

На правах рукописи

Аль-Раджави Али Мохаммед Салех

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА**

Специальность: 14.03.06 “Фармакология, клиническая фармакология”

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

Кандидата фармацевтических наук

Москва - 2020

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Зырянов Сергей Кенсаринович

Официальные оппоненты: **Журавлева Марина Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет).

Котовская Юлия Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, обособленное структурное подразделение РГНКЦ.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится 4 февраля 2021 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.001 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8, корп. 2 в аудитории --).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru.

Автореферат разослан «27» декабря 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доцент, к.х.н.

Морозова М.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Старение населения представляет общую тенденцию для населения мира. По данным ООН, в 1950 году число людей ≥ 80 лет в наименее развитых регионах оценивалось в 6 млн человек, в более развитых в 8 млн; согласно прогнозам, к 2050 году эти цифры составят 268 млн и 124 млн, соответственно [Ярыгина В.Н., 2007]. Одной из центральных проблем в клинической практике является рациональная и безопасная фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста. Бремя коморбидности для рассматриваемой популяции пациентов в 65% случаев составляет 3 и более заболевания [Klarin I *et al.*, 2005]. Лекарственные средства, представляющие в большей степени риск, чем пользу для пациента, называются потенциально не рекомендованными лекарственными средствами (ПНЛС) (PIMs, potentially inappropriate medicines) [Hanlon JT, *et al.*, 2001, Hughes SG., 1998, Stegemann S, *et al.*, 2010, Food and Drug Administration. Postmarketing surveillance programs, 2015]. Наиболее часто ПНЛС назначаются пожилым пациентам в условиях стационара; в работе [Mucalo I *et al.*, 2017] было продемонстрировано назначение, по меньшей мере, 1 ПНЛС 69% пациентов (в соответствии с критериями STOPP версии 2) и 67% пациентов, согласно EU (7) -PIM списку [Hughes SG. 1998]. Согласно современным данным, ПНЛС широко распространены в популяции пациентов пожилого и старческого возраста, что обуславливает необходимость использования инструментов, направленных на повышение безопасности фармакотерапии данной категории больных. Это критерии Бирса, разработанные Американской геронтологической ассоциацией; критерии STOPP/START и критерии МакЛеода. Одним из наиболее информативных инструментов оценки общей антихолинергической нагрузки является шкала Антихолинергической когнитивной нагрузки (АСВ), которая классифицирует препараты в зависимости от выраженности антихолинергических свойств по трём категориям с присвоением счёта 1, 2, либо 3 балла [Jyrkka J, *et al.* 2010; Onder G, *et al.* 2010.]. До настоящего времени в Российской Федерации (РФ) не проводилась комплексная оценка безопасности применения лекарственных препаратов в гериатрической практике,

в том числе применения препаратов с антихолинергическими свойствами, применения ПНЛС и определения потенциально упущенных назначений лекарственных средств (ПУНЛС) на основе анализа базы данных пациентов. Такая работа поможет выявить наиболее значимые и, возможно, новые проблемы, связанные с безопасностью фармакотерапии у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а также предложить меры по снижению риска развития медицинских осложнений. Это предопределило выбор темы, формулировку основной цели и задач данного исследования.

Степень научной разработанности проблемы. Автор опирался на работы зарубежных ученых, в той или иной степени связанные с теоретическими и практическими вопросами особенностей фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста, определения антихолинергического когнитивного бремени и ПНЛС согласно критериям STOPP / START версии-2. Вопросам безопасности применения лекарственных средств у пациентов пожилого и старческого возраста посвящены научные работы многих ведущих российских и зарубежных ученых (Зырянов С.К., Сычев Д. А., Ушкалова Е.А., Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi M., Markito-Notenboom W., Somers A., Rajkumar C., Bernabei R., Van der Cammen T., Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S., Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C.). В тоже время, исследования безопасности назначений препаратов согласно критериям STOPP / START версии-2 в геронтологической популяции пациентов широко представлены зарубежными авторами (Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D., D. O'Mahony, D. O'Sullivan, S. Byrne, M.N. O'Connor, C. Ryan, P. Gallagher, и др.).

Наша работа позволит выявить наиболее значимые и, возможно, новые проблемы, связанные с безопасностью фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста, а также предложить меры по уменьшению рисков развития медикаментозных осложнений. Это предопределило выбор темы, формулировку основной цели и задач данного исследования.

Цель и задачи исследования. Целью исследования является оптимизация подходов к повышению безопасности фармакотерапии у пациентов пожилого и

старческого возраста путем снижения назначения потенциально нерекомендованных лекарственных средств, снижения назначения препаратов с антихолинергическими свойствами и снижения полипрагмазии. Достижение поставленной цели потребовало решения следующих **задач**:

1. Выявление групп риска среди пациентов старше 65 лет, в соответствии со шкалой риска GerontoNet.
2. Установление потенциально нерекомендованных препаратов в назначениях пожилых пациентов, согласно критериям STOPP/START-2.
3. Определение препаратов антихолинергического действия, наиболее часто используемых у госпитализированных пациентов пожилого возраста.
4. Установление величины антихолинергической нагрузки у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста.
5. Выявление факторов риска назначения препаратов с антихолинергической активностью у пациентов пожилого и старческого возраста.
6. Выявление факторов риска назначения потенциально нерекомендованных ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста и потенциально упущенных назначений лекарственных средств.
7. На основании проведенного анализа разработать рекомендации по оптимизации фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста.

Научно-практическая значимость исследования: По результатам исследования определены направления по улучшению тактики ведения пациентов пожилого и старческого возраста. Рекомендации диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГКБ №24 г. Москвы.

Новизна результатов проведенных исследований В представленной работе впервые на национальном уровне в России по данным медицинской документации была изучена распространенность назначения потенциально нерекомендованных ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста. В нашей работе было продемонстрировано, что распространенность ПНЛС была относительно высокой у 33,4% пациентов согласно критериям STOPP-2. ПНЛС, идентифицированные в этом исследовании, включали антигипертензивные,

антитромботические и антигистаминные препараты 1-го поколения. Впервые была установлена связь между диабетом и ПУНЛС по STOPP-2 критериям, что может быть частично объяснено лечением нейропатии и осложнений сахарного диабета. ПУНЛС у пациентов пожилого и старческого возраста чаще всего регистрировалось в группе сердечно-сосудистых ЛС. Впервые на основе проведенного многофакторного анализа установлена идентификация факторов риска введения препаратов с антихолинергической активностью пациентам, проходившим лечение в российском геронтологическом научно-клиническом центре (РГКНЦ) или в городской клинической больнице (ГКБ) № 24. Впервые даны рекомендации по оптимизации фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста, проходивших лечение в указанных медицинских учреждениях.

Апробация работы и использование результатов. Результаты диссертационной были доложены на двух международных научных конференциях “Science4Health” (Москва, РУДН, 2018, 2019 гг.) и на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН (2019 г.)

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России, из которых 3 – в изданиях, индексируемых в базе данных SCOPUS.

Структура и объем работы диссертации. Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из следующих основных разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 186 источников, в том числе 181 на иностранном языке. Материал иллюстрирован 16 таблицами и 15 рисунками.

Содержание диссертационного исследования

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования - ретроспективное обсервационное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование, включавшее данные медицинской документации пациентов ≥ 65 лет, проходивших лечение в российском

геронтологическом научно-клиническом центре (РГНКЦ) в Москве и в городской клинической больнице №24 в срок с 1 июня по 30 декабря 2017 года. Критерий включения – возраст ≥ 65 лет. Общее число пациентов составило 401 человека. Анализ включал демографические данные, причины госпитализации, сопутствующие заболевания, диагноз при поступлении и частоту госпитализаций за последние 3 года. Данные были проанализированы с использованием стандартизированной формы сбора данных (Microsoft Excel® 2016). Критерии STOPP/START (версия 2) применялись для анализа лекарственных назначений с целью выявления назначения нерекommenдованных лекарственных средств, шкала GerontoNet была рассчитана для всех пациентов. ROC-кривая (Receiver operating characteristic, ROC) была сконструирована, чтобы проверить способность шкалы GerontoNet прогнозировать нежелательные лекарственные реакции (НЛР). Шкала антихолинергической когнитивной нагрузки (АХН) использовалась для определения препаратов с антихолинергическим эффектом.

Полипрагмазия определялась как использование одним пациентом одновременно более 5 препаратов. Индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) использовался для оценки состояния здоровья пациентов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 22. Описательная статистика была использована для всех анализируемых показателей, в зависимости от типа переменной: при анализе качественных показателей определялась доля (в %), при анализе количественных переменных - среднее арифметическое, минимальное и максимальное значение, медиана. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса, точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Многовариантная логистическая регрессия использовалась для установления влияния факторов, определенных однофакторным анализом в качестве факторов, значимо связанных с назначением ПНЛС и препаратов АХН. Результаты регрессионного анализа выражены в виде отношения шансов с 95%

доверительными интервалами (95 % ДИ); значение вероятности $<0,05$ считалось статистически значимым.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1.1. Характеристика исследуемой популяции (ГКБ и РГНКЦ)

В исследование вошел 401 пациент, сумма назначений включала 93 препарата.

Было продемонстрировано, что почти 75% (309 из 401) пациентов получили 872 потенциально неверных назначения ЛС, содержащих по крайней мере 1 ПНЛС или 1 ПУНЛС.

1.2. Частота назначений ПНЛС согласно критериям STOPP-2

При использовании критериев STOPP-2 было обнаружено 239 эпизодов назначения потенциально нерекондованных лекарственных средств у 134 пациентов, что составляет 33,4 %; из них 77 (19,2 %) имели одно назначение ПНЛС, 31 (7,7 %) имели 2, 26 (6,4 %) 3 и более. Чаще назначения ПНЛС отмечались у женщин (72,1 %), что отражено в Таблице 1.

Мы сравнили пациентов без назначений ПНЛС и пациентов с подобными назначениями в медицинской документации. Были выявлены значительные различия с точки зрения бремени коморбидности и числа назначенных препаратов (Таблица 1). При сравнении двух подгрупп в отношении возраста и пола не было значительных различий ($p < 0,712$ и $p < 0,157$, соответственно). Пациенты с назначением ПНЛС характеризовались более высокими показателями сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$) и получали больше лекарственных назначений ($p < 0,001$). Гипертония и сахарный диабет были наиболее типичными хроническими заболеваниями в группе пациентов с назначением ПНЛС ($p < 0,000$).

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов с назначением ПНЛС и без назначения ПНЛС

Переменные	Пациенты без назначений ПНЛС † (n = 267)	Пациенты с назначением ПНЛС (n = 134)	P
Возраст (годы, медиана (IQR ‡))	77 (70–80)	78 (72–83)	0.712

Пол (женщины, n (%))	186 (69.7)	103 (76.9)	0.157*
Количество лекарств (медиана, IQR ‡)	0 (0–2)	5 (3–6)	<0.001
Одновременное назначение нескольких ЛС	74(27.7)	76(56.7)	<0.001*
Коморбидность (число сопутствующих заболеваний, медиана (IQR ‡))	2(0–4)	5 (3–7)	<0.001
Гипертония (n (%))	65 (24.3)	66 (46.3)	<0.001*
Инсульт / цереброваскулярные нарушения (n (%))	66 (24.7)	65 (48.5)	<0.001*
ИБС (n (%))	53 (20)	46 (34.3)	0.173
ИМ (n (%))	18 (6.7)	28 (20.9)	<0.001*
аритмия (n (%))	46 (17.2)	67 (50)	< 0.001*
Хроническая сердечная недостаточность (n (%))	68 (25.5)	74 (55.2)	<0.001*
энцефалопатия (n (%))	25 (9.4)	20 (14.9)	< 0.065
Дегенеративное заболевание позвоночника (n (%))	24 (9)	20 (14.9)	0.921
артропатия (n (%))	26 (9.7)	25 (18.7)	0.138
Сахарный диабет n (%)	28(10.5)	33(24.6)	<0.001*

1.3. Частота потенциально упущенных назначений лекарственных средств (ПУНЛС) согласно критериям START-2

Согласно критериям START-2, у 270 (67,3%) пациентов было выявлено шестьсот тридцать три случая ПУНЛС. Пятнадцать из 22 критериев (67,3%) START определили ПУНЛС в нашем исследовании. Большая часть ПУНЛС отмечалась у пациентов, получавших фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний. Из общего числа ПУНЛС доля пациентов с одним, двумя, тремя и более ПУНЛС составила 70 (17,5%), 91 (22,7%) и 109 (27,1%), соответственно. Распространенность ПУНЛС среди мужчин (68,8%) и женщин (66,8%) не имела статистически значимых отличий ($P < 0,724$).

В таблице (2) приведены данные о распространенности наиболее частых сопутствующих заболеваний, связанных с ПУНЛС, а именно гипертонии, инсульта / цереброваскулярных расстройств, ИБС, ИМ, аритмии, хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета. Мы провели сравнение двух групп пациентов: пациентов с ПУНЛС и пациентов без ПУНЛС. Не было выявлено различий в зависимости от возраста, количества назначенных препаратов и пола ($p < 0,451$, $p < 0.161$ и $p < 0,724$, соответственно). Пациенты с ПУНЛС

характеризовались более высокими показателями сопутствующей заболеваемости ($p < 0,001$). Гипертония и сахарный диабет были наиболее типичными хроническими заболеваниями в группе пациентов с ПУНЛС ($p < 0,000$) (Таблица 2).

Таблица 2. Сравнительные характеристики пациентов с ПУНЛС и без ПУНЛС.

Переменные	Пациенты без ПУНЛС ^a (n = 131)	Пациенты с ПУНЛС ^a (n = 270)	P-value
Возраст (годы, медиана (IQR †))	77 (70-80)	78 (72-83)	0,451
65–74	48 (36,6)	92 (34,1)	
75–84	64 (48,9)	125 (46,3)	
≥85	19 (14,5)	53 (19,6)	
Пол (женщины, n (%))	96 (73.3)	193 (71.5)	
Количество лекарств (медиана (IQR †))	2 (0-5)	2 (0–4)	<0.161
Одновременное назначение нескольких лекарственных средств	46(35.1)	51(18.9)	<0.001
Коморбидность (число хронических заболеваний, медиана (IQR †))	0(0–4)	4 (1–6)	<0.001*
Гипертония (n (%))	25 (19.1)	106 (39.3)	<0.001
Инсульт / цереброваскулярные нарушения (n (%))	24 (18.3)	107 (39.6)	<0.001
ИБС (n (%))	20 (15.3)	80 (29.6)	0.002
Инфаркт миокарда § (n (%))	7 (5.3)	41 (15.2)	0.004
аритмия (n (%))	2(1.5)	1 (0.4)	0.002
Хроническая сердечная недостаточность (n (%))	35(26.7)	108(40)	0.009
энцефалопатия (n (%))	9(6.9)	36(13.3)	0.055
Дегенеративное заболевание позвоночника (n (%))	8(6.1)	36(13.3)	0.03
артропатия (n (%))	14 (10.7)	37 (13.7)	0.396
Сахарный диабет n (%)	13(9.9)	48(17.8)	0.01

Распространенность ПУНЛС, выявленных при использовании критериев START, составляет достаточно высокий процент в популяции пожилых пациентов (67,3%). Эти данные аналогичны 67% ПУНЛС, о которых сообщают Wauters M et al, для популяции пожилых пациентов в Бельгии [Wauters M, et al. 2016] и 69,1% ПУНЛС, показанных в работе David Counter, анализировавших стационарных больных в Великобритании [David Counter, et al.; (2018)]. Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний составляли основную долю ПУНЛС (90%). Большая часть пациентов в нашем исследовании была госпитализирована с

сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые, как правило, требуют лекарственной терапии в течение всей жизни, направленной на уменьшение прогрессирования и предотвращение осложнений заболевания. Упущение назначений одного или нескольких препаратов привело к 797 эпизодам (90%) ПУНЛС в нашем исследовании, основанном на критериях START; статины были лидирующими среди ПУНЛС, 155 (39%) случаев. Отказ от назначения статинов и ингибиторов АПФ мог бы объяснить причину более высокой частоты ПУНЛС, о которой сообщалось в соответствии с критериями START.

1.4. Многомерный регрессионный анализ

Многомерный регрессионный анализ позволил обнаружить связь между количеством назначенных лекарств и ПНЛС ($P = 0,000$). Было отмечено отсутствие корреляции между возрастом и ПНЛС согласно критериям STOPP-2 ($P < 0,356$), также не было никакой корреляции между полом и ПНЛС согласно критериям STOPP-2 ($p < 0,718$). ПНЛС были достоверно связаны с сахарным диабетом (ОШ (95% ДИ) 28,168 (12,548, 63,230) $p = 0,000$). В многомерном анализе ПУНЛС были достоверно связаны с двумя сопутствующими заболеваниями, гипертонией (ОШ (95% ДИ) 2,017 (1,013, 4,017); $p / 0,046$) и ишемической болезнью сердца (ОШ (95% ДИ) 2,310 (1,113, 4,783); $p = 0,025$). Была отмечена значительная связь между количеством назначенных лекарств и ПУНЛС согласно критериям START-2. это было статистически значимо ($P = 0,000$). Не было отмечено существенной связи с другими сопутствующими заболеваниями или демографическими данными. Взаимосвязь между количеством назначенных лекарств и упущенными назначениями была статистически значимой ($P = 0,000$), таблица (3).

Таблица 3. Результаты многомерного логистического регрессионного анализа для определения предикторов ПНЛС, согласно критериям STOPP-2, START-2.

Переменная предиктора	Станд. ошибка	Тест Вальда	Степ. своб	P	ОШ	95% ДИ	
						Ниж.	Верх.
критерии STOPP-2							

Сопутствующие заболевания	-0.433 (0.262)	2.806	1	0.094	0.645	0.386	1.077
Сахарный диабет	3.338(0.413)	65.472	1	0.001	28.168	12.548	63.230
повышенное кровяное давление	0.993(0.255)	15.153	1	0.001	2.698	1.637	4.448
полипрагмазия	-2.555 (0.294)	75.468	1	0.001	0.78	0.044	0.138
№ госпитализации	0.315(0.122)	6.710	1	0.01	1.37	1.08	1.739
критерии START-2							
коморбидность	-1.392 (0.268)	26.920	1	0.001*	0.248	0.147	0.420
полипрагмазия	1.441 (0.288)	24.998	1	0.001	4.223	2.401	7.428
Гипертония	0.712(0.351)	5.989	1	0.046	2.017	1.013	4.017
Ишемическая болезнь сердца	0.837(0.372)	5.056	1	0.025	2.310	1.113	4.793

1.5. Оценка антихолинергической нагрузки

В версии шкалы АХН (2012 г) приведено 98 препаратов, из них в практике российского здравоохранения встречается 58. В исследуемой популяции пациентов было обнаружено назначение 15 препаратов с антихолинергическими свойствами. У 168 (41,8%) пациентов было отмечено назначение препаратов, обладающих антихолинергическими свойствами. Средний балл по шкале АХН составил $0,71 \pm 0,06$ (IQR 1-7). У 6,3% пациентов балл АХН составил ≥ 3 (4,0 + 1,3, IQR 3-10), рисунок (1).

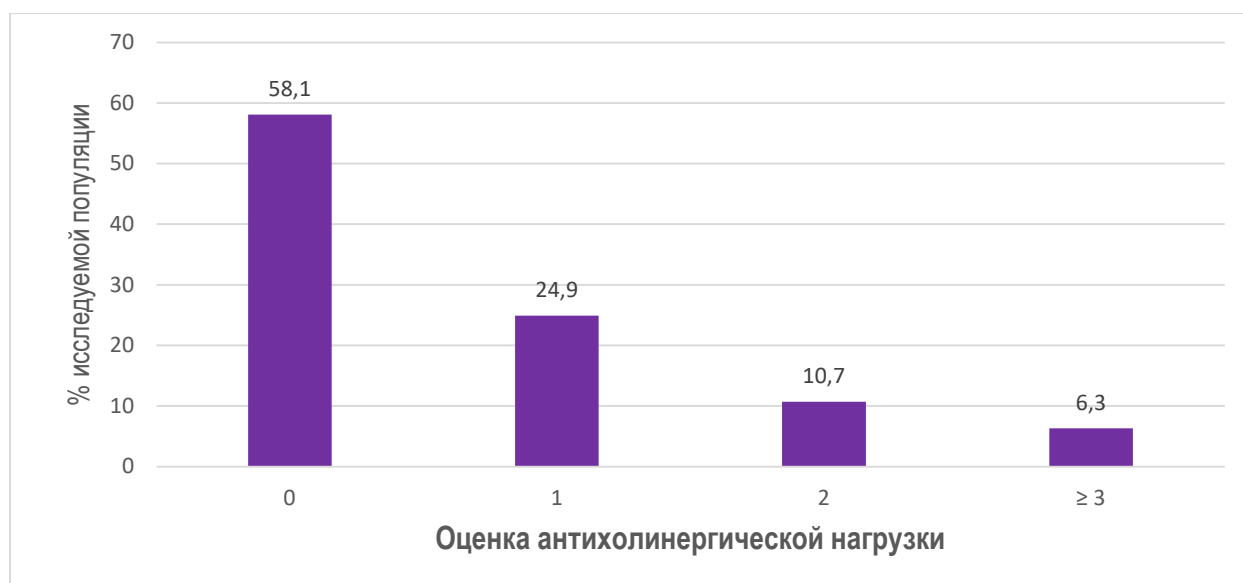


Рисунок 1. Доля пациентов с ненулевым значением по шкале АХН.

Наибольшее число назначений препаратов с антихолинергическими свойствами было отмечено в группе сердечно-сосудистых средств (73,2%), также высокий показатель был характерен для перорального антикоагулянта варфарина (15,4%). Сердечно-сосудистые препараты с антихолинергическими свойствами, назначение которых было обнаружено в исследуемой популяции пациентов, включали атенолол, каптоприл, дигоксин, изосорбид, метопролол и нифедипин. Пациенты старческого возраста, имевшие высокий уровень АХН, имели большее количество тяжелых заболеваний, в частности, ХСН и ИМ, большее количество назначенных лекарств. Пациенты в категории АХН = 2 имели большее количество ПНЛС.

Как показано в таблице (4), многовариантная бинарная логистическая регрессия обнаружила, что полипрагмазия, гипертония, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и диабет были связаны с повышенным антихолинергическим бременем (АХН). Использование лекарств с самой высокой антихолинергической нагрузкой было низким среди наших пациентов, и антихолинергическая нагрузка была вызвана преимущественно препаратами с меньшей активностью. В исследовании было установлена связь между АХН и возрастными группами, участники с более низкой антихолинергической нагрузкой были моложе.

Таблица 4. Результаты многомерного анализа логистической регрессии для определения предикторов АХН.

Параметр	Станд. Ошибка	тест Вальда	Степ. своб	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	
						Ниж.	Верх.
Сопутствующие заболевания	-0.007 (0.036)	0.039	1	0.884	0.63	0.525	0.735
Пол	-.161 (0.227)	0.503	1	0.478	0.851	0.746	0.957
Возраст	0.029 (0.016)	3.303	1	0.069	1.029	0.998	1.061
Полипрагмазия	0.386 (0.051)	57.485	1	0.001	1.47	1.331	1.626
№ госпитализации	-0.187 (0.11)	2.89	1	0.089	0.83	0.668	1.03
STOPP-2	0.256 (0.099)	6.65	1	0.01	1.29	0.985	1.595
START-2	-.083 (.074)	1.246	1	0.264	0.920	0.780	1.06
ИКЧ	-.001 (.061)	0.00	1	0.987	0.999	0.801	1.197
повышенное кровяное давление	-.502 (.24)	4.335	1	.037	.605	0.495	0.715

ИБС	-.798.323	6.121	1	.013	.450	0.403	0.497
Цереброваскулярное заболевание	-.100 (.312)	.102	1	.749	.905	0.768	1.042
Аритмия	.064 (0.323)	.039	1	.843	1.066	0.887	1.245
ХСН	.842 (0.306)	7.569	1	.006	2.322	2.001	2.643
СД	1.222 (.346)	12.472	1	.000	3.393	3.097	3.689

1.6. Полипрагмазия до поступления и во время пребывания в стационаре:

До поступления 111 (55,2%) пациентов имели 0–2 балла, 90 (44,8%) пациентов имели ≥ 3 баллов по шкале риска GerontoNet. Распространенность полипрагмазии была высокой во время пребывания в стационаре: 30,9% участникам назначалось 5–7 препаратов, а 60,1% – 8 лекарств (рисунок 2). В нашем исследовании было показано, что полипрагмазия значительно возрастает со старением, увеличившись с 33,9% в 65 лет до 47,5% в 75 лет.

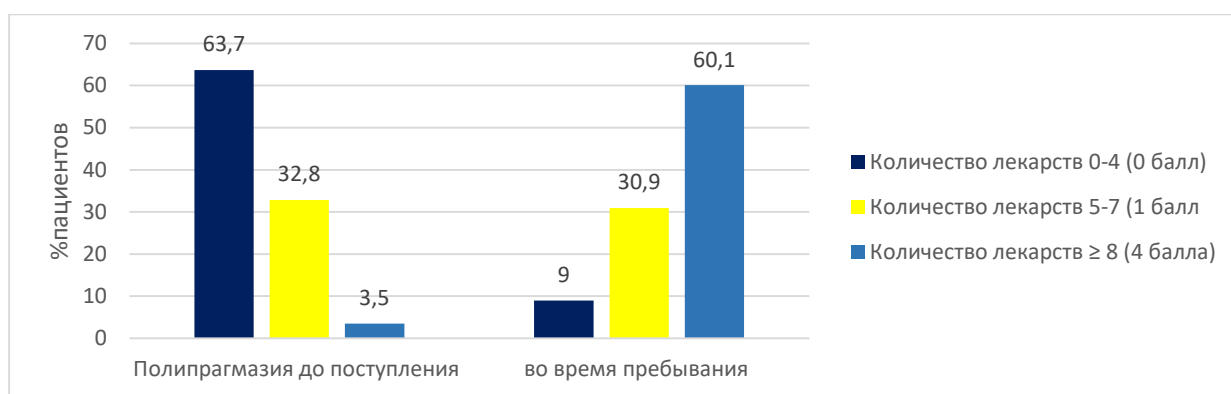


Рисунок 2. Полипрагмазия до поступления и во время пребывания в стационаре.

Анализ сравнительных характеристик у пациентов с полипрагмазией выявил, что пациенты с увеличением возраста имели более высокий показатель риска по шкале GerontoNet и им было назначено большее количество лекарств до поступления и во время пребывания в стационаре. При сравнении пациентов с НЛР и пациентов без НЛР не было статистически значимых различий с точки зрения пола или предыдущих побочных эффектов. Пациенты с полипрагмазией чаще имели хроническую сердечную недостаточность и заболевания печени, отличия были статистически незначимыми, $P > 0,381$, $P > 0,122$ соответственно. Пациенты с полипрагмазией имели почечную недостаточность в 66,9% случаев, в то время, как распространенность почечной недостаточности составила 4,5% у пациентов без полипрагмазии; $p \leq 0,038$.

1.7. Прогнозирование нежелательных побочных реакции по шкале GerontoNet

ROC-кривая была построена для проверки способности шкалы риска GerontoNet прогнозировать НЛР. Анализ позволил получить (AUC) 0,887 (95% ДИ: 0,84–0,94) для прогнозирования побочных реакций, связанных с лекарственными средствами. В нашем исследовании шкала чувствительность и специфичность, поэтому инструмента для выявления пациентов с высокой коррекции терапии с целью оптимизации фарма. Кроме того, оценка риска GerontoNet во время выше, чем оценка до госпитализации, и, следовательно НЛР увеличилось вовремя его пребывания. До госпитализации количество лекарств и предыдущие НЛР были сильными предикторами оценки GerontoNet НЛР ≥ 4 у 67,2% пациентов со статистической значимостью $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно. Наличие четырех или более сопутствующих заболеваний рассматривалось как предиктор оценки НЛР ≥ 4 $p = 0.031$. То же самое наблюдалось в отношении пребывания в стационаре, самые сильные предикторы – количество лекарств и предыдущие НЛР, $p = 0,001$, рисунок (3).

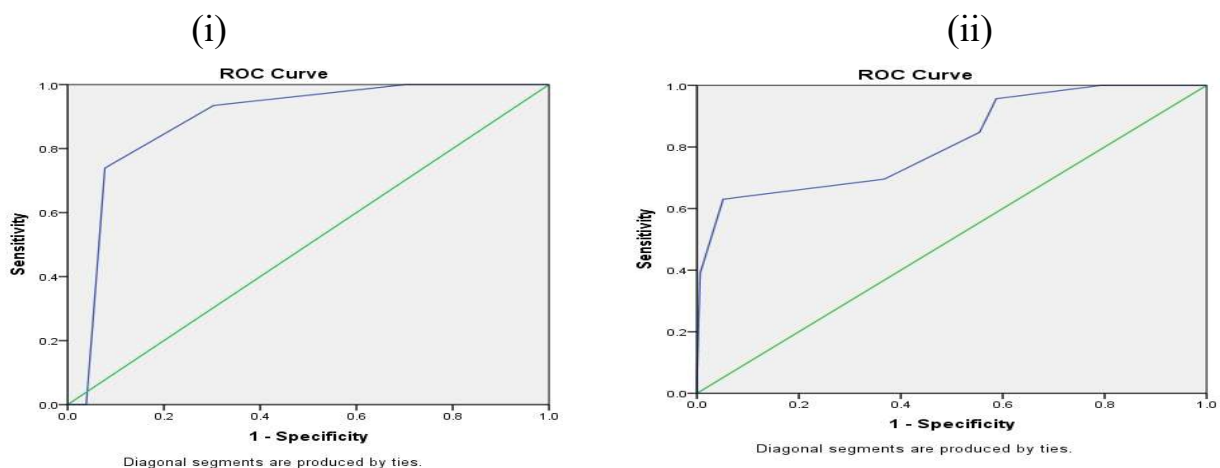
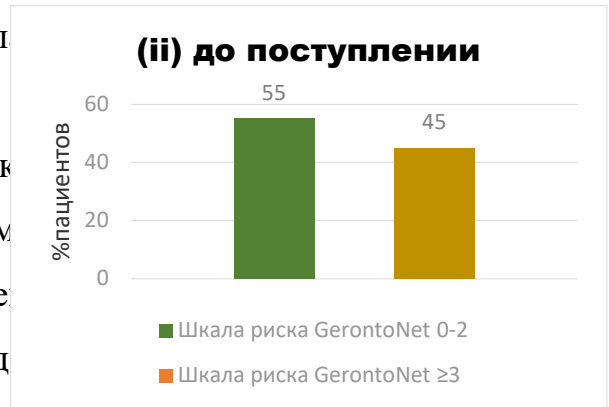


Рисунок 3. Кривая оператора приемника для оценки риска НЛР GerontoNet (i) при поступлении и (ii) во время пребывания в больнице

Предлагаемые точки отсечения 3 (2,5–3,5). Шкала риска GerontoNet НЛР показывает очень хорошую чувствительность (82%) и хорошую специфичность

(80%) в популяции с оценкой ≥ 3 и может использоваться для выявления пациентов с высоким риском развития НЛР, рисунок (4).



Рисунок 4. Прогнозирование НЛР согласно оценки риска GerontoNet.

(i) во время пребывания в стационаре (ii) до поступления.

1.8. Нежелательны побочные реакции

Пациенты с НЛР по возрасту были старше чем пациенты без НЛР, из 46 (22,9%) пациентов старшего возраста с анамнезом НЛР до пребывания в стационаре 82,6% имели почечную недостаточность, 89,1% были женщинами, 93,5% имели назначенную полипрагмазию во время пребывания в больнице, 80,4% имели по меньшей мере четыре сопутствующих заболевания. Пациенты с НЛР сравнивались с пациентами без НЛР. Средний возраст (77 против 76 лет, $P = 0,723$) не имел значительной разницы, НЛР были тесно связаны с GerontoNet ($P = 0,000$). Пациенты, которые ранее имели НЛР, чаще имели почечную недостаточность 38 (26,6%); $P = 0,051$) и им было прописано больше лекарств во время пребывания в стационар (среднее количество ежедневных лекарств $8,31 \pm 3,21$ против $9,22 \pm 3,01$, $P = 0,089$). Была разница между этими подгруппами с точки зрения пола ($P = 0,010$), но без различий между этими группами с точки зрения бремени сопутствующих заболеваний, сердечной недостаточности, полипрагмазии до поступления и заболеваний печени.

Выводы

1. Применение критериев STOPP/START-2 в исследуемой популяции продемонстрировало, что 75% (309 из 401) пациентов получили 872 потенциально

неверных назначений, содержащих как минимум 1 ПНЛС или 1 ПУНЛС. Более высокая распространенность подобных назначений в стационаре, вероятно, является отражением большего бремени сопутствующих заболеваний и полипрагмазии.

2. Использование критериев STOPP-2 показало реальную распространённость назначения потенциально нерекомендованных лекарственных средств, особенно выраженную в области фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее распространёнными препаратами, идентифицированными в качестве ПНЛС, были вазодилататоры, аспирин и антигистаминные препараты 1-го поколения.

3. Была установлена ассоциация между частотой госпитализаций, наличием сопутствующих заболеваний и назначением ПНЛС. Назначение фармакотерапии в клинической практике должно быть направлено на достижение реалистичной цели, которая прежде всего должна включать улучшение качества жизни.

4. Распространенность ПУНЛС, согласно критериям START-2 (67,3%), выше у пациентов с отсутствием четких противопоказаний к назначению определенной группы препаратов. Большая часть пациентов в нашем исследовании имела сердечно-сосудистые заболевания, что требует пожизненной лекарственной терапии. Тем не менее, упущение одного или нескольких основных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний привело к 600 (94,7%) ПУНЛС в нашем исследовании, согласно критериям START-2, причем статины были лидирующими (155 (39%) случаев). Вторым упущением являлись иАПФ, в 118 (29,4%) случаях, препараты, используемые для пациентов с систолической сердечной недостаточностью / ишемической болезнью сердца для предотвращения ремоделирования сердца путем ингибирования активации пути ангиотензина. Третье упущение было представлено бета-блокаторами у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью (112 (17,7%) случаев). Другим препаратом, который заслуживает особого внимания среди упущенных назначений, был аспирин: он не был назначен в 152 (37,9%) случаях. На долю аспирина приходилась значительная

часть случаев неадекватного назначения лекарств, включая как злоупотребления, так и недостаточное использование.

5. Многофакторный анализ показал, что факторами риска, связанными с ПНЛС, являются количество применяемых одновременно лекарств и сопутствующие заболевания. Считалось, что другие предрасполагающие факторы связаны с возникновением ПНЛС у пожилых пациентов. Частота пребывания в стационаре была связана с повышенной распространенностью ПНЛС [(ОШ 1,522), 1,250-1,939 (95% ДИ)]. Мы наблюдали, что только 37,4% пациентов использовали пять или более ежедневных лекарств. Низкое количество назначенных лекарств значительно коррелировано с возникновением ПУНЛС.

6. Анализ данных показал, что 41,9% пациентов использовали антихолинергические препараты. В этом исследовании было выявлено, что пациенты с более низкой антихолинергической нагрузкой характеризовались более молодым возрастом в общем массиве пожилых пациентов. Наше исследование также продемонстрировало, что большинство пожилых пациентов использовали антихолинергические препараты 1-го уровня (24,9%), а не антихолинергические препараты 2-го или 3-го уровней.

7. Только 6,3% пациентов получали препараты с сильной антихолинергической активностью, т.е. входили в перечень средств, относящихся к АХН, большинство из них были использованы в неврологическом отделении. Наши результаты показали, что оценка АХН не влияет на риск частоты госпитализации у пожилых пациентов.

8. В нашем исследовании было установлено, что сочетание полипрагмазии и использования нерекомендованных ЛС является статистически значимым и может фактически являться фактором риска АХН. Кроме того, было показано, что полипрагмазия значительно увеличивается со старением, увеличиваясь с 33,9% в 65 лет до 47,5% в 75 лет. Как полипрагмазия, так и воздействие препаратов АХН не были связаны с повышенным риском госпитализации и заболеваемости.

9. Неблагоприятную реакцию у пожилых людей можно предсказать,

используя показатель риска GerontoNet, хотя он неправильно классифицировал 21,9% пациентов, отнеся их к высокому риску. Этот неправильный прогноз можно объяснить высокой распространенностью полипрагмазии (более семи ЛС), что способствует повышению оценки риска GerontoNet на 4 балла; по мере увеличения количества лекарств на пациента среднее число показателей риска GerontoNet увеличивается. Примечательно, что мы выявили выраженную гендерную связь. Кроме того, пациенты с сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией до поступления в стационар с большей вероятностью подвергались НПР независимо от других факторов.

10. В нашем исследовании шкала GerontoNet показала хорошую чувствительность и специфичность, поэтому ее можно использовать в качестве инструмента для выявления пациентов с высоким риском НПР для своевременной коррекции терапии с целью оптимизации фармакотерапии и снижения риска НПР. Кроме того, оценка риска GerontoNet во время пребывания в стационаре была выше, чем до госпитализации, и, следовательно, предсказуемое значение НПР увеличилось во время пребывания в стационаре. Результаты нашего исследования показывают, что показатель GerontoNet ≥ 4 (точка отсечения для прогнозирования НПР) отмечался у 67,2% пациентов.

Практические рекомендации

1. При ведении пожилых пациентов необходимо использовать инструмент прогнозирования НПР - шкалу оценки рисков GerontoNet - простой и доступный метод выявления и изучения проблем безопасности фармакотерапии в гериатрической практике.
2. Для повышения эффективности метода прогнозирования НПР у пожилых пациентов важно одновременно и профессионально применять критерии STOPP / START версии 2.
3. В случае пожилых пациентов старше 85 лет с сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией фармакотерапия должна быть обязательно сбалансирована путем применения критериев STOPP / START версии 2.

4. Врачам рекомендуется соблюдать осторожность при назначении лекарств пожилым пациентам при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая гипертоническую болезнь и ишемическую болезнь сердца (дигоксин, вазодилататоры, антиагрегантная терапия, аспирин, иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов).
5. Особое внимание в вопросе выбора лекарственных назначений необходимо уделять пациентам пожилого возраста с высокой частотой госпитализации (более 3 раз в год).

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. **Аль-Раджави А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И., Переверзев А.П.** Распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста // *Качественная клиническая практика.* – 2019. – №1. – С. 65-73.. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-100XX. ((Журнал рекомендованный ВАК Минобрнауки РФ.))
2. **Аль-Раджави А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И., Переверзев А.П.** Ассоциация антихолинергической когнитивной нагрузки с назначением потенциально не рекомендованных лекарственных средств и частотой госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста // *Качественная клиническая практика.* – 2019. – №2. – С. 85-94. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-100XX. ((Журнал рекомендованный ВАК Минобрнауки РФ.))
3. **Ali Al-Ragawi , Sergey Zyryanov , Elena Ushkalova , Olga Butranova, Anton Pereverzev.** Prediction of ADRs and estimation of polypharmacy in older patient's population: retrospective study in Russian Gerontology center // *OBM Geriatrics.* - 2019; volume 3, ssue 1;66-77 №1. DOI:10.21926/obm.geriatr.1901038.
4. **Ali Al-Ragawi , Sergey Zyryanov , Elena Ushkalova , Olga Butranova, Anton Pereverzev.** Prevalence and risk factors of potentially prescribing omissions in

elderly and senile patients: clinical practice in Russian hospitals // *Advances in gerontology*. -2020; 01 Jan 2020, 33(2):282-288; PMID: 32593242 (Журнал рекомендованный Scopus.)

5. **Zyryanov SK, Butranova OI, Al-Ragawi A.** Modern pharmacotherapy of uncomplicated infections of the lower urinary tract: the position of antibacterial and herbal preparations *Urologiia*. April 2020;(2):76-84. PMID: 32351068 (Журнал рекомендованный Scopus.)
6. Tagirova M., Al-Rajawi A., Korovekova E, Zyryanov S. The impact of heart failure on the economic burden of various phenotypes of bronchial obstructive diseases. *Value in Health Regional Issues*. 2020, vol. 22, **S101**. (Журнал рекомендованный Scopus)

Аль-Раджави Али Мохаммед Салех
(Йемен)

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В работе проведена комплексная оценка безопасности фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста на примере популяции пациентов пожилого и старческого возраста, проходивших лечение в РГНКЦ и ГКБ№24 г.Москвы. Впервые на национальном уровне в России по данным медицинской документации была изучена распространенность назначения потенциально нерекомендованных ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста. ПНЛС, идентифицированные в этом исследовании, включали антигипертензивные, антитромботические и антигистаминные препараты 1-го поколения. Потенциально упущенные назначения лекарственных средств у пациентов пожилого и старческого возраста чаще всего регистрировались в группе сердечно-сосудистых ЛС. Впервые была установлена связь между диабетом и ПУНЛС по STOPP-2 критериям.

Al-Rajawi Ali Mohammed Saleh

(Yemen)

**MODERN APPROACHES TO IMPROVING THE SAFETY OF
PHARMACOTHERAPY IN ELDERLY AND OLD PATIENTS**

The work performed a comprehensive assessment of the safety of pharmacotherapy in elderly and senile patients using the example of a population of elderly and senile patients who were treated at the Russian State Scientific Research Center and City Clinical Hospital No. 24 in Moscow. For the first time at the national level in Russia, according to medical records, the prevalence of potentially inappropriate prescribing (PIP) in elderly and senile patients was studied. PIP identified in this study included 1st generation antihypertensive, antithrombotic, and antihistamines. Potentially missed prescriptions of drugs in elderly and senile patients were most often recorded in the group of cardiovascular drugs. For the first time, an association was established between diabetes and PIP according to STOPP-2 criteria.