

# Оптимизация фармакотерапии пациентов ХОБЛ с помощью критериев EURO FORTA и STOPP/ START

© Орлова Е. А.

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

**Аннотация. Актуальность.** Полипрагмазия в приёме лекарственных средств как одно из основных следствий коморбидной патологии является хорошо известным фактором риска неблагоприятных побочных реакций (НПР). НПР часто выступают причиной утяжеления течения заболеваний, инвалидизации и смертности, особенно у пожилых людей. Эта тенденция диктует необходимость оптимизации применяемой фармакотерапии пожилых пациентов с помощью аналитических алгоритмов оценки безопасности. **Цель.** Анализ безопасности применяемой антибактериальной и бронхолитической фармакотерапии у пациентов ХОБЛ старше 65 лет с помощью сравнительного анализа полученных данных по методикам системы EURO FORTA и критериев STOPP/START. **Методы.** Для проведения исследования на основании данных стационарных карт был составлен портрет пациента с определением индексов Charlson и ADO. Определение влияния тяжести течения ХОБЛ и коморбидной патологии на полипрагмазию осуществлялось с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). Оценка эффективности в применении аналитических критериев EURO FORTA и STOPP/START была проведена методом сравнительного анализа. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программы StatPlus 7.0. **Результаты.** Были исследованы 113 стационарных карт пожилых пациентов среднетяжёлого и тяжёлого течения ХОБЛ. На фоне высокой выраженности коморбидной патологии у 102 пациентов (90,2%) наблюдалась полипрагмазия. Применение аналитических инструментов EURO FORTA и STOPP/START в анализе бронхолитической и антибактериальной терапии, позволили выявить 71 назначение потенциально не рекомендованных препаратов у 61 (53,9%) пациента. **Заключение.** Анализ показал высокий уровень назначения препаратов, обладающих существенным риском в применении у пожилых пациентов. Проведённый сравнительный анализ двух аналитических инструментов оценки применяемой фармакотерапии EURO FORTA и STOPP/START продемонстрировал необходимость их совместного использования для достижения наиболее высоких результатов в обеспечении безопасности лечения пожилых пациентов, так как они успешно дополняют друг друга.

**Ключевые слова:** ХОБЛ; антибиотикотерапия; бронхолитическая терапия; коморбидность; полипрагмазия; критерии STOPP / START; система EURO FORTA

**Для цитирования:** Орлова Е. А. Оптимизация фармакотерапии пациентов ХОБЛ с помощью критериев EURO FORTA и STOPP/ START. *Качественная клиническая практика*. 2023;(3):55–65. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-55-65>

**Поступила:** 16 июля 2023 г. **Принята:** 17 июля 2023 г. **Опубликована:** 30 сентября 2023 г.

## Optimization of pharmacotherapy of COPD patients using EURO FORTA and STOPP/START criteria

© Ekaterina A. Orlova

Astrakhan state medical university, Astrakhan, Russian Federation

**Abstract. Relevance.** Polypharmacy in taking medicines as one of the main consequences of comorbid pathology is a well-known risk factor for adverse drug reactions (ADRs). ADRs are often the cause of worsening disease course, disability, and mortality, especially in the elderly. This trend necessitates optimization of pharmacotherapy used in elderly patients using analytical algorithms for safety assessment. **Objective.** To analyze the safety of antibacterial and bronchodilator pharmacotherapy in COPD patients over 65 years old by means of comparative analysis of the data obtained according to EURO FORTA system methods and STOPP/START criteria. **Methods.** To conduct the study, a patient portrait was made on the basis of inpatient records data with the determination of Charlson and ADO indices. The influence of the severity of COPD course and comorbid pathology on polypharmacy was determined using the Spearman correlation coefficient (r). Evaluation of efficiency in the application of EURO FORTA and STOPP/START analytical criteria was carried out using a comparative analysis method. Statistical processing of the obtained data was performed using the StatPlus 7.0 program. **Results.** 113 inpatient records of elderly patients with moderately severe and severe COPD were studied. On the background of high severity of comorbid pathology, polypharmacy

was observed in 102 patients (90.2%). The application of EURO FORTA and STOPP/START analytical tools in the analysis of bronchodilator and antibacterial therapy revealed 71 prescriptions of potentially unrecommended drugs in 61 (53,9%) patients. **Conclusion.** The analysis showed a high rate of prescribing drugs with significant risk in elderly patients. The conducted comparative analysis of two analytical tools for evaluation of the used pharmacotherapy EURO FORTA and STOPP/START demonstrated the necessity of their joint use to achieve the best results in ensuring safety of treatment of elderly patients, as they successfully complement each other.

**Keywords:** COPD; antibiotic therapy; bronchodilator therapy; comorbidity; polypharmacy; STOPP/START criteria; EURO FORTA system

**For citation:** Orlova EA. Optimization of pharmacotherapy of COPD patients using EURO FORTA and STOPP/START criteria. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(3):55–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-55-65>

**Received:** July 14, 2023. **Accepted:** July 22, 2023. **Published:** September 30, 2023

## Введение / Introduction

По данным ВОЗ наблюдается ежегодный популяционный прирост лиц пожилого возраста, составляющий 2%, что к 2040 году может привести к увеличению доли людей 65-летнего возраста выше 40% в структуре населения европейских стран [1, 2]. Стабильный рост частоты хронических заболеваний у пожилых людей, вызванный старением, обеспечивает наивысший процент потребления лекарственных препаратов этой группой населения. На фоне роста номенклатуры приёма лекарственных препаратов значительно повышается риск потенциально неправильного назначения фармакотерапии, обусловленный явлением полипрагмазии. Полипрагмазия в приёме лекарственных препаратов как одно из основных следствий коморбидной патологии является хорошо известным фактором риска неблагоприятных побочных реакций (НПР) [3–5]. НПР часто выступают причиной утяжеления течения заболеваний, инвалидизации и смертности, особенно у пожилых людей, что в свою очередь представляет собой серьёзную и постоянно растущую проблему для органов здравоохранения [3, 6]. Эта тенденция диктует необходимость оптимизации применяемой фармакотерапии у пожилых пациентов с учётом влияния на неё факторов коморбидности и полипрагмазии.

В настоящее время для уменьшения полипрагмазии используют различные аналитические инструменты: критерии Бирса, предложенные Американской геронтологической ассоциацией, критерии STOPP / START, а также систему EURO FORTA. Эти алгоритмы позволяют практикующим врачам выявлять потенциально не рекомендованные лекарственные препараты (ПНЛП), которые имеют больше рисков, чем преимуществ. Отмена этих препаратов приводит к более низкому потенциальному

межлекарственному взаимодействию, снижению развития серьёзных побочных реакций и способствует улучшению результатов лечения пожилых пациентов [7, 8]. У пожилых людей, страдающих ХОБЛ, чаще всего наблюдается утяжеление течения заболевания за счёт роста коморбидности и последующей полипрагмазии. Такие пациенты, как правило, имеют самые неблагоприятные показатели функции внешнего дыхания и систолического давления в лёгочной артерии, что требует серьёзного уровня исследования и оптимизации фармакотерапии. Поэтому в рамках проводимой работы нас интересовал анализ безопасности, применяемой антибактериальной и бронхолитической фармакотерапии у пациентов ХОБЛ старше 65 лет, с помощью сравнительного анализа полученных данных по методикам системы EURO FORTA и критериев STOPP/START, что и выступило целью нашего исследования.

## Материалы и методы / Materials and methods

Было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, в рамках которого были проанализированы данные стационарных карт пожилых пациентов, страдающих ХОБЛ, старше 65 лет, получавших лечение в пульмонологическом отделении областной клинической больницы г. Астрахани за период 2020–2022 гг. На первом этапе исследования, была проведена комплексная оценка состояния больных ХОБЛ с учётом определения коморбидной патологии, а также степени выраженности полипрагмазии в приёме лекарственных средств, используемых в антибактериальной и бронхолитической фармакотерапии. Для уточнения степени тяжести основного заболевания и наличия сопутствующей патологии были рассчитаны индекс ADO и индекс коморбидности Charlson.

На втором этапе исследования данные применяемой фармакотерапии были обработаны с помощью специальных критериев, отслеживающих безопасность в назначении лекарственных средств, а именно системы EURO FORTA и критериев STOPP/START. Критерии STOPP/START являются сборником аналитической информации, позволяющей выявлять назначение потенциально опасных, а также рекомендованных лекарственных средств для пожилых пациентов с учётом специфики их коморбидных патологий. В STOPP-критерии входят потенциально небезопасные лекарственные препараты, а в START-критерии, соответственно, препараты, рекомендованные для назначения пожилым пациентам [9].

В основе системы EURO FORTA лежат принципы доказательной медицины и анализ данных из врачебной практики, позволяющие повысить эффективность лечения пожилого пациента с учётом его клинической характеристики. Все лекарственные препараты разделены на несколько классов:

- Класс А (Absolutely) — препараты, рекомендованные для назначения, так как их преимущество имеет доказательную базу с позиции эффективность/безопасность;
- Класс В (Beneficial) — препараты с доказанной эффективностью, но с незначительными ограничениями по эффективности и/или безопасности;
- Класс С (Careful) — препараты, назначаемые с осторожностью из-за возможного развития НПР;
- Класс D (Don't) — препараты, не рекомендуемые к назначению пожилым пациентам [10].

Анализ проводился с использованием критериев EURO FORTA из разделов «Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)», «Бактериальные инфекции и вакцинация», STOPP-G: Дыхательная система и START-B: Дыхательная система.

В дальнейшем результаты проведённого исследования по двум системам оценки были сопоставлены в сравнительном анализе.

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа StatPlus 7.0. Нормальность распределения признаков определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные показатели описывали в виде медианы (Me) с указанием межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль], так как они не соответствовали нормальному распределению. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот ( $n$  (%)). Сравнение качественных переменных осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$  Пир-

сона. Корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ) использовали для оценки взаимосвязи между количественными переменными. Сила корреляционной связи определялась как сильная, если коэффициент корреляции составлял от  $\pm 0,7$  до  $\pm 1$ ; средняя: от  $\pm 0,3$  до  $\pm 0,699$ ; слабая: от 0 до  $\pm 0,299$ . Различия и корреляции считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты / Results

Были изучены стационарные карты 113 пожилых пациентов, страдающих ХОБЛ в возрасте старше 65 лет. Среди исследуемых преобладали мужчины. У всех пациентов отмечалось тяжёлое и крайне тяжёлое течение заболевания, причём у большинства исследуемых обострения наблюдались более 2-х раз в год. Поэтому 106 (93,8%) пациентов принадлежали к категории D тяжести ХОБЛ по GOLD. Это подтверждается высоким индексом ADO — 6 [5–7].

В соответствии с данными карт пациентов исследуемые были распределены по 4 фенотипам ХОБЛ: эмфизематозный, бронхолитический, смешанный и ХОБЛ+БА. Стоит отметить, что наименьшее количество пациентов принадлежало к бронхолитическому фенотипу ( $p=0,180$ ;  $p_1-p_2=0,037$ ). Анализ карт пациентов показал высокий уровень присутствия коморбидной патологии, медиана которой составила 4 [3–5]. Наиболее часто встречаемым сопутствующим заболеванием — у 90 пациентов (79,6%) — выступала артериальная гипертензия (АГ). Степень выраженности коморбидной патологии также подтверждается значительным индексом Charlson, который составил 6 [5–7]. Высокая степень выраженности коморбидной патологии сопровождалась у 102 пациентов (90,2%) вынужденной полипрагмазией в приёме лекарственных средств с медианой 7 [6–9]. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Нами было проанализировано влияние тяжести и коморбидности на полипрагмазию. Преимущественное влияние, хотя и выраженное слабой корреляцией ( $r=0,254$ ;  $p=0,006$ ), на количество назначаемых препаратов оказывала тяжесть течения ХОБЛ, выраженная индексом ADO, в то время как между сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией статистически значимой связи выявлено не было ( $r=0,144$ ;  $p=0,127$ ). Отсутствие влияния коморбидности на полипрагмазию может быть связано с тем, что индекс коморбидности включает заболевания, не требующие назначения фармакотерапии в период госпитализации данных пациентов.

Таблица 1

## Характеристика пациентов

Table 1

## Characteristics of patients

Характеристика		Значение	Характеристика		Значение
Количество пациентов, n		113	Индекс коморбидности		6 [5–7]
Средний возраст		69 [68–73]	Количество сопутствующих заболеваний		4 [3–5]
Пол, n (%)	Мужчины	105 (92,9%)	Количество пациентов, получающих >5 препаратов, n (%)		102 (90,2%)
	Женщины	8 (7,1%)	Среднее количество препаратов		7 [6–9], 7,14+2,05
Индекс курильщика		45 [30–50]	Фенотип заболевания, n (%)	Эмфизематозный	29 (60%)
Активные курильщики, n (%)		26 (23%)		Бронхолитический	13 (37%)*
Бывшие курильщики, n (%)		67 (59,2%)		Смешанный	28 (56%)
Наличие более 2-х обострений в течение года, n (%)		106 (93,8%)		ХОБЛ+БА	43 (50%)
Степень тяжести по GOLD, n (%)	Степень тяжести D	106 (93,8%)	Данные анамнеза, n (%)	Хроническая ишемия мозга (ХИМ)	12 (10,6%)
	Степень тяжести B	7 (6,2%)		Фибрилляция предсердий	13 (11,5%)
Дыхательная недостаточность (ДН), n (%)	ДН 1 ст.	39 (34,5%)		Гастродуоденит	51 (45,1%)
	ДН 2 ст.	68 (60,2%)		Сахарный диабет (СД) 2 типа	15 (13,3%)
	ДН 3 ст.	5 (4,4%)		Артериальная гипертензия (АГ)	90 (79,6%)
	ДН 4 ст.	1 (0,9%)		Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	16 (14,2%)
Наличие ХЛС		55 (48,7%)		Постинфарктный кардиосклероз	15 (13,3%)
ХСН, n (%)	1 ст.	38 (33,6%)		Аденома предстательной железы	10 (8,8%)
	2 ст.	38 (33,6%)		Закротоугольная глаукома	2 (1,8%)
Индекс ADO		6 [5–7]			
САТ средний		27 [24–30]			
mMRS, n (%)	2 балла	21 (18,6%)			
	3 балла	64 (56,6%)			
	4 балла	28 (24,8%)			
ОФВ <sub>1</sub>	<30	36 (31,9%)			
	30–50	58 (51,3%)			
	>50	19 (16,8%)			

Примечания: \* —  $p_1-p_2=0,037$ ; САТ (COPD Assessment Test) — оценочный тест по ХОБЛ; mMRS (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) — модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки.

Notes: \* —  $p_1-p_2=0,037$ ; САТ (COPD Assessment Test) — COPD assessment test; MMRs (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) is a modified questionnaire of the British Medical Research Council for assessing the severity of shortness of breath.

Результаты нашего исследования с использованием двух инструментов выявили назначение 71 потенциально не рекомендованных препаратов у 61 (53,9%)

пациента. Из них 10 (16,3%) получали 2 препарата. К ПНЛС мы отнесли препараты, идентифицируемые как EURO-FORTA D и STOPP критерии (табл. 2).



Таблица 2

## Перечень потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов (ПНЛП)

Table 2

## List of Potentially Non-Recommended Medicines (PNRM)

Препарат/ группа препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
Ципрофлоксацин	EURO-FORTA D	52 (40,6%)
Антихолинергические бронходилататоры (ипратропия бромид, тиотропия бромид) при анамнезе закрытоугольной глаукомы (риск обострения глаукомы) или обструкции мочевого пузыря (может привести к задержке мочи)	STOPP G 3	12 (10,6%)
Неселективный бета-адреноблокатор (перорально или местно для лечения глаукомы) при анамнезе астмы, требующей лечения (риск усиления бронхоспазма)	STOPP G 4	5 (4,4%)
Бензодиазепины при острой или хронической дыхательной недостаточности, т. е. $pO_2$ 6,5 кПа (риск обострения дыхательной недостаточности)	STOPP G 5	2 (1,8%)

В рамках проводимой антибактериальной терапии 52 пациента (40,6%) получали ципрофлоксацин, что соответствовало уровню D в системе EURO FORTA — ПНЛП, поскольку у пожилых пациентов данный антибиотик способствует увеличению частоты развития НЛП. Критерий STOPP G3 позволил выявить пациентов с противопоказаниями к назначению антихолинергических бронходилататоров. В соответствии с указанным критерием 12 (10,6%) пациентам, из них 2 — с закрытоугольной глаукомой и 10 — с аденомой предстательной железы, назначали антихолинергические препараты (тиотропия бромид, ипратропия бромид), что вызывает риск повышения внутриглазного давления и усиления

обструкции мочевого пузыря. 5 пациентов (4,4%) получали неселективный бета-адреноблокатор — пропранолол в связи с тахикардией. В соответствии с критерием STOPP G4 это приводит к усилению бронхоспазма у пациентов, страдающих ХОБЛ. Назначения бензодиазепинов было зарегистрировано у 2 пациентов (1,8%) с дыхательной недостаточностью ( $pO_2$  6,5 кПа), что в соответствии с критерием STOPP G5 способствует усилению дыхательной недостаточности (табл. 2).

Также были проанализированы применявшиеся группы препаратов, имеющие потенциальный риск в назначении, относящиеся к уровню риска С по системе EURO FORTA, представленные в табл. 3.

Таблица 3

## Перечень лекарственных препаратов назначаемых с осторожностью

Table 3

## List of medicines to be prescribed with caution

Препарат / группа препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
Муколитические средства (ацетилцистеин, бромгексин)	EURO-FORTA C	89 (78,8%)
Фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, за исключением ципрофлоксацина)	EURO-FORTA C	52 (40,6%)
Ингаляционные глюкокортикостероиды	EURO-FORTA C	67 (59,3%)

89 пациентов (78,8%) получали муколитические средства (амброксол и ацетилцистеин). Данные препараты при длительном применении могут вызвать риск «затопления бронхов», особенно у пациентов

с выраженной дыхательной недостаточностью. 52 пациента (40,6%) получали левофлоксацин, что соответствует уровню риска С по системе EURO FORTA. Хотя фторхинолоны эффективны в лечении обо-

стрений ХОБЛ, они могут вызывать НПР, имеющие большое клиническое значение. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) рекомендуют соблюдать особую осторожность назначения фторхинолонов пожилым людям в связи с повышением риска повреждения сухожилий, особенно при одновременном назначении с кортикостероидами [11]. В нашем исследовании таких пациентов было 79 (76%), из них 42 (53,2%) совместно с ципрофлоксацином и 37 (46,8%) — с левофлоксацином. Фторхинолоны могут вызывать удлинение интервала QT. Поэтому их следует избегать у пациентов с имеющимся удлинением интервала QT для предотвращения риска развития тяжёлой желудочковой аритмии типа «пирует» [11, 12]. У 18 (17,3%) пациентов изначально был зарегистрирован интервал QT больше 0,44 с. Побочные реакции со стороны ЦНС также вызывают особое беспокойство у пожилых людей. Такие симптомы, как спутанность сознания, слабость, потеря аппетита, тремор или депрессия, часто ошибочно связывают с пожилым возрастом и не регистрируют как НПР. В связи с этим фторхинолоны следует применять с осторожностью у пациентов с известными

или подозреваемыми заболеваниями ЦНС, особенно с выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга, нарушением мозгового кровообращения [11]. Такой фактор риска присутствовал у 12 (11,5%) пациентов, получающих фторхинолоны. Частота побочных эффектов заметно различается внутри группы фторхинолонов [13]. Возможность развития серьёзных НПР при применении левофлоксацина меньше по сравнению с другими фторхинолонами [14, 15]. Возможно, это объясняет принадлежность фторхинолонов к разным классам по системе EURO FORTA. Также в группу риска С входит приём ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), которые получали 67 пациентов (59,7%). Приём данных препаратов увеличивает риск развития кандидоза полости рта, пневмонии и сахарного диабета. Важно отметить, что из 67 вышеупомянутых пациентов 13 человек (19,4%) страдали диабетом второго типа, поэтому приём ИГКС будет способствовать утяжелению диабета у этих пациентов.

Критерии EURO FORTA позволили выявить не только потенциально опасные, но и рекомендуемые препараты с доказанным явным преимуществом (А), а также имеющие некоторые ограничения в применении (В) (табл. 4).

Таблица 4

## Перечень рекомендуемых лекарственных препаратов

Table 4

## List of recommended medications

Препарат / группа препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
Ингаляционные длительно действующие антихолинергические — ДДАХ	EURO-FORTA A	69 (61,1%)
Ингаляционные, особенно длительно действующие $\beta_2$ -агонисты — ДДБА	EURO-FORTA B	71 (62,8%)
Системные глюкокортикостероиды, острое, краткосрочное применение (5–7 дней) в случаях обострения	EURO-FORTA A	90 (79,6%)
Антибиотики в случаях обострения, подобранных эмпирически и, при необходимости, в соответствии с антибиотикограммой	EURO-FORTA A	110 (97,3%)
Пенициллины, например, амоксициллин $\pm$ ингибиторы бета-лактамаз	EURO-FORTA A	1 (0,8%)
Цефалоспорины	EURO-FORTA B	23 (18,0%)
Долгосрочное назначение кислорода со строгими показаниями	EURO-FORTA A	27 (23,9%)

К классу А относится назначение длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ) в связи с хорошим бронхолитическим ответом, отсутствием тахифилаксии и кардиотоксичности. Данную группу препаратов получали 69 пациентов (61,1%) как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. В 5 (4,4%) случаях ДДАХ со-

четались с длительно действующими бета-адреномimetиками (ДДБА), а в 59 (52,2%) — с ДДБА и ИГКС. ДДБА, относящиеся к категории В, использовались в лечении 71 пациента (62,8%). Распределение бронхолитической и противовоспалительной ингаляционной терапии в соответствии с критериями EURO FORTA и START представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Характеристика бронхолитической терапии  
в соответствии с критерием START и системой  
EURO FORTA**

Table 5

**Characterization of bronchodilator therapy according  
to the START criteria and the EURO FORTA system**

Группы препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
ИГКС+ДДБА+ДДАХ	С+В+А	59 (52,2%)
ИГКС	С	1 (0,9%)
ДДАХ	А	5 (4,4%)
ДДБА+ДДАХ	В+А	5 (4,4%)
ИГКС+ДДБА	С+В	7 (6,2%)
Без базисной терапии, из них:	START B1	36 (31,9%)
Только КДБА/КДАХ		18 (15,9%)
Без бронхолитической терапии		18 (15,9%)

К категории А относятся также системные ГКС, которые получали 90 (79,6%) исследуемых в период лечения в стационаре коротким курсом в течение 7 дней (табл. 4). Короткий курс системных ГКС способствует высокому противовоспалительному эффекту при минимальном риске развития НПП.

В рамках проводимой антибактериальной терапии в стационаре 110 (97,3%) пожилых пациентов

старше 65 лет получали 128 назначений антибиотиков (эмпирический и повторный курсы) в период обострения ХОБЛ, что соответствует уровню А по системе EURO FORTA. Учитывая, что 106 (93,6%) пациентов относились к категории D по GOLD, большинство из них — 104 (92,03%) — получали фторхинолоны, но трактуемые как потенциально опасные и препараты, назначаемые с осторожностью для этой категории больных (D и C класс EURO FORTA). Всего 1 пациент (0,8%) получал амоксициллин/клавуланат, а 23 (18%) — цефалоспорины, относящиеся к уровню А и В системы EURO FORTA соответственно.

Долгосрочный приём кислородотерапии проводился для 27 (23,9%) пациентов с выраженной гипоксемией, что соответствовало уровню А EURO FORTA (табл. 4).

В соответствии с критериями START нами были проанализированы рекомендуемые, но не назначенные исследуемым препараты. 36 (31,9%) человек не получали базисную терапию, включающую ДДБА и/или ДДАХ, что соответствует критерию START B1. 41 (36,3%) исследуемый с тяжёлым течением ХОБЛ не получал ИГКС несмотря на то, что 39 (34,5%) из них имели частые обострения, а у 2 (1,8%) был определен высокий уровень эозинофилии:  $>100$  клеток в 1 мкл, что в соответствии с клиническими рекомендациями является показанием для назначения ИГКС (START B2) [16]. Стоит отметить, что 12 пациентов (10,6%) не получали постоянную кислородотерапию, при подтвержденной хронической гипоксемии ( $pO_2 < 89\%$ ), что соответствует критерию START B3 (табл. 6).

Таблица 6

**Перечень рекомендуемых, но не назначенных лекарственных препаратов  
(в соответствии с критериями START)**

Table 6

**List of recommended but not prescribed medications  
(according to START criteria)**

Название препарата / группа препаратов	Критерий	Количество пациентов, n (%)
Регулярные ингаляции $\beta_2$ -агониста или антимускаринового бронходилататора (например, ипратропия бромид, тиотропия бромид) для лёгкой — умеренной астмы или ХОБЛ.	START B1	36 (31,9%)
Регулярные ингаляции кортикостероидов при умеренной — тяжёлой бронхиальной астме или ХОБЛ (ОФВ <sub>1</sub> меньше 50)	START B2	41 (36,3%)
Домашняя постоянная кислородотерапия при документированной хронической гипоксемии ( $pO_2 < 89\%$ ).	START B3	12 (10,6%)

## Обсуждение / Discussion

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями обострения и коморбидные состояния выступают неотъемлемой частью течения и развития ХОБЛ, существенно влияя на клиническую картину и прогноз заболевания [16]. Коморбидная патология, у пациентов более тяжёлых стадий ХОБЛ пожилого возраста неизбежно сопровождается вынужденной полипрагмазией в назначении лекарственных средств. При обоснованной полипрагмазии для достижения терапевтической цели назначается несколько ЛС под постоянным мониторингом эффективности и безопасности [17]. Примером такой полипрагмазии может являться сочетание бронхолитической и антимикробной терапии в лечении обострений ХОБЛ. Согласно алгоритмам в лечении тяжёлых обострений ХОБЛ в клинических рекомендациях антибактериальная терапия в зависимости от выраженности биомаркеров воспаления может включать несколько антибактериальных средств при одновременном использовании двойных или тройных комбинаций бронходилататоров [16]. В сочетании с вынужденным лечением сопутствующих патологий общий уровень полипрагмазии резко возрастает у таких пациентов.

Эта тенденция определяет необходимость использования специальных алгоритмов аудита назначаемой фармакотерапии для её оптимизации в контексте повышения безопасности приёма лекарственных средств у пожилых пациентов. Подобные работы проводятся во всём мире, в том числе и в России. Результаты исследований частоты назначения ПНЛП пожилым пациентам терапевтических отделений показали, что своевременное применение STOPP/START критериев повышает качество терапии у пожилых пациентов с сохранением положительного эффекта до 6 месяцев, причём продолжительность госпитализации сокращается в среднем на 3 дня [17]. В многоцентровом исследовании, посвящённом оценке рисков развития НПР и роста смертности у пожилых пациентов с высокой частотой назначения ПНЛП по системе EURO FORTA, продемонстрировано существенное снижение качества жизни, а также повышение смертности среди пациентов, чаще получающих ПНЛП [18]. Влияние ПНЛП классов С и D по системе EURO FORTA на пожилых полиморбидных пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, изучалось в исследовании Тарловской Е. И. с соавт. [19]. По результатам этого исследования удалось проанализировать конкретные клинические показания для корректиров-

ки применяемой фармакотерапии, в частности при ХСН следовало избегать назначения НПВС и ципрофлоксацина. Поэтому имеющиеся данные о применении аналитических инструментов исследования безопасности фармакотерапии — STOPP/START и EURO FORTA — обладают доказанной эффективностью в оптимизации фармакотерапии пожилых полиморбидных пациентов. Однако разные инструменты имеют отличия, заключающиеся в том, что некоторые препараты, входящие в один критерий, не используются в других [20]. Поэтому совместное использование нескольких алгоритмов будет способствовать достижению лучших результатов. Так, в работе Красновой Н. М. проведён совместный анализ проводимой фармакотерапии у пожилых пациентов с помощью критериев STOPP/START и Бирса [21].

В рамках нашего исследования антибактериальная и бронхолитическая терапия пожилых пациентов с ХОБЛ была проанализирована в соответствии с критериями STOPP/START и системой EURO FORTA. Использование ПНЛП у пожилых по данным различных исследований варьирует от 11,5 до 62,5% [20]. По нашим результатам 61 пациент (54%) получал 71 назначение лекарственных препаратов, обладающих потенциальным риском развития НПР. Полученные данные превышают аналогичный показатель в работе Зырянова С.К. с соавт. При использовании критериев STOPP-2 исследователями было выявлено 239 эпизодов назначения ПНЛП у 134 пациентов (33,4%) [22]. В исследовании, проведённом в Китае, 47,7% участников получали ПНЛП [23]. Кара Ё с коллегами выявили 41,2% пациентов с ПНЛП [24]. Сравнительный анализ результатов применяемой антибактериальной и бронхолитической терапии в соответствии с оценочными методиками STOPP/START и EURO FORTA выявил необходимость их совместного применения в прогнозировании рисков использования фармакотерапии у пожилых пациентов. По результатам проведённого анализа было установлено, что 102 назначения антибиотиков (81,2%) относились к категории риска С и D по системе EURO FORTA, представленных фторхинолонами. Важно отметить, что необходимость подобных мер, была продиктована тяжестью течения ХОБЛ и частыми обострениями. Тем не менее стоит учитывать, что потенциальные риски применения фторхинолонов у пожилых пациентов часто не учитываются в федеральных клинических рекомендациях, несмотря на высокую частоту их назначения в случаях тяжёлых обострений ХОБЛ, что выступает весомым основанием для продолжения дальнейших исследований и корректиров-



ки в этом направлении. Рациональное применение фторхинолонов также позволит снизить темпы нарастания антибиотикорезистентности к ним [14]. Однако в базе данных критериев STOPP/START отсутствуют рекомендации по применению антибактериальных средств. А в разделе EURO FORTA «Бактериальные инфекции и вакцинация» обращено внимание на рекомендательный характер этого раздела. Лечение бактериальных инфекций должно оцениваться индивидуально и соответствовать диагнозу и выделенным возбудителям. Тем не менее критерий START I содержит рекомендации по проведению ежегодной сезонной противогриппозной вакцинации и вакцинации против пневмококковой инфекции, по крайней мере, однократно после 65 лет в соответствии с национальными рекомендациями. Распределение вакцинации, как класс А по системе EURO FORTA, подчеркивает важность этих профилактических мероприятий. Поэтому эти рекомендации будут способствовать снижению обострений, бремени инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам бактериям и применению антимикробных средств, являющихся ПНЛП для пожилых пациентов, а следовательно, предотвращению прогрессирования ХОБЛ.

Что касается бронхолитической терапии, то в соответствии с критерием START B1 пациентам с ХОБЛ рекомендуется регулярное назначение ДДБА или ДДАХ. Критерии EURO FORTA позволяют определить предпочтительную группу бронхолитиков. Для больных пожилого и старческого возраста первоочередными препаратами являются ДДАХ, так как количество и чувствительность холинэргических рецепторов по мере старения бронхолегочной системы не меняются, что приводит к адекватному бронхолитическому ответу на их введение. Отсутствие кардиотоксичности и тахифилаксии является еще одним аргументом в пользу предпочтительного использования ДДАХ у пожилых пациентов, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [25]. Эти преимущества объясняют отношение ДДАХ к классу А. Но при этом надо учитывать, что ДДАХ противопоказаны больным с закрытоугольной глаукомой и аденомой предстательной железы, что соответствует STOPP G3. В нашем исследовании частота встречаемости данного критерия составила 10,6%. По результатам Батюкиной С. В. и соавт. STOPP G3 был выявлен у 7,8% пациентов [26].

Система EURO FORTA позиционирует ДДБА как препарат группы В. Многочисленные исследования показали, что  $\beta_2$ -адренорецепторы при сохраняю-

щейся плотности с возрастом теряют чувствительность, что приводит к снижению ответа на введение  $\beta_2$ -агонистов. Кроме того, пожилые пациенты особенно уязвимы к развитию побочных эффектов этой группы препаратов. Одним из них является синдром «запирания бронхов», связанный с уменьшением просвета и дренажной функции бронхов. Также возможно развитие нарушения сердечного ритма, ишемии миокарда, сердечной недостаточности, гипокалиемии, особенно при одновременном приеме с тиазидными диуретиками, гипергликемии, что важно учитывать у пожилых пациентов с коморбидной патологией [2, 25]. Критерий START B2 указывает на необходимость назначения ИГКС пациентам с тяжелой ХОБЛ при  $\text{ОФВ}_1$  меньше 50%, несмотря на то что по системе EURO FORTA регулярный длительный прием ИГКС сопряжен с потенциальным риском развития НПР и относится к группе С. Таким образом, необходимо иметь обоснованные критерии для назначения препаратов этой группы. Согласно клиническим рекомендациям решение применения ИГКС зависит от трех основных факторов — выраженности симптомов ХОБЛ, частоты предшествующих обострений и уровня эозинофилов [16].

По результатам нашего анализа фармакотерапии необходимость в назначении ИГКС была у 36,2% пациентов. В других исследованиях частота встречаемости START B1 (1,7–11,8%) и START B2 (7,5–8,8%) была значительно ниже. Это объясняется тем, что в них были включены пациенты с фибрилляцией предсердий и СД, а ХОБЛ являлась сопутствующей патологией [26–28].

В нашем исследовании 23,9% пациентов с тяжелой хронической гипоксемией получали постоянную кислородотерапию, что соответствует критерию EURO FORTA А. Однако в соответствии с критерием START B2 дополнительно выявлено 10,6% нуждающихся в данной терапии. Критерии STOPP позволяют оценить проводимую фармакотерапию с учетом сопутствующей патологии и совместно назначаемых препаратов. В нашем исследовании 4,4% пациентов получали пропранолол для лечения сопутствующей патологии (STOPP G4). По результатам Зырянова С. К. и соавт. частота встречаемости данного критерия составила всего 0,8% [22]. Неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы могут приводить к развитию бронхоспазма, уменьшая эффект бронхолитиков, что нежелательно у пациентов с ХОБЛ. Критерий STOPP G5 показал, что 1,8% пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью получали бензодиазепины, способствующие усугублению состояния.

## Закключение / Conclusion

В результате проведённого ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования были изучены антибактериальная и бронхолитическая терапия у пожилых пациентов, страдающих ХОБЛ преимущественно тяжёлого течения. Анализ показал высокий уровень назначения препаратов, обладающих существенным риском в применении у пожилых пациентов. Проведённый сравнительный анализ двух аналитических инструментов EURO FORTA и STOPP/START оценки применяемой фармакотерапии продемонстрировал необходимость их

совместного использования для достижения наиболее высоких результатов в обеспечении безопасности лечения пожилых пациентов, так как они успешно дополняют друг друга.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

**Conflict of interest.** All authors declare that there is no conflict of interest in relation to this publication.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Орлова Екатерина Алексеевна**  
Автор, ответственный за переписку

e-mail: eorlova56@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

к. м. н., доцент, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina A. Orlova**  
Corresponding author

e-mail: eorlova56@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>

PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, Astrakhan, Russian Federation

## Список литературы / References

1. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002 Aug 15;90(4):358-63. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02489-x.
2. Сердечно-сосудистые средства в гериатрии / С. К. Зырянов, Е. А. Ушкалова, О. И. Бутранова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 224 с. [Serdechno-sosudistye sredstva. Zyryanov SK, Ushkalova EA, Butranova OI. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-7527-0-SER-2023-1-224.
3. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations — the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Oct;80(4):796-807. doi: 10.1111/bcp.12596.
4. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(6):212-33. doi: 10.1177/2042098615613984.
5. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, et al. International Validation of the Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly (TIME) Criteria Set: A Delphi Panel Study. *Drugs Aging.* 2021 Jun;38(6):513-521. doi: 10.1007/s40266-021-00855-5.
6. Кирилочев О.О., Тарханов В.С. Оценка риска осложнений лекарственной терапии геронтологических пациентов с психическими заболеваниями. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(3):106. [Kirilochev OO, Tarkhanov VS. The adverse drug reaction risk assessment of pharmacotherapy complications in elderly patients with mental disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2020;(3):106. (In Russ.)] doi:10.17513/spno.29810.
7. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, et al. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Jun;74(6):679-700. doi: 10.1007/s00228-018-2446-0.
8. Monteiro L, Baptista S, Ribeiro-Vaz I, et al. Translation and cultural adaptation of MedStopper® — A web-based decision aid for deprescribing in older

- adults: A protocol. *PLoS One.* 2023 Apr 20;18(4):e0284464. doi: 10.1371/journal.pone.0284464.
9. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145. Epub 2014 Oct 16. Erratum in: *Age Ageing.* 2018 May 1;47(3):489.
10. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The FORTA (Fit for The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022 Mar;39(3):245-247. doi: 10.1007/s40266-022-00922-5. Epub 2022 Feb 23. Erratum in: *Drugs Aging.* 2022 Jun;39(6):485.
11. Soraci L, Cherubini A, Paoletti L, et al. Safety and Tolerability of Antimicrobial Agents in the Older Patient. *Drugs Aging.* 2023 Jun;40(6):499-526. doi: 10.1007/s40266-023-01019-3.
12. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62-67. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62-67. (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415.
13. Li X, Zoller M, Fuhr U, et al. Ciprofloxacin in critically ill subjects: considering hepatic function, age and sex to choose the optimal dose. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 1;74(3):682-690. doi: 10.1093/jac/dky485.
14. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Левофлоксацин: соотношение "польза-риск". *Фарматека.* 2017;S2-17:36-42. [Ushkalova EA, Zyryanov SK. Levofloxacin: benefit-risk ratio. *Farmateka.* 2017;S2-17:36-42. (In Russ.)].
15. Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf.* 2010 May 1;33(5):353-69. doi: 10.2165/11536360-000000000-00000.
16. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356-392. [Chuchalin AG, Avdeev SN,

- Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356-392. (In Russ.)) doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
17. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):94-102. [Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Il'ina ES. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(12):94-102. (In Russ.)). doi 10.17116/terarkh2016881294-102.
  18. Pazan F, Breunig H, Weiss C, et al. Higher FORTA (Fit for The Aged) scores are associated with poor functional outcomes, dementia, and mortality in older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Nov;78(11):1851-1859. doi: 10.1007/s00228-022-03389-w.
  19. Тарловская Е.И., Омарова Ю.В. Анализ соответствия назначенной терапии системе EURO FORTA у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(11):57-64. [Tarlovskaya EI, Omarova YuV. Analysis of the compliance of the prescribed therapy with the EURO FORTA system in polymorbid patients of elderly and old age with CHF. *Kardiologiya*. 2021;61(11):57-64. (In Russ.)). doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1619
  20. Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Jan-Feb;68:55-61. doi: 10.1016/j.archger.2016.09.003.
  21. Краснова Н.М., Сычев Д.А., Венгеровский А.И., Александрова Т.Н. Современные методы оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара. *Клин. мед.* 2017;95(11):1042-1049. [Krasnova NM, Sychev DA, Vengerovskii AI, Aleksandrova TN. Current methods of optimization of pharmacotherapy in elderly patients in multidisciplinary hospital. *Klin. med.* 2017;95 (11):1042-1049. (In Russ.)). doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-1042-1049
  22. Аль-Раджави А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., и др. Распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста. *Качественная Клиническая Практика*. 2019;(1):65-73. [Al-Rajavi A, Zyryanov SK, Ushkalova EA, et al. Prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(1):65-73. (In Russ.)) doi: 10.24411/2588-0519-2019-10064.
  23. Ma Z, Tong Y, Zhang C, Liu L. Potentially inappropriate medications and potentially prescribing omissions in Chinese older patients: Comparison of two versions of STOPP/START. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Dec;45(6):1405-1413. doi: 10.1111/jcpt.13237.
  24. Kara Ö, Arık G, Kızılarşlanoglu MC, et al. Potentially inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria for older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2016 Aug;28(4):761-8. doi: 10.1007/s40520-015-0475-4.
  25. Гериатрическая пульмонология : руководство для врачей / под ред. Е. С. Лаптевой, А. Л. Арьева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 160 с. [Geriatricheskaya pul'monologiya: Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by Lapteva ES, Ar'ev AL, Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)). doi: 10.33029/9704-6488-5-LAG-2022-1-160.
  26. Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., и др. Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. *Медицинский алфавит*. 2021;(1):57-65. [Batyukina SV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. Aspects of practical application of 'STOPP/START' criteria in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in therapeutic department of multi-speciality hospital. *Medical alphabet*. 2021;(1):57-65. (In Russ.)). doi: 10.33667/2078-5631-2021-1-57-65.
  27. Кочетков А.И., Де В.А., Воеводина Н.Ю., и др. Анализ соответствия назначений лекарственных средств «stoppp/start» критериям у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):47-56. [Kochetkov AI, De VA, Voevodina NYu, et al. Analysis of drug prescription appropriateness according to the STOPP/START criteria of the elderly patients with type 2 diabetes mellitus in the endocrinology department of a multi-speciality hospital. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):47-56. (In Russ.)) DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-47-56
  28. Де В.А., Кочетков А.И., Черняева М.С. и др. Применение STOPP/START-критериев у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в отделении многопрофильного стационара. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(5):32-42. [De VA, Kochetkov AI, Chernyaeva MS, et al. Primenenie STOPP/START-kriteriev u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta s fibrillyatsiei predserdii i ishemicheskoi boleznyu serdtsa v otdelenii mnogoprofil'nogo statsionara. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(5):32-42. (In Russ.)). doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-5-32-42.