



Мониторинг и оценка безопасности межлекарственных взаимодействий у пациентов пожилого возраста

© Шараева А. Т.¹, Зурдинова А. А.¹, Сатыбалдиева А. Т.²

ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский Университет имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызская Республика

Аннотация. Подавляющее большинство пожилых пациентов являются полиморбидными, чаще болеют и больше нуждаются в медицинском обеспечении. Каждое из имеющихся заболеваний требует постоянной лекарственной терапии, вследствие чего возрастает риск развития нежелательных лекарственных реакций от принимаемых препаратов. Также необходимо учесть, что пожилые пациенты более чувствительны к возникновению серьёзных нежелательных лекарственных реакций и взаимодействий.

Ключевые слова: фармакотерапия; пожилые пациенты; нежелательные лекарственные реакции; фармако-эпидемиологический анализ; межлекарственные взаимодействия

Для цитирования: Шараева А. Т., Зурдинова А. А., Сатыбалдиева А. Т. Мониторинг и оценка безопасности межлекарственных взаимодействий у пациентов пожилого возраста. *Качественная клиническая практика*. 2024;(2):51–64. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-51-64>. EDN: RROUYQ.

Поступила: 04.05.2024. **В доработанном виде:** 20.05.2024. **Принята к печати:** 17.06.2024. **Опубликована:** 25.06.2024.

Monitoring and safety assessment of drug-drug interactions in elderly patients

© Ainura T. Sharaeva¹, Aida A. Zurdinova¹, Aida T. Satybaldieva²

Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. Most elderly patients have polymorbidity, have more frequent illnesses, and greater medical care needs. Each of the existing diseases requires constant drug therapy, thus increasing the risk of developing adverse drug reactions from the medications taken. It is also necessary to consider that elderly patients are more susceptible to the occurrence of serious adverse drug reactions and drug-drug interactions.

Keywords: pharmacotherapy; elderly patients; adverse drug reactions; pharmacoepidemiological analysis; drug-drug interactions

For citation: Sharaeva AT, Zurdinova AA, Satybaldieva AT. Monitoring and safety assessment of drug-drug interactions in elderly patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(2):51–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-51-64>. EDN: RROUYQ.

Received: 04.05.2024. **Revision received:** 20.05.2024. **Accepted:** 17.06.2024. **Published:** 25.06.2024.

Введение / Introduction

К середине 2020 года населения мира в возрасте 65 лет и старше насчитывало 728 млн человек, а по прогнозам ООН к 2030 году численность превысит 997 млн человек (до 11,7%) и к 2050 году достигнет 1549 млн (до 15,9%). Т. е. сейчас каждый одиннадцатый человек на Земле уже перешагнул возрастной рубеж 65 лет, то в 2030 году в этой возрастной категории будет каждый восьмой, а в 2050 году — каждый шестой человек. При этом к 2050 году численность населения 65–74 лет увеличится в 1,8 раза, 75–84 лет — в 2,6 раза, 85 лет и старше — в 3,2 раза [1].

По мере старения у людей появляются многочисленные симптомы и заболевания. Помимо хронических заболеваний у людей пожилого возраста увеличивается частота таких состояний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция, инсульт, артрит, остеопороз и переломы. Поэтому полипрагмазия (полифармация, политерапия) часто является обязательной в лечении этих распространённых заболеваний. Термин «полипрагмазия», «политерапия», «полифармация», относится к использованию множества лекарственных препаратов (ЛП), от 5 до 10. В настоящее время полипрагмазия используется для описания использования неподходящих ЛП

/ большего количества ЛП, чем клинически показано, и распространённость использования неподходящих ЛП у пожилых людей составляет от 11,5 до 62,5% [2].

Проблемы, связанные с ЛП и последствия полипрагмазии часто встречаются у пожилых людей и включают в себя неэффективность ЛП, нежелательные лекарственные реакции (НЛР), передозировку, недозировку, неправильное лечение, неадекватный контроль, отсутствие приверженности, риски нежелательных межлекарственных взаимодействий, повышенный риск когнитивных нарушений, нарушения равновесия и падений, повышенный риск заболеваемости, госпитализации и смертности [3, 4].

Препараты могут быть неэффективными у пожилых людей из-за того, что врачи занижают дозировку (например, из-за повышенного беспокойства по поводу побочных эффектов) или из-за плохой приверженности (например, из-за финансовых или когнитивных ограничений).

НЛР среди амбулаторных людей в возрасте до 65 лет возникают с частотой около 50 случаев на 1000 человеко-лет. Уровень госпитализации из-за НЛР в 4 раза выше у пожилых пациентов (около 17%), чем у молодых (4%). И 66% этих госпитализаций у пожилых пациентов связаны с 4 препаратами или классами препаратов — варфарином, инсулином, пероральными антиагрегантными и гипогликемическими препаратами [3].

Для минимизации полипрагмазии необходима периодическая оценка схемы лечения пациентов, также при этом следует обратить внимание на использование растительных и биологически активных добавок, которые могут приводить к нежелательным межлекарственным взаимодействиям. Следует отметить, что по мере увеличения количества ЛП увеличивается вероятность межлекарственного взаимодействия. Например, при приёме 2-х препаратов риск развития НЛР повышается на 13%, пяти препаратов — на 58%, а 7 и более — на 82%, что в два раза больше, чем у более молодого населения. Риски НЛР могут быть связаны с ошибками в назначениях практикующих врачей из-за незнания гериатрической клинической фармакологии, отсутствия, так и в использовании ЛП самими пациентами [4].

Препарат, назначенный для лечения одного заболевания, может усугубить другое заболевание независимо от возраста пациента, но такие взаимодействия вызывают особую озабоченность у пожилых людей. Отличить зачастую малозаметные неблагоприятные эффекты ЛП от последствий болезни довольно сложно, и это может привести к каскаду назначений.

Каскад назначений возникает, когда неблагоприятное действие ЛП неправильно интерпретируется как симптом или признак нового заболевания, и для его лечения назначается новый препарат. Новое, ненужное лекарство может вызвать дополнительные неблагоприятные эффекты, которые затем могут быть неправильно истолкованы как ещё одно расстройство и назначено ненужное лечение, и так далее.

Препарат является неподходящим, если его потенциальный вред превышает потенциальную пользу. Неправильное использование препарата может включать [3]:

- выбор неподходящего препарата, дозы, частоты приёма или продолжительности терапии;
- дублирование терапии;
- неспособность учесть лекарственное взаимодействие и соответствующие показания к применению препарата;
- ошибочное продолжение приёма неподходящих препаратов после того, как острое состояние проходит (что может произойти при переходе пациента из одного медицинского учреждения в другое и без повторной оценки показаний).

На отсутствие приверженности среди лиц пожилого возраста могут влиять следующие факторы [4]:

- финансовые и физические ограничения, которые могут затруднить приобретение ЛП;
- когнитивные проблемы, которые могут затруднить приём ЛП в соответствии с инструкциями;
- использование нескольких ЛП (полифармация);
- использование ЛП, которые необходимо принимать несколько раз в день или в определённом порядке;
- отсутствие понимания того, для чего предназначено ЛП (польза) или как распознать и устранить неблагоприятные последствия (вред).

Межлекарственное взаимодействие (МЛВ) обычно определяется как клинически значимое непреднамеренное изменение эффективности и безопасности одного ЛП при одновременном или последовательном применении с другим ЛП. МЛВ возникает, когда два или более препарата взаимодействуют на фармакокинетическом и/или фармакодинамическом уровне с риском повышения токсичности или снижения предполагаемого эффекта одного или более препаратов [5]. Фармакодинамическое МЛВ возникает в результате одновременного введения ЛП, имеющих одинаковые участки действия, что приводит к аддитивным, синергическим или антагонистическим эффектам, изменяющим действие ЛП, обычно

без видимого изменения воздействия ЛП [6]. Фармакокинетическое МЛВ возникает в результате изменений в процессах, связанных с утилизацией ЛП при одновременном приёме двух ЛП. В основном, эти МЛВ связаны с метаболическими ферментами и/или транспортерами, локализованными в мембранах и тканях, участвующих в абсорбции, распределении, метаболизме или выведении препарата, что приводит к явному изменению экспозиции ЛП [7, 8].

Риск МЛВ выше у пожилых пациентов, так как у них много сопутствующих заболеваний, которые подвергаются политерапии. Для пожилых людей, подверженных политерапии, назначение потенциально неподходящих лекарственных препаратов (ПНЛП) является проблемой [9, 10]. ПНЛП соответствуют ЛП с различными характеристиками: т.е. лекарственным препаратам, которые потенциально не подходят пожилым людям с определёнными заболеваниями, ЛП, которые следует применять с осторожностью, потенциально клинически важным МЛВ, которых следует избегать пожилым людям или снижать их дозировку в зависимости от функции почек [11].

Среди всех МЛВ, возникающих у пожилых людей в целом, именно с ПНЛП представляют собой проблему, поскольку эти МЛВ могут усиливать их НЛР [12].

МЛВ широко распространены у пожилых людей в результате полиморбидности, полипрагмазии, возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики, которые усложняют терапевтическое лечение и лечение несколькими поставщиками медицинских услуг [13]. МЛВ являются причиной примерно 5% госпитализаций пожилых пациентов [14].

Целью данного исследования / The purpose of this work провести фармакоэпидемиологический анализ

межлекарственных взаимодействий, назначенных пожилым пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся на стационарном лечении.

Материалы и методы / Materials and methods

Было изучено 97 историй болезней пожилых пациентов с коронарной болезнью сердца, получавших стационарное лечение в течение 10 дней за 2021 год в одном из стационаров г. Бишкек.

Был проведён ретроспективный анализ с изучением структуры и профиля назначений, выкопировка листов назначений, оценка межлекарственных взаимодействий согласно листов назначений по каждому пациенту с использованием доступных бесплатных платформ www.drugs.com, www.medscape.com, www.ddinter.com. Для определения возможных комбинаций проводили расчёт с использованием следующей формулы:

$$C \frac{k}{n} = \frac{n}{(n-k)*k}, \quad \text{где}$$

Ck/n — возможные комбинации;
 k — сочетание по 2 ЛП по каждой позиции;
 n — общее количество ЛП.

Полученные данные были обработаны при помощи программы Microsoft Excel 11, Excel Pivot.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Аналізу подверглись листы назначений 96 пациентов с ишемической болезнью сердца, из них женского (48%) и мужского пола — (52%), средний их возраст составил 73,5 лет (в диапазоне от 65 до 88). Фактора риска и сопутствующие заболевания данных пациентов представлена на рис. 1.

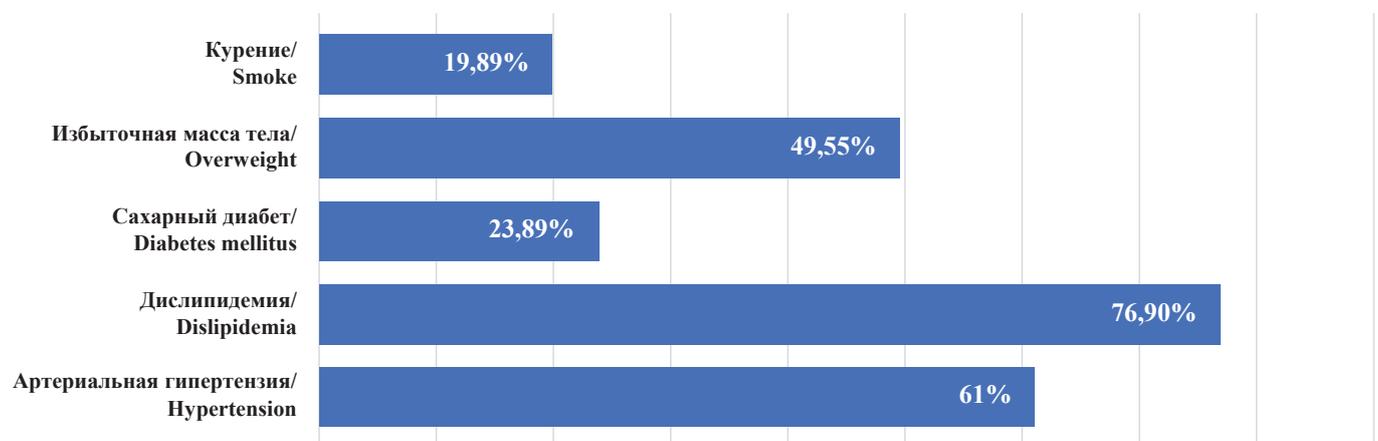


Рис. 1. Факторы риска и сопутствующие заболевания пациентов (%)
Fig. 1. Risk factors and concomitant diseases of patients (%)

Следует указать, что ключевым фактором риска являются дислипидемии (76,90%), далее следуют наличие артериальной гипертензии (61%), избыточной массы тела (49,55%), сахарного диабета (23,89%), курения (19,89%). При этом зачастую имеет место наличие у одного пациента нескольких перечисленных факторов и сопутствующих состояний (в 46% случаях), что также указывает на наличие полиморбидности у пациентов.

В листах назначения лекарственных препараты указываются под торговыми наименованиями в 77% случаях (рис. 2).

Назначенные пациентам основные группы лекарственных средств представлены на рис. 3.

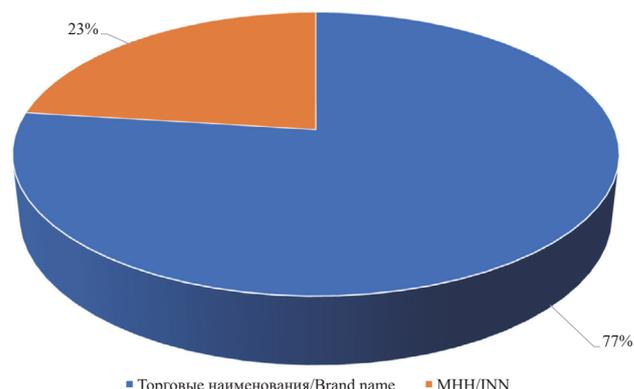


Рис. 2. Назначения лекарственных препаратов под торговыми и генерическими наименованиями (%)
Fig. 2. Prescribing drugs under trade and generic names (%)

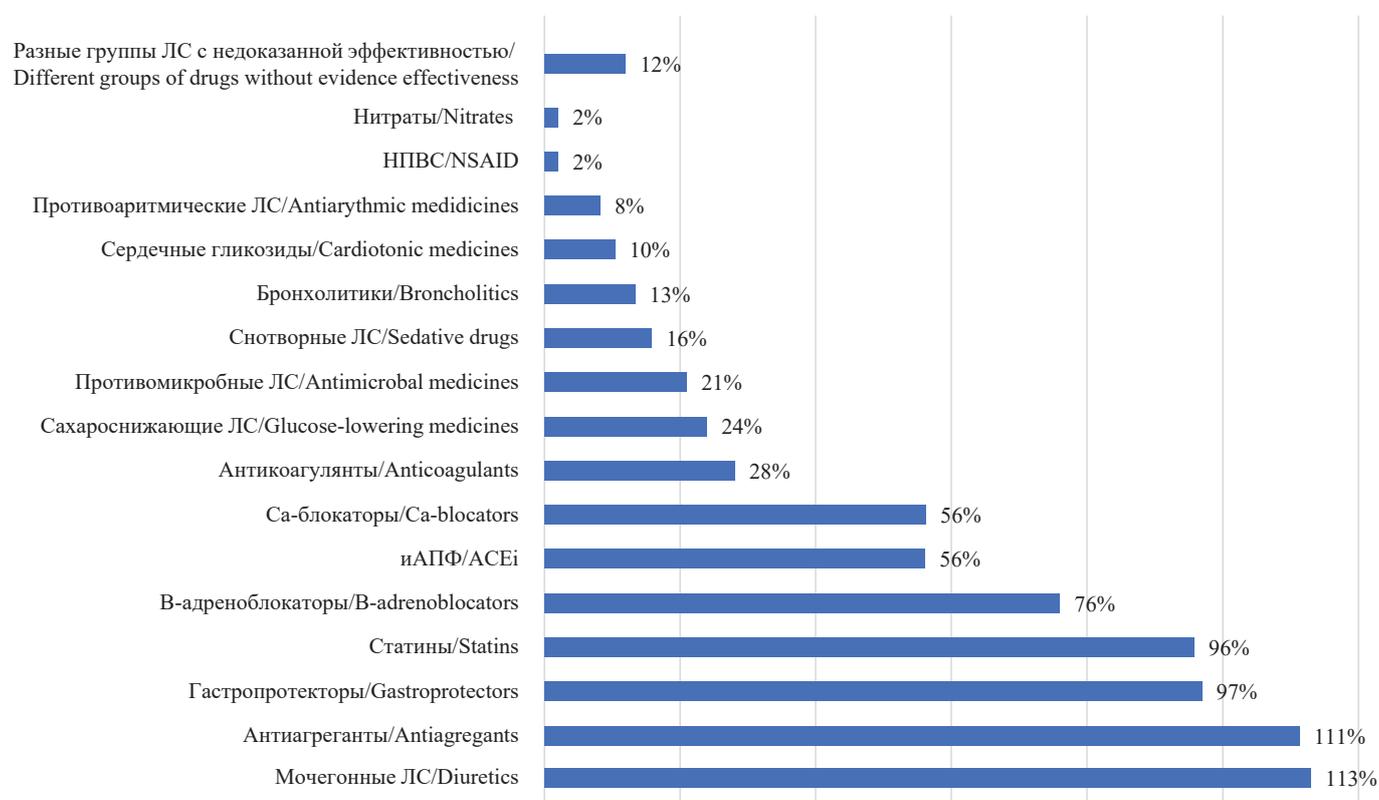


Рис. 3. Структура назначений лекарственных препаратов по фармакологическим группам
Fig. 3. The structure of drugs prescription by pharmacological groups

Также нами изучалась частота назначений препаратов по группам, которая распределилась следующим образом (в убывающем порядке):

- мочегонные средства: торасемид — 48,45%, фуросемид — 11,34%, спиронолактон — 53,6%;
- антиагрегантные средства: ацетилсалициловая кислота (АСК) — 40,2%, клопидогрел — 71,13%;
- гастропротекторы: пантопразол — 78,35%, фамотидин — 9,3%, омепразол — 9,3%;
- статины: аторвастатин — 95%;

- β-адреноблокаторы: бисопролол — 21,8% случаев; карведилол — 20,8%; небиволол — 32,3%; соталол — 1,04%;
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ): рамиприл — 49,5%; эналаприл — 4,12%; периндоприл — 2,06%;
- блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА): кандесартан — 3,09%; лозартан — 20,6%; телмисартан — 10,3%; валсартан — 1,03%;

- блокаторы кальциевых каналов (БКК): амлодипин — 55,7%;
- антикоагулянтные средства: варфарин — 25,8%; ривароксабан — 2,06%;
- сахароснижающие средства: инсулин человеческого средней продолжительности действия (протофан) — 5,15%; инсулин человеческий короткого действия (актропид) — 3,09%; гликлазид — 1,03%; метформин — 14,43%;
- противомикробные средства: амоксициллин — 10,3%; метронидазол — 9,3%; левофлоксацин — 1,03%;
- снотворные средства из группы бензодиазепинов: клоназепам — 10%; диазепам — 6%;
- бронхолитические средства: ипратропия бромид — 10,3%; сальбутамол — 1,03%; беклометазон — 2,06%;
- сердечные гликозиды: дигоксин — 10,3%;
- противоаритмические средства: амиодарон — 4,12%, триметазидин — 4,12%;
- НПВС: диклофенак — 2,06%;
- нитраты: изосорбида динитрат — 2,06%.

Кроме данных препаратов в 12% случаях назначались ЛП, которые не имеют доказательств их эффективности и безопасности — адеметионин (3%), мельдоний (3%), винпоцетин (5%), глицирризиновая кислота + фосфолипиды (1%).

В среднем одному пациенту в сутки назначались 7,54 ЛП.

Далее нами оценивались назначенные ЛП на предмет возможного развития МЛВ с помощью интернет-ресурсов на платформах по выявлению МЛВ Drug

Interaction Checker (www.drugs.com, www.medscape.com, www.ddinter.com). Данные, полученные из представленных платформ, нами были распределены по 3-м степеням клинической значимости МЛВ с указанием путей оптимизации фармакотерапии:

серьёзные — значимые, потенциально опасные по риску развития НЛР и следует рассмотреть отмену препаратов;

умеренные — средней значимости с проведением обязательного мониторинга эффективности и безопасности;

минимальные — незначительные, клинически малозначимые, которые следует принять во внимание при мониторинге лечения.

Общее количество назначенных ЛП составило 50 наименований, следовательно, количество возможных комбинаций — 1225, который рассчитан согласно формуле. Таким образом, каждая четвёртая потенциальная комбинация вступает в МЛВ и при отсутствии необходимого мониторинга повышает риски нежелательных лекарственных реакций, и указывает на нерациональные комбинации с полипрагмазией.

Данные по оценке возможных МЛВ были внесены в развёрнутую таблицу (Pivot-table) по 10-ти лидирующим позициям в назначениях по убывающей (см. рис. 4, табл. 1).

Серьёзные фармакодинамические взаимодействия отмечаются по 4-м позициям — варфарин + клопидогрел (12), рамиприл + спиронолактон (31), ацетилсалициловая кислота + рамиприл (21), варфарин + ацетилсалициловая кислота (5).

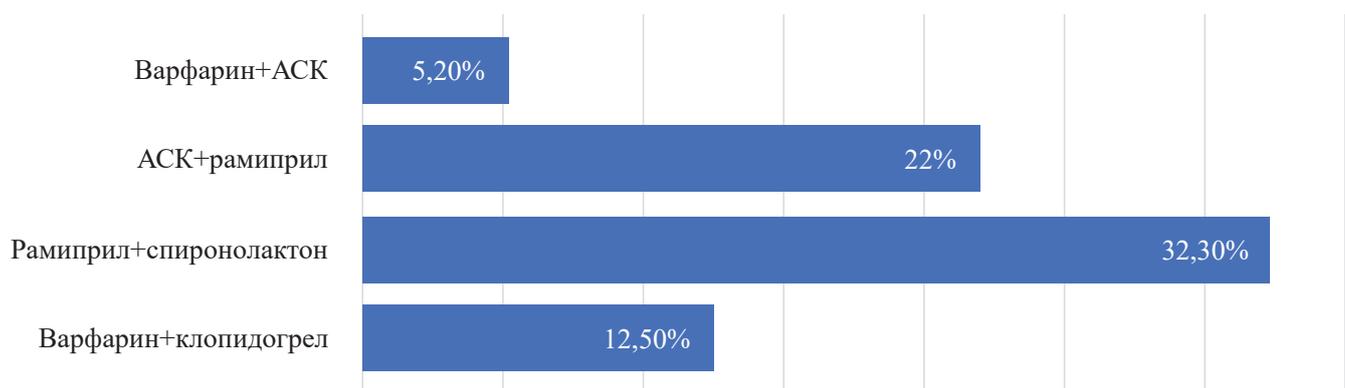


Рис. 4. Позиции серьёзных межлекарственных взаимодействий по клинической значимости
Fig. 4. Positions of serious drug interactions in terms of clinical significance

Примечание: *АСК — ацетилсалициловая кислота.

Note: *ASK is acetylsalicylic acid.

Из данных рис. 4 следует, что в 32,3% случаях значают одновременно рамиприл + спиронолактон.

Данное МЛВ может увеличить риск гиперкалиемии, т.к. ингибирование АПФ приводит к снижению се-

креции альдостерона, что может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови, что может быть аддитивным к увеличению, вызванному калийсберегающими диуретиками. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, диабетом, пожилым возрастом, ухудшением сердечной недостаточности и/или риском обезвоживания. Следует регулярно проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек, и следует избегать приёма добавок калия.

Таблица 1
**Оценка межлекарственных взаимодействий
в зависимости от клинической значимости**

Table 1
**Assessment of drug interactions depending
on clinical significance**

ЛП	Аторвастатин	Пантопразол	Клопидогрел	Амлодипин	Спиронолактон	Рамиприл	Торасемид	АСК	Варфарин	Небиволол
Аторвастатин		М	М	М	-	-	-	-	ФД	-
Пантопразол	М		М	-	-	-	-	ФД	М	-
Клопидогрел	М	М		-	-	-	-	ФД	ФД	-
Амлодипин	М	-	-		-	ФД	-	-	-	-
Спиронолактон	-	-	-			ФД	ФД	ФД	ФД	ФД
Рамиприл	-	-	-	ФД	ФД		ФД	ФД	-	-
Торасемид		ФД	М		ФД	ФД		ФД	М	ФД
АСК	-	ФД	ФД	ФД	ФД	ФД	ФД		ФД	ФД
Варфарин	ФД	М	ФД		ФД	-	М	ФД		-
Небиволол	-	-	-	ФД/ М	ФД	-	ФД	ФД	-	

Примечания: красные — серьёзные взаимодействия; оранжевый — умеренные взаимодействия; зелёный — минимальные взаимодействия; ФД — фармакодинамическое взаимодействие; М — фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма.
Notes: red — serious interactions; orange — moderate interactions; green — minimal interactions; ФД — pharmacodynamic interaction; М — pharmacokinetic interaction at the metabolic level.

Пациентам следует дать рекомендации по диете и посоветовать обратиться за медицинской помощью, если у них возникнут признаки и симптомы гиперкалиемии, такие как слабость, вялость, спутанность сознания, покалывание в конечностях и нерегулярное сердцебиение. Если спиронолактон назначают вместе с ингибитором АПФ, некоторые иссле-

дователи рекомендуют, чтобы его доза не превышала 25 мг/день. Следует рассмотреть включение данных рекомендаций в клинические руководства по ИБС.

Если говорить по МЛВ ацетилсалициловой кислоты + рамиприла в 22% случаях, то следует отметить, что это по механизму относится к фармакодинамическому антагонизму, их совместное применение может привести к значительному снижению функции почек, особенно если доза ацетилсалициловой кислоты будет выше 325 мг, особенно у пожилых людей или с пациентов с обезвоживанием.

При одновременном назначении варфарин + клопидогрел (12,5%) отмечается фармакодинамический синергизм. Лекарственные средства с антиагрегантными свойствами могут усиливать антикоагулянтный эффект варфарина. При применении клопидогреля в сочетании с пероральным антикоагулянтом рекомендуется соблюдать осторожность, тщательно контролировать международное нормализованное отношение (МНО) и другие параметры кровотечения. Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать своему врачу о любых признаках кровотечения, включая боль, отёк, головную боль, головокружение, слабость, длительное кровотечение из порезов, усиление менструальных выделений, вагинальное кровотечение, кровотечение из носа, кровотечение из дёсен при чистке зубов, необычное кровотечение или синяки, красная или коричневая моча или чёрный стул.

Данные серьёзные клинические взаимодействия требуют изменения терапии и тщательного мониторинга или отмены терапии для снижения рисков нежелательных исходов. К сожалению, в историях болезней не найдены данные по мониторингу, например, уровня калия в крови, данных по оценке выделительной функции почек в динамике.

Среди межлекарственных взаимодействий умеренного клинического значения встречались 14 позиций — из них 6 фармакокинетических взаимодействий на уровне метаболизма и 8 фармакодинамических взаимодействий (табл. 2).

Среди межлекарственных взаимодействий незначительного клинического значения встречались 8 позиций, которые представлены в табл. 3.

Проведённая нами выборка показала, что количество возможных МЛВ составляет 1225, из них 716 возможных МЛВ, что соответствует 58,4% от общего числа, при этом 69 МЛВ с серьёзной клинической значимостью — в 9,63% случаях, 479 МЛВ с умеренной клинической значимостью — в 67% и 171 МЛВ с минимальной клинической значимостью — в 24%.

Таблица 2

Table 2

Позиции умеренных взаимодействий по клинической значимости

Positions of moderate interactions by clinical significance

№	Комбинации ЛП	Частота (в %, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
1	Пантопразол + аторвастатин	83,3% (80)	<i>Фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма:</i> ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) являются субстратами Р-гликопротеина и СУР4503А4; одновременное применение с ИПП может повысить концентрацию аторвастатина в плазме и связанный с этим риск развития миопатии	Из-за повышенного риска скелетно-мышечной токсичности пациенты должны находиться под более тщательным наблюдением во время одновременного применения ингибиторов протонной помпы (ИПП). Терапию следует прекратить, если заметно повышается уровень креатинкиназы или если подозревается или диагностируется миопатия
2	Клопидогрел + аторвастатин	42% (40)	<i>Фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма:</i> Одновременное применение аторвастатина может снизить метаболическую активацию пролекарства клопидогрела и его ангиотромбоцитарные эффекты. Предполагаемый механизм заключается в конкурентном ингибировании ферментативной активности СУР4503А4, ответственного за превращение клопидогрела в его активный метаболит	Мониторинг изменения эффективности клопидогрела, если аторвастатин применяется одновременно с клопидогрелом. Рекомендовать назначение правастатина, флувастатина и розувастатина, они не метаболизируются СУР4503А4 и теоретически не должны взаимодействовать с клопидогрелом
3	Амлодипин + аторвастатин	55,2% (53)	<i>Фармакокинетическое взаимодействие на уровне метаболизма:</i> Амлодипин — является ингибитором СУР4503А4. Совместное применение с ингибиторами СУР4503А4 может повысить концентрацию в плазме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (т.е. статинов), которые метаболизируются этим изоферментом	Всем пациентам, получающим терапию статинами, следует рекомендовать немедленно сообщать о любой необъяснимой мышечной боли, болезненности или слабости, особенно если они сопровождаются лихорадкой, недомоганием и/или мочой темного цвета. Терапию следует прекратить, если креатинкиназа заметно повышается при отсутствии физических нагрузок или если иным образом подозревается или диагностируется миопатия. Ожидается, что флувастатин, правастатин и розувастатин не будут взаимодействовать с ингибиторами СУР4503А4

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
4	Торасемид + пантопразол	40% (38)	Хроническое применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) может вызвать гипомagneмию, и риск может увеличиться при одновременном применении диуретиков или других средств, которые могут вызвать потерю магния	Рекомендуется контролировать уровень магния в сыворотке крови до начала терапии и периодически в дальнейшем, если ожидается длительное лечение ингибитором протонной помпы или при его сочетании с другими агентами, которые могут вызвать гипомagneмию, такими как диуретики, аминогликозиды, катионообменные смолы, амфотерицин В, цетуксимаб, цисплатин, циклоспорин, фоскарнет, панитумумаб, пентамидин и такролимус
5	Варфарин + пантопразол	23% (22)	Одновременное применение с ингибиторами протонной помпы (ИПП) иногда ассоциировалось с усилением гипотромбинемического эффекта варфарина. Точный механизм неизвестен, но может включать ингибирование ИПП CYP4502C19 и/или 3A4, изоферментов, частично ответственных за метаболический клиренс биологически менее активного R (+) — энантиомера варфарина. Сообщалось об увеличении МНО и протромбинового времени у пациентов, получавших варфарин с различными коммерчески доступными ингибиторами протонной помпы. Однако о значительном фармакокинетическом взаимодействии не сообщалось	Учитывая возможность взаимодействия и высокую степень межпациентной вариабельности в отношении метаболизма варфарина, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во время сопутствующей терапии ИПП. Следует часто проверять МНО и соответствующим образом корректировать дозу варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозировки ИПП у пациентов, у которых стабилизировался режим приёма варфарина. Те же меры предосторожности могут применяться во время терапии другими пероральными антикоагулянтами. Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать своему врачу о любых признаках кровотечения, включая боль, отёк, головную боль, головокружение, слабость, длительное кровотечение из порозов, усиление менструальных выделений, вагинальное кровотечение, кровотечение из носа, кровотечение из дёсен при чистке зубов, необычное кровотечение или синяки, красная или коричневая моча или красный или чёрный стул
6	Клопидогрел + пантопразол	61,4% (59)	Пантопразол снижает эффекты клопидогреля, влияя на метаболизм печёночного фермента CYP2C19. Эффективность клопидогреля может снижаться препаратами, ингибирующими CYP2C19. Ингибирование агрегации тромбоцитов клопидогрелом полностью обусловлено активным метаболитом клопидогреля. Клопидогрел частично метаболизируется CYP2C19. В информации о назначении пантопразола указано, что одновременное применение с клопидогрелом не оказывает клинически значимого влияния на воздействие активного метаболита клопидогреля. Коррекция дозы клопидогреля не требуется	Корректировка дозы клопидогреля при применении с утверждённой дозой пантопразола не требуется. Однако может быть целесообразным тщательное контролировать терапевтическую эффективность клопидогреля во время сопутствующего лечения. При подорожении на взаимодействие можно заменить антагонистом H ₂ -рецептора

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
7	АСК + клопидогрел	28,1% (27)	<p>Клопидогрел усиливает ингибирование агрегации тромбоцитов под действием аспирина. Исследования с однократным приёмом не показали увеличения времени кровотечения при добавлении аспирина к клопидогрелю; однако риск желудочно-кишечного кровотечения может быть повышен.</p> <p>Один из них увеличивает токсичность другого за счёт фармакодинамического синергизма</p>	<p>Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с риском кровотечения (т.е. изъязвлений ЖКТ), если клопидогрел в течение длительного времени применяется одновременно с препаратами, которые могут вызвать поражения ЖКТ. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать врачу о любых признаках кровотечения, включая боль, красный или чёрный стул, кровавую рвоту или рвоту кофейной гущи. Пациентам также следует рекомендовать избегать использования любых других саллицилатных препаратов, отпускаемых без рецепта</p>
8	Амлодипин + АСК	20% (19)	<p>Ограниченные данные указывают на то, что некоторые ингибиторы циклооксигеназы могут ослаблять антигипертензивный эффект некоторых блокаторов кальциевых каналов. Этот механизм, по-видимому, связан с изменением сосудистого тонуса, который зависит от простациклинов и других простаноидов, обладающих сосудорасширяющим действием. Добавление нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) к режиму лечения пациента, который уже принимает блокатор кальциевых каналов, может привести к повышению артериального давления. Кроме того, клиницист должен знать, что риск гипотензии увеличивается при отмене НПВП</p>	<p>Рекомендуется наблюдение за изменением контроля артериального давления</p>
9	Амлодипин + небиволол	20% (19)	<p>При одновременном применении блокаторов кальциевых каналов с бета-блокаторами, особенно у пациентов с нарушениями желудочковой проводимости или нарушениями проводимости, может наблюдаться аддитивное снижение частоты сердечных сокращений, сердечной проводимости и сократимости сердца</p> <p>Предполагаемые механизмы включают аддитивное замедление AV-проводимости, снижение сократимости сердца вследствие бета-блокады и снижение периферического сосудистого сопротивления вследствие блокады кальциевых каналов. Кроме того, некоторые блокаторы кальциевых каналов могут ингибировать метаболизм бета-блокаторов, метаболизируемых в печени, с помощью CYP450, что приводит к повышению их концентрации в сыворотке</p>	<p>Рекомендуется тщательный клинический мониторинг гемодинамической реакции и переносимости пациента, если блокатор кальциевых каналов назначается вместе с бета-блокатором, и при необходимости корректируется дозировка одного или обоих агентов. Такую же предосторожность следует соблюдать при использовании офтальмологических растворов бета-блокаторов, поскольку они системно абсорбируются и могут вызывать клинически значимые системные эффекты даже при низких или неопределяемых концентрациях в плазме</p>

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
10	Торасемид + спиронолактон	40% (38)	Спиронолактон увеличивает, а торасемид снижает уровень калия в сыворотке. Эффект взаимодействия неясен, будьте осторожны	Рекомендуется изменить терапию/внимательно проводить мониторинг уровня калия каждые 6 мес.
11	Небиволол + спиронолактон	22% (21)	Небиволол и спиронолактон повышают уровень калия в сыворотке. Хотя в клинической практике диуретики и бета-блокаторы часто комбинируют, они могут увеличивать риск гипергликемии и гипертриглицеридемии у некоторых пациентов, особенно у пациентов с диабетом или латентным диабетом. Кроме того, риск удлинения интервала QT и аритмий (например, трепетания-мерцания) из-за соталола может повышаться при применении диуретиков, разрушающих калий	Во время одновременного применения рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови, артериальное давление и уровень глюкозы в крови. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они испытывают головокружение, слабость, обмороки, учащённое или нерегулярное сердцебиение или потерю контроля уровня глюкозы в крови. Измените терапию/внимательно наблюдайте
12	Рамиприл + торасемид	25% (24)	Они могут оказывать аддитивный эффект. Совместное применение повышает вероятность развития гипотензии и гиповолемии. Ингибиторы АПФ могут снижать экскрецию натрия с мочой, вызванное приёмом некоторых петлевых диуретиков	Во время одновременного применения рекомендуется контролировать артериальное давление, диурез, уровень электролитов и функцию почек. Возможность гипотензивного эффекта первой дозы можно свести к минимуму, начав терапию с малых доз ингибитора АПФ, либо временно отменив диуретик, либо увеличив потребление соли примерно за неделю до начала приёма ингибитора АПФ. Альтернативно, пациент может оставаться под медицинским наблюдением в течение как минимум двух часов после приёма первой дозы ингибитора АПФ или до стабилизации артериального давления
13	Варфарин + торасемид	19% (18)	Совместное применение с торасемидом может повысить уровень варфарина в крови. Механизм может включать индуцированное торасемидом ингибирование CYP4502C9, изофермента, главным образом ответственного за метаболизм варфарина	Пациенты, получающие одновременное лечение торасемидом и варфарином, должны находиться под тщательным наблюдением. Следует часто проверять МНО и при необходимости корректировать дозировку
14	Торасемид + небиволол	19% (18)	Хотя в клинической практике диуретики и бета-блокаторы часто комбинируют, они могут увеличивать риск гипергликемии и гипертриглицеридемии у некоторых пациентов, особенно у пациентов с диабетом или латентным диабетом	Во время одновременного применения рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови, артериальное давление и уровень глюкозы в крови. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они испытывают головокружение, слабость, обмороки, учащённое или нерегулярное сердцебиение или потерю контроля уровня глюкозы в крови

Позиции незначительных взаимодействий по клинической значимости

Positions of minor interactions by clinical significance

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
1	Варфарин + аторвастатин	24% (23)	Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на протромбиновое время при назначении пациентам, получающим терапию варфарином. Было показано, что ловастатин может изменять гипотромбогенемическую реакцию на варфарин [Drugs.com, DDInter]	Клиническая полезность отсутствия этого взаимодействия полностью не оценена, и при одновременном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность
2	АСК + пантопразол	30,2% (29)	Совместное применение аспирина и других салицилатов с ингибиторами протонной помпы (ИПП) может снизить пероральную биодоступность. ИПП могут увеличивать скорость высвобождения салицилатов из составов с энтеросолюбильным покрытием из-за преждевременного разрушения покрытия и внутрижелудочного высвобождения препарата вследствие повышения pH желудка	Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. Теоретически это может увеличить риск побочных эффектов со стороны желудка, связанных с салицилатами
3	Торасемид + клопидогрел	30,2% (29)	Клопидогрел повышает уровень торасемида за счёт снижения метаболизма [Medscape]. Исследования <i>in vitro</i> показали, что высокие концентрации клопидогреля ингибируют изоферменты CYP450C9. Метаболизм препаратов, являющихся субстратами этого фермента, может быть снижен, что усиливает токсичность препарата-субстрата [Drugs.com, DDInter]	Клиническое значение и масштабы этого взаимодействия неизвестны. При подозрении на взаимодействие может потребоваться коррекция дозы
4	Рамиприл + амлодипин	28,1% (27)	Блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут оказывать аддитивный гипотензивный эффект [DDInter, Drugs.com]	Хотя эти препараты часто безопасно применяются вместе, во время совместного применения рекомендуется тщательный мониторинг системного артериального давления, особенно в течение первых одной-трёх недель терапии [DDInter, Drugs.com]
5	АСК + спиронолактон	19% (18)	Некоторые салицилаты могут нарушать канальцевую секрецию канрена, основного активного метаболита спиронолактона. Этот эффект может ингибировать натрийуретические свойства спиронолактона. Аспирин снижает эффекты спиронолактона по неустояновленному механизму взаимодействия. Спиронолактон и аспирин повышают уровень калия в сыворотке [Medscape]	Имеются данные по аспирину. Если диурез недостаточен, врач должен рассмотреть вопрос об отмене салицилата или увеличении дозы спиронолактона, уделяя при этом особое внимание концентрации калия в сыворотке крови пациента [Drugs.com, DDInter]. При одновременном применении дозу спиронолактона может потребоваться титровать до более высокой поддерживающей дозы, и следует внимательно наблюдать за пациентом, чтобы определить, достигнут ли желаемый эффект [Medscape]

№	Комбинации ЛП	Частота (в%, абс. числа)	Вид межлекарственного взаимодействия	Тактика
6	Варфарин + спиронолактон	19% (18)	Спиронолактон может вызывать диурез и гемоконцентрацию факторов свертывания крови. Эффекты некоторых антикоагулянтов могут быть уменьшены. Имеются данные по варфарину [Drugs.com, DDInter]	Следует контролировать МНО или ПВ и при необходимости увеличивать дозу перорального коагулянта
7	АСК + торасемид	19% (18)	Аспирин повышает уровень калия в сыворотке крови, а торасемид снижает его. Салицилаты в противоспалительных дозах могут притуплять диуретический и натрийуретический ответ на петлевые диуретики. Взаимодействие было продемонстрировано у пациентов с асцитом, вторичным по отношению к циррозу печени, и у здоровых добровольцев. Исследователи предполагают, что салицилаты могут подавлять почечные эффекты петлевых диуретиков, опосредованных простагландинами, включая увеличение экскреции натрия, почечного кровотока и активности ренина плазмы. Поскольку считается, что почечные простагландины играют важную роль в поддержании почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации при циррозе печени с асцитом, их взаимодействие может быть особенно важным в этой популяции [Drugs.com, DDInter]	Клинических вмешательств обычно не требуется, но следует учитывать возможность потенциального взаимодействия у пациентов с асцитом, получающих петлевые диуретики и салицилат или родственные салицилатам препараты [Drugs.com, DDInter]. Используйте с осторожностью/мониторинг [Medscape]
8	АСК + небиволол	9,4% (9)	Аспирин снижает эффекты небиволола за счёт фармакодинамического антагонизма. Небиволол и аспирин повышают уровень калия в сыворотке. Высокие дозы салицилатов могут притупить антигипертензивный эффект бета-блокаторов. Предполагаемый механизм — ингибирование синтеза простагландинов. Низкие дозы аспирина, по-видимому, не влияют на артериальное давление. Кроме того, бета-адреноблокаторы могут оказывать антиагрегантное действие, которое может дополняться эффектами некоторых салицилатов. Метопролол также может увеличивать абсорбцию аспирина и/или концентрацию салицилатов в плазме; однако клиническое значение этого эффекта неизвестно. Данные оказались противоречивыми [Drugs.com, DDInter]	Используйте с осторожностью/требуется мониторинг [Medscape]. До тех пор, пока не будет получена дополнительная информация, пациентам, которым требуется сопутствующая терапия, следует наблюдать на предмет изменения антигипертензивного ответа при каждом введении или отмене салицилата или изменении его дозы [Drugs.com, DDInter]

Особого внимания заслуживают элементы терапевтического дублирования, в ходе исследования получили следующие данные: средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (рекомендуется назначать не более 4 препаратов) — 21 пациенту было назначено одновременно 6 ЛП, которые влияют на сердечно-сосудистую систему, 27 пациентам — 5 ЛП и 3 пациентам — 7 препаратов.

Также рекомендуется назначение антиагрегантов не более 2-х, но 1 пациенту назначено 3 препарата и ещё 1 больному 4 препарата из данной группы ЛП.

Диуретики (рекомендуется не более 2-х): 5 пациентам — 3 препарата.

Петлевые диуретики (рекомендуется не более 1): 7 пациентам было назначено по 2 препарата.

Также было выявлено, что у 1 пациента было 8 МЛВ, у другого пациента — 5 МЛВ, у 10 пациентов — по 2 МЛВ, которые относились к серьёзным клинически значимым взаимодействиям.

МЛВ с умеренно клинически значимыми взаимодействиями были практически у каждого пациента. При этом 7 МЛВ отмечались у 14 пациентов; 8 МЛВ — у 13; 6 МЛВ — у 11; 5 МЛВ — у 10; 9 МЛВ — у 9; 3 МЛВ — у 7; 10 МЛВ — у 6; 12 МЛВ — у 4-х; 14 МЛВ — у 4; 11 МЛВ — у 4-х; 12 МЛВ — у 3-х соответственно.

Категория МЛВ «незначительные клинически значимые взаимодействия» отмечены у 2 пациентов по 7 МЛВ; у 3х — 6 МЛВ; у 4-х — 5 МЛВ; у 12 — 4 МЛВ; у 17 — 3 МЛВ; у 28 — 2 МЛВ; у 17 — 1 МЛВ.

При этом только у 16 пациентов никаких взаимодействий не было.

Выводы / Conclusions

Политерапия часто является обязательной при лечении большинства распространённых заболеваний у пожилых пациентов. Назначение лекарственных

препаратов пожилым людям представляет собой серьёзную проблему, поскольку существует повышенная вероятность взаимодействия ЛП, что приводит к токсичности, неэффективности лечения или потере эффекта препарата. Часто имеет место дублирование назначений в рамках одного и того же класса препаратов, а для лечения нераспознанных побочных эффектов используется большее количество препаратов. Чтобы свести к минимуму политерапию, необходима периодическая оценка схемы лечения пациента.

Обеспечение безопасной и эффективной лекарственной терапии для пожилых людей является сложной задачей по многим причинам:

Они используют больше лекарственных препаратов, чем любая другая возрастная группа, что повышает риск развития НЛР и МЛВ, а также затрудняет соблюдение режима приёма.

У них чаще встречаются хронические заболевания, которые могут ухудшаться под воздействием лекарственных препаратов или влиять на реакцию на препарат.

Их физиологические резервы обычно снижены и могут быть ещё более снижены острыми и хроническими заболеваниями.

Старение может изменить фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов.

Они могут быть менее способны получить или позволить себе лекарственные препараты.

Существует два основных подхода к оптимизации лекарственной терапии у пожилых людей:

- использование соответствующих препаратов по показаниям и для достижения максимальной экономической эффективности;
- снижение неблагоприятных лекарственных эффектов путём обеспечения правильной дозировки лекарственных препаратов, прекращения приёма ненужных препаратов и избегания взаимодействия лекарств и болезней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Шараева А. Т.* — сбор, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста; *Зурдинова А. А.* — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов; *Сатыбалдиева А. Т.* — сбор, анализ и интерпретация результатов работы.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The study did not have sponsorship.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Sharaeva AT* — collection, analysis and interpretation of work results, text writing; *Zurdinova AA* — research concept and design, interpretation of work results; *Satybaldieva AT* — collection, analysis and interpretation of work results.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шараева Айнура Турумбековна — к. м. н., доцент, Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Автор ответственный за переписку

e-mail: sharaeva75@mail.ru

ORCID ID: [0000-0003-0955-095X](https://orcid.org/0000-0003-0955-095X)

РИНЦ SPIN-код: 9292–4130

Зурдинова Аида Аширалиевна — д. м. н., доцент, Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

ORCID ID: [0000-0002-7093-981X](https://orcid.org/0000-0002-7093-981X)

РИНЦ SPIN-код: 2771–3782

Сатыбалдиева Аида Токоновна — аспирант 4-го года обучения, Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

РИНЦ SPIN-код: 2781–9363

ABOUT THE AUTHORS

Ainura T. Sharaeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Corresponding author

e-mail: sharaeva75@mail.ru

ORCID ID: [0000-0003-0955-095X](https://orcid.org/0000-0003-0955-095X)

RSCI SPIN code: 9292–4130

Aida A. Zurdinova — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

ORCID ID: [0000-0002-7093-981X](https://orcid.org/0000-0002-7093-981X)

RSCI SPIN code: 2771–3782

Aida T. Satybaldieva — 4th year PhD student, Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

RSCI SPIN code: 2781–9363

Список литературы / References

1. J. Mark Ruscin, Sunny A. Linnebur. Обзор медикаментозной терапии в пожилом возрасте. Справочник MSD, 2021. [J. Mark Ruscin, Sunny A. Linnebur. Overview of Drug Therapy in Older Adults. MSD Manua. 2021. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AxQ5v>. Ссылка активна на 14.04.2024.
2. Rubin Bressler, Joseph J Bahl. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc.* 2003 Dec;78(12):1564-77. doi: 10.4065/78.12.1564.
3. Timothy W. Cutler, Thomas R. Clark. General Principles of Geriatric Drug Therapy. *Journal of Contemporary Pharmacy Practice.* 2018;65(1):31-35. doi: [10.37901/jcphp16-00025](https://doi.org/10.37901/jcphp16-00025)
4. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997 Oct 25;315(7115):1096-9. doi: 10.1136/bmj.315.7115.1096.
5. Gören Z, J Demirkapu M, Akpinar Acet G, et al. Potential drug-drug interactions among prescriptions for elderly patients in primary health care. *Turk J Med Sci.* 2017 Feb 27;47(1):47-54. doi: 10.3906/sag-1509-89.
6. Reichel W, Arenson C, Busby-Whitehead J. Essential principles in the care of the elderly. In: Busby-Whitehead J, Arenson C, Durso SC, et al., eds. *Reichel's Care of the Elderly Clinical Aspects of Aging.* Cambridge University Press. 2016:1-16. doi: 10.1017/CBO9781107294967.001. Доступно по: <https://clck.ru/3AxQrn>. Ссылка активна на 15.04.2024.
7. Luciana Mello de Oliveira, Juliana do Amaral Carneiro Diel, Alessandra Nunes, Tatiane da Silva Dal Pizzol. Prevalence of drug interactions in hospitalized elderly patients: a systematic review. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2019;28(1). doi: [10.1136/ejpharm-2019-002111](https://doi.org/10.1136/ejpharm-2019-002111).
8. Bories M, Bouzillé G, Cuggia M, Le Corre P. Drug-Drug Interactions in Elderly Patients with Potentially Inappropriate Medications in Primary Care, Nursing Home and Hospital Settings: A Systematic Review and a Preliminary Study. *Pharmaceutics.* 2021 Feb 16;13(2):266. doi: 10.3390/pharmaceutics13020266.
9. Rochon P.A., Schmader K.E., Givens J. Drug prescribing for older adults, 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>. Accessed Apr 15, 2024.
10. Краснова Н.М., Александрова Т.Н., Сеялова А.С. Оценка межлекарственных взаимодействий у пожилых пациентов в условиях коморбидности. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2018;(1)23-25. [Krasnova NM, Aleksandrova TN, Seyalova AS. Estimation of drug interactions in elderly patients with comorbidity. *Far Eastern Medical Journal.* 2018;(1)23-25. (In Russ.)]. Доступно по: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20181/2018104.aspx>. Ссылка активна на 10.04.2024.
11. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие / Д.А. Сычев ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». — М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. — 249с. [Polypragmasia in clinical practice: problem and solutions: textbook / D.A. Sychev GBOU DPO "Russian Medical Academy of Postgraduate Education". — М.: GBOU DPO RMAPO, 2016. (In Russ.)]. ISBN 978-5-7249-2542-6. Доступно по: <https://clck.ru/3AxTUC>. Ссылка активна на 15.04.2024.
12. Яковлев А.А. Факторы риска полипрагмазии у лиц старших возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью. *Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики".* 2021;(4):262-285. [Yakovlev AA. Risk factors for polypragmasia in older age groups with chronic heart failure. *Scientific journal "Current problems of health care and medical statistics".* 2021;(4):262-285. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2021-4-262-285.
13. Ибышева А.Т., Мулдаева Г.М., Арыстан Л.И., и др. Полиморбидность и полипрагмазия у пожилых лиц на уровне первичного звена. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021;(5):12-16. [Ibysheva AT, Muldaeva GM, Arystan LI, et al. The multimorbidity and polypharmacy in the older people in the primary care. *International journal of applied and fundamental research.* 2021;(5):12-16. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/3AxaWF>. Ссылка активна на 30.05.2024.
14. Шараева А.Т., Зурдинова А.А. Проблемы полипрагмазии в гериатрической практике Кыргызской Республики. *Качественная клиническая практика.* 2022;(3):52-61. [Sharaeva AT, Zurdinova AA. Polypharmacy problems in geriatric practice of Kyrgyz Republic. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(3):52-61. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-52-61.