



Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара

Д.А.Сычев, К.С.Данилина, В.А.Отделенов

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
Центр клинической фармакологии ФГБУ "НЦ ЭСМП" Минздрава РФ

Назначение потенциально нерекомендуемых лекарственных препаратов пожилым людям может снизить качество их жизни и повысить риск неблагоприятных клинических исходов. Применение данных препаратов является важной проблемой, которая может быть причиной увеличению заболеваемости и смертности у пожилых людей и, кроме того, повышает стоимость лечения. в клинической практике необходимо использование инструментов для оптимизации фармакотерапии у данной категории пациентов, таких как критерии Бирса (критерии Американской гериатрической ассоциации), что может препятствовать ненадлежащему назначению лекарственных препаратов пожилым людям.

Ключевые слова. *Критерии Бирса, потенциально нерекомендуемые лекарственные препараты, пожилые, полипрагмазия, неблагоприятные побочные реакции.*

Клин. фармакол. тер., 2013, 22 (2).

ПОТЕНЦИАЛЬНО нерекомендуемые лекарственные препараты продолжают назначать и использовать в качестве первой линии терапии у большинства пожилых людей. Марк Бирс, известный американский врач, со своей исследовательской группой в течение многих лет занимался проблемами фармакотерапии у людей пожилого возраста. Результатом работы стала публикация критериев Бирса. Список потенциально нерекомендуемых лекарственных препара-

тов был опубликован в 1991 году для проживающих в домах для престарелых и в дальнейшем расширен и пересмотрен в 1997 и 2003 гг. Критерии позволяют предотвратить нежелательные побочные эффекты и, таким образом, оптимизировать лекарственную терапию у пожилых людей. Возможность регулярного и своевременного обновления этих критериев чрезвычайно важна для их дальнейшего использования при выборе лекарственных препаратов [1].

В 2012 году критерии Бирса были пересмотрены экспертами в области гериатрии и фармакотерапии с помощью дельфийского метода при поддержке Американского гериатрического общества [2]. Критерии Бирса 2012 года предназначены для использования во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у людей старше 65 лет. Основной целевой аудиторией являются практикующие врачи. Смысл создания критериев заключается в том, чтобы помочь врачам в выборе назначаемых лекарств, обучить клиницистов и пациентов рациональному использованию лекарственных препаратов.

При обновлении критериев Бирса 2012 года использовалась следующая стратегия:

1) Включение в обновленные критерии Бирса новых лекарственных препаратов, не вошедших в предыдущее издание (2003 год).

2) Оценка каждого сообщения о ненадлежащем использовании лекарственного средства, основываясь на уровне доказательств и степени риска.

3) Созыв междисциплинарной группы экспертов в

Адрес:

ТАБЛИЦА 1. Критерии качества и надежности данных

| Обозначение | Описание |
|-------------------------------|--|
| <i>Качество доказательств</i> | |
| Высокое | Доказательства включают в себя последовательные результаты хорошо организованных и проведенных исследований в репрезентативной части населения, которые позволяют прямо оценить воздействие препарата на состояние здоровья (≥ 2 последовательных, рандомизированных контролируемых исследований высокого качества или многочисленных последовательных неконтролируемых исследования без значительных нарушений методологии) |
| Среднее | Доказательства достаточны для того, чтобы определить эффект от применения препарата, но количество, качество, объем исследований, или непрямой характер воздействия на состояние здоровья (≥ 1 исследования высокого качества или многочисленные последовательные неконтролируемые исследования без значительных нарушений методологии) ограничивают надежность данных. |
| Низкое | Данные недостаточны для оценки воздействия на состояние здоровья из-за ограниченного количества или объема исследований, наличия серьезных недостатков в организации или проведении исследования или недостатка информации о важных эффектах на состояние здоровья. |
| <i>Сила рекомендаций</i> | |
| Сильные | Польза от применения препарата явно превосходит риск ИЛИ риск явно превосходит пользу. |
| Слабые | Польза от применения препарата связана с риском его использования. |
| Недостаточные | Недостаточно данных для определения пользы или риска. |

области гериатрии и фармакотерапии для согласованного отбора нерекондуемых препаратов.

В обновленные критерии Бирса вошли лекарственные препараты, которые разделены на 3 категории: потенциально нерекондуемые лекарственные препараты, применения которых следует избегать у пожилых людей; потенциально нерекондуемые лекарственные препараты, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными заболеваниями и синдромами, так как данные лекарства могут спровоцировать их обострение; лекарственные препараты, которые следует применять с осторожностью у пожилых людей. При этом авторы использовали разработанную ими градацию качества доказательств и силы рекомендаций (табл. 1).

Критерии Бирса в редакции 2012 года представлены в табл. 2. Мы не включали в таблицу лекарственные препараты, не зарегистрированные в РФ.

В ряде стран проводились исследования, в которых оценивали частоту назначения потенциально нерекондуемых лекарственных препаратов пожилым людям и неблагоприятные последствия применения данных препаратов у таких пациентов. В одном исследовании у 82 пожилых американцев китайского происхождения определяли частоту использования потенциально нерекондуемых лекарственных препаратов, определенных с помощью критериев Бирса. Оказалось, что почти четверть пациентов (24,3%) получали по крайней мере один такой препарат [3]. В проспективном когортном исследовании, проведенном в условиях амбулаторной практики в Германии, у 744 пациентов старше 65 лет, регулярно принимающих лекарственные препараты, анализировали частоту применения потенциально нерекондуемых лекарственных препаратов, используя обновленные критерии Бирса. Было показано, что 134 (18%) из 744 больных принимали подобные препараты

(чаще всего производные бензодиазепина) [4]. Похожие данные были получены в другом исследовании, проведенном в Германии. Основываясь на критериях Бирса 2002 года, ретроспективно анализировали назначения у амбулаторных пациентов в 2003-2004 гг. Учитывали только применение потенциально нерекондуемых лекарственных средств независимо от их дозы или длительности лечения, так как эта информация была недоступна. В исследование были включены 408375 пациентов в 2003 году, и 297524 пациента – в 2004 году [5]. Почти каждый пятый пациент получал хотя бы один потенциально нерекондуемый лекарственный препарат (21,7% и 18,2% в 2003 и 2004 гг., соответственно). Чаще всего назначали короткодействующий нифедипин (13,4%), индометацин (12,3%) и диазепам (11,8%) в 2003 году и диазепам (14,6%), индометацин (13,7%), доксазозин (10,9%) в 2004 году.

В ретроспективном исследовании, в которое были включены жители домов престарелых в Индиане ($n=7594$), оценивали зависимость между использованием потенциально нерекондуемых лекарственных препаратов и заболеваемостью и смертностью с помощью логистической регрессионной модели. Лечение потенциально нерекондуемыми препаратами ассоциировалось с увеличением риска госпитализации (отношение шансов 1,27; 95% доверительный интервал 1,10-1,46) и смерти (отношение шансов 1,46; 95% доверительный интервал 1,31-1,62) в течение 12 месяцев после начала лечения [6]. В исследовании ULISSE изучали зависимость риска неблагоприятных клинических исходов от применения потенциально нерекондуемых лекарственных препаратов, основываясь на критерии Бирса. В исследование были включены 1716 пожилых людей в возрасте 65 лет и старше, проживающих в домах престарелых. Оказалось, что каждый пятый пациент получал по крайней мере два потенциально нерекондуемых

ТАБЛИЦА 2. Критерии Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2012 года) [2]: лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста

| Лекарственные средства | Обоснование | Рекомендации по использованию | Качество доказательств | Сила рекомендаций |
|--|--|---|--|-------------------|
| Антихолинергические средства (за исключением трициклических антидепрессантов): карбиноксамин, клемастин, ципрогептадин, доксиламин, гидроксизин, прометазин, трипролидин | Высокий антихолинергический потенциал, высокий риск развития спутанности сознания, сухости во рту, запоров и других антихолинергических эффектов. При развитии острой аллергии оправдано применение дифенгидрамина. | Избегать использования | Гидроксизин и прометазин – высокое; остальные – среднее. | Сильные |
| Противопаркинсонические средства: тригексифенидил | Не рекомендуются для профилактики экстрапирамидных расстройств на фоне лечения антипсихотическими средствами | Избегать использования | Среднее | Сильные |
| Алкалоиды белладонны | Высокий антихолинергический потенциал, не изучена эффективность | Избегать использования, за исключением кратковременного применения | Среднее | Сильные |
| Ддипиридамола (за исключением длительного действия) | Может вызывать ортостатическую гипотонию, использовать более эффективные средства за исключением стресс-тестов | Избегать использования | Среднее | Сильные |
| Тиклопидин | Доступны более эффективные и безопасные альтернативные препараты | Избегать использования | Среднее | Сильные |
| Аспирин для первичной сердечно-сосудистой профилактики | Недостаточно доказательств превышения пользы над риском у пациентов ≥ 80 лет | С осторожностью у пациентов ≥ 80 лет | Среднее | Слабые |
| Прасугрел | Повышенный риск кровотечений у пациентов пожилого возраста | С осторожностью у пациентов ≥ 75 лет | Среднее | Слабые |
| Дабигатран | Повышенный риск кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов ≥ 75 лет; недостаточно доказательств эффективности и безопасности у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин | С осторожностью у пациентов 75 лет и старше или с клиренсом креатинина < 30 мл/мин | Среднее | Слабые |
| Нитрофурантоин | Потенциальная пульмонотоксичность, неэффективность при клиренсе креатинина < 60 мл/мин в связи с низкой концентрацией в моче | Избегать длительного использования и применения при клиренсе креатинина < 60 мл/мин | Среднее | Сильные |
| Альфа-адреноблокаторы: доксазозин, празозин, terazозин | Высокий риск ортостатической гипотонии; не рекомендуется для длительного применения; выбирать альтернативные препараты | Избегать использования в качестве антигипертензивных средств | Среднее | Сильные |
| Альфа-агонисты центрального действия: клонидин, гуанфацин, метилдопа, резерпин | Высокий риск нежелательных реакций со стороны ЦНС; могут вызвать брадикардию и ортостатическую гипотонию; не рекомендуются для широкого применения при гипертонии | Избегать использования | Низкое | Сильное |
| Антиаритмики (классы Ia, Ib, Ic, III): амиодарон, дронедазон, прокаинамид, пропafenон, хинидин, соталол | Стратегия контроля ЧСС при постоянной форме фибрилляции предсердий имеет преимущества перед профилактическим применением антиаритмиков при синусовом ритме | Избегать использования в качестве препаратов первой линии при фибрилляции предсердий | Высокое | Сильные |
| Дронедазон | Ухудшение исходов у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью | Избегать применения | Среднее | Сильное |
| Дигоксин в дозе более 0,125 мг/сут | При хронической сердечной недостаточности более высокие дозы не ассоциировались с увеличением пользы лечения, но могут повысить риск развития интоксикации; снижение клиренса креатинина может способствовать развитию интоксикации сердечными гликозидами | Избегать применения | Среднее | Сильные |

ТАБЛИЦА 2. Критерии Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2012 года) [2]: лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста (продолжение)

| Лекарственные средства | Обоснование | Рекомендации по использованию | Качество доказательств | Сила рекомендаций |
|--|--|--|--|--|
| Нифедипин короткого действия | Может вызвать выраженную гипотонию; повышение риска ишемии миокарда | Избегать применения | Высокое | Сильные |
| Спиронолактон в дозе более 25 мг/сут | Высокий риск гиперкалиемии при сердечной недостаточности у пожилых, особенно при совместном применении с НПВП, ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензиновых рецепторов, препаратами калия | Избегать применения | Среднее | Сильные |
| Трициклические антидепрессанты: амитриптилин, имипрамин, перфеназин-амитриптилин | Высокий антихолинергический потенциал; могут вызвать выраженную седацию, ортостатическую гипотонию | Избегать применения | Высокое | Сильные |
| Антипсихотические средства: типичные и атипичные | Повышают риск инсульта у пациентов с деменцией | Избегать у пациентов с деменцией для лечения расстройств поведения | Среднее | Сильные |
| Тиоридазин | Высокий антихолинергический потенциал; высокий риск удлинения интервала QT и опасных аритмий | Избегать применения | Среднее | Сильные |
| Барбитураты: амобарбитал, фенобарбитал | Высокий потенциал физической зависимости, развития толерантности по отношению к снотворному эффекту; высокий риск передозировки при применении препаратов в низких дозах | Избегать применения | Высокое | Сильные |
| Бензодиазепины короткого действия (алпразолам, лоразепам, оксазепам, темазепам) и длительного действия (клозазепат, клордiazепоксид, клоназепам, диазепам) | У пожилых имеются высокая чувствительность к бензодиазепинам и замедление метаболизма препаратов длительного действия. Увеличивают риск когнитивных расстройств, делирия, падений, переломов и аварий. Могут применяться при генерализованных невротических расстройствах, синдроме отмены алкоголя, в анестезиологии и у агонирующих пациентов. | Избегать использования при бессоннице, делирии и возбуждении. | Высокое | Сильные |
| Небензодиазепиновые снотворные: золпидем, залеплон | Нежелательные эффекты у пожилых сходны с таковыми бензодиазепинов (реже) | Избегать длительного использования (более 90 дней) | Среднее | Сильные |
| Андрогены: метилтестостерон, тестостерон | Потенциальные проблемы с сердечно-сосудистой системой; противопоказаны мужчинам с раком простаты | Избегать использования за исключением среднетяжелого и тяжелого гипогонадизма | Среднее | Слабые |
| Эстрогены в сочетании с прогестинами и без них | Доказанная канцерогенность (эндометрий и молочные железы), доказано отсутствие кардиопротективного действия и улучшения когнитивных функций у пожилых женщин | Избегать применения внутрь и в виде пластырей. Допускается использование крема для лечения диспареунии, инфекции нижних мочевых путей и вагинальных симптомов. | Для приема внутрь и в виде пластырей – высокое. Крем – среднее | Для прием внутрь и в виде пластырей – сильные. Крем – слабые |
| Гормон роста | Может вызвать отеки, артралгии, синдром запястного канала, гинекомастию, нарушение усвоения глюкозы | Избегать использования за исключением случаев после удаления гипофиза | Высокое | Сильные |
| Мегэстрол | Минимальный эффект на массу тела; может повысить риск тромботических осложнений (в том числе смертельных) у пожилых пациентов | Избегать использования | Среднее | Сильные |
| Метоклопрамид | Может вызывать экстрапирамидные расстройства, включая позднюю дискинезию. Риск развития этих нежелательных реакций выше у пожилых. | Избегать применения за исключением случаев гастропареза | Среднее | Сильные |

ТАБЛИЦА 2. Критерии Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2012 года) [2]: лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста (продолжение)

| Лекарственные средства | Обоснование | Рекомендации по использованию | Качество доказательств | Сила рекомендаций |
|--|--|--|--|-------------------|
| НПВП: аспирин >325 мг/сут, диклофенак, этодоллак, ибупрофен, кетопрофен, мелоксикам, напроксен, пироксикам | Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов >75 лет, особенно принимающих системные глюкокортикостероиды, антикоагулянты, антиагреганты. Совместное применение с ингибиторами протонной помпы снижает, но не устраняет риск желудочно-кишечных кровотечений. Риск кровотечений и перфораций увеличивается на 1% при применении НПВП в течение 3-6 месяцев и на 2-4% - в течение 1 года. | Избегать применения; если другой альтернативы нет, то применять в сочетании с ингибиторами протонной помпы | Среднее | Сильные |
| Индометацин, кеторолак, включая парентеральное применение | См. выше (НПВП). Из всех НПВП применение индометацина наиболее опасно у пожилых. | Избегать применения | Индометацин - среднее; кеторолак - высокое | Сильные |
| Пентазоцин | Может вызывать нежелательные реакции со стороны ЦНС (спутанность сознания, галлюцинации) чаще, чем другие препараты этой группы | Избегать применения | Низкое | Сильные |
| Разные: карбамазепин, карбоплатин, цисплатин, ингибиторы захвата норадреналина и серотонина, ингибиторы захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, винкристин | Могут вызвать синдром нарушения секреции антидиуретического гормона или гипонатриемии; необходимо мониторинг уровня натрия перед началом терапии и при изменении дозы у пациентов пожилого возраста | Применять с осторожностью | Среднее | Сильные |

Примечание: ЦНС - центральная нервная система, НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

препаратов. В этой группе было отмечено увеличение вероятности госпитализации (отношение шансов 1,73; 95% доверительный интервал 1,14-2,6) в последующие 12 месяцев по сравнению с таковой у пациентов, не получавших подобные лекарственные средства. Авторы обнаружили закономерность: чем больше потенциально нерекомендуемых лекарственных препаратов получал пациент, тем выше был риск госпитализации [7].

На русском языке сокращенный вариант критериев Бирса в редакции 2003 года опубликовал В.В.Василенко, однако они не получили широкого распространения в практической деятельности. Обновленные в 2012 году критерии Бирса на русском языке в полном объеме не публиковались [1]. Несмотря на широкую распространенность в других странах, в России критерии Бирса до сих пор использовались редко [8]. Очевидно, что применение критериев Бирса в российских условиях может способствовать оптимизации медикаментозной терапии у пожилых пациентов.

1. Василенко В.В. Критерии Бирса. http://www.mif-ua.com/archive/article_print/14054.
2. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2012, 60 (4), 616-631.
3. Hu S., Capezuti E., Foust J. et al. Medication discrepancy and potentially inappropriate medication in older Chinese-American home-care patients after hospital discharge. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 2012, 10 (5), 284-295.
4. Fiss T., Dreier A., Meinke C. et al. Frequency of inappropriate drugs in primary care: analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits.

5. Age Ageing, 2011, 40 (1), 66-73.
6. Goltz L., Kullak-Ublick G., Kirch W. Potentially inappropriate prescribing for elderly outpatients in Germany: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2012, 50 (3), 185-194.
7. Dedhiya S., Hancock E., Craig B. et al. Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 2010, 8 (6), 562-570.
8. Ruggiero C., Dell'Aquila G., Gasperini B. et al.; ULISSE Study Group. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging*, 2010, 27 (9), 747-758.
9. Ена Л.Н., Артеменко В.О., Купраш Е.В. Безопасность лекарств в гериатрии: концепция потенциально несоответствующих препаратов. *Здоровье Украины*, 2010, 2, 20-23.

Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара

Д.А.Сычев, К.С.Данилина, В.А.Отделенов

Prescribing potentially inadvisable drugs to elderly people may reduce quality of their life and increase the risk of unfavorable clinical outcomes. The use of these medicines contributes to higher morbidity and mortality in elderly patients and increases the treatment costs. Beers criteria can prevent improper use of medicines for elderly people.

Key words. *Beers criteria, potentially inappropriate medications, elderly, adverse drug reactions.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2013, 22 (2).

ТАБЛИЦА 3. Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста при определенных заболеваниях и состояниях

| Заболевание или состояние | Лекарственные средства | Обоснование | Рекомендации | Качество доказательств | Сила рекомендаций |
|---|--|---|------------------------------|------------------------|-------------------|
| Хроническая сердечная недостаточность | НПВП; дилтиазем и верапамил (избегать только при систолической дисфункции); пиоглитазон, розиглитазон; дронедазон | Могут вызвать задержку жидкости и усугубление хронической сердечной недостаточности | Избегать применения | Среднее или высокое | Сильные |
| Обморочные состояния | Антихолинергические средства; альфа-адреноблокаторы; трициклические антидепрессанты, хлорпромазин, тиоридазин и оланзапин | Повышают риск ортостатической гипотонии и брадикардии | Избегать применения | Среднее | Сильные |
| Эпилепсия и эпизиндромы | Хлопромазин, клозапин, мапротилин, оланзапин, тиоридазин, трамадол | Снижают судорожный порог; могут быть назначены при хорошем контроле за заболеванием | Избегать применения | Среднее | Сильные |
| Делирий | Трициклические антидепрессанты, антихолинергические средства, бензодиазепины, хлорпромазин, кортикостероиды, блокаторы H ₂ -рецепторов, снотворные с седативным действием, тиоридазин | Могут индуцировать или усугублять течение делирия | Избегать применения | Высокое | Сильные |
| Деменция и когнитивные расстройства | Антихолинергические средства, бензодиазепины, блокаторы H ₂ -рецепторов, золпидем, антипсихотические средства | Высокий риск нежелательных реакций со стороны ЦНС. Антипсихотические средства - повышение риска инсульта и смерти | Избегать применения | Высокое | Сильные |
| Падения или переломы в анамнезе | Антиконвульсанты, антипсихотические средства, бензодиазепины, небензодиазепиновые снотворные (золпидем, залеплон), трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина | Способны вызвать атаксию, нарушения психомоторных функций, обмороки и падения; бензодиазепины короткого действия не являются более безопасными | Избегать применения | Высокое | Сильные |
| Бессонница | Деконгестанты для приема внутрь (псевдоэфедрин, фенилэфрин), теобромину (теофиллин, кофеин) | Стимулирующее действие на ЦНС | Избегать применения | Среднее | Сильные |
| Болезнь Паркинсона | Антипсихотики (типичные и атипичные), противорвотные (метоклопрамид, прохлорперазин, прометазин) | Могут усилить паркинсонизм; в меньшей степени это характерно для кветиапина и клозапина | Избегать применения | Среднее | Сильные |
| Хронический запор | Антимускариновые препараты для лечения недержания мочи (оксibuтинин, солифенацин, толтеродин); верапамил и дилтиазем; блокаторы H ₁ -рецепторов I поколения; антипсихотики, алкалоиды белладонны, трициклические антидепрессанты. | Могут усилить запора; антимукаринные средства для лечения недержания мочи могут различаться по способности вызывать запор; при развитии запора на фоне этих препаратов следует перейти на альтернативные средства | Избегать применения | Высокое или среднее | Слабые |
| Язвенная болезнь | Ацетилсалициловая кислота >325 мг/сут, НПВП | Могут ухудшить течение и способствуют образованию новых язв | Избегать применения | Среднее | Сильные |
| ХБП III-IV стадий | НПВП, триамтерен (в том числе комбинированные препараты) | Способствуют развитию почечной недостаточности | Избегать применения | Среднее или низкое | Сильные/слабые |
| Недержание мочи | Эстрогены оральные и в виде трансдермальных систем | Могут усугублять недержание мочи | Избегать у женщин | Высокое | Сильные |
| Симптомы со стороны нижних мочевых путей, ДГП | Ингаляционные антихолинергические средства, другие антихолинергические средства, кроме препаратов, применяемых при недержании мочи | Могут ухудшить мочеиспускание, вплоть до острой задержки мочи | Избегать применения у мужчин | Среднее | Сильные/слабые |