

Распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста

Аль-Раджави А.¹, Зырянов С.К.^{1,2}, Ушкалова Е.А.¹, Бутранова О.И.¹, Переверзев А.П.³

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва

² — Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

³ — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме. Актуальность. Рациональная и безопасная фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста осложняется полиморбидным состоянием большинства пациентов, что ведёт к полипрагмазии. Использование инструментов, направленных на выявление возможного назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ПНЛС) (критерии Бирса, STOPP / START) позволяет повысить безопасность фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. Цель работы состояла в определении распространённости назначений ПНЛС в популяции пациентов ≥65 лет на амбулаторном и стационарном этапах и в выявлении факторов, ассоциированных с назначением ПНЛС в указанной популяции пациентов. Материалы и методы. Дизайн работы — ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, включавшее данные медицинской документации 401 пациента ≥65 лет, проходившего лечение в стационарах в сроки с 1 июня по 30 декабря 2017 года. Статистический анализ включал методы параметрической и непараметрической статистики и многофакторный анализ. Результаты. Средний возраст — $77,4 \pm 7,18$ года. Медиана сопутствующих заболеваний составила 3 (IQR 0—5). Среднее число назначений лекарственных препаратов на одного пациента составило 2 (IQR, 0—4). 37,4 % пациентов получали ≥5 препаратов. Использование критериев STOPP-2 обнаружило 239 эпизода назначения ПНЛС у 33,4 % пациентов. Не было выявлено корреляции между возрастом, полом и частотой назначения ПНЛС ($p=0,356$ и $p=0,718$ соответственно). Многомерный регрессионный анализ назначений ПНЛС обнаружил высокую ассоциацию с сахарным диабетом ([95 %ДИ] 28,168 [12,548, 63,230]; $p=0,000$) и гипертонией (OR [95% CI] 2,698 [1,637; 4,448]). Выводы. Использование критериев STOPP-2 показало практическую распространённость назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств, особенно выраженную в отношении фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее распространёнными препаратами, идентифицированными в качестве ПНЛС, были вазодилататоры, аспирин и антигистаминные препараты первого поколения. Была установлена ассоциация между частотой госпитализаций, наличием сопутствующих заболеваний и назначением ПНЛС.

Ключевые слова: пациент пожилого и старческого возраста; назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств; критерии Бирса; STOPP/START критерии; полипрагмазия; полиморбидность

Для цитирования:

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: 10.24411/2588-0519-2019-10064.

Prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in clinical practice

Al-Rajavi A¹, Zyryanov SK^{1,2}, Ushkalova EA¹, Butranova OI¹, Pereverzev AP³

¹ — Peoples' friendship university of Russia, Moscow

² — State Budgetary Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department», Moscow

³ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Abstract. *Actuality.* Rational and safe pharmacotherapy of patients in elderly and senile age is complicated by the polymorbidity of the majority of patients resulting in polypharmacy. The use of tools to identify prescription of potentially inappropriate medications (PIMs) (Beers criteria, STOPP / START criteria) helps to increase the safety of pharmacotherapy in elderly and old age patients. *The objective* of this work was to determine the prevalence of PIMs in out- and inpatients population ≥65 years old and to identify associated with PIMs factors. *Materials and methods.* Retrospective pharmacoepidemiology study of medical records of 401 patients ≥65 years old who were hospitalized in the period from 1st of June to 30th of December, 2017. Statistical

analysis included methods of parametric and non-parametric statistics and multivariate analysis. *Results.* The average age was 77.4 ± 7.18 years. The median of comorbidities was 3 (IQR 0–5). The average number of drugs prescribed per patient was 2 (IQR, 0–4). 37.4 % of patients received ≥ 5 drugs. The use of STOPP-2 criteria revealed 239 episodes of PIMs in 33.4 % of patients. No correlation was found between age, sex, and PIMs ($p = 0.356$ and $p = 0.718$, respectively). Multivariate analysis of PIMs demonstrated a high association with diabetes mellitus ([95 % CI] 28.168 [12.548, 63.230]; $p = 0.000$) and hypertension (OR [95 % CI] 2.698 [1.637, 4.448]). *Conclusions* The use of STOPP-2 criteria has shown the practical prevalence of PIMs especially for pharmacotherapy of cardiovascular diseases. The most common drugs identified as PIMs were vasodilators, aspirin, and first-generation antihistamines. An association was shown for the hospitalizations rates, the presence of comorbidities and PIMs.

Keywords: elderly and senile patients; potentially inappropriate medications; Beers criteria; STOPP criteria; START criteria; polypharmacy; polymorbidity

For citations:

Al-Rajavi A, Zyryanov SK, Ushkalova EA, Butranova OI, Pereverzev AP. Prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2019;1:65–73. (In Russ.). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10064.

Актуальность

Старение населения представляет общую тенденцию для всего мира. В настоящий момент проблемы старения в наибольшей степени характерны для стран европейского региона: в течение следующих пяти десятилетий число европейцев в возрасте старше 80 лет должно вырасти с 4,9 % (2016 г.) до 13 % к 2070 году. Согласно прогнозам, отношение числа людей в возрасте 65 лет и старше к числу в возрасте 15–64 лет вырастет на 21,6 %, с 29,6 % в 2016 году до 51,2 % в 2070 г., при этом расходы на долгосрочное поддержание хорошего качества жизни вырастут с 1,6 до 2,7 % ВВП в период между 2016 и 2070 годами [1]. 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 124 млн и 268 млн соответственно [2].

Одной из центральных проблем в клинической практике является рациональная и безопасная фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста. Осложняющим фактором терапии в данном случае является наличие у одного пациента нескольких, как правило, хронических патологических состояний. Бремя коморбидности для рассматриваемой популяции пациентов в 65 % случаев составляет 3 и более заболевания [3]. Показательные данные Barnett K, et al (2012 г.), свидетельствующие о широкой распространённости сочетанной патологии в популяции пожилых пациентов. Исследование включало 1,7 млн пациентов (Шотландия, Великобритания), среди них в возрастной группе 45–65 лет наличие по крайней мере двух хронических состояний было отмечено у 30,4 % пациентов, в группе 65–84 лет — у 64,9 %, в группе старше 85 лет — более чем 80 % [4, 5]. Коморбидность является основным фактором полипрагмазии у пожилых. В свою очередь, пожилой и в особенности старческий возраст, обуславливающий изменения в фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных средств, наличие

сочетанной патологии и полипрагмазии являются основными факторами риска назначения во врачебной практике потенциально не рекомендованных лекарственных средств [6].

Лекарственные средства, представляющие в большей степени риск, чем пользу для пациента, называются **потенциально не рекомендованными лекарственными средствами (ПНЛС)** (potentially inappropriate medicines, PIMs). [7–10]. Наиболее часто ПНЛС назначаются пожилым пациентам в условиях стационара; в работе Mucalo I, et al (2017 г.) было продемонстрировано назначение по меньшей мере одного ПНЛС 69 % пациентов (в соответствии с критериями STOPP версии 2) и 67 % пациентов, согласно EU(7)-ПМ списку [8]. Высокий риск назначения ПНЛС, согласно опубликованным данным, ассоциирован со следующими факторами:

- число препаратов, принятых за последние 7 дней;
- количество визитов к различным врачам за последние 12 мес.;
- нарушения сна;
- психиатрическая патология;
- заболевания, влияющие на опорно-двигательную систему [9].

Назначение в клинической практике потенциально не рекомендованных лекарственных средств ассоциировано с такими отрицательными исходами, как побочные эффекты фармакотерапии и незапланированные госпитализации. Определённый вклад в назначение ПНЛС вносит следование врачами рекомендаций по ведению пациентов с определённой нозологией, которые в большинстве случаев основаны на рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, специально исключаящих пожилых людей с мультиморбидностью [7].

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. Данные инструменты включают специальные критерии, оценивающие безопасность лекарственной терапии у пожилых. Это критерии Бирса, разработанные Американской геронтологической ассоциацией; критерии STOPP / START и критерии МакЛеода. Первое издание критериев STOPP / START (2008 г.) получило широкое признание в Европе. Оно включало 65 критериев STOPP (потенциально не рекомендованные препараты и клинические ситуации у пожилых пациентов, в которых риск применения лекарственного средства значительно и достоверно превышает пользу) и 22 критерия START (терапия, ассоциированная с пользой для пожилых пациентов) [11]. Дальнейшее развитие критерии Бирса получили в 2015 г. благодаря работе группы 19 экспертов в области гериатрии из 13 европейских стран [12]. После пересмотра в 2015 году общее количество критериев увеличилось до 114 (80 критериев STOPP и 34 START). По данным разработчиков, критерии STOPP / START предназначены для проверки назначений лекарственной терапии людям старше 65 лет во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения.

Цель: определить распространённость назначений ПНЛС в популяции пациентов ≥ 65 лет на амбулаторном и стационарном этапах и выявить факторы, ассоциированные с назначением ПНЛС в указанной популяции пациентов.

Материалы и методы

Дизайн работы — ретроспективное 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 настоящей госпитализации;
- сопутствующие заболевания;
- диагноз при поступлении;
- частоту госпитализаций за период 3 лет, предшествовавших текущей госпитализации;
- назначения лекарственной терапии в стационаре и лекарственные препараты, принимавшиеся пациентом до момента госпитализации в амбулаторных условиях.

Данные анализировались на базе стандартизированной формы сбора данных (Microsoft Excel® 2016). Пациенты были распределены в три возрастные группы: 65—74, 75—84 и ≥ 85 лет. Каждому пациенту был присвоен уникальный анонимный идентификационный номер. Критерии STOPP (версия 2) при-

менялись для анализа лекарственных назначений с целью выявления назначения не рекомендованных лекарственных средств.

Предикторные переменные включали возраст пациента, пол, число лекарственных назначений, диагноз. Первичной конечной точкой являлась распространённость назначений ПНЛС. Вторичные точки включали выявление препаратов, чаще всего ассоциированных с назначением ПНЛС. Каждому лекарству был присвоен семизначный код в соответствии с АТХ классификацией (11-е издание, 2008 г.) [13].

Статистический анализ был представлен с использованием методов описательной статистики, включавших среднее и стандартное отклонение (SD) для нормального распределения переменных, медиану и интерквартильный интервал (IQR) для ненормального распределения переменных. Связь назначения ПНЛС с переменными была исследована с использованием точных критериев χ^2 Пирсона или теста Фишера для категориальных переменных. Различия между нормально распределёнными непрерывными переменными оценивали с использованием дисперсионного анализа или метода Манна-Уитни. Многовариантная логистическая регрессия использовалась для установления влияния факторов, определённых однофакторным анализом в качестве факторов, значимо связанных с назначением ПНЛС. Результаты регрессионного анализа выражены в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ); значение вероятности $< 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции. Основные характеристики исследуемой популяции ($n = 401$) приведены в табл. 1. Средний возраст составил $77,4 \pm 7,18$ года. 72,1 % пациентов были женского пола. Анализ сопутствующей патологии обнаружил, что наиболее распространённым хроническим заболеванием в исследуемой популяции являлась хроническая сердечная недостаточность (35,7), далее следовала гипертоническая болезнь (32,7 %), цереброваскулярные заболевания (32,7 %), аритмии (28,4 %) и сахарный диабет (15,2 %). Медиана сопутствующих заболеваний составила 3 (IQR 0—5). Всего 401 пациенту было назначено 993 лекарственных препарата. Среднее число назначений лекарственных препаратов на одного пациента составило 2 (IQR, 0—4). Более 78,8 % пациентов принимали лекарственные средства до поступления в лечебное учреждение (медиана (IQR) 2 (1—4)). У 37,4 % пациентов отмечалось назначение пяти или более препаратов. Наиболее часто применяемыми до момента госпитализации лекарственными средствами были антигипертензивные препараты, антиагреганты, диуретики, гиполипидемические и гипогликемические лекарственные средства.

Таблица 1

Характеристики исследуемой популяции

Параметр	N (%)	Среднее (±станд. откл.)	Медиана (IQR)
Женский пол	289 (72,1)		
Возраст (годы)	—	77,4 (7,18)	77 (72-82)
65-74	49 (35)		
75-84	61 (32,3)		
≥85	24 (33,3)		
Число препаратов на одного пациента	—	2,5 (2,68)	2 (0-4)
Частота госпитализаций за последние 3 года		1,6 (1,1)	
Один раз	254 (63,3)		
Дважды	87 (21,7)		
Три и более раз	60 (15)		
Индекс коморбидности по Чарлсону (CCI)	-	5,7 (1,8)	5 (4-7)
3-5	211 (52,7)		
6-10	190 (47,3)		
Сопутствующие заболевания	401 (100 %)	3,2 (2,93)	3 (0-5)
Артериальная гипертензия	131 (32,7)	0,33±0,47	0 (0-1)
Аритмия	11 (28,4)	0,28±0,45	0 (0-1)
Хроническая сердечная недостаточность	143 (35,7)	0,36±0,48	0 (0-1)
Ишемическая болезнь сердца	100 (24,9)	0,25±0,43	0 (0-0,5)
Цереброваскулярные заболевания	131 (32,7)	0,33±0,47	0 (0-1)
Инфаркт миокарда	27 (6,7)	0,12±0,33	0 (0-0)
Артропатия (n (%))	51 (12,7)	0,13±0,33	0 (0-1)
Дегенеративное заболевание позвоночника (n (%))	44 (11,)	0,1±0,3	0(0-0)
энцефалопатия (n (%))	45 (11,2)	0,1±0,3	0 (0-0)
Варикозное расширение вен нижних конечностей (варикозная болезнь) (n (%))	42 (10,5)	1±0,01	0 (0-1)
Сахарный диабет	61 (15,2)	0,2±0,4	0 (0-0)
Распространённость ПНЛС (STOPP-2 критерии)	134 (33,4)	0,6±1,1	0 (0-1)
1 ПНЛС	77 (19,2)		
2 ПНЛС	31 (7,7)		
3 ПНЛС	15 (3,7)		
4 ПНЛС	5 (1,2)		
≥5 ПНЛС	6 (1,4)		

Примечания: SD — стандартное отклонение; IQR — межквартильный диапазон

При использовании критериев STOPP-2 было обнаружено 239 эпизодов назначения потенциально не рекомендованных 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 — 289 (72,1 %) (у мужчин — 27,9 %) (см. табл. 1).

Назначение ПНЛС было максимально характерно для фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний — 124 (51,9 %) эпизодов. Для заболеваний центральной нервной системы — 34 (14,2 %). В случае терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта — 20 (8,4), костно-мышечной системы — 17 (7 %), эндокринной системы — 7 (2,9 %). Назначение дублирующего препарата внутри одной фармакологической группы и других ЛС с недоказанной эф-

фективностью составило 32 случая (13,4 %) (табл. 2). В качестве ПНЛС чаще всего выступали следующие препараты:

- вазодилататоры, такие как изосорбид динитрат [C01DA08], верапамил [C08DA01], нифедипин [C08CA05] и лозартан [C09CA01] у пациентов с постоянной постуральной гипотензией (риск обмороков, падений) — 15,5 % (95 % ДИ: 12,2—18 %) пациентов;
- аспирин [B01AC06] в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий (ФП) или у пациентов без чётких показаний для назначения аспирина — 10,6 % (95 % ДИ: 7—14 %) пациентов.

Таблица 2

Назначение ПНЛС в исследуемой популяции пациентов

ПНЛС согласно критериям STOPP-2	Число, n	%
Препараты для терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы	124	51,9
Гипотензивные препараты центрального действия (метилдопа, клонидин, моксонидин, рилменидин, гуанфацин), кроме случаев непереносимости или недостаточной эффективности других классов антигипертензивных препаратов (антигипертензивные препараты центрального действия в целом хуже переносятся пожилыми пациентами, чем молодыми)	21	8,8
Дигоксин для лечения сердечной недостаточности с интактной систолической функцией (нет доказательств пользы)	13	5,4
Антагонисты альдостерона (риск опасной гиперкалиемии)	5	2,1
Верапамил при СН класса III или IV (NYHA)	8	3,4
Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у пациентов с гиперкалиемией	12	5
Вазодилататоры у пациентов с постуральной гипотензией	27	11,3
Антиагрегантная терапия в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у пациентов со стабильной стенокардией, заболеванием церебральных и периферических артерий без чётких показаний к назначению антикоагулянтной терапии (нет дополнительной пользы от двойной терапии)	21	8,8
Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе (риск кровотечения) за исключением случаев, когда её назначают совместно с блокатором H ₂ -гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы	17	7,1
Препараты для терапии центральной нервной системы	34	14,2
Бензодиазепины: приём в течение длительного времени (более 1 месяца) длительно действующих бензодиазепинов, таких как хлордiazепоксид, флуразепам, нитразепам и бензодиазепинов с длительнодействующими метаболитами, таких как диазепам (риск развития длительной седации, дезориентации, нарушения равновесия, падений)	5	2,1
Антихолинергические/антимускариновые препараты у пациентов с делирием или деменцией (увеличение риска обострения когнитивных нарушений)	2	0,8
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы у пациентов с персистирующей брадикардией в анамнезе (менее 60 в минуту), сердечной блокадой или рецидивирующими синкопальными состояниями неясного генеза или сопутствующим приёмом лекарственных препаратов, уменьшающих частоту сердечных сокращений, таких как β-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил (риск нарушения сердечной проводимости и развития синкопе и травм)	8	3,3
Антигистаминные препараты первого поколения	18	7,6
Регулярное использование опиатов более 2 недель у пациентов с хроническим запором без сопутствующего приёма слабительного (риск усиления запоров)	1	0,4
Препараты для терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта	20	8,4
Ингибиторы протонной помпы при язвенной болезни в полной терапевтической дозе более 8 недель (раннее прекращение терапии или уменьшение дозы до поддерживающей, профилактика язвенной болезни, эзофагита и ГЭРБ)	9	3,8
Антихолинергические спазмолитические средства при хроническом запоре (риск усиления запоров)	11	4,6
Препараты для терапии заболеваний костно-мышечной системы	17	7,1
Селективные ингибиторы ЦОГ-2 при сопутствующем сердечно-сосудистом заболевании (риск развития инфаркта миокарда и инсульта)	5	2,1
Длительный приём НПВП (более 3 месяцев) для облегчения умеренной боли при остеоартрите (предпочтительнее использовать обычные анальгетики, которые, как правило, являются эффективными для купирования боли)	5	2,1
НПВП при сердечной недостаточности (риск декомпенсации)	3	1,3
НПВП при хронической почечной недостаточности — СКФ 20-50 мл/мин (риск ухудшения почечной функции)	2	0,8
Длительный приём НПВП или колхицина для лечения подагры кроме тех случаев, когда имеются противопоказания к назначению аллопуринола (аллопуринол является препаратом 1-й линии в профилактике подагры)	2	0,8

Препараты для терапии заболеваний эндокринной системы	7	2,9
Глибенкламид и хлорпропамид при сахарном диабете 2-го типа (риск гипогликемии при совместном назначении)	5	2,1
β-блокаторы при сахарном диабете 2-го типа и частых (более одного в месяц) эпизодах гипогликемии (риск маскировки гипогликемических симптомов)	2	0,8
Препараты для терапии заболеваний дыхательной системы	5	2,1
Теофиллин для монотерапии ХОБЛ (существует более безопасная и эффективная альтернатива, риск нежелательных лекарственных реакций из-за узкого терапевтического индекса)	3	1,3
Неселективные β-блокаторы (пероральные или местные) при глаукоме с бронхиальной астмой в анамнезе (повышенный риск бронхоспазма)	2	0,8
Назначение повторяющегося препарата внутри одной фармакологической группы	21	8,8
Назначение прочих ЛС с недоказанной эффективностью	11	4,6
Итого назначений ПНЛС	239	100

Мы сравнили пациентов без назначений ПНЛС и пациентов с подобными назначениями в медицинской документации. Использовался t-критерий Стьюдента для нормального распределения переменных или тест Манна-Уитни для ненормального распределения переменных. Были выявлены значительные различия с точки зрения бремени коморбидности и числа назначенных препаратов (табл. 3). Не было обнару-

жено возрастных и гендерных различий ($p < 0,712$ и $p < 0,157$, соответственно). Пациенты с назначением ПНЛС характеризовались более высокими показателями сопутствующей патологии ($p < 0,001$) и получали больше лекарственных назначений ($p < 0,001$). Гипертония и сахарный диабет были наиболее типичными хроническими заболеваниями в группе пациентов с назначением ПНЛС ($p < 0,000$) (см. табл. 3).

Таблица 3

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 лекарственных средств	74 (27,7)	76 (56,7)	<0,001*
Коморбидность (число хронических 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
Инфаркт миокарда (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*

Примечания: ‡ IQR: межквартильный размах; * t-критерий Стьюдента для нормального распределения переменных или критерий Манна-Уитни для ненормального распределения переменных; ** точных критерий Фишера для категориальных переменных.

Многомерная регрессия: Значительная корреляция была обнаружена между количеством назначенных лекарств и ПНЛС при расчёте коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Не было выявлено корреляции между возрастом, полом и частотой ПНЛС ($p=0,356$ и $p=0,718$, соответственно). Многомерный регрессионный анализ назначений ПНЛС обнаружил высокую ассоциацию с сахарным диабетом ([95 %ДИ] 28,168 [12,548; 63,230]; $p = 0,000$) и гипертонией (OR [95 % CI] 2,698 [1,637; 4,448]). Не было обнаружено существенной связи с другими сопутствующими или демографическими показателями.

Обсуждение

Настоящее исследование было направлено на определение распространённости назначения ПНЛС у пожилых пациентов. В результате было выявлено 239 эпизода назначения ПНЛС, что указывает на относительно высокую распространённость данных назначений — у 33,4 % пациентов (134 из 401). Распространённость ПНЛС по данным мировой практики лежит преимущественно в диапазоне 13—35 % [10]. Есть данные и о более высоких цифрах — среди пациентов гериатрических центров в Бельгии этот параметр составил более чем 50 % [14, 15], около 40 % было отмечено по данным исследования с использованием обновлённых критериев STOPP / START среди пациентов в возрасте старше 65 лет в Испании [16]. Согласно данным нашего исследования, препараты, идентифицированные как ПНЛС, чаще всего были представлены антигипертензивными, антиромботическими и антигистаминными препаратами 1-го поколения, широко применяемыми в клинической практике стационаров. Использование более безопасных альтернатив часто ограничено в силу влияния бюджетной политики лечебных учреждений. В качестве назначений ПНЛС было отмечено применение антиагрегантов (8 %) и антикоагулянтов у пациентов с инсультом и язвенной болезнью желудка (7 %). В перекрёстном исследовании в Эфиопии с использованием критериев STOPP / START назначения антикоагулянтов в качестве ПНЛС были отмечены в значительно более высоких пропорциях —

51,4 % [17]. По результатам нашего исследования было выявлено, что определённое количество лекарственных средств (32 (13,4 %)) было назначено без клинических показаний; эти препараты включали амлодипин — 5 случаев (2 %) и триметазидин — 19 случаев (8 %). Наше исследование также обнаружило, что антагонисты альдостерона и ингибиторы АПФ назначались совместно с калийсберегающими препаратами в 15 (6 %) случаях, что является нерациональным и потенциально опасным для пациента.

Многофакторный анализ выявил, что факторами риска, ассоциированными с назначением ПНЛС, являлись количество назначаемых препаратов и бремя сопутствующей патологии (сахарный диабет ([95 % ДИ] 28,168 [12,548; 63,230]; $p = 0,000$) и гипертония (OR [95 % CI] 2,698 [1,637; 4,448])). Тот факт, что присутствие сопутствующей патологии повышает риск возникновения ПНЛС у пожилых пациентов был продемонстрирован в работе японских исследователей [18]. Частота пребывания в стационаре также была связана с повышенной частотой назначений ПНЛС (ОШ 1,522; 95 % ДИ: 1,250-1,939).

Согласно полученным нами результатам, среднее количество лекарственных препаратов, получаемых одним пациентом, составило 2 (IQR, 0—4); 37,4 % пациентов получали ежедневно 5 или более препаратов. Роль полипрагмазии, как фактора риска назначения ПНЛС, была подтверждена многомерным анализом (табл. 4). Данный результат согласуется с опубликованными данными европейских исследований, изучавших полипрагмазию у пожилых [19, 20].

Выводы

Использование критериев STOPP-2 показало практическую распространённость назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств, особенно выраженную в отношении фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее распространёнными препаратами, идентифицированными в качестве ПНЛС, были вазодилататоры, аспирин и антигистаминные препараты 1-го поколения. Была установлена ассоциация между частотой госпитализаций, наличием сопутствующей

Таблица 4

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа для определения предикторов назначения ПНЛС (критерии STOPP-2)

Предиктор	Станд. ошибка	тест Вальда	Степ. своб	p	ОШ	95 % ДИ	
						Верх.	Ниж.
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
Артериальная гипертензия	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
Число госпитализаций за 3 года	0,315 (0,122)	6,710	1	0,01	1,37	1,08	1,739

щих заболеваний и назначение ПНЛС. Назначение фармакотерапии в клинической практике должно быть направлено на достижение реалистичной цели, которая прежде всего должна включать улучшение качества жизни.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения: наши данные были получены из медицинских карт пациентов при ретроспективном анализе,

исследование не включало непосредственно контакта с пациентами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Аль-Раджави Али — проведение исследования, проведение расчётов, написание текста публикации. Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. — редактирование текста публикации. Бутранова О.И. — написание текста публикации; редактирование текста публикации. Переверзев А.П. — проведение исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аль-Раджави Али

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alirajawi4075@gmail.com

аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Ушкалова Елена Андреевна

ORCID ID: 0000-0001-7729-2169

д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Бутранова Ольга Игоревна

к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Переверзев Антон Павлович

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП РГНКИ, член Российской ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ), Москва

Al-Ragawi Ali

Corresponding author

e-mail: alirajawi4075@gmail.com

Postgraduate Student, Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Ushkalova Elena

ORCID ID: 0000-0001-7729-2169

MD, PhD, professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of the RUDN University, Moscow

Butranova Olga

PhD, associated professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the RUDN University, Moscow

Pereverzev Anton

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

PhD, Researcher of the Laboratory of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Member of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians (RAGG), Moscow

Литература / References

1. Spasova S, Baeten R, Coster S, Ghailani, D., Peña-Casas, R. and Vanhercke, B. (2018). Challenges in long-term care in Europe. A study of national policies, European Social Policy Network (ESPN), Brussels: European Commission. Europe (16) (PDF) Challenges in long-term care in Europe. A study of national policies.
2. United Nations. World Population Ageing 2013. [pdf Date last accessed: March 27, 2014]; www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeingReport2013. Date last updated: March 2005.
3. Lisspersa K, Jansonb C, Larsson K, et al. Comorbidity, disease burden and mortality across age groups in a Swedish primary care asthma population: An epidemiological register study (PACEHR). *Respiratory Medicine*. 2018;136:15—20. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.020.
4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37—43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

5. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J*. 2014;44(4):1055—68. DOI: 10.1183/09031936.00059814.
6. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, et al. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):936—47. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03531.x.
7. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619829431. DOI:10.1177/2042098619829431.
8. Mucalo I, Hadžibdić MO, Brajković A, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:991. DOI:10.1007/s00228-017-2246-y.
9. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Knopf H, et al. [Which factors are associated with the use of potentially inadequate medications (PIM) in the elderly?: Results from the German health interview and examination survey (DEGS1)].

10. Arellano C, Saldivia G, Córdova P et al. Using two tools to identify Potentially Inappropriate Medications (PIM) in elderly patients in Southern Chile. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;67:139 — 44. DOI: 10.1016/j.archger.2016.08.001.
11. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72—83.
12. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213—8.
13. World Health Organisation (WHO) collaborating centre for drug statistics methodology. ATC classification Index with DDDs. 2008.
14. Dalleur O, Boland B, Losseau C, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs & aging.* 2014;31(4):291—8.
15. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:1382—92.
16. Blanco-Reina E, Garcia-Merino MS, Ocaana-Riola R, et al. Assessing potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older patients using the updated version of STOPP-START criteria: a comparison of profiles and prevalence with respect to the original version. *PLOS.* (1) 2016; 11: e0167586.
17. Getachew H, Bhagavathula AS, Abebe TB, Belachew SA. Inappropriate prescribing of antithrombotic therapy in Ethiopian elderly population using updated 2015 STOPP/START criteria: a cross-sectional study. *Clinical Interventions in Aging.* 2016; 11:819. PMID:27382265.
18. Hamano J, Tokuda Y. Risk Factors and Specific Prescriptions Related to Inappropriate Prescribing among Japanese Elderly Home Care Patients. *General Medicine.* 2014;15(2):117—25.
19. Kristensen RU, Nørgaard A, Jensen-Dahm C, et al. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication in People with Dementia: A Nationwide Study. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(1):383—394.
20. Vishal SI, Sukhminder JS, Rinku S, et al. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use as the Precipitating Factor in Readmissions to the Hospital. *J Family Med Prim Care.* 2013 Apr-Jun; 2(2):194—199.