромов;
- повышение частоты лекарственных взаимодействий;
- снижение приверженности лечению;
- снижение эффективности лечения;
- снижение качества жизни пациента;
- повышение частоты госпитализации;
- повышение смертности вследствие снижения эффективности и безопасности терапии;
- повышение стоимости лечения.

Негативные последствия полипрагмазии развиваются у каждого третьего пациента, получающего менее 5 ЛС, а около двух третей из них требуют медицинского вмешательства [33]. Риск лекарственных взаимодействий с добавлением каждого нового ЛС повышается в среднем на 8,6% [34] и увеличивается с 10% при применении одного препарата до 75% при одновременном применении более 5 ЛС [35]. При одновременном приеме 2–3 ЛС он составляет 39%, 4–5 – 88,8%, 6–7 – 100% [36]. Согласно многочисленным исследованиям, количество одновременно принимаемых препаратов является независимым фактором риска развития НР, приводящих к госпитализации пожилых пациентов [37]. Добавление каждого нового препарата лицам в возрасте 70 лет и старше ассоциируется с повышением риска госпитализации вследствие НР на 24% [38] и перехода от стабильного состояния к смерти на 22% [39].

Нежелательные реакции ЛС у пожилых.

Результаты большого мета-анализа позволяют предположить, что риск развития НР у лиц в возрасте 65 лет и старше в 4 раза превышает таковой у взрослого населения в целом [33]. Наиболее уязвимы в отношении НР пожилые пациенты с наличием НР в анамнезе, низким весом или низ-

ким индексом массы тела, клиренсом креатинина <50 мл/мин. и в возрасте старше 85 лет. В частности, серьезные или летальные НР развиваются у 18,5% лиц 55–64 лет и у 41,9% – старше 85 лет [40]. Шансы развития НР удваиваются у пациентов с 4–5 сопутствующими заболеваниями и утраиваются при наличии 6 или более коморбидностей [41]. Риск развития НР у пожилых также зависит от числа врачей, назначающих им ЛС: каждый дополнительный врач ассоциируется с повышением риска НР примерно на 30% [41].

Самые консервативные расчеты показывают, что, по крайней мере, каждый десятый пожилой пациент испытывает серьезную НР, приводящую к госпитализации или увеличению ее продолжительности [42]. 75–80% НР относятся к дозозависимым и потенциально предотвратимым.

НР у пожилых пациентов часто манифестируют гериатрическими синдромами и другими атипичными клиническими проявлениями (табл. 6, 7).

Наиболее часто лекарственно-обусловленные проблемы у пожилых возникают при применении сердечно-сосудистых ЛС и ЛС, влияющих на ЦНС, что в значительной степени обусловлено их широким применением у данной категории пациентов. Результаты больших мета-анализов свидетельствуют, что препараты этих групп наиболее часто ассоциируются с повышенным риском падений у лиц пожилого возраста, что сопряжено с повышенным риском переломов и их неблагоприятных последствий, включая летальные исходы [44–46]. Среди сердечно-сосудистых препаратов наиболее высокий риск падений (ОШ=1,36) был выявлен при применении петлевых диуретиков [45], среди ЛС, влияющих на ЦНС, – антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (ОШ=2,02) [44]. Повышение риска падений также показано при применении трициклических антидепрессантов (ТЦА) (ОШ=1,41) и антидепрессантов в целом (ОШ=1,57), бензодиазепинов в целом (ОШ=1,42), бензодиазепинов длительного (ОШ=1,81) и короткого действия (ОШ=1,27) [46], антипаркинсонических (ОШ=1,54) и противосудорожных ЛС (ОШ=1,55), а также при полипрагмазии (ОШ=1,75) [44].

Применение бензодиазепинов также ассоциируется с повышенным риском развития деменции у пожилых [47]. Риск максимально повышался при увеличении кумулятивной дозы бензодиазепинов, увеличении продолжительности лечения и при применении препаратов длительного действия.

Применения многих ЛС, влияющих на ЦНС, рекомендуется избегать у пожилых пациентов с оп-

Примеры атипичных НР у лиц пожилого возраста [7]

Лекарственное средство	Нежелательная реакция
ЛС с антихолинергическим эффектом (снотворные, антипаркинсонические, антигистаминные, антимигренозные, антидепрессанты, ЛС, влияющие на функции органов пищеварения, и др.)*	Спутанность сознания, потеря памяти, нарушения ориентации и зрения, беспокойство, тахикардия, развитие симптомов делирия и деменции. Нарушение координации движений вследствие антихолинергического эффекта является причиной частых падений и связанных с ними переломов шейки бедра
Петлевые диуретики	Недержание или острая задержка мочи, ортостатическая гипотония (частые падения и повышение риска переломов)
Прокаинамид (новокаинамид)	Периферическая нейропатия, аритмия, депрессия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, кожные реакции
Папаверин	Поражение печени, повышение АД
Хлорпропамид	Гемолитическая анемия
Пропранолол	Тяжелая диарея, галлюцинации
Препараты наперстянки	Анорексия, аритмия, нарушения зрения
Фуросемид	Электролитный дисбаланс, нарушения слуха, нарушения функции печени, панкреатит, лейкопения, тромбоцитопения
НПВС	Нефротический синдром, нарушения слуха, гастрит, нефротоксичность
Соли лития	Диарея, анорексия, спутанность речи, тремор, нарушения зрения, полиурия, судороги
Карбамазепин	Сонливость, атаксия
Метилдопа	Нарушения функции печени, депрессия, тахикардия, тремор
Леводопа	Некротический васкулит, гипотензия
Фенотиазины	Тахикардия, аритмия, гипертермия, антихолинергические эффекты
Тиоридазин	Изменения психики
Теofilлин	Анорексия, желудочнокишечные кровотечения, тахикардия, аритмия, инсомния, судороги, задержка мочи
Трициклические антидепрессанты	Аритмия, сердечная недостаточность, судороги, галлюцинации, гипертермия, антихолинергические эффекты
Клонидин	Обострение псориаза
Метоклопрамид	Изменения психики

* Антихолинергические НР усиливаются при одновременном применении нескольких ЛС с антихолинергическим действием

ределенными сопутствующими заболеваниями или в определенных клинических ситуациях (табл. 8).

Приверженность пациентов лечению. Назначенный режим фармакотерапии хронических заболеваний не соблюдают более 50% пожилых пациентов. До 30% российских пациентов не понимают объяснений врача, касающихся названий ЛС, режима их приема и задач лечения, и часто прибегают к самолечению [20]. Около 30%, выслушав врача и согласившись с ним, самостоятельно отказываются от назначенного лечения по финансовым или другим причинам, изменяют терапию, дополняя ее привычными малоэффектив-

ными лекарствами, или ЛС, рекомендованными знакомыми и родственниками [20, 49].

Факторы, влияющие на приверженность лечению:

- психологические проблемы, особенно депрессия;
- лечение бессимптомных заболеваний;
- доза ЛС;
- кратность приема ЛС в сутки;
- лекарственная форма;
- скорость наступления терапевтического эффекта;
- побочные эффекты ЛС;
- стоимость лечения и степень возмещения расходов;

Таблица 7

Лекарственные средства, ассоциирующиеся с повышенным риском падений, развития делирия и изменений психического статуса у пожилых [43]

Нежелательные реакции	Группы ЛС, препараты
Падения	Антиаритмики Антигистаминные Антигипертензивные Антипсихотики Бензодиазепины и другие препараты с седативным и снотворным действием Дигоксин Диуретики Слабительные Антидепрессанты из группы ингибиторов МАО, ТЦА и СИОЗС Миорелаксанты Наркотические анальгетики Вазодилататоры «Дубликаты» препаратов одного класса (например, 2 опиата, 2 НПВС, 2 СИОЗС, 2 петлевых диуретика, 2 иАПФ и т.д.)
Делирий	Опиоид Бензодиазепины Блокаторы кальциевых каналов Антигистаминные
Изменения психического статуса	Антигистаминные препараты I поколения (дифенгидрамин) Антипсихотики, антидепрессанты ЛС, влияющие на моторику ЖКТ Некоторые анальгетики (трамадол), безрецептурные препараты для лечения кашля и простуды Миорелаксанты ЛС, которые могут влиять на уровень электролитов (например, диуретики) дигоксин амиодарон

Таблица 8

ЛС центрального действия, применения которых надо избегать у пожилых пациентов с коморбидностью или в определенных клинических ситуациях [48]

Группа ЛС	Коморбидность или клинические ситуации
Трициклические антидепрессанты	- деменция - глаукома - нарушения сердечной проводимости - простатит или задержка мочи - запор - совместно с опиатами и БКК
Бензодиазепины	Длительное применение (более 1 месяца)
Антипсихотики	Длительное применение: - у пациентов с болезнью Паркинсона (более 1 месяца) - в качестве снотворных
Антихолинэргические ЛС	- для лечения экстрапирамидных симптомов антипсихотиков
СИОЗС	у пациентов с гипонатриемией
Антигистаминные ЛС I поколения (дифенгидрамин, хлорфенирамин, прометазин, циклизин)	более 1 недели

логистические проблемы в получении ЛС [50].

Приверженность лечению снижается по мере усложнения режимов фармакотерапии и увеличения кратности приема ЛС в сутки. Так, при применении ЛС, предназначенных для: однократного приема в сутки она составляет 73–79%, двукратного – 69–70%, трехкратного – 52–65%, четырехкратного – 42–51% [51, 52]. Согласно результатам систематических обзоров, наиболее эффективным способом улучшения приверженности у пожилых является сокращение числа приемов ЛС в сутки [51, 53].

Инструменты, облегчающие выбор ЛС пожилым. В настоящее время разработано большое количество инструментов, облегчающих выбор ЛС пожилым и их рациональное использование. Наиболее широкое распространение получили критерии Beers и критерии START/STOPP.

Критерии Beers, последняя версия которых была опубликована Американским гериатрическим обществом (American Geriatrics Society – AGS) в 2015 г., включают 3 группы ЛС:

потенциально неадекватные для всех лиц пожилого возраста;

потенциально неадекватные для пожилых лиц с определенными заболеваниями;

ЛС, которые следует с осторожностью применять у лиц пожилого возраста [54].

Критерии START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) и STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) разработаны европейскими экспертами [15]. В последнюю версию этого инструмента (2015 г.) включено 34 критерия по выбору ЛС лицам 65 лет и старше с широко распространенными патологиями без противопоказаний к их применению (START) и 80 критериев потенциально неадекватных ЛС для применения у лиц пожилого возраста (STOPP) [55]. Эти критерии сгруппированы в соответствии с физиологическими системами органов и в большей степени, чем критерии Beers, помогают осуществлять правильный выбор ЛС пожилым пациентам с коморбидностью и оценивать ошибки при их назначении. По результатам ряда исследований, оптимальным с точки зрения улучшения назначений ЛС в гериатрии является совместное применение критериев Beers и START/STOPP.

Для оценки риска развития антихолинергических НР разработано не менее 10 шкал (Anticholinergic Drug Scale – ADS; Anticholinergic Risk Scale – ARS; Anticholinergic Cognitive Burden Scale – ACB; Drug Burden Index anticholinergic component – DBI-ACH; Summated Anticholinergic Medications Scale – SAMS и др.), в которых каж-

дому препарату присваивается определенный балл (обычно от 1 до 3) в зависимости от выраженности у него антихолинергических свойств [56]. В случае одновременного назначения двух или большего числа препаратов с антихолинергическими свойствами баллы суммируются.

Для борьбы с полипрагмазией также предложены многочисленные алгоритмы/опросники, предполагающие анализ каждого ЛС, назначенного пожилому пациенту. Одним из наиболее широко используемых среди них является Индекс рациональности ЛС (Medication Appropriateness Index – MAI), представляющий собой анкету, содержащую 10 вопросов (табл. 9).

Наименьшая сумма баллов свидетельствует о рациональном выборе ЛС пациенту старше 65 лет, наибольшая – о неадекватном назначении.

При назначении определенного ЛС пожилому пациенту лечащий врач должен руководствоваться следующими принципами:

выбирать приоритеты в лечении, избегать назначения «таблетки для каждого заболевания» («a pill for every ill»), всегда рассматривать возможность нефармакологического лечения;

использовать индивидуализированный подход к выбору ЛС с использованием критериев Beers и START;

упрощать режимы фармакотерапии: по возможности, использовать 1 ЛС для лечения двух или большего числа патологических состояний (не обязательно в соответствии с рекомендациями руководств по лечению определенных заболеваний);

применять хорошо изученные, безопасные ЛС; применять ЛС в минимальной эффективной дозе. С целью профилактики НР (большинство из которых развиваются на 2–9 день терапии) стартовая доза должна быть ниже, чем у лиц молодого и среднего возраста (например, 50%), затем ее следует титровать до получения четкого терапевтического ответа («Start low and go slow»);

не переключать пациента на другое ЛС, пока не будет достигнута полная терапевтическая доза; тщательно инструктировать больных и их родственников по приему лекарств;

осуществлять постоянный контроль состояния пациента;

обеспечить контроль всех лекарственных назначений одним специалистом (например, участковым врачом);

регулярно анализировать все ЛС, принимаемые пациентом, включая безрецептурные ЛС, БАДы, травы и т.д.;

Индекс рациональности ЛС [57]

1. Существует ли показание к применению ЛС?	Да 0	Нет 3
2. Эффективен ли препарат при применении по данному показанию?	Эффективен 0	Неэффективен 3
3. Корректна ли доза ЛС?	Корректна 0	Некорректна 2
4. Корректны данные пациенту указания по применению ЛС?	Корректны 0	Некорректны 2
5. Применимы ли данные пациенту указания на практике?	Применимы 0	Не применимы 1
6. Есть ли клинически значимые лекарственные взаимодействия?	Нет 0	Да 2
7. Есть ли клинически значимые взаимодействия ЛС с заболеванием/состоянием?	Нет 0	Да 2
8. Есть ли ненужное дублирование ЛС?	Нет 0	Да 1
9. Приемлема продолжительность терапии?	Приемлема 0	Неприемлема 1
10. Является ли данное ЛС наименее дорогой альтернативой по сравнению с другими ЛС с равной пользой?	Да 0	Нет 1

оценивать целесообразность продолжения применения ЛС, назначенных в более молодом возрасте, так как некоторые из них могут быть противопоказаны пожилым (например, антихолинэргические ЛС). В случае продолжения терапии оценивать необходимость коррекции дозы ЛС с учетом функции почек и печени;

оценивать приверженность лечению [58].

Такой подход будет способствовать оптимизации фармакотерапии и профилактике лекарственно-обусловленных проблем у пожилых людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. В России доля населения страны старше трудоспособного возраста превысила 23% – Минтруда [Электронный ресурс] // Финмаркет. – 01.10.2013. – Режим доступа: <http://www.finmarket.ru/news/3496901>. – Дата доступа: 21.03.2018.
2. Lanzieri, G. The greying of the baby boomers, a century-long view of ageing in European populations [Electronic resource] / G.Lanzieri // Eurostat Statistics in focus. – 23/2011. – Mode of access: <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3433488/5578868/KS-SF-11-023-EN.PDF/882b8b1e-998b-454e-a574-bb15cc64b653>. – Date of access: 21.03.2018.
3. United Nations, Department of Economic, Social Affairs, Population Division. World Population Prospects: the 2010 Revision. – New York, 2011. – Mode of access: <http://esa.un.org/unpd/wpp/population-pyramids/population-pyramids.htm>. – Date of access: 21.03.2018.
4. Evidence-Based Strategies for the Optimization of Pharmacotherapy in Older People / E.Topinkova [et. al] // Drugs Aging. – 2012. – Vol.29, No.6. – P.477–494.
5. Reducing the risk of adverse drug events in older adults / R.W.Pretorius [et. al] // Am. Fam. Physician. – 2013. – Vol.87, No.5. – P.331–336.
6. Стародубцев, А.К. Особенности применения лекарственных средств у пожилых / А.К.Стародубцев, М.Л.Максимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
7. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / Ю.Б.Белоусов, К.Г.Гуревич. – М.: Литтерра, 2005. – 288 с.
8. Стародубцев, А.К. Особенности применения лекарственных средств у пожилых / А.К.Стародубцев, М.Л.Максимов // Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / под ред. В.Г.Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С.168–185.
9. Викторов, А.П. Особенности применения лекарственных средств в пожилом и старческом возрасте / А.П.Викторов // Руководство по кардиологии / под ред. В.Н.Коваленко. – С.408–415.
10. Беловол, А.Н. Клиническая фармакология в гериатрии / А.Н.Беловол, И.И.Князькова // Medix Anti-aging. – 2012. – №1(25). – С.50–55.
11. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness / D.F.Wong [et. al] // J Cereb Blood Flow Metab. – 1997. – Vol.17, No.3. – P.331–342.
12. Mattappalil, A. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review / A.Mattappalil, K.A.Mergenhagen // Clin Ther. – 2014. – Vol.36, No.11. – P.1489–1511.e4.

13. Covington, L.P. Prevalence of Anticholinergic Medication Use in the Program of All-Inclusive Care for the Elderly / L.P.Covington, J.McCarrell, N.S.Hoerster / *Consult. Pharm.* – 2016. – Vol.31, No.3. – P.168–174.
14. Nishtala, P.S. Anticholinergics: theoretical and clinical overview / P.S.Nishtala, M.S.Salahudeen, S.N.Hilmer // *Expert. Opin. Drug Saf.* – 2016. – Vol.15, No.6. – P.753–768.
15. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation / P.Gallagher [et. al] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol.46, No.2. – P.72–83.
16. Jansen, P.A. Clinical pharmacology in old persons / P.A.Jansen, J.R.Brouwers // *Scientifica (Cairo)*. – 2012; 2012:723678.
17. Aging in America in the twenty-first century: demographic forecasts from the MacArthur Foundation Research Network on an aging society / S.J.Olshansky [et. al] // *The Milbank Quarterly*. – 2009. – Vol.87, No.4. – P.842–862.
18. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States / D.M.Qato [et. al] // *JAMA*. – 2008 Dec 24. – Vol.300, No.24. – P.2867–2878.
19. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies / C.Violan [et. al] // *PLoS One*. – 2014;9:102149.
20. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы / Л.Б.Лазебник [и др.] // *Consilium medicum*. – 2007. – №12. – С.29–34.
21. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L.P.Fried [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2001 Mar. – Vol.56, No.3. – P.M146–156.
22. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis / G.Kojima [et al.] // *J Epidemiol Community Health*. – 2016 Jul. – Vol.70, No.7. – P.716–721.
23. McDougall, G.J. Decreasing mental frailty in at-risk elders / G.J.McDougall, J.Balyer // *Geriatr Nurs*. – 1998 Jul-Aug. – Vol.19, No.4. – P.220–224.
24. Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review / J.Tjia [et al.] // *Drugs Aging*. – 2013. – Vol.30. – P.285–307.
25. Maher, R.L. Clinical consequences of polypharmacy in elderly / R.L.Maher, J.Hanlon, E.R.Hajjar // *Expert Opin Drug Saf*. – 2014 Jan. – Vol.13, No.1. – P.57–65.
26. Pham, C.B. Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients / C.B.Pham, R.L.Dickman // *Am Fam Physician*. – 2007. – Vol.76, No.12. – P.1837–1844.
27. Cusack, B.J. Pharmacokinetics in older persons / B.J.Cusack // *Am J Geriatr Pharmacother*. – 2004. – Vol.2, No.4. – P.274–302.
28. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey / L.Dwyer [et al.] // *Am J Geriatr Pharmacother*. – 2009. – Vol.8. – P.63–72.
29. Polypharmacy, length of hospital stay and inpatient mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study / A.Nobili [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2011. – Vol.67. – P.507–519.
30. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge / E.Hajjar [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2005. – Vol.53. – P.1518–1523.
31. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988–2010 / C.J.Charlesworth [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2015. – Vol.70, No.8. – P.989–995.
32. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? / G.Sergi [et al.] // *Drugs Aging*. – 2011 Jul 1. – Vol.28, No.7. – P.509–518.
33. Beijer, H.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies / H.J.Beijer, C.J. de Blaey // *Pharm World Sci*. – 2002 Apr. – Vol.24, No.2. – P.46–54.
34. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems / K.K.Viktil [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2007. – Vol.63, No.2. – P.187–195.
35. Medication use among older Australian veterans and war widows / J.E.Byles [et al.] // *Intern Med J*. – 2003. – Vol.33, No.8. – P.388–392.
36. Assessment of drug interactions in elderly patients of a family health care unit in Aracaju (Brazil): a pilot study / R.S.Mendes-Nett [et al.] // *Afr J Pharm Pharmacol*. – 2011. – 5. – P.812–818.
37. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions – the need for a prediction tool / N.Parameswaran Nair [et al.] // *Clin Interv Aging*. – 2016 May 2. – 11. – P.497–505.
38. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA) / G.Onder [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2002. – Vol.50, No.12. – P.1962–1968.
39. Effects of Changes in Number of Medications and Drug Burden Index Exposure on Transitions Between Frailty States and Death: The Concord Health and Ageing in Men Project Cohort Study / K.M.Jansen [et al.] // *Am Geriatr Soc*. – 2016 Jan. – Vol.64, No.1. – P.89–95.
40. A method for assessing drug therapy appropriateness / J.T.Hanlon [et al.] // *J Clin. Epidemiol*. – 1992. – Vol.45. – P.1045–1051.
41. Reducing the Risk of Adverse Drug Events in Older Adults / R.W.Pretorius [et al.] // *Am Fam Physician*. – 2013 Mar 1. – Vol.87, No.5. – P.331–336.
42. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting / T.M.Alhawassi [et al.] // *Clin Interv Aging*. – 2014 Dec 1. – No.9 – P.2079–2086.
43. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care / V.Milos [et al.] // *BMC Geriatr*. – 2014 Mar 27. – 14:40 (doi: 10.1186/1471-2318-14-40).
44. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics / L.J.Seppala [et al.]

- // J Am Med Dir Assoc. – 2018 Feb 2. – pii: S1525-8610(17)30784-3.
45. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs / M. de Vries [et al.] // J Am Med Dir Assoc. – 2018 Jan 30. – pii: S1525-8610(17)30698-9.
46. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics / L.J.Seppala [et al.] // J Am Med Dir Assoc. – 2018 Feb 2. – pii: S1525-8610(17)30784-3.
47. *Billiotti de Gage, S.* Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? / S.Billiotti de Gage, A.Pariante, B.Begaud // *Expert Opin Drug Saf.* – 2015 May. – Vol.14, No.5. – P.733–747.
48. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 / D.O'Mahony [et al.] // *Age Ageing.* – 2015. – Vol.44, No.2. – P.213–218.
49. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients / J.S.Benner [et al.] // *J.A.M.A.* – 2002. – Vol.288, No.4. – P.455–461.
50. *Gellad, W.F.* A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity / W.F.Gellad, J.L.Grenard, Z.A.Marcum // *American Journal Geriatric pharmacotherapy.* – 2011. – Vol.9, No.1. – P.11–23.
51. *Claxton, A.J.* A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance / A.J.Claxton, J.Cramer, C.Pierce // *Clin. Ther.* – 2001. – Vol.23, No.8. – P.1296–1310.
52. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? / E.J.MacLaughlin [et al.] // *Drugs Aging.* – 2005. – Vol.22. – P.231–255.
53. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease / C.I.Coleman [et al.] // *J. Manag. Care Pharm.* – 2012. – Vol.18, No.7. – P.527–539.
54. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // *Am. Geriatr. Soc.* – 2015. – Vol.63, No.11. – P.2227–2246.
55. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA) / G.Onder [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2002. – Vol.50, No.12. – P.1962–1968.
56. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients / A.M.Villalba-Moreno [et al.] // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2016. – Vol.62. – P.1–8.
57. A method for assessing drug therapy appropriateness / J.T.Hanlon [et al.] // *J Clin. Epidemiol.* – 1992. – Vol.45. – P.1045–1051.
58. *Jansen, P.A.* Clinical pharmacology in old persons / P.A.Jansen, J.R.Brouwers // *Scientifica (Cairo).* – 2012; 2012:723678.

POLYPHARMACY IN GERIATRICS

E.A.Ushkalova

Peoples Friendship University of Russia, 10/2, Miklucho-Maklaya Str., 117198, Moscow, Russian Federation

Factors, which complicate pharmacotherapy in elderly patients and contribute to negative outcomes, are reflected. Examples of changing of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in elderly people are given. Basic reasons of polypharmacy in elderly patients, which contributes to serious negative consequences, are analyzed. Examples of atypical undesirable reactions on drugs in elderly patients are given. The author marks that a large number of tools, facilitating the choice of drugs for elderly patients and rational use of drugs (for example, Beers and START/STOPP criteria), are developed now. Principles, which physician should consider for the purpose of pharmacotherapy's optimizing and prevention of drug-related problems in elderly patients, prescribing any drugs to elderly patient, are identified.

Keywords: elderly patients; pharmacotherapy; drugs; pharmacokinetics of drugs; pharmacodynamics of drugs; age-related changes; polypharmacy; atypical undesirable reactions; rational pharmacotherapy; prevention of drug-related problems.

Сведения об авторе:

Ушкалова Елена Андреевна, д-р мед. наук; ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», медицинский факультет, кафедра общей и клинической фармакологии, профессор; e-mail: ushkalova_ea@rudn.university.