

Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога

Д.А. СЫЧЕВ¹, В.А. ОТДЕЛЕНОВ², Н.М. КРАСНОВА³, Е.С. ИЛЬИНА¹

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва, Россия; ³ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Медицинский институт, Якутск, Россия

Аннотация

В современном мире отмечается стремительный прогресс в создании и внедрении в практическое здравоохранение огромного количества лекарственных препаратов, которые, с одной стороны, способны излечить и/или улучшить состояние пациента, с другой — нанести значительный вред здоровью. Стремление повысить эффективность лечения, помочь пациенту излечиться от всех развившихся у него заболеваний неизбежно приводит к назначению большого количества лекарственных средств (ЛС) — полипрагмазии. В настоящее время полипрагмазия как результат ятрогении является серьезной проблемой здравоохранения, так как клинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций, а также значительным увеличением расходов в здравоохранении. Причиной одновременного назначения нескольких лекарств может быть наличие сопутствующих заболеваний (мультиморбидность), доступность ЛС, а также клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ, стандарты лечения, содержащие в некоторых случаях рекомендации по применению в комплексной терапии более 5 препаратов только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности. В настоящее время борьба с полипрагмазией представляет одну из важных задач при оказании медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста, так как она является основным фактором риска развития нежелательных лекарственных реакций у людей этой категории. С целью минимизации полипрагмазии у пожилых пациентов необходимо использовать современные методы анализа каждого назначения ЛС (индекс рациональности ЛС, шкала антихолинергической нагрузки) и методы оптимизации фармакотерапии с помощью «ограничительных» перечней (критерии Бирса, критерии STOPP/START), которые позволят снизить количество ошибок при применении ЛС, сделать фармакотерапию максимально эффективной и безопасной.

Ключевые слова: пожилые, лекарственные средства, полипрагмазия, лекарственное взаимодействие, нежелательная лекарственная реакция, критерии Бирса, критерии STOPP/START.

Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view

D.A. SYCHEV¹, V.A. OTDELENOV², N.M. KRASNOVA³, E.S. ILYINA¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Multiprofile Medical Center, Bank of Russia, Moscow, Russia; ³Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

In the modern world, there is a rapid advance in the design and clinical introduction of a huge number of drugs that are able to cure a patient or to improve his/her health status on the one hand and to cause significant harm to his/her health on the other. Polypragmasy is the desire to enhance the efficiency of treatment and to help the patient recover from all developed diseases inevitably leads to the use of a large number of medications. At the present time, polypragmasy as a result of iatrogenia is a serious public health problem, as it is clinically manifested by a reduction in the effectiveness of pharmacotherapy, by the development of severe adverse drug reactions, and by a considerable increase in healthcare expenditures. The reason for the simultaneous prescription of multiple drugs may be comorbidity (multimorbidity), the availability of drugs, as well as clinical guidelines, manuals of professional medical associations, treatment standards that contain recommendations for using combination therapy with more than 5 drugs for only one disease in some cases, the efficiency of which corresponds to a high level of evidence. Currently, the fight against polypragmasy is one of the important tasks in rendering medical care to elderly and senile patients since it is a major risk factor of adverse drug reactions in this category of people. To minimize polypragmasy in elderly patients, it is necessary to use current methods for analyzing each prescription of a drug (the index of rational drug prescribing; an anticholinergic burden scale) and those for optimizing pharmacotherapy with the use of restrictive lists (Beers criteria, STOPP/START criteria) that will be able to reduce the number of errors in the administration of drugs and to maximize the efficiency and safety of pharmacotherapy.

Keywords: elderly, drugs, polypragmasy, drug interaction, adverse drug reaction, Beers criteria, STOPP/START criteria.

ЛС — лекарственное средство
НЛР — нежелательные лекарственные реакции

ФР — фактор риска

В современном мире отмечается стремительный прогресс в создании и внедрении в практическое здравоохранение огромного количества лекарственных препаратов, которые, с одной стороны, способны излечить и/или улучшить состояние пациента, а с другой — нанести значительный вред здоровью. Стремление повысить эффективность лечения, помочь пациенту излечиться от всех раз-

вившихся у него заболеваний, неизбежно приводит к назначению большого количества лекарственных средств (ЛС) — полипрагмазии (polypragmasia, от греч. poly — много, прагма — предмет, вещь). В настоящее время полипрагмазия как результат ятрогении является серьезной проблемой здравоохранения, так как клинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии и

развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), а также значительным увеличением расходов в здравоохранении.

Что понимают под полипрагмазией? Термин «полипрагмазия» часто используется в медицинской литературе, однако общепринятого определения не существует. В отечественных источниках литературы полипрагмазия определяется как одновременное назначение большого количества лекарств, в том числе необоснованно. В зарубежной литературе используется термин «полифармация» (polypharmacy, от греч. poly — много и pharmasy — лекарство). В других источниках встречается качественное определение полипрагмазии — назначение пациенту большего количества ЛС, чем требует клиническая ситуация, и количественное определение — назначение пациенту 5 ЛС и более [1]. В медицинских словарях полипрагмазия определяется как «смешивание множества ЛС в одном рецепте», «использование множества ЛС для лечения одного или нескольких заболеваний; наиболее часто это явление наблюдается у пожилых пациентов» и др. (табл. 1), а в научных публикациях насчитывается более 24 определений [2]. Отсутствие единого мнения в понимании термина «полипрагмазия» по понятным причинам приводит к путанице.

Такая же ситуация наблюдается и по вопросу классификации полипрагмазии. Некоторые авторы классифицируют полипрагмазию на малую (одновременное назначение 2–4 ЛС), большую (одновременное назначение 5–9 ЛС) и чрезмерную (одновременное назначение 10 ЛС и более) [3]. Полипрагмазию классифицируют как обоснованную и не обоснованную. При обоснованной полипрагмазии для достижения терапевтической цели назначается несколько ЛС под постоянным мониторингом эффективности и безопасности. Примером такой полипрагмазии может служить комбинированная противотуберкулезная терапия. При не обоснованной полипрагмазии для достижения цели используют препараты разных групп, способных вступать в лекарственное взаимодействие и вызывать тяжелые НЛР, мониторинг эффектов не проводится, чаще встречается при самолечении. Например, одновременное применение вальпроата и карбамазепина [4].

В настоящее время в сфере здравоохранения России ведется активная работа по сокращению случаев полипрагмазии в медицинской практике. В приказе Министерства здравоохранения РФ №575н от 2 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»» в пункте 6 прописано, что решение о направлении больного на консультацию к врачу — клиническому фармакологу принимается лечащим врачом — врачом-специалистом, терапевтом участковым, педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в случае одномоментного назначения больному 5 и более наименований ле-

Таблица 1. Определения полипрагмазии в медицинских словарях

Источник	Определение
American Heritage Stedman's Medical Dictionary	Смешивание множества ЛС в одном рецепте
Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers	1. Сочетанное назначение множества ЛС. 2. Назначение излишнего ЛС
McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine	Использование множества ЛС для лечения одного или нескольких заболеваний; наиболее часто это явление наблюдается у пожилых пациентов
Merriam-Webster's Medical Dictionary	Практика назначения множества различных ЛС, особенно сочетанного, для лечения одного заболевания
Mosby's Dictionary of Complementary and Alternative Medicine	Практика назначения множества ЛС пациентам, страдающим более чем от одной болезни
Stedman's Medical Dictionary	Одновременное назначение множества ЛС
Большой толковый медицинский словарь	Одновременное назначение больному нескольких ЛС

карственных препаратов или более 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазии) [5]. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» согласование назначения лекарственных препаратов с заведующим отделением или ответственным дежурным врачом либо другим лицом, уполномоченным приказом главного врача медицинской организации, а также с врачом — клиническим фармакологом, необходимо в случаях одновременного назначения 5 лекарственных препаратов и более одному пациенту. Назначение и выписывание лекарственных препаратов по решению врачебной комиссии при оказании первичной медико-санитарной помощи, паллиативной медицинской помощи в амбулаторных условиях проводится в случаях одновременного назначения одному пациенту 5 лекарственных препаратов и более в течение одних суток или более 10 наименований в течение 1 мес [6]. Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 22 января 2014 г. №36н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ медицинского образования по специальности «Гериатрия» по окончании обучения гериатр должен уметь определять минимальное количество препаратов для получения максимального клинического эффекта, исключить полипрагмазию в связи с возможностью побочных и токсических эффектов при назначении большого количества препаратов [7].

Контактная информация:

Сычев Дмитрий Алексеевич — д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии; тел.: +7(495)945-7090; e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

Сведения об авторах:

Отделенов Виталий Александрович — клинический фармаколог, Многопрофильный медицинский центр Банка России

Краснова Наталья Михайловна — к.м.н., доцент каф. госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии

Ильина Екатерина Сергеевна — н.с. отд. координации научных исследований

Официальная медицина России определяет полипрагмазию как одновременное назначение 5 ЛС и более. Почему именно 5? Как известно, полипрагмазия приводит к лекарственным взаимодействиям и способствует развитию НЛР. Однако в медицинской практике НЛР могут возникать при необоснованном назначении одного ЛС, вне зависимости от характеристик пациента, а лекарственное взаимодействие — при одновременном назначении 2 ЛС и более. К тому же в некоторых клинических ситуациях полипрагмазия и возникающее взаимодействие ЛС может быть клинически выгодным (усиливают эффекты, нивелируются побочные эффекты и т.д.).

Таким образом, с точки зрения клинической фармакологии «полипрагмазию» следует определять как одновременное необоснованное назначение большого количества ЛС, так как только обоснованное назначение ЛС может повысить эффективность лечения и снизить частоту НЛР.

Эпидемиология, факторы риска (ФР) и клинические последствия полипрагмазии. В последнее время наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с полипрагмазией. Так, по данным эпидемиологического анализа амбулаторных карт 180 815 пациентов в Шотландии установлено, что населению в возрасте 18 лет и старше одновременно назначается от 4 до 9 ЛС в 16,9% случаев, 10 препаратов и более — в 4,6%. Рост полипрагмазии отмечен зарубежными авторами при анализе 311 811 амбулаторных карт в период с 1995 по 2010 г. За анализируемый период увеличилось назначение 5 препаратов и более с 11,4 в 1995 г. до 20,8% в 2010 г.; частота назначения 10 препаратов и более увеличилась с 1,7 до 5,8%. Авторы данного исследования отметили значительный рост потребления препаратов всех фармакологических групп, кроме ЛС для лечения инфекций и опорно-двигательного аппарата [8, 9]. Причиной одновременного назначения нескольких лекарств может быть наличие сопутствующих заболеваний (мультиморбидность), доступность ЛС, а также клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ, стандарты лечения, содержащиеся в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более 5 препаратами только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности (IIa и выше).

К основным ФР возникновения полипрагмазии относятся следующие:

- социодемографические: возраст (особенно 85 лет и старше) — пожилые составляют 13% населения и потребляют 1/3 всех ЛС; европеоидная раса — различия в том, как люди воспринимают заболевания и как (чем) они лечатся; образование — может способствовать повышению обращаемости за медицинской помощью;

- состояние здоровья: мультиморбидность; хронические заболевания, обуславливающие необходимость мониторинга и частого посещения врача — артериальная гипертония, анемия, бронхиальная астма, стенокардия, дивертикулит, артрит, подагра, сахарный диабет и др.;

- доступность здравоохранения: проблемы преемственности и согласованности при применении ЛС; доступность коммерческого здравоохранения [10].

Известно, что большое количество одновременно назначаемых ЛС является самым сильным ФР развития НЛР, так как возрастает частота лекарственных взаимодействий. Лекарственное взаимодействие — это измене-

Таблица 2. Шкала GerontoNet оценки риска НЛР у госпитализированных пожилых пациентов

ФР развития НЛР	Оценка, баллы
≥4 заболеваний/состояний	+1
ХСН	+1
Заболевания печени	+1
Количество назначенных ЛС:	
<5	0
5—7	+1
≥8	+4
НЛР в анамнезе	+2
Почечная недостаточность	+1

ние эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. По данным литературы, при использовании 5 препаратов и менее частота НЛР не превышает 5%, а при применении 6 ЛС и более она резко увеличивается — до 25% [11]. По имеющимся данным, от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными и в 1/3 случаев приводят к летальным исходам [12]. В то же время в большинстве случаев НЛР являются прогнозируемыми и соответственно их развития можно избежать. Так, в 2010 г. разработана и апробирована шкала стратификации риска НЛР у госпитализированных пожилых пациентов — GerontoNet-шкала (табл. 2). В результате исследования G. Onder и соавт. [13] установили, что тяжелые НЛР у людей пожилого и старческого возраста возникают в 64% случаев. При оценке НЛР 8 баллов и более последствия полипрагмазии развиваются в 21,7% случаев (рис. 1), а количество назначаемых одновременно ЛС является самым сильным ФР развития НЛР. В данном исследовании показаны хорошая чувствительность и специфичность шкалы GerontoNet. Поэтому она может быть использована в качестве инструмента для выявления пациентов с высоким риском развития НЛР для своевременной коррекции терапии с целью оптимизации фармакотерапии и уменьшения НЛР [13].

По данным Всемирной организации здравоохранения, одна из самых значительных социальных тенденций

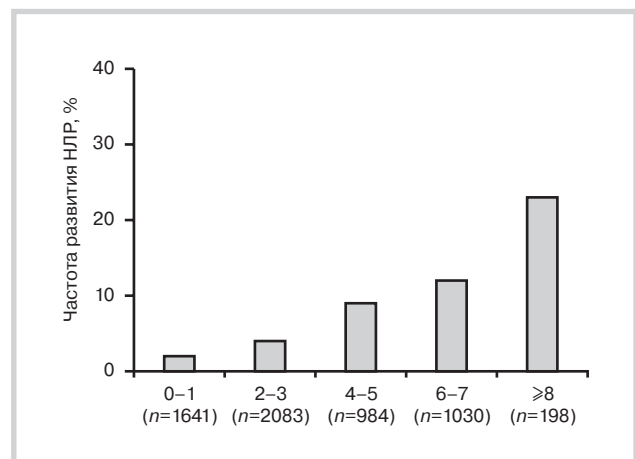


Рис. 1. Риск развития НЛР в стационаре в зависимости от оценки по шкале GerontoNet, баллы.

XXI века — старение населения. Пожилые люди чаще болеют и, как показывают клинико-эпидемиологические исследования, страдают до 8 социально значимыми хроническими заболеваниями (мультиморбидность), в связи с чем вынуждены получать большое количество ЛС [14, 15]. Полипрагмазия у лиц 60—69 лет встречается в 7,4—28,6%, в возрасте ≥ 80 лет — в 18,6—51,8% вне зависимости от пола [16]. Пациентам этих возрастных групп при наличии двух сопутствующих заболеваний в 20,8% случаев одновременно назначаются от 4 до 9 ЛС и в 1,1% — от 10 и более лекарств; пациентам с шестью и более сопутствующими заболеваниями эти значения составляют 47,7 и 41,7% соответственно [8].

При назначении лекарств в гериатрической практике необходимо помнить, что пожилые люди более склонны к возникновению серьезных НЛР и непрогнозируемых лекарственных взаимодействий из-за полипрагмазии и физиологических изменений организма. Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что НЛР при приеме одного ЛС у пожилых возникают в 10%, при приеме более 10 препаратов практически в 100% случаев, а летальность при этом приближается к 10% [8]. В процессе старения угнетается ферментативная активность печени, снижается клубочковая фильтрация, уменьшается содержание жидкости и мышечной массы, изменяется чувствительность рецепторов, снижается холинергическая передача, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Эти особенности организма могут приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, значительно повышая частоту развития НЛР [17]. У лиц старших возрастных групп имеются

мнестически-интеллектуальные нарушения, расстройства зрения и слуха, которые необходимо учитывать при проведении фармакотерапии с целью прогнозирования НЛР [2]. Таким образом, фармакотерапия пожилых людей должна быть направлена на снижение частоты полипрагмазии и для минимизации развития НЛР.

Современные методы борьбы с полипрагмазией. Таким образом, многочисленные фармакоэпидемиологические исследования установили, что полипрагмазия является основным ФР развития НЛР у больных пожилого и старческого возраста. В настоящее время в клинической практике для минимизации полипрагмазии используют методы анализа каждого лекарственного назначения и методы оптимизации фармакотерапии с помощью «ограничительных» перечней (рис. 2).

С целью анализа лекарственного назначения в зарубежных исследованиях широко используется индекс рациональности ЛС (MAI). Это количественный критерий оценки обоснованности лекарственного назначения, разработанный в 1992 г. J. Hanlon (США) [18]. Он представляет собой опросник для врача-эксперта состоящий из 10 вопросов на которые нужно ответить по каждому из назначенных ЛС (табл. 3). MAI применяется для оценки качества фармакотерапии и оценки эффективности методов ее оптимизации (в том числе различных методов борьбы с полипрагмазией), а также для выявления не рекомендованных («нежелательных») ЛС и «выстраивания» рейтинга ЛС по степени их нужности/не нужности и принятия решений об отмене. В отличие от других методов (например, критерии STOPP/START) MAI не позволяет выявлять необоснованно не назначенные ЛС. Оригинальная

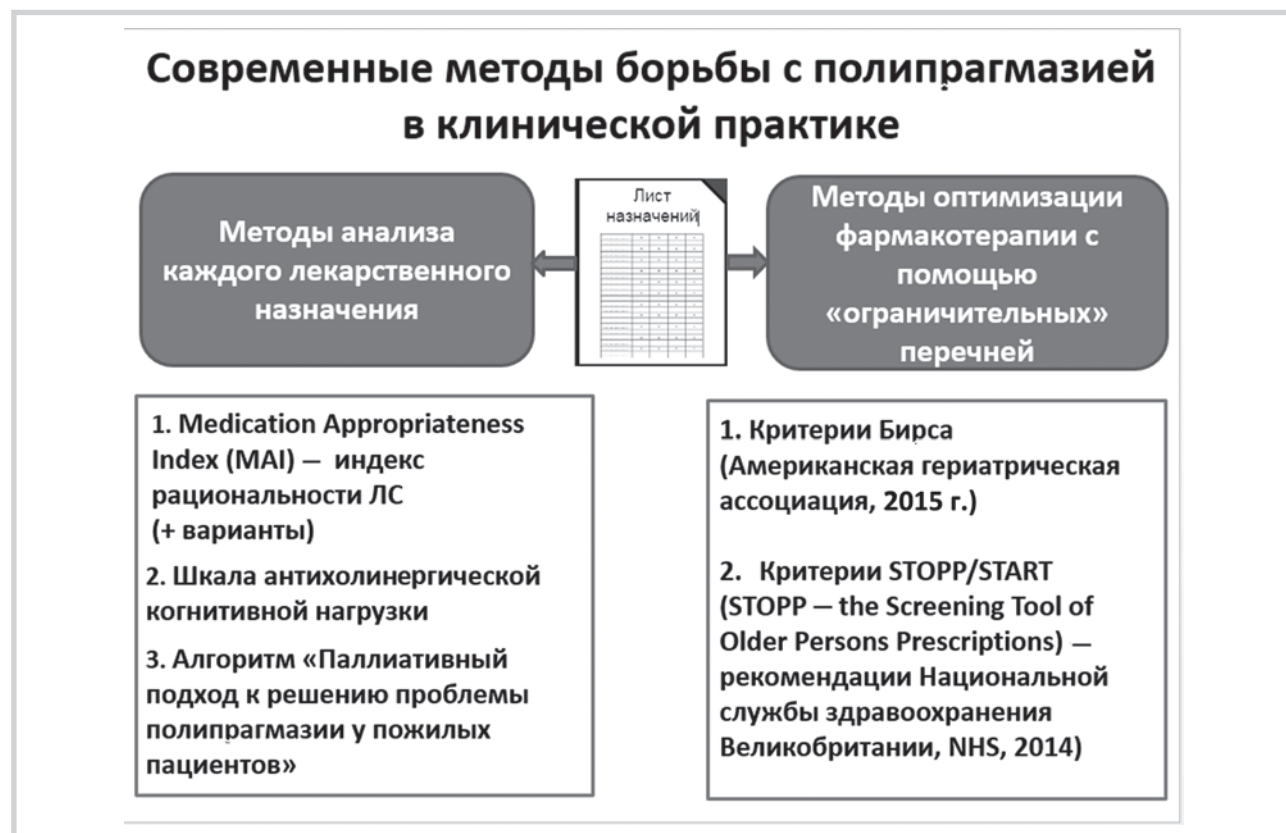


Рис. 2. Методы борьбы с полипрагмазией в клинической практике.

Таблица 3. Индекс рациональности ЛС Medication Appropriateness Index

Вопрос	относительный «вес»	Ответ			если неизвестно
		1	2	3	
Есть ли показание для данного ЛС?	3	Показано		Не показано	9
ЛС эффективно для лечения имеющегося у пациента заболевания?	3	Эффективно		Неэффективно	9
Правильно ли подобрана доза?	2	Правильно		Неправильно	9
Правильные ли были даны пациенту указания по приему лекарства?	2	Правильные		Неправильные	9
Осуществимы ли указания по приему лекарств?	1	Осуществимы		Неосуществимы	9
Имеются ли клинически значимые межлекарственные взаимодействия?	2	Незначимые		Значимые	9
Имеются ли негативные влияния на существующие у пациента болезни либо состояния?	2	Незначимые		"	9
Есть ли дубликаты назначений (например, 2 препарата из одной группы?)	1	Обоснованные		Необоснованные	9
Приемлема ли такая длительность терапии?	1	Приемлема		Неприемлема	9
Является ли данное ЛС наименее затратным по сравнению с другими ЛС такой же эффективности?	1	Менее затратная		Более затратная	9

Примечание. Соответствие цифр шкалы ответов множителю: 1 — 0; 2 — 0,5, 3 — 1.

<i>ЛС с возможным антихолинергическим риском (1 балл)</i>	
Азенапин	
Алверин	
Алимемазин	
Алпрозолам	
Арипипразол	
Атенолол	
Бупропион	
Дезлоратадин	
Каптоприл	
Клидиниум	
Клоразепат	
Кодеин	
Колхицин	
Хлорталидон	
Цетиризин	
Циметидин	
<i>ЛС с умеренным антихолинергическим риском (2 балла)</i>	
Амантадин	
Белладонна	
Карбамазепин	
Локсапин	
Меперидин	
Нефопам	
Циклобензаприн	
Ципрогептадин	
<i>ЛС с высоким антихолинергическим риском (3 балла)</i>	
Амитриптилин	
Амоксапин	
Атропин	
Бензтропин	
Бромфенирамин	
Карбиноксамин	
Хлорпромазин	
Хлорфенирамин	

Рис. 3. Шкала антихолинергической нагрузки (пример).

версия МАИ в большей степени подходит для экспертной оценки, чем для применения в клинической практике.

Многочисленные исследования показали, что риск развития побочных эффектов у препаратов с антихолинергической активностью значительно превышает пользу. В клинической практике особое внимание уделяется побочным эффектам центрального действия. За последние десятилетия проведено множество исследований, демонстри-

рующих, что антихолинергические воздействия оказывают отрицательное влияние на когнитивные функции (познавание, память, работоспособность) [19]. В исследовании Eugeriu с участием 372 человек в возрасте >60 лет 9,2% пациентов длительно принимали ЛС с антихолинергической активностью, из этих людей у 80% имелись умеренные когнитивные нарушения по сравнению с 35% пациентов, которые не принимали ЛС с антихолинергической активностью. Они имели худшие показатели по времени реакции, внимания, памяти, повествования отзыв, речевым задачам, но не рассуждения, имплицитной и словарной памяти [20]. Исследование 3-City Study показало, что у пациентов, принимающих ЛС с антихолинергической активностью, риск возникновения когнитивных нарушений в 1,4–2 раза выше, чем у пациентов, которые прекратили прием этих препаратов [21]. Шкала антихолинергической нагрузки ранжирует ЛС по клинической значимости антихолинергического действия и в соответствии с этим ЛС присваивается определенное число баллов, суммирование которых может дать представление об антихолинергическом бремени/нагрузке (рис. 3). Необходимо учитывать, что при оценке 3 балла у пациента имеется, по крайней мере, 1 центральная или периферическая антихолинергическая реакция. При выявлении пациентов с высоким риском развития антихолинергической реакции негативное воздействие на них антихолинергических свойств ЛС можно уменьшить, отменив ЛС. К сожалению, шкала не включает все ЛС с антихолинергической активностью и не учитывает индивидуальную восприимчивость пациента к антихолинергическим НЛР (возраст, масса тела, функции почек, сопутствующих заболеваний) [22, 23].

Алгоритм «Паллиативный подход к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов» (рис. 4) использовали в течение 1 года у 119 пожилых пациентов (старше 80 лет), группу контроля составил 71 человек. Во время терапии ЛС отменялись в 332 случаях (2,8 ЛС на 1 пациента), что не сопровождалось клинически значимыми нежелательными эффектами. Частота госпитализаций в отделение интенсивной терапии в основной группе составила

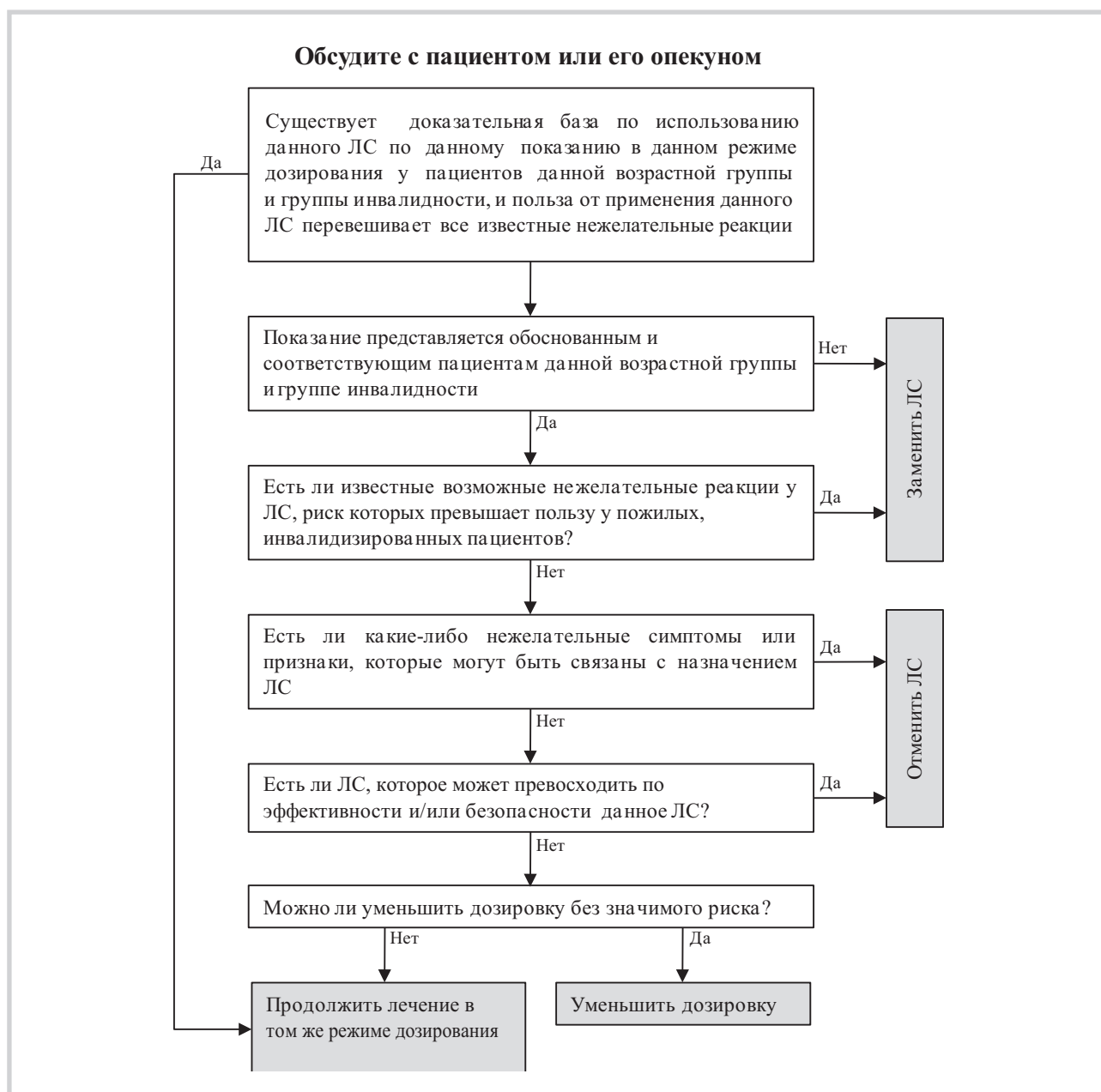


Рис. 4. Алгоритм «Паллиативный подход к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов».

11,8%, в контрольной — 30% ($p < 0,002$). Смертность оказалась значительно ниже в основной группе, чем в контрольной, и составила 21 и 45% соответственно [24]. Этот метод показал, что при его использовании своевременно решается вопрос о целесообразности назначения ЛС, а проводимый в процессе терапии лекарственный мониторинг позволяет скорректировать лечение, тем самым снизить риск развития выраженных НЛР.

Для оптимизации фармакотерапии у пожилых людей и лиц старческого возраста в настоящее время широко используются критерии Бирса. Этот список потенциально не рекомендуемых препаратов создан Марком Бирсом в 1991 г. для лиц, проживающих в домах престарелых, он пересматривался в 1997, 2003, 2012 и 2015 гг. с использованием доказательного подхода и метода Дельфи. Основной целью критериев является поддержка принятия решений

при назначении лекарственной терапии пациентам старше 65 лет в амбулаторных и стационарных условиях. Согласно критериям Бирса ЛС разделены на следующие категории: потенциально не рекомендуемые ЛС, применение которых следует избегать у пожилых людей; потенциально не рекомендуемые ЛС, применение которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами, так как данные ЛС могут спровоцировать их обострение; ЛС, которые должны быть использованы с осторожностью у пожилых людей, при этом авторы использовали разработанную ими градацию качества доказательств и силы рекомендаций (табл. 4) [25]. В критерии Бирса 2015 г. вошли 2 новые категории: потенциально не рекомендуемое одновременное назначение ЛС из-за возникновения клинически значимых лекарственных взаимодействий и потенциально не реко-

Таблица 4. Пример Критериев Бирса 2015 г., рекомендации Американского гериатрического общества

ЛС, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста				
ЛС	обоснование	рекомендации по использованию	качество доказательств (доказательная база)	сила рекомендаций
<i>Антихолинергические средства</i> Антигистаминные препараты первого поколения Бромфенирамин Гидроксизин Дименгидрилат Дифенгидрамин внутрь Доксиламин Карбиноксамин Клемастин Меклизин Прометазин Трипролидин Хлорфенирамин Ципрогептадин	Высокий антихолинергический потенциал, высокий риск развития спутанности сознания, сухости во рту, запоров и других антихолинергических эффектов. При развитии острой аллергии оправданно применение дифенгидрамина	Избегать использования	Среднее	Сильные
Противопаркинсонические средства: бензтропин (внутри) тригексифенидил	Не рекомендуются для профилактики экстрапирамидных расстройств на фоне лечения антипсихотическими средствами	Избегать использования	Среднее	Сильные

Таблица 5. Структура критериев STOPP (2014)

Раздел	Показатель (n)
A.	Критерии показаний ЛС (3)
B.	Сердечно-сосудистая система (13)
C.	Свертывающая система (11)
D.	Центральная нервная система (14)
E.	Мочевыделительная система (6)
F.	Желудочно-кишечная система (4)
G.	Дыхательная система (4)
H.	Опорно-двигательная система (9)
I.	Урогенитальная система (2)
J.	Эндокринная система (6)
K.	ЛС, увеличивающие риск падений у пожилых (4)
L.	Анальгетики (3)
M.	Применение ЛС с антискаринными/антихолинергическими свойствами (1)

Таблица 6. Примеры критериев STOPP (версия 2, 2014 г.)

Критерий	Рекомендация
Критерий A1	Назначение любого ЛС без научно-обоснованного клинического показания
Критерий A2	Применение любого ЛС больше рекомендуемой длительности во всех случаях, когда длительность терапии достаточно хорошо определена
Критерий B11	Применение ингибиторов АПФ или БРА у пациентов с гиперкалиемией
Критерий C1	Длительное применение ацетилсалициловой кислоты в дозе, превышающей 160 мг в день (повышается риск кровотечений, нет доказательной базы увеличения эффективности подобной терапии)
Критерий C8	Применение антагонистов витамина К, прямых ингибиторов тромбина или ингибиторов фактора Ха >6 мес для лечения первого эпизода тромбоза глубоких вен в отсутствие провоцирующих ФР (нет доказанной пользы)

мендуемые ЛС при нарушении функции почек или рекомендовано снижение доз ЛС с учетом клиренса креатинина. В исследовании К.С. Данилиной и соавт. [28] установлено, что потенциально не рекомендуемые ЛС (по критерию Бирса) пациентам старше 65 лет назначаются часто. Так, из 150 проанализированных историй болезни пожилых пациентов, находившихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара, установлено, что 61 пациенту назначались 78 ЛС, применения которых следует избегать у пожилых людей; 21 пациенту назначались 24 ЛС, применение которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами; у 50 пациентов наблюдалось применение ЛП, которые следует применять у пожилых людей с большой осторожностью. Критерии Бирса являются важным компонентом комплексного подхода к использованию ЛС у лиц пожилого возраста, но они должны быть использованы в сочетании с другими инструментами поддержки принятых решений для оптимизации терапии, например, с такими, как критерии STOPP/START [26].

Критерии STOPP/START предназначены для оценки обоснованности назначений ЛС у людей старше 65 лет в амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения для минимизации нежелательных назначений ЛС. Критерии STOPP/START впервые опубликованы в 2008 г. в Ирландии. 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 назначенных ЛС. В 2014 г. 19 экспертов из 13 европейских стран, имеющих признанный опыт в гериатрии и фармакотерапии, с помощью оценки доказательной базы и дельфийского метода пересмотрели и переиздали критерии STOPP/START. Общее количество критериев в новой версии увеличилось до 114, из них 80 критериев STOPP потенциально не рекомендованных ЛС и клинических ситуаций у пожилых пациентов. При них риск, связанный с применением ЛС, статистически значимо превышает

пользу. Критерии STOPP статистически значимо ассоциированы с развитием неблагоприятных побочных реакций в отличие от критериев Бирса [27]. В отечественном исследовании при изучении частоты назначений потенциально не рекомендованных ЛС по критериям STOPP/START пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях стационара, установлено, что наиболее часто назначаются нестероидные противовоспалительные средства при артериальной гипертензии средней и тяжелой степени (16% пациентов), а также при хронической почечной недостаточности (10% пациентов) и системные глюкокортикостероиды вместо ингаляционных кортикостероидов в качестве поддерживающей терапии при хронической обструктивной болезни легких (4,66% пациентов). Применение потенциально не рекомендованных ЛС пожилым пациентам повышает риск развития у них НЛР [28]. Ряд исследований показали, что применение критериев STOPP/START в стационаре у пожилых пациентов повышает качество фармакотерапии, а при использовании критериев в первые 72 ч госпитализации снижает риск развития НЛР (снижение абсолютного риска на

9,3%) и продолжительность пребывания в стационаре пожилых пациентов на 3 дня [29]. По мнению авторов, использование этих критериев при оценке обоснованности назначений ЛС должно способствовать снижению риска развития НЛР, в первую очередь выраженных, у пожилых пациентов и оптимизировать применяемую у них лекарственную терапию. Структура и примеры критериев STOPP представлены в табл. 5, 6.

Представленные данные свидетельствуют, что в настоящее время борьба с полипрагмазией является одной из важных задач при оказании медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста. Это диктует необходимость разработки стратегии, направленной на максимально эффективное и безопасное применение ЛС при лечении этих пациентов, что позволит улучшить качество медицинской помощи и снизить количество НЛР.

Работы выполнены при финансовой поддержке РНФ, проект 16-15-00227.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Gnjidic D, Hilmer S, Blyth F, Naganathan V, Waite L, Seibel M, McLachlan A, Cumming R, Handelsman D, Le Couteur D. (2012). Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(9):989-995. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.02.018
- Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):383-389. doi:10.2147/CIA.S2468
- Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen M, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy Status as an Indicator of Mortality in an Elderly Population. *Drugs & Aging.* 2009;26(12):1039-1048. doi:10.2165/11319530-000000000-00000
- Swine C. Epidemiology of polypharmacy. EAMAVII 3-rd session, January 2008.
- Приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. №575н Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология». Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5534-prikaz-minzdrava-rossii-ot-2-noyabrya-2012-g-575n>
- Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2013/07/02/1607-prikazom-minzdrava-rossii-utverzhen-poryadok-naznacheniya-i-vypisyvaniya-lekarstvennyh-preparatov-formy-retsepturnyh-blankov-a-takzhe-poryadok-ih-oformleniya-ucheta-i-hraneniya>
- Приказ Минздрава России от 22 января 2014 г. №36н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ медицинского образования по специальности «Гериатрия» Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_164316/
- Payne R, Avery A, Duerden M, Saunders C, Simpson C, Abel G. (2014). Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(5):575-581. doi:10.1007/s00228-013-1639-9
- Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13:74. doi:10.1186/s12916-015-0322-7
- Wright R, Sloane R, Pieper C, Ruby-Scelsi C, Twersky J, Schmadder K, Hanlon J. (2009). Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: Results of a cross-sectional analysis of data from the Geriatric Evaluation and Management Drug Study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7(5):271-280. doi:10.1016/j.amjopharm.2009.11.002
- Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):83-94. doi:10.1517/14740338.2012.631910
- Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy.* 2009;55(4):215-220. doi:10.1159/000218100
- Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi M, Markito-Notenboom W, Somers A, Rajkumar C, Bernabei R, van der Cammen T. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older. *Arch Int Med.* 2010;170(13):1142-1148. doi:10.1001/archinternmed.2010.153
- Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. *Старение: профессиональный врачебный подход.* Москва: Эксмо; 2014.
- Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health.* 2015;73:50. doi:10.1186/s13690-015-0095-7

16. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy — an individual-based study of the Swedish population 2005—2008. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:16. doi:10.1186/1472-6904-10-16
17. Elliott R, Lee CY. Anticholinergic load and adverse outcomes in older people. *Australian Pharmacist.* 2009;28(11):970-975.
18. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD008165. doi:10.1002/14651858.CD008165.pub3
19. Naples J, Marcum Z, Perera S, Gray S, Newman A, Simonsick E, Yaffe K, Shorr R, Hanlon J. Concordance Between Anticholinergic Burden Scales. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(10):2120-2124. doi:10.1111/jgs.13647
20. Ancelin M. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006;332(7539):455-459.
21. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, Ancelin ML. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1317-1324. doi:10.1001/archinternmed.2009.229
22. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(12):1481-1486. doi:10.1177/0091270006292126
23. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med.* 2001;161(8):1099-1105. doi:10.1001/archinte.161.8.1099
24. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(6):430-434.
25. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-2246. doi:10.1111/jgs.13702
26. Сычев Д.А., Данилина К.С., Головина О.В. Частота назначения потенциально не рекомендованных препаратов (по критериям Бирса) пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях многопрофильного стационара *Терапевтический архив.* 2015;87(1):27-30.
27. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor M, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing.* 2014;44(2):213-218. doi:10.1093/ageing/afu145
28. Данилина К.С., Сычев Д.А., Головина О.В., Ильина Е.С., Горботенкова С.В. Частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов (по критериям «STOPP START») пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях стационара: результаты фармакоэпидемиологического исследования. *Фарматека.* 2015;13(306):25-28.
29. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):845-854. doi:10.1038/clpt.2011.44

Поступила 06.12.2015