

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «АСТРАХАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кирилочев Олег Олегович

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ
КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПСИХИАТРИЧЕСКОМ
СТАЦИОНАРЕ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент

Умерова Аделя Равильевна

профессор РАН, член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Сычев Дмитрий Алексеевич

Астрахань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	
РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И	
ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ КОМБИНИРОВАННОЙ	
ФАРМАКОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	21
1.1. Особенности комбинированной фармакотерапии в условиях	
реальной клинической практики, понятие «полипрагмазии» в лечебно-	
профилактическом учреждении.....	21
1.2. Нежелательные побочные реакции в лечебно-профилактическом	
учреждении: виды, механизмы, частота встречаемости и способы	
выявления рисков их развития.....	26
1.3. Особенности эффективности и безопасности фармакотерапии в	
условиях психиатрического стационара.....	31
1.4. Взаимодействие лекарственных средств как следствие	
комбинированной фармакотерапии и методы выявления потенциальных	
межлекарственных взаимодействий.....	36
1.5. Антихолинергическая нагрузка у пациентов психиатрического	
стационара.....	44
1.6. Особенности применения лекарственных средств у пациентов	
разных возрастных групп и частота назначения потенциально не	
рекомендованных лекарственных препаратов как один из факторов	
нерациональной фармакотерапии.....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
2.1. Общая характеристика исследования и групп пациентов.....	60
2.2. Методы исследования.....	66
2.2.1. Общеклинические, лабораторные и инструментальные методы	
исследования.....	66
2.2.2. Специальные методы исследования.....	68

2.2.2.1. Выявление триггеров неблагоприятных лекарственных явлений...	68
2.2.2.2. Оценка риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии..	77
2.2.2.3. Оценка риска потенциальных межлекарственных взаимодействий.....	79
2.2.2.4. Анализ антихолинергической нагрузки.....	81
2.2.2.5. Оценка риска неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет.....	85
2.2.2.6. Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет.....	87
2.3. Методы статистической обработки данных.....	89
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	91
ГЛАВА 3. ТРИГГЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА...	91
ГЛАВА 4. РИСК УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT И РАЗВИТИЯ ПИРУЭТНОЙ ТАХИКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА.....	106
ГЛАВА 5. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА.....	123
5.1. Анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий в психиатрическом стационаре с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com.....	123
5.2. Анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий в психиатрическом стационаре с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com.....	134
ГЛАВА 6. АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА.....	142

ГЛАВА 7. РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА СТАРШЕ 65 ЛЕТ.....	150
7.1. Оценка риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с использованием универсальной шкалы The GerontoNet ADR Risk Score.....	150
7.2. Оценка риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с использованием адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкалы The GerontoNet ADR Risk Score.....	158
7.3. Оценка риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с использованием валидированной шкалы прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов с мультиморбидностью ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons).....	161
ГЛАВА 8. ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕ РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА СТАРШЕ 65 ЛЕТ.....	170
8.1. Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам психиатрического стационара старше 65 лет в соответствии с критериями Бирса (The American Geriatrics Society Beers Criteria®).....	170
8.2. Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам психиатрического стационара старше 65 лет с использованием критериев STOPP/START (Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment).....	189

ГЛАВА 9. ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА.....	197
9.1. Анализ фармакологической структуры и нерегламентированного (off-label) применения лекарственных препаратов у детей психиатрического стационара.....	197
9.2. Анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий у детей психиатрического стационара с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com...	202
9.3. Анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий у детей психиатрического стационара с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com.....	204
9.4. Сравнительная характеристика сервисов по выявлению потенциальных межлекарственных взаимодействий у детей психиатрического стационара.....	205
9.5. Анализ антихолинергической нагрузки у пациентов детского возраста психиатрического стационара.....	207
ГЛАВА 10. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА МОНИТОРИНГА И ОПТИМИЗАЦИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА.....	213
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	229
ВЫВОДЫ.....	258
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	262
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	264
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	266

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Психофармакотерапия – ведущий метод лечения психических заболеваний, в основе которого лежат научные знания и методологические подходы психиатрии, доказательной медицины, клинической фармакологии. Неотъемлемой характеристикой лекарственной терапии является её рациональность. Однако, для осуществления рационального лечения необходимо в каждом конкретном случае проводить тщательный контроль её эффективности и безопасности. Поиск путей решения данной проблемы при оказании медицинской помощи остаётся актуальной задачей системы здравоохранения во всём мире [177; 235; 375]. Особое значение указанный аспект имеет для комбинированной лекарственной терапии в силу повышенного риска лекарственных осложнений [88; 161; 240]. Дополнительную сложность контроля подобного лечения придают особенности, характерные для оказания медицинской помощи пациентам психиатрических учреждений. В большинстве случаев психические заболевания представляют из себя хронические, длительно протекающие нозологические единицы, иногда сложно поддающиеся лекарственной терапии [109]. Описанный характер патологии подразумевает продолжительную фармакотерапию, которая может сопровождаться развитием нежелательных побочных реакций, частота которых у данной категории пациентов остаётся на высоком уровне [255; 285]. Следует обратить внимание на клиническую фармакологию используемых психотропных препаратов, для части которых характерен узкий терапевтический диапазон [80; 195; 272] и высокий антихолинергический потенциал [97; 238], вносящие негативный вклад в общую безопасность лечения. Также необходимо отметить, что психотропные препараты, купируя нарушения психической сферы, приносят значительную пользу пациенту. И при соотношении полученной пользы с возможным риском от лечения, значение неблагоприятных лекарственных явлений для клинициста может в некоторой степени нивелироваться, что не только

ухудшает приверженность к терапии, но и повышает риск развития серьёзных осложнений.

Неразрывным с комбинированной фармакотерапией является понятие полипрагмазии, представляющее собой важнейший фактор риска развития неблагоприятных лекарственных реакций [94; 263; 275]. Известно, что риск развития нежелательных побочных реакций зависит от количества назначенных препаратов, но и сами комбинации, применяемые в психиатрии, не всегда являются рациональными [144; 252]. Некоторыми исследователями допускается связь между смертностью пациентов с психическими расстройствами и полипрагмазией [165; 355; 378]. В свете безопасности психофармакотерапии также следует упомянуть о термине, который встречается в зарубежной научной литературе – “antipsychotic polypharmacy”, или антипсихотическая полипрагмазия (политерапия) [147; 237]. При вынужденной политерапии не всегда осуществляется мониторинг её безопасности [162; 268]. Ряд авторов отмечает повышенный риск побочных эффектов при комбинированной антипсихотической терапии в отличие от монотерапии одним антипсихотиком [99; 364]. Риск подобного подхода видится не столько в самой комбинированной терапии, сколько в недостаточной рациональности подобных назначений: несоблюдение дозового режима, отсутствие учёта хлорпромазиновых эквивалентов, разрыв между современными клиническими руководствами и рутинной клинической практикой [243]. Одной из важнейших причин нежелательных побочных реакций при осуществлении комбинированной психофармакотерапии является межлекарственное взаимодействие [194; 286], развитие которого может быть связано с недооценкой его возникновения лечащим врачом [176].

Рациональная психофармакотерапия не может обойтись без учёта категории пациента, среди которых можно выделить группы, требующие особого мониторинга безопасности лечения – больные детского, а также пожилого и старческого возраста. Безопасность лечения детей в условиях психиатрического стационара с одной стороны подчинена всем аспектам клинической фармакологии, а с другой имеет свои особенности, связанные с функционированием детского

организма [312; 343]. Рациональное применение психотропных препаратов у данной категории больных должно осуществляться в соответствии с назначением разрешенных к применению в детской практике лекарственных средств, минимизации “off-label” назначений, тщательным подбором дозового режима, участием в рационализации психофармакотерапии других специалистов – педиатров и клинических фармакологов [380; 385]. Пожилой и старческий возраст являются самостоятельными факторами риска развития неблагоприятных лекарственных реакций ввиду физиологических особенностей, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику применяемых препаратов. Имеющаяся у данной категории пациентов мультиморбидность и, как следствие, полипрагмазия, затрудняют лечение [377], а сочетание соматической и психической коморбидности способно осложнить проведение психофармакотерапии [52].

Особое место в безопасности фармакотерапии в условиях оказания психиатрической медицинской помощи отводится возможной антихолинергической нагрузке, сопряжённой с выраженными когнитивными нарушениями [168] и соматической патологией, протекающей с нарушениями мочеиспускания, запорами, кишечной непроходимостью, расстройствами зрения [46]. К причинам, вызывающим подобные нарушения, можно отнести особенности холинергической передачи у пациентов пожилого и старческого возраста с одной стороны и выраженные антихолинергические свойства у большинства психотропных препаратов с другой [134].

Наконец, не менее значимой проблемой рациональной фармакотерапии является назначение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старших возрастных групп [206]. Подобные назначения характерны и для больных психиатрического профиля, что также может являться причиной развития неблагоприятных лекарственных реакций [192; 193; 340].

Таким образом, вышеперечисленные аспекты комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре определяют поиск клинко-фармакологических подходов к повышению эффективности и безопасности

лечения указанных пациентов и являются основанием для проведения научно-исследовательской работы в этом направлении.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы изучения возможностей оптимизации фармакотерапии в условиях оказания психиатрической медицинской помощи освещены в современной научной литературе. Обеспечение безопасности лекарственного лечения пациентов с психическими нарушениями направлено, прежде всего, на тщательное изучение механизмов развития неблагоприятных лекарственных реакций и профилактику их развития [352]. Большинство научных работ сосредоточено либо на группоспецифических побочных эффектах [123; 270; 320; 321], либо на конкретной нежелательной лекарственной реакции [83; 108; 273; 303; 335]. Исследований, посвящённых комплексной оценке рациональности психофармакотерапии, с нашей точки зрения, недостаточно.

Определённое внимание исследователей обращено к возможностям применения различных методологических подходов с целью снижения риска неблагоприятных лекарственных событий. Так, часть работ посвящена выявлению триггеров развития осложнений фармакотерапии, что должно повысить выявляемость побочных реакций, в том числе в психиатрической практике [209; 323].

Несмотря на то, что вопросам рациональности комбинированной лекарственной терапии у пациентов психиатрического профиля уделяется значительное внимание [244], методологические приёмы к изучению данной проблемы в большей степени сосредоточены либо на лекарственных взаимодействиях между психотропными препаратами [286; 346], либо на определённой нозологической единице [81; 245] или фармакологической группе лекарственных средств [78], либо имеют отношение исключительно к антипсихотической полипрагмазии [148; 149]. Тем не менее, различные сочетания основных и сопутствующих диагнозов, встречающихся в реальной клинической

практике, и, как следствие, фармакологически разноплановая лекарственная терапия, диктует необходимость целостного подхода к изучению всех назначенных комбинаций лекарственных препаратов пациентам с психическими нарушениями, в том числе для лечения имеющейся соматической патологии.

Определённая доля существующих научных исследований посвящены распространённым и наиболее характерным осложнениям при проведении фармакотерапии в условиях психиатрического стационара: лекарственно-обусловленному удлинению интервала QT [116; 189; 229] и увеличению антихолинергической нагрузки [87; 210; 253]. То же самое можно сказать и об изучении рациональности лекарственного лечения пациентов психиатрического профиля, посвящённом новой методологии, применяемой в последние годы специалистами в области фармакотерапии – перечням потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов больным старше 65 лет [193; 339; 340]. Часть этих работ сосредоточены на использовании критериев Бирса (The American Geriatrics Society Beers Criteria[®]) [138; 152; 153], часть – на применении критериев STOPP/START (Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) [154; 185; 232]. Однако следует подчеркнуть, что разработка путей профилактики указанных выше осложнений, выявление ассоциированных с ними факторов и поиск возможных связей с нерациональными назначениями будет способствовать накоплению научных данных по изучаемой проблеме.

Хотя попытки прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций в условиях оказания психиатрической помощи и предпринимались [191], количество таких исследований в доступной научной литературе крайне мало, что открывает определённый потенциал в изучении не используемых до настоящего времени инструментов по профилактике таких осложнений.

Упомянутый выше комплексный подход к оценке рациональности комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре применим также и для пациентов детского возраста.

Таким образом, изучение всех факторов риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, механизмов их развития и способов их профилактики способно повысить общую безопасность фармакотерапии в условиях психиатрического стационара. С целью поиска клинико-фармакологических подходов к решению указанной проблемы были сформулированы цель и задачи данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Разработать комплексный клинико-фармакологический подход к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре.

Задачи исследования

1. Выявить риски нежелательных побочных реакций у пациентов психиатрического стационара методом триггеров неблагоприятных лекарственных явлений и оценить положительное предиктивное значение для каждого из выявленных триггеров.

2. Оценить риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара на основании изучения факторов риска и оценки назначенной в условиях психиатрического стационара комбинированной лекарственной терапии.

3. На основании анализа листов назначений выявить комбинации лекарственных препаратов, способных привести к развитию межлекарственных взаимодействий, и оценить частоту их встречаемости в зависимости от возраста пациентов, степени клинической значимости, структуры лекарственных назначений и тактики ведения пациента.

4. Изучить частоту назначения лекарственных препаратов с антихолинергической активностью, общую антихолинергическую нагрузку и риск

развития антихолинергических побочных эффектов у пациентов в условиях психиатрического стационара.

5. Оценить риск развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с использованием валидированных шкал прогнозирования осложнений лекарственной терапии у пожилых больных.

6. Проанализировать частоту назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов лицам старше 65 лет, находящимся на лечении в условиях психиатрического стационара.

7. Оценить рациональность комбинированной терапии у пациентов детского возраста психиатрического стационара на основании изучения нерегламентированных (off-label) назначений, потенциальных межлекарственных взаимодействий и антихолинергической нагрузки.

8. Разработать алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара.

Научная новизна

В результате диссертационного исследования впервые получены данные о триггерах развития неблагоприятных лекарственных явлений у пациентов психиатрического стационара и оценено положительное предиктивное значение для каждого из выявленных триггеров с использованием специализированной для психиатрической практики методологии “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”. Показана их значимость для повышения эффективности выявляемости нежелательных побочных реакций у пациентов с психическими заболеваниями.

Впервые для пациентов психиатрического профиля использована методология MedSafety Scan[®], с помощью которой выявлены основные факторы, способствующие удлинению интервала QT и развитию пируэтной тахикардии, проанализирована комбинированная фармакотерапия на предмет указанных

осложнений, определён суммарный балл изучаемого риска, выявлены связи полученных данных с возрастными характеристиками пациентов.

Получены новые данные о частоте потенциальных межлекарственных взаимодействий у пациентов психиатрического стационара в зависимости от возраста пациентов, степени клинической значимости, структуры лекарственных назначений и тактики ведения пациента.

Изучена антихолинергическая нагрузка у пациентов психиатрического стационара с определением частоты назначения лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом и риска антихолинергических побочных эффектов.

Выявлены особенности риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с помощью универсальной и адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкал The GerontoNet ADR Risk Score и впервые применённой в психиатрической практике шкалы ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons).

Проанализирована частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет, находящимся на лечении в условиях психиатрического стационара, с применением методологии двух ограничительных перечней: критериев Бирса и критериев STOPP/START.

Получены новые данные по нерегламентированным (off-label) назначениям, потенциальным межлекарственным взаимодействиям и антихолинергической нагрузке у пациентов детского возраста психиатрического стационара и оценена рациональность назначенной комбинированной фармакотерапии.

Впервые разработан алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара и модель последовательности действий медицинского работника, позволяющая минимизировать затраченное время на анализ рациональности лекарственной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексное изучение комбинированной лекарственной терапии в психиатрическом стационаре может расширить представления о её рациональности, механизмах развития лекарственных осложнений и способах их профилактики.

Исследование триггеров неблагоприятных лекарственных событий, риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, потенциальных межлекарственных взаимодействий, антихолинергической нагрузки, а также применение методологии оценки риска нежелательных побочных реакций и потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у больных старше 65 лет и подходов к анализу рациональности фармакотерапии у детей должно способствовать разрешению большинства вопросов, касающихся безопасности лечения в условиях психиатрического стационара пациентов всех возрастных групп.

Разработанные на основании полученных данных алгоритм и модель могут быть использованы для применения в практическом здравоохранении с целью мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии, что повысит безопасность лечения и уменьшит риск развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов психиатрического профиля.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование основано на последовательном применении общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования с дальнейшим использованием специализированных клинико-фармакологических и других инструментов по оценке рациональности назначаемой фармакотерапии и рисков развития неблагоприятных лекарственных реакций, а также современных методов медицинской статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов психиатрического стационара при использовании инструмента “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting” с большой частотой выявляются триггеры неблагоприятных лекарственных явлений с преобладанием в группе больных младше 65 лет, связанные с комбинированной фармакотерапией, применением антихолинергических препаратов, снижением доз и внезапной отменой лекарственных средств. Использование данного инструмента в дополнение к методу «спонтанных сообщений» должно повысить выявляемость неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов психиатрического стационара.

2. Фармакотерапия психических заболеваний сопровождается высоким риском удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, особенно у пациентов старше 65 лет. При использовании системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®] у подавляющего количества больных выявляются лекарственные средства, проявляющие электрофизиологические эффекты. Анализ факторов риска изучаемого осложнения указывает на преобладание назначений лекарственных препаратов и их комбинаций, удлиняющих интервал QT, у пациентов младше 65 лет, и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов старше 65 лет.

3. Комбинированная фармакотерапия в психиатрическом стационаре может приводить к потенциальным межлекарственным взаимодействиям с высокой частотой, большая часть из которых имеет умеренную степень клинической значимости. Установлено преобладание потенциальных межлекарственных взаимодействий высокой клинической значимости у пациентов младше 65 лет, преимущественно между нейротропными препаратами, и преобладание умеренной и низкой клинической значимости у пациентов старше 65 лет, преимущественно между препаратами для лечения соматических заболеваний.

4. Доказана высокая частота назначений лекарственных препаратов с антихолинергической активностью. При оценке общей антихолинергической нагрузки и риска развития антихолинергических побочных эффектов выявлены различия в зависимости от возраста пациентов. Увеличение антихолинергического бремени, как возможной причины побочных реакций и отсроченных последствий, в условиях психиатрического стационара наиболее часто может возникать при назначении двух антипсихотических средств или комбинации антипсихотического препарата и антидепрессанта в сочетании с корректором экстрапирамидных расстройств.

5. Применение шкалы The GerontoNet ADR Risk Score демонстрирует значимую роль мультиморбидности, хронической сердечной недостаточности, полипрагмазии и почечной дисфункции в формировании высокого риска неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет. Использование соответствующей адаптированной к условиям оказания психиатрической медицинской помощи шкалы указывает также на роль старческой астении и потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов и позволяет более точно определить риск осложнений фармакотерапии. Прогнозирование риска неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старших возрастных групп с помощью шкалы ADRROP указывает на высокую частоту таких факторов, как женский пол и возраст старше 70 лет, а также обнаруживает тенденцию к подтверждению статистической значимости связи между высоким суммарным баллом и выявлением лекарственных осложнений.

6. Использование критериев Бирса и инструмента «STOPP/START критерии» подтверждают нередкое назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств лицам старше 65 лет в условиях психиатрического стационара. Применение этих инструментов должно способствовать борьбе с полипрагмазией и снижению частоты неблагоприятных лекарственных реакций.

7. При анализе комбинированной фармакотерапии у пациентов детского возраста психиатрического стационара противопоказанных нерегламентированных off-label назначений не выявлено. Поиск потенциальных

межлекарственных взаимодействий обнаружил у четверти пациентов комбинации, способные привести взаимодействию лекарственных препаратов умеренной степени клинической значимости, требующие мониторингования состояния больного. Противопоказанных и опасных комбинаций не обнаружено. У пациентов детского возраста в условиях психиатрического стационара отмечается высокая частота назначения лекарственных средств с антихолинергическим потенциалом, но невысокий средний балл антихолинергической нагрузки.

8. Разработанные на основании полученных данных алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии, а также модель последовательности действий медицинского работника, позволяющая минимизировать затраченное время на анализ рациональности лекарственной терапии, могут повысить безопасность лечения и уменьшить риск развития неблагоприятных побочных реакций у пациентов психиатрического стационара всех возрастных групп.

Степень достоверности и апробация результатов

Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, Россия), протокол № 8 от 04.05.2017 г.

Основные положения диссертационной работы представлены на XVI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, Россия, 2017 год); II Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, Россия, 2017 год); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Достижения профилактической медицины как основа сохранения здоровья и благополучия общества» (Астрахань, Россия, 2017 год); XI Национальном конгрессе с

международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации – Фармакоэкономика 2017» (Екатеринбург, Россия, 2017 год); XII Национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации. Фармакоэкономика 2018» (Тюмень, Россия, 2018 год); XIII Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, Россия, 2018 год); II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакология разных стран» (Курск, Россия, 2018 год); III Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, Россия, 2018 год); XV Ежегодной межрегиональной конференции «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи» (Сочи, Россия, 2018 год); XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, Россия, 2018 год); XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, Россия, 2018 год); XX Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (Москва, Россия, 2018 год); XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, Россия, 2019 год); XIV Национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации – Фармакоэкономика 2019» (Тюмень, Россия, 2019 год); XVIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, Россия, 2019 год); XIX Межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека» (Астрахань, Россия, 2020 год); V Международной научно-практической веб-конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» с использованием дистанционных технологий (Астрахань, Россия, 2020 год); XX Межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека» (Астрахань, Россия, 2020 год); XVII Съезде психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности

психических расстройств на пути к интегративному лечению» (Санкт-Петербург, Россия, 2021 год).

Научные публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 16 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание учёных степеней и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и 1 работа, входящая в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принял личное участие в формировании всех основных разделов научно-исследовательской работы. Разработка темы диссертационного исследования, её цели и задач, дизайна и методологических подходов, аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, патентный поиск, обоснование актуальности исследования и степени её разработанности выполнены автором. Самостоятельно реализованы все задачи по сбору первичного материала, его обработке, анализу и интерпретации полученных результатов. Автором лично выполнена работа по написанию всех глав диссертационного исследования, формированию положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, а также подготовке научных публикаций по результатам диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности «3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские

науки)» и следующим областям исследований: пункту 8 «Изучение фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии», пункту 14 «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции», пункту 16 «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований», пункту 18 «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)».

Структура и объём диссертации

Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, представленные 8 главами, заключение, выводы, практические рекомендации и список используемой литературы. Научная работа изложена на 307 страницах и иллюстрирована 45 таблицами, 15 рисунками и 5 клиническими примерами. Список используемой литературы включает 389 источников, из которых 58 отечественных и 331 зарубежных.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Особенности комбинированной фармакотерапии в условиях реальной клинической практики, понятие «полипрагмазии» в лечебно- профилактическом учреждении

Проблема эффективности и безопасности комбинированной фармакотерапии остаётся актуальной для специалистов разных областей медицины ввиду того, что в большинстве случаев требуется назначение нескольких лекарственных препаратов. Это может быть связано с различными причинами. К ним можно отнести мультиморбидность – наличие у пациента двух и более заболеваний или состояний, усиление терапевтического эффекта за счёт использования нескольких препаратов в случае неэффективности монотерапии, назначение дополнительного лекарственного средства для предотвращения развития нежелательных побочных реакций базового лечения. Однако увеличение количества одновременно назначаемых лекарственных препаратов может привести к возникновению лекарственного взаимодействия и увеличивает риски развития неблагоприятных лекарственных реакций.

Комбинированная фармакотерапия неразрывно связана с таким понятием, как «полипрагмазия» – одновременное назначение большого количества лекарственных препаратов, включая необоснованное применение [42]. Несмотря на всеобщую распространённость данного явления, единого согласованного определения «полипрагмазии» до сих пор не существует [107; 262; 277]. Так исследователем Nashwa Masnoon с соавторами был опубликован систематический обзор, в котором был проведён анализ англоязычной медицинской литературы для определения и обобщения дефиниций «полипрагмазии» [263]. Авторами было проанализировано 1156 статей, из которых 110 соответствовали критериям

включения. Определения были классифицированы на «количественные» – в зависимости от количества одновременно назначаемых лекарственных средств, «количественные в соответствии с продолжительностью терапии или условиями оказания медицинской помощи», например, во время стационарного лечения, и «описательные» – отражающие качественную характеристику явления.

В зарубежной медицинской литературе полипрагмазии соответствует термин “polypharmacy” (от греч. “poly” – много и “pharmacy” – лекарство). Под количественной характеристикой понимается назначение одному пациенту 5 и более лекарственных средств [161]. Российское законодательство также считает полипрагмазией назначение пяти препаратов и более или свыше десяти наименований при курсовом лечении, что отражено в пункте №6 Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология», утвержденного приказом Минздрава России от 2 ноября 2012 г. №575н [35]. Согласно пункту 28 Приказа Минздрава России от 14.01.2019 №4н (ред. от 08.10.2020) «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» согласование назначения лекарственных препаратов с заведующим отделением или ответственным дежурным врачом либо другим лицом, уполномоченным приказом главного врача медицинской организации, а также, при наличии, с врачом-клиническим фармакологом необходимо в случаях одновременного назначения пяти и более лекарственных препаратов одному пациенту, что также отражает количественную характеристику полипрагмазии [36]. В Приказе Минздрава России от 22.01.2014 №36н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ медицинского образования по специальности «Гериатрия» освещены некоторые аспекты данного явления, и рекомендуется «определять минимальное количество препаратов для получения максимального клинического эффекта, исключить полипрагмазию в связи с возможностью побочных и токсических эффектов при назначении большого количества препаратов» [37].

Согласно некоторым данным, полипрагмазию можно также разделить на малую, умеренную, большую и даже чрезмерную в зависимости от количества назначенных лекарственных средств [218; 263; 373]. Но следует отметить, что большее терминологическое понимание характерно именно для качественных дефиниций. Некоторые исследователи определяют полипрагмазию как «смешивание множества лекарственных средств в одном рецепте», «использование множества лекарственных средств для лечения одного или нескольких заболеваний; наиболее часто это явление наблюдается у пожилых пациентов» [91; 241; 242], однако, клиническую значимость явления отражает именно качественное определение, например, «назначение пациенту большего количества лекарственных средств, чем требует клиническая ситуация» [91; 161]. Следует отметить, что качественная характеристика является более удачной, потому что для возникновения таких последствий полипрагмазии, как взаимодействие лекарственных средств достаточно назначения даже двух препаратов, а для развития неблагоприятных лекарственных реакций – одного. Поэтому при определении полипрагмазии следует акцентировать внимание на понятии одновременного «необоснованного» назначения большого количества лекарственных препаратов, так как «обоснованное» назначение является рациональным и наоборот снижает риск развития нежелательных побочных реакций [48].

Ряд авторов также указывает на нерациональный характер применения лекарственных препаратов при определении полипрагмазии, подчёркивая отсутствие необходимости назначения дополнительных лекарственных средств, не показанных при существующей патологии, с недоказанной эффективностью, а иногда и дублирующих друг друга [156; 258; 360].

К факторам риска развития полипрагмазии можно отнести возраст пациентов, мультиморбидность, недостаточность преемственности между назначениями узких специалистов, хроническую патологию, а также уровень образования и доступность медицинской помощи [143; 199; 362; 383]. Следует отметить, что количество и частота развития заболеваний у пациентов пожилого и

старческого возраста выше, более того, по данным D. Walckiers, обсуждаемая возрастная группа имеют до 8 социально значимых хронических заболеваний, что соответственно определяет количество одновременно получаемых лекарственных препаратов [372]. Естественно, такие понятия как «возраст пациента» и «мультиморбидность» в контексте полипрагмазии неразрывно связаны между собой, так как второе является следствием первого [17; 317, 341; 387]. Если у пациентов в возрасте 60-69 лет полипрагмазия встречается в 7,4-28,6%, то в возрасте старше 80 лет это значение достигает 50,4% вне зависимости от пола [201]. Под понятием «мультиморбидность» понимается наличие двух и более заболеваний, взаимно утяжеляющих друг друга, и являющихся дополнительным фактором риска для взаимодействия между лекарственными препаратами [32; 337]. Сопутствующая патология приводит к назначению большего количества препаратов, а, следовательно, к увеличению количества нежелательных побочных эффектов [368], то есть пациент подвергается большему риску возникновения взаимодействий лекарственных средств и развития неблагоприятных лекарственных явлений [174]. Вследствие этого вероятность летального исхода становится выше, чем в результате суммирования рисков каждой отдельной нозологической единицы [261].

Говоря о преемственности врачебных назначений и последовательности фармакотерапии даже одним специалистом, следует упомянуть о несовершенстве современных клинических рекомендаций, так как их разработка подразумевает применение для одной конкретной нозологии, что осложняется при назначении фармакотерапии больным с множественной сопутствующей патологией [208], так в соответствии с некоторыми протоколами лечения требуется назначение более пяти препаратов с хорошей доказательной базой только по одному показанию [42].

В настоящее время в связи с ростом фармацевтической промышленности и появлением всё большего количества лекарственных препаратов, наблюдается рост полипрагмазии. Так, при анализе 311811 амбулаторных карт пациентов, проживающих в Шотландии, было выявлено, что в 2010 году по сравнению с 1995 годом частота назначения пяти и более лекарственных препаратов выросла с 11,4%

до 20,8%, а частота назначения десяти препаратов одному пациенту – с 1,7% до 5,8% [173]. По данным других исследований 16,9% взрослых пациентов получали от 4 до 9 лекарственных препаратов, а 4,6% – 10 препаратов и более. Причём эти показатели коррелировали с возрастом обследуемых: 28,6% и 7,4% соответственно у лиц в возрасте 60-69 лет, 51,8 и 18,6% в возрасте старше 80 лет [300]. По данным других авторов, полипрагмазия имеет чёткую связь не только с возрастом, но и непосредственно с синдромом старческой астении [114; 186; 236; 327], а также с типом отделения стационара, например, отделением интенсивной терапии [124].

В другом исследовании, посвящённом полипрагмазии у пожилых пациентов, была выявлена нерациональная лекарственная терапия у 40% пациентов, принимающих 5 и более препаратов [348].

В период с 1988 года по 2010 год в Соединённых Штатах Америки (США) доля лиц старших возрастных групп, получающих 5 препаратов и более, выросла в три раза (с 12,8% до 39,0%). А с учётом вероятного роста доли пожилых лиц в США до 25%, прогнозируется, что к 2040 году данная группа населения будет потреблять половину всех рецептурных лекарственных препаратов [101].

В исследовании Р. Novaes показана не только широкая распространённость полипрагмазии (44,6%), но и таких лекарственно-обусловленных проблем, как межлекарственное взаимодействие и назначение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам, образуя по мнению авторов так называемую «ятрогенную триаду», встречающуюся у каждого третьего обследованного пациента [288]. Исследователями подчёркивается, что при назначении большого количества лекарственных средств возрастает риск летального исхода [150; 240; 291], и выявляется зависимость от количества назначаемых препаратов: при приёме 10 и более нежелательные лекарственные реакции возникают практически у 100% пациентов, а летальность близка к 10% [300].

Таким образом, значимость проблемы полипрагмазии заключается не только в росте её распространённости, но и, по мнению некоторых авторов, в некоторой

её недооценке, как одного из факторов нерациональной лекарственной терапии [69; 94].

1.2. Нежелательные побочные реакции в лечебно-профилактическом учреждении: виды, механизмы, частота встречаемости и способы выявления рисков их развития

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), «нежелательная побочная реакция» (adverse drug reaction) – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного средства в рекомендуемых дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций. Чтобы отличить данное понятие от «неблагоприятного лекарственного явления» (adverse drug event), следует уточнить наличие причинно-следственной связи с приёмом лекарственного препарата. «Неблагоприятное явление» только совпадает по времени с приёмом препарата, но причинно-следственная связь при этом не установлена. Понятия «нежелательная (неблагоприятная) побочная реакция» и «нежелательная (неблагоприятная) лекарственная реакция» – синонимы.

Также, говоря о нежелательных побочных реакциях, следует упомянуть две важные характеристики: непредвиденность и серьёзность. Согласно Федеральному закону от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» непредвиденная побочная реакция – «нежелательная реакция организма, которая связана с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя, или с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению для профилактики, диагностики, лечения заболевания или медицинской реабилитации пациента, и сущность, тяжесть или исход которой не соответствует информации о лекарственном препарате, содержащейся в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя или в инструкции по

применению лекарственного препарата», серьезная нежелательная реакция – «нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности».

Говоря о механизмах развития неблагоприятных лекарственных реакций, следует затронуть наиболее распространённую классификацию, так как она в полной мере отражает клинические особенности, время возникновения и, соответственно, механизмы развития. Тип А – это реакции предсказуемые, зависящие от дозы и связанные с механизмом действия лекарственного средства. Тип В – непредсказуемые, не зависящие от дозы и не связанные с механизмом действия лекарственного средства, как правило, аллергические реакции. Тип С – химические эффекты, связанные с длительным применением лекарственного средства. Тип D – отсроченные реакции, мутагенные, тератогенные, канцерогенные. Тип E – отсутствие заявленной эффективности лекарственного средства.

Частота встречаемости нежелательных побочных реакций как в амбулаторном звене здравоохранения, так и в условиях стационара велика. По данным E.C. Davies у 14,7% госпитализированных пациентов развиваются побочные реакции на лекарственные препараты [118], по другим данным эти значения могут достигать 28,9%, а в случае амбулаторного приёма лекарственных средств в 3-31% случаев требуют госпитализации пациента [331]. Связь между нежелательной побочной реакцией и госпитализацией также подчёркивается в исследованиях P.A. Glassman, где частота встречаемости изучаемого события может достигать 41% [159].

Нежелательные лекарственные реакции в стационаре приводят к увеличению сроков лечения и соответственно финансовых расходов [106; 111; 151; 359]. Так в США срок госпитализации увеличивается на 3,1 дня, а финансовые расходы примерно на 3000\$ [204].

Одним из важнейших факторов, способствующих развитию нежелательных побочных реакций, является полипрагмазия. По данным литературы у пациентов, получавших 9 препаратов, чаще развивались лекарственные реакции, чем у пациентов, получавших 6 лекарственных средств [118]. Другие данные свидетельствуют о развитии неблагоприятных реакций в 35% случаев, если пациенту назначалось в среднем 8 лекарственных препаратов, что в четверти случаев влекло за собой госпитализацию в отделения неотложной помощи [183]. Однако, назначение большого количества лекарств не единственный фактор, способствующий побочным реакциям. К ним также относят пожилой и старческий возраст, нарушения функции элиминирующих органов, фармакогенетические особенности, узкий терапевтический диапазон лекарственных средств [180; 235; 257].

Другими авторами в качестве причины развития неблагоприятных побочных реакций в стационаре указываются врачебные ошибки, такие как нарушение дозового режима и “off-label” применение препаратов [90; 152; 200; 375], которые могут быть выявлены в 14% назначений госпитализированным пациентам [75].

Летальный исход, развившийся в результате нежелательной побочной реакции, остаётся серьёзной проблемой современной медицины. По мнению исследователей из 2 миллионов серьёзных нежелательных побочных реакций, регистрируемых ежегодно в США, до 100 тысяч приводят к летальному исходу [305], другие исследователи придерживаются следующих значений: 210-440 тысяч в год, что соответствует третьей позиции по причинам смертности госпитализированных пациентов [211].

Однако, несмотря на всю сложность проблемы, большинством исследователей подчёркивается предотвратимый характер неблагоприятных лекарственных реакций [82; 96; 188; 211], значение которого может достигать 30% [214]. Предотвращение нежелательных побочных реакций является не только одной из важнейших задач системы фармаконадзора, но представляет собой одну из основ безопасности лекарственной терапии в клинической практике.

В связи с этим, высокоперспективным методом профилактики развития и коррекции произошедших нежелательных побочных реакций является метод глобальной оценки триггеров нежелательных событий (Global Trigger Tool), широко применяемый в зарубежной системе здравоохранения. Понятие триггера неблагоприятного лекарственного события для выявления побочных реакций с помощью мониторинга медицинской документации впервые появилось в публикации «Drugs – remarkably nontoxic» [215]. В последствии были предприняты попытки внедрения триггеров нежелательных событий в автоматизированные информационные системы стационаров и аптек [104].

Концепция методики выявления триггеров нежелательных событий при лекарственной терапии сформулирована Институтом Совершенствования Здравоохранения США (ИИ) и отражена в документе «ИИ global trigger tool for measuring adverse events (Second Edition)». Принцип Global Trigger Tool заключается в ретроспективном анализе медицинских карт пациентов на предмет осложнений фармакотерапии в том числе выявления нежелательных побочных реакций.

Самым распространённым методом регистрации нежелательных побочных реакций и имеющий в нашей стране официальный статус является метод спонтанных сообщений. Однако, по мнению исследователей, метод глобальной оценки триггеров выявляет побочные реакции минимум в 5-10 раз чаще, чем вышеуказанный, что отчасти связано с добровольным характером оповещения уполномоченных органов для несерьёзных и предвиденных реакций [125; 230; 287; 331]. Изучая консенсус оценок различных экспертов относительно данной технологии выявления нежелательных событий, некоторые авторы говорят о 83% согласованного мнения [266], по мнению других это значение достигает 96% [329]. Говоря о детской клинической практике [350], другими исследователями выделяется высокая чувствительность метода Global Trigger Tool, достигающая 85% [264], что также находит своё отражение в значении прогностической ценности положительного результата, равной 4% у данной категории пациентов, однако, достигающей 17% у взрослой популяции [221; 354]. При исследовании

прогностической ценности положительного результата при выявлении осложнений фармакотерапии в амбулаторных условиях данное значение составило 15% [85].

При изучении подходов к выявлению неблагоприятных побочных реакций и сравнении метода спонтанных сообщений и метода глобальной оценки триггеров нежелательных событий А.К. Jha и соавторами были получены следующие значения: 2620 различных триггеров развития побочных реакций и 23 сообщения о неблагоприятной реакции [334]. По данным других авторов из 1320 проанализированных медицинских карт было выявлено 366 триггеров неблагоприятных событий [276], также была обнаружена положительная корреляция между количеством триггеров и количеством развившихся неблагоприятных событий на одного пациента [117]. При сравнении применения методики выявления триггеров нежелательных событий в разных странах, отличающихся спецификой предоставления медицинских услуг, не было выявлено достоверных отличий, что может свидетельствовать о применимости Global Trigger Tool при любых уровнях качества оказания медицинской помощи [121].

Стоит отметить, что кроме глобальной оценки триггеров существуют и другие методы анализа безопасности лекарственной терапии [388], и ввиду того, что универсального инструмента выявления неблагоприятных событий при фармакотерапии на данный момент не существует, следует оценивать чувствительность Global Trigger Tool как неизвестную [266]. Тем не менее, данная методика позволяет выявлять больше нежелательных событий, чем другие, и её специфичность может достигать 100% в зависимости от типа триггера [105]. Применение методики глобальной оценки триггеров может позволить не только снизить частоту развития нежелательных побочных реакций в 3 раза, но и соответственно уменьшить финансовые расходы, что является фармакоэкономически выгодным для любого медицинского учреждения [106].

В отечественной клинической практике также существует опыт применения метода глобальной оценки триггеров нежелательных лекарственных событий, данные которого коррелируют с зарубежными исследованиями, и показывают его преимущества перед общепринятым методом спонтанных сообщений, что

подчёркивает перспективный характер повышения безопасности фармакотерапии и усовершенствование системы фармаконадзора [26].

1.3. Особенности эффективности и безопасности фармакотерапии в условиях психиатрического стационара

Рациональная фармакотерапия в психиатрическом стационаре должна подчиняться общим алгоритмам выбора, назначения и мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов, однако, ввиду специфики лекарственной терапии психических больных имеет свои особенности. Проблема фармакотерапии в психиатрии сочетает в себе не только клиническую диагностику и методологию доказательной медицины применения лекарственных средств у данных пациентов, но и основные принципы клинической фармакологии. По мнению исследователей, оптимизация фармакотерапии, основанная на общих подходах клинической фармакологии, может способствовать некоторому пересмотру устоявшихся стратегий фармакотерапии в психиатрической практике для повышения эффективности и безопасности лечения [16; 193; 310].

Говоря о безопасности лекарственной терапии в условиях психиатрического стационара, следует упомянуть некоторые факторы риска. Кроме общетерапевтических особенностей, таких как возраст пациентов, мультиморбидность, полипрагмазия, можно отметить и более специфические: использование комбинации психотропных препаратов, имеющих узкий терапевтический диапазон, высокодозовый режим при антипсихотической терапии для быстрого достижения клинического эффекта, поддерживающая бензодиазепиновая и антихолинергическая терапия, не всегда имеющая необходимой доказательной базы и сопряжённая с развитием нежелательных побочных реакций [233; 243; 316; 340]. По мнению некоторых авторов, назначенные комбинации лекарственных препаратов при терапии психических расстройств могут быть не в полной мере рациональными [33; 144; 252]. Известно, что распространённость побочных эффектов при применении антипсихотических

препаратов, вне зависимости от поколений препаратов, широка [5; 367], и риск их развития соответственно связан с количеством назначенных средств. Более того некоторыми авторами обсуждается связь между полипрагмазией и смертностью пациентов психиатрического профиля [165; 355; 378].

В разрезе понятия рациональной фармакотерапии при комбинированном лечении больных с психическими заболеваниями следует упомянуть не только общую полипрагмазию, но и так называемую в зарубежных источниках “antipsychotic polypharmacy”, когда назначается 2 и более антипсихотических лекарственных препарата [147; 237]. И хотя одновременное использование двух психотропных препаратов явление достаточно распространённое как в стационарной, так и амбулаторной практике [25], комбинирование лекарственных средств именно с антипсихотическим действием является характерным для оказания медицинской помощи в условиях специализированных клиник и встречается более чем в 50% случаев [369]. Другими авторами отмечается менее значительная распространённость (19,6%), разделяя эти данные на комбинацию антипсихотических средств первого поколения со вторым (42,4%), комбинацию типичных антипсихотиков (19,6%) и атипичных (1,8%) [147].

Специалистами подчёркиваются определённые предпосылки для антипсихотической полипрагмазии, соответствующие некоторым стратегиям лечения, такие как эпизодические назначения комбинации антипсихотиков при смене фармакотерапии или замене одного препарата на другой [89; 228], однако, при длительном приёме, например, более месяца [237], недостаточная обоснованность и зачастую отсутствие необходимого мониторинга безопасности такой лекарственной терапии сомнений не вызывает [109; 162; 268]. По мнению исследователей, риск возникновения нежелательных лекарственных реакций выше при комбинировании антипсихотических препаратов, чем при монотерапии [99; 271; 364], и этот риск пропорционален количеству назначенных антипсихотиков [243].

Говоря о возможных нежелательных последствиях антипсихотической полипрагмазии, авторы выделяют следующие: гиперпролактинемия,

лекарственный паркинсонизм, сонливость и седация, нарушения когнитивной сферы, нарушения углеводного и липидного обменов, поздняя дискинезия, угнетение ростков кроветворения, острая сердечная недостаточность, злокачественный нейролептический синдром, повышение уровня печёночных трансаминаз [147], негативное влияние на интегративные функции, ухудшение реабилитационных возможностей, сокращение ремиссий [243]. Отмечается, что при назначении нескольких антипсихотических препаратов, врачами не всегда учитываются хлорпромазиновые эквиваленты, что влечёт за собой превышение рекомендуемых дозовых значений [243], достоверно сопряжённое с когнитивным дефицитом [129].

Отечественными авторами также подчёркивается некий разрыв между реальной клинической практикой комбинированной антипсихотической терапии и данными клинических руководств, основанных на принципах доказательной медицины, что указывает на нерациональность подобной фармакотерапии [33]. И хотя по некоторым рекомендациям неэффективность трёхкратной монотерапии, включая клозапин [148], является показанием к комбинированной антипсихотической терапии, и непродолжительное низкодозовое комбинирование антипсихотиков с атипичными антипсихотическими препаратами допустимо при определённых клинических ситуациях, всё же отмечается нерациональный характер антипсихотической полипрагмазии [10]. В совокупности с применением дополнительных психотропных лекарственных препаратов, а также препаратов для лечения сопутствующей соматической патологии, выявляется существенная необходимость в оптимизации подобной фармакотерапии и усилении контроля за эффективностью и безопасностью назначенного лечения. Упомянутый выше клозапин является примером антипсихотического лекарственного препарата, вызывающего специфические потенциально фатальные неблагоприятные реакции, такие как агранулоцитоз, пневмония, миокардит, и требующего индивидуальных режимов дозирования и контроля рациональности назначения.

В свете безопасности комбинированной лекарственной терапии в психиатрическом стационаре нельзя не упомянуть о кардиотоксическом действии

психотропных препаратов, выражающемся в удлинении интервала QT и вероятности возникновения пируэтной тахикардии. Данный синдром опасен не только внезапными обморочными состояниями, но и риском развития асистолии и даже летального исхода [51; 212; 246]. Наследственность, структурная патология сердца, электролитные нарушения, женский пол, пожилой и старческий возраст относятся к факторам риска данного синдрома [27]. Особая актуальность этой проблемы подтверждается исследованиями, указывающими на приоритетную роль в развитии синдрома удлинённого интервала QT антипсихотических препаратов, о чём, возможно, свидетельствует некоторое преобладание смертности от кардиологических причин у психических больных в отличие от популяции в целом [58]. Исследователями предполагается связь между непредвиденными летальными исходами и нарушениями сердечного ритма, возникающими во время комбинированной антипсихотической терапии [54; 55].

Механизмом развития пируэтной тахикардии является способность антипсихотических лекарственных средств снижать проницаемость калиевых каналов [11; 62; 116], причём было отмечено, что не только сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы повышает риск возникновения данного синдрома [158; 260], но и такие характеристики фармакотерапии как её дозозависимость и влияние на летальность [187], а также длительность [374]. Многие авторы в развитии синдрома удлинения интервала QT при сравнении антипсихотиков отводят наибольшую роль лекарственному препарату тиоридазин [70; 133], однако, существуют данные об этиологической роли и трициклических антидепрессантов [58; 190] и даже отмечаются случаи внезапной сердечной смерти при применении кломипрамина, имипрамина и дезипрамина [51]. Обсуждаемую проблему осложняет тот факт, что пациенты с психическими заболеваниями могут дополнительно получать лекарственные препараты для лечения сопутствующей патологии из фармакологических групп, также имеющих риск развития пируэтной тахикардии: антиаритмические средства, антибактериальные препараты из группы макролидов и фторхинолонов, некоторые противогрибковые, противоопухолевые, антигистаминные, гиполипидемические, прокинетики, а также диуретические

средства, кроме калийсберегающих [28]. Таким образом, характеризуя данные многочисленных исследований, можно сделать вывод о необходимости мониторинга безопасности и прогнозирования побочных эффектов кардиотоксических препаратов, в том числе вследствие межлекарственных взаимодействий, при назначении комбинированной терапии больным психиатрического профиля [122; 130; 133; 223; 224; 379].

Анализируя изучаемые аспекты рациональности применения лекарственных препаратов и профилактики развития неблагоприятных лекарственных реакций в условиях психиатрического стационара, нельзя не отметить некоторые возможные пути оптимизации фармакотерапии, используемые в зарубежной клинической практике. Так, указанная в предыдущей главе методология триггеров неблагоприятных лекарственных явлений Global Trigger Tool была адаптирована Институтом Совершенствования Здравоохранения США для пациентов психиатрического профиля. Данный инструмент получил название “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting” и включил в себя 30 индикаторов нежелательных лекарственных событий для психиатрического стационара [365].

Необходимо подчеркнуть тот факт, что описанная методика нацелена на поиск в медицинской документации определённых специфических признаков вероятного неблагоприятного явления, которое могло и не произойти. Также следует понимать, что не каждое обнаруженное неблагоприятное событие является нежелательной побочной реакцией, то есть не всегда удаётся установить причинно-следственную связь. Тем не менее, методика триггеров неблагоприятных явлений в условиях психиатрических медицинских учреждений должна позволить выявить больше нежелательных побочных реакций, чем при использовании традиционного метода «спонтанных сообщений». По данным зарубежных исследователей чувствительность данного инструмента достигает 98,6%, а специфичность 100% [323].

1.4. Взаимодействие лекарственных средств как следствие комбинированной фармакотерапии и методы выявления потенциальных межлекарственных взаимодействий

В современном мире используется довольно большое количество лекарственных препаратов, которые могут применяться как по одному показанию, так и для лечения сопутствующих заболеваний. В результате возникает необходимость в назначении комбинированной терапии. Врачи, как правило, преследуют цель не только всестороннего воздействия на патологические процессы, имеющиеся у пациента, но и зачастую пытаются усилить терапевтический эффект, сокращая при этом сроки его достижения. В связи с этим, внимание медицинских специалистов в большей степени сосредоточено на эффективности подобных комбинаций, нежели на их безопасности. Однако, следует отметить, что при комбинированной терапии существует вероятность того, что назначенные лекарственные препараты вступят в межлекарственное взаимодействие, последствием которого будут неблагоприятные лекарственные реакции.

Межлекарственное взаимодействие – это изменение эффективности и безопасности одного лекарственного средства при одновременном или последовательном его применении с другим лекарственным средством [41].

Следует подчеркнуть, что в некоторых случаях, при назначении комбинированной терапии, врач ставит задачу повысить безопасность такой комбинации, что является рациональным, как и в случае повышения эффективности [41]. В противоположность этому назначение несовместимых и потенциально опасных комбинаций может привести к клинически значимым взаимодействиям, и такой тип межлекарственного взаимодействия нужно считать нежелательным, а комбинацию нерациональной [9].

К видам межлекарственного взаимодействия относятся фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое [71]. Фармацевтическое взаимодействие имеет непосредственное отношение к физико-химическим

свойствам лекарственных средств и возникает в случае смешивания препаратов (например, в одной инфузионной системе) до начала процессов всасывания, то есть до введения лекарства в организм. Фармакокинетическое реализуется на этапах «движения» лекарственного препарата в организме человека: всасывания, распределения, биотрансформации и выведения. Данный вид межлекарственного взаимодействия изменяет сывороточные концентрации лекарственных препаратов, что приводит к изменению ожидаемого эффекта. Фармакодинамическое взаимодействие – это взаимодействие на уровне механизма действия лекарственного препарата или фармакологического эффекта. Фармакокинетический и фармакодинамический виды имеют наибольшее клиническое значение, так как могут привести к неблагоприятным последствиям уже после поступления лекарственных препаратов в организм, и, в связи с этим, требуют разработки определённых мер по снижению риска лекарственно-обусловленных последствий.

Ведущая этиологическая роль в развитии нежелательных побочных реакций, происходящих вследствие межлекарственных взаимодействий, отводится количеству одновременно назначенных лекарственных препаратов [48; 182; 198; 247]. Так в исследовании E. Davies отмечается, что у пациентов, принимавших в среднем 9 лекарственных препаратов, чаще развивались нежелательные побочные реакции, чем у тех, которым в среднем было назначено 6 препаратов, и почти в 60% случаев развившихся лекарственных реакций причиной были межлекарственные взаимодействия [118]. Необходимо отметить существование определённых факторов риска развития клинически значимых взаимодействий. Кроме вышеупомянутой полипрагмазии, к ним также можно отнести мультиморбидность, широту терапевтического действия лекарств, возраст пациентов и дозовый режим, которые по мнению исследователей являются универсальными критериями рациональности комбинированной лекарственной терапии [2; 41; 281]. Нельзя не обратить внимание на тот факт, что снятие с регистрации таких лекарственных средств, как терфенадин, астемизол, церивастатин и некоторых других, было продиктовано развитием нежелательных побочных реакций в результате

межлекарственных взаимодействий, наиболее часто происходящих на фармакокинетическом уровне [31]. Описанные взаимодействия не только снижали общую безопасность фармакотерапии, но даже являлись причиной смерти некоторых пациентов. В настоящее время нежелательные побочные реакции, возникающие вследствие взаимодействия лекарственных средств, также могут привести к летальному исходу, но чаще являются причиной госпитализаций и инвалидизации пациентов [122; 197].

Рассматривая фармакоэпидемиологические особенности взаимодействий лекарственных средств в клинической практике, прежде всего необходимо дифференцировать частоту назначения комбинаций, которые могут вступить в межлекарственное взаимодействие (потенциально опасные комбинации), и частоту развития таких взаимодействий. Согласно результатам проведённого М. Oertle исследования, в стационаре частота встречаемости первых составляет 49,7%, частота вторых – 3,4%, а в условиях оказания неотложной помощи в 5% случаев назначаются несовместимые комбинации [295]. По мнению других авторов [72] от 17% до 23% комбинаций имеют риск развития межлекарственного взаимодействия, от 6% до 8% в них вступают и в трети случаев могут привести к летальному исходу. В другой работе подобный исход в результате взаимодействия лекарств развился у 0,15% пациентов стационара [257]. В проведённом метаанализе указывается, что взаимодействия лекарственных средств, которые явились причинами лекарственно-обусловленных проблем, способствовали госпитализации пациентов и её повторению в 0,57% и 0,12% случаев соответственно [76].

По мнению отечественных авторов, частота развития межлекарственных взаимодействий может иметь значение от 4% до 46% [21]. Оценивая предиктор развития такого взаимодействия, а именно назначение потенциально опасной комбинации, исследователи пришли к выводу, что в многопрофильном стационаре эти комбинации могут назначаться более, чем в половине случаев. Так, В.А. Отделенов с соавторами в результате обследования 155 больных обнаружили 965 потенциальных клинически значимых взаимодействий и 152 потенциально

опасных [31]. Изучая связь нежелательных побочных реакций со взаимодействием лекарственных препаратов на основании полученных спонтанных сообщений, было установлено, что частота их составила 19,8%, 72,6% из которых были серьёзными [18].

Подчёркивая зависимость риска развития взаимодействия лекарственных средств от количества одновременно назначенных препаратов и обращая внимание на рост полипрагмазии, можно отметить определённую тенденцию, касающуюся безопасности лекарственной терапии. Так, учитывая тот факт, что, например, в США доля людей, которые принимают менее пяти препаратов выросла с 2007 по 2010 годы с 11,8% до 20,8%, а тех, кто принимает более пяти препаратов с 4% до 10,1%, риск развития нежелательных побочных реакций, несомненно, растёт [30]. При назначении двойной комбинированной терапии риск взаимодействия лекарственных средств не превышает 13%, тогда как при единовременном назначении семи препаратов может достигать 82% [163], по мнению других авторов при назначении пяти препаратов частота побочных реакций составляет менее 5%, при назначении шести и более возрастает до 25% [257].

Ведущим механизмом межлекарственных взаимодействий является фармакокинетический на уровне биотрансформации, что является особенно значимым для психиатрического стационара ввиду приоритетного метаболизма антипсихотических препаратов системой цитохрома P450 [19; 172; 257]. Метаболизм лекарственных средств осуществляется преимущественно в печени, а также в почках, кишечнике, лёгких и других органах [171; 259]. Данные процессы происходят благодаря ферментам I фазы биотрансформации лекарственных средств – семейству цитохрома P450, которые способны биотрансформировать ксенобиотики. Известно более 1000 изоферментов данного цитохрома, наиболее значимыми из которых являются семейства CYP3A4 (метаболизирует 46% лекарственных средств), CYP2C9 (16%), CYP2D6 (12%), CYP2C19 (12%), CYP1A (9%), CYP2B6 (2%), CYP2E1 (2%) [376]. При одновременном назначении двух препаратов, биотрансформация которых происходит при помощи одного и того же семейства изоферментов цитохрома P450, может произойти изменение либо в

сторону ускорения, либо замедления метаболизма и, соответственно, снижению или увеличению плазменной концентрации препаратов [357], то есть существует риск потенциально опасного взаимодействия [234]. В таком случае лекарственные препараты выступают либо в роли ингибиторов, либо в роли индукторов ферментов метаболизма. Ингибиторы и индукторы классифицируются на сильные, умеренные и слабые. Причём для сильных ингибиторов характерно увеличение параметра площади под фармакокинетической кривой более, чем в 5 раз, для умеренных от 2 до 5, для слабых в 1,25-2 раза. Что касается индукторов, то сильные снижают вышеуказанный показатель на 80%, умеренные от 50% до 80% и слабые от 20% до 50% [139]. Описывая механизмы фармакокинетического взаимодействия, Д.А. Сычёв отмечает, что в отличие от ингибирования, для развития процессов индукции необходимо, как правило, несколько дней, что связано с фармакогенетическими основами синтеза изоферментов [47]. Характерный для изоферментов цитохрома P450 полиморфизм генов также может явиться причиной возникающих на этой основе межлекарственных взаимодействий [207].

Для профилактики развития антагонистических и опасных межлекарственных взаимодействий необходимо владеть информацией о них. Как правило её можно получить из типовой клинико-фармакологической статьи, а именно в рубрике «Взаимодействие» и «Особые указания» [41]. Для получения достоверной информации по лекарственным препаратам необходимо использовать Государственный реестр лекарственных средств [6], в котором можно найти официальную инструкцию по медицинскому применению любого лекарственного препарата, разрешённого к обороту на территории Российской Федерации (РФ). Однако следует отметить, что в медицинской литературе существуют специальные базы данных, содержащие информацию о межлекарственных взаимодействиях. Такие базы могут представлять из себя специализированные печатные издания или интернет-ресурсы. Последние имеют преимущество в том, что могут оперативно обновляться, что является эффективным инструментом для профилактики нежелательных лекарственных реакций [30]. Кроме того, такие базы данных могут

быть включены в автоматизированные системы поддержки принятия решений при назначении лекарственных средств [315; 328; 363]. Благодаря специфическим алгоритмам обработки и с помощью программного обеспечения врач, работая с медицинской картой больного, может получать предупреждающие уведомления в случае назначения нерациональных комбинаций. По мнению некоторых авторов, такой подход способен уменьшить частоту медикаментозной гипокалиемии с 10% до 2%, удлинения интервала QT, связанного с межлекарственным взаимодействием, с 11% до 4%. В целом, благодаря автоматизированному подходу профилактики таких взаимодействий можно снизить частоту побочных эффектов с 43% до 25% в условиях интенсивной терапии [79]. Тем не менее, в зарубежной литературе обсуждаются недостатки подобного подхода, как, например, рекомендация по наличию в таких автоматизированных системах только значимых типов взаимодействия для повышения качества восприимчивости врача к электронным предупреждениям [338]. Работа над автоматизированными системами принятия решений продолжается и предлагаются новые меры для оптимизации и повышению эффективности подобных систем [386]. Несмотря на некоторые недостатки, по данным исследователей такой подход способствовал оптимизации фармакотерапии при получении врачом информации о взаимодействиях варфарина и взаимодействиях препаратов, влияющих на центральную нервную систему (ЦНС) [59, 60], и частота предпринятых мероприятий колеблется от 9% до 12% без учёта усиления мониторинга и лабораторных проб для уточнения вероятного взаимодействия [336; 338]. По мнению авторов, введение систем профилактики межлекарственных взаимодействий является эффективным инструментом повышения безопасности лекарственной терапии [160].

Затрагивая особенности взаимодействия лекарственных препаратов в психиатрическом стационаре, исследователи отмечают недостаточность показаний к комбинированной терапии и неполное принятие к сведению возможных нерациональных комбинаций [33; 176]. По наблюдениям некоторых авторов в дополнение к вышеуказанному факту о преимущественном метаболизме

антипсихотических препаратов изоферментами микросомального окисления цитохрома P450 [19; 20; 56; 257], отмечается высокая частота участия в реакциях взаимодействия антидепрессантов, которые находятся на третьей позиции по этому показателю среди всех фармакологических групп лекарственных препаратов [257; 357]. Занимающий третье место по участию в биотрансформации лекарственных препаратов изофермент цитохрома CYP2D6, метаболизирует такие наиважнейшие для психиатрической практики фармакологические группы, как антипсихотики и антидепрессанты [47; 313], причём отмечается отсутствие достоверных данных об индуцибельном воздействии на указанный изофермент [175], что соответственно повышает риски увеличения плазменных концентраций, а значит и побочных эффектов, нежели усиленный метаболизм и снижение эффективности. Говоря об общей безопасности комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре и подчёркивая изменения сывороточных концентраций лекарственных препаратов в результате межлекарственных взаимодействий, нельзя не отметить те, которые обладают узким терапевтическим индексом. К препаратам, обладающим психотропным действием, можно отнести трициклические антидепрессанты, карбамазепин, вальпроевую кислоту, соли лития [19].

Таким образом, взаимодействия лекарственных средств могут привести не только к снижению эффективности назначенной фармакотерапии, неблагоприятным лекарственным реакциям [128], госпитализации пациентов [113], но и к существенным экономическим затратам [279]. При назначении комбинированной терапии, в состав которой в силу мультиморбидности или тяжести клинического состояния входят нерациональные комбинации, требуется тщательный мониторинг, корректировка дозового режима, замена препарата, а иногда и полная отмена лекарственного средства [3]. По мнению зарубежных исследователей, учёт потенциальных взаимодействий лекарственных средств позволяет избежать до 72% неблагоприятных побочных реакций, которые требуют госпитализации пациентов [304], и, несомненно, своевременное выявление нерациональных комбинаций должно повысить безопасность лекарственной терапии [30; 67]. Роль в оценке назначений комбинаций лекарственных средств,

которые способны увеличить частоту нежелательных побочных реакций, в соответствии с Российским законодательством отводится клиническому фармакологу [35]. Однако лечащему врачу при назначении комбинированной терапии самому необходимо учитывать раздел инструкции препарата по медицинскому применению «Взаимодействие», ознакомиться с предшествующей терапией, назначенной в том числе другими специалистами, а также иметь представление о принимаемых лекарственных препаратах пациентом самостоятельно [41].

В связи с вышеуказанным, неотъемлемой частью комбинированной терапии является оценка рациональности назначения лекарственных препаратов путём прогнозирования. Данный подход необходим ввиду объективных причин, связанных с наличием в отдельно взятой инструкции к медицинскому применению информации лишь о так называемой «двухкомпонентной комбинации» [2], тогда как при полипрагмазии существует потребность в прогнозировании всех возможных взаимодействий. По подсчётам учёных критичным значением является комбинация из пяти препаратов, так как в этом случае потенциальных вариантов межлекарственных взаимодействий в 1023 раза больше, чем при назначении двух препаратов [7], что согласовывается с определением «полипрагмазии» в законодательстве.

Следовательно, основная цель прогнозирования – это оценка рациональности комбинированной лекарственной терапии и построение стратегии профилактики или мониторинга исхода межлекарственного взаимодействия [2].

В связи с этим, а также учитывая урегулированный характер внедрения различных мер по профилактике назначения несовместимых комбинаций во многих странах, следует подчеркнуть, что тщательный контроль возможных межлекарственных взаимодействий – центральный компонент оптимизации комбинированной терапии с целью повышения её эффективности и безопасности [86].

1.5. Антихолинергическая нагрузка у пациентов психиатрического стационара

Комбинированная фармакотерапия в современных условиях подразумевает назначение лекарственных препаратов различных фармакологических групп, каждый из которых кроме основных терапевтических эффектов обладает побочными. К таким эффектам можно отнести антихолинергическую активность, присущую не только истинным блокаторам холинергических рецепторов, но и многим другим лекарственным средствам, причём эта активность у разных препаратов может быть различной степени выраженности. Блокирование воздействия ацетилхолина на мускариновые рецепторы может приводить к центральным побочным эффектам. Ввиду того факта, что антихолинергической активностью могут обладать лекарственные средства разных фармакологических групп, мы должны допускать вероятность появления в листе назначений одного пациента нескольких подобных препаратов. Отсюда становится понятным отсутствие антихолинергических эффектов при назначении одного препарата с вышеописанным свойством и повышение риска развития таковых при назначении нескольких [46; 222; 226].

Термин «антихолинергическая нагрузка» появился в научной литературе в начале XXI века и стал медицинским понятием, отражающим следующее основное лекарственно-обусловленное клинические проявление – когнитивные нарушения, такие как расстройства памяти, познания, работоспособности, нарушение праксиса, внимания, снижение скорости психомоторной реакции [46; 102; 168; 284; 345]. Рассматривая больных пожилого и старческого возраста, исследователи отмечают, что назначение лекарственных препаратов с высоким антихолинергическим потенциалом может привести к усугублению имеющихся хронических заболеваний, таких как деменция, хроническая сердечная недостаточность, гиперплазия предстательной железы, глаукома, обстипация и некоторых других [131; 251; 282]. Значимой особенностью безопасности лекарственной терапии у таких пациентов при назначении препаратов с

выраженными антихолинергическими свойствами является увеличение риска падений, что значительно ухудшает соматическое состояние больных и является неблагоприятным фактором для дальнейшего прогноза [46; 57; 63; 135; 254; 318]. Таким образом, наиболее уязвимой категорией пациентов к антихолинергической активности лекарственных средств являются больные старших возрастных групп. Данный факт связан с такими причинами как уменьшение холинергической передачи, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, полипрагмазия, снижение функции элиминирующих органов [166]. Следовательно контроль антихолинергической нагрузки при назначении лекарственной терапии пожилым пациентам может повысить её безопасность.

Однако следует подчеркнуть, что лекарственные препараты с антихолинергическими свойствами оказывают влияние не только на пациентов старше 65 лет, но и на людей более младшего возраста и детей, которые, по данным некоторых авторов, могут быть даже более предрасположены к антихолинергическому действию [256]. Недавнее исследование длительного влияния антихолинергических средств у взрослых пациентов, не достигших пожилого возраста, показало связь между их приёмом и риском развития деменции [110], что подчёркивает необходимость в профилактических мероприятиях снижения когнитивных функций у молодых больных [167]. По мнению зарубежных авторов, изучение частоты применения лекарственных средств с антихолинергическим потенциалом и клинических последствий такой фармакотерапии должно распространяться не только на пожилых, но и на пациентов младше 65 лет и детей ввиду отсутствия достаточных данных в указанных когортах больных [98].

При назначении лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами необходимо оценить потенциальную выраженность побочных эффектов. Это можно сделать либо прямым способом – определением плазменных концентраций препаратов, что является сложной и финансово затратной процедурой, либо косвенным способом – использованием специальных шкал, в которых такие препараты ранжированы по степени антихолинергической нагрузки

[127; 239; 248]. Данный метод, несомненно, является не только более дешёвым, но и доступным для применения в любых учреждениях здравоохранения. Следует отметить, что одной из таких шкал является Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки – Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB Scale). Существуют и другие подобные перечни лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами, как, например, вышеописанные критерии Бирса пересмотра 2019 года, тоже содержащие информацию о рисках применения таких лекарственных средств. И хотя в проведённом в 2015 году систематическом обзоре указывается, что на данный момент не существует универсального стандартизированного инструмента для оценки уровня антихолинергического бремени, Anticholinergic Cognitive Burden Scale является наиболее достоверной с точки зрения влияния на клинические исходы [324].

Несмотря на удобство применения, данные шкалы не учитывают индивидуальную переносимость и чувствительность пациентов к антихолинергическим препаратам, которые могут зависеть от возраста, массы, состояния элиминирующих органов, а также не могут содержать абсолютное количество всех имеющихся препаратов с антиму斯卡риновыми свойствами [95; 181]. Тем не менее существует положительная корреляция между балльной системой шкалы антихолинергической нагрузки и плазменными концентрациями сравниваемых препаратов [46].

В медицинской литературе, посвященной антихолинергической нагрузке, значительное место отводится обсуждению её клинических последствий. Так, согласно результатам исследования, проведённого I. Carrière [97], риск развития когнитивного дефицита у пациентов, получающих антихолинергические препараты в 1,4-2 раза выше, чем у тех, кому данные препараты отменены. В другом исследовании частота когнитивных нарушений у больных, принимающих обсуждаемые препараты составила 80%, тогда как эти же явления наблюдались у 35% пациентов, антихолинергическая нагрузка которых была невелика [66]. Изучение связи активности антихолинергических препаратов в плазме крови со значениями по Краткой шкале оценки психического состояния (Mini-Mental State

Examination) показало, что у пациентов с высоким уровнем плазменной активности когнитивные нарушения возникали в 13 раз чаще, и итоговый результат составлял менее 24 баллов [280]. Оценивая количество баллов по шкале антихолинергической нагрузки, исследователи отмечают, что при значении, равном одному баллу, появляется риск когнитивных нарушений, при выявлении трёх баллов можно ожидать антихолинергическую побочную реакцию [181], при сумме в 6 баллов выявляется чёткая корреляция с антихолинергической плазменной активностью [95].

Актуальность изучения антихолинергической нагрузки у пациентов психиатрического стационара имеет особую ценность и связана с несколькими причинами. Основной причиной значимости исследования безопасности лекарственной терапии у данных больных с точки зрения антихолинергического бремени является тот факт, что немалое количество применяемых в психиатрической практике лекарственных препаратов обладают антихолинергическим потенциалом [134; 238]. Так, при анализе вышеуказанной основной шкалы по оценке этого явления – шкалы когнитивной антихолинергической нагрузки Anticholinergic Cognitive Burden Scale выявляется, что из имеющихся 99 препаратов, 36 – это психотропные лекарственные средства. Кроме того, вызываемые антихолинергическими лекарственными препаратами побочные эффекты как правило являются центральными. Тем более, что сопряжённые с применением данных лекарственных средств когнитивные нарушения никак не могут способствовать стабилизации состояния ЦНС и психического статуса, нарушения которых характерны именно для пациентов психиатрического профиля [112; 219].

Так, посвящённый влиянию применения лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами на когнитивные функции, риск падений и смертности от всех причин мета-анализ показал значимость влияния таких препаратов как атипичные антипсихотики и антидепрессанты на вышеуказанные явления [322]. В нём было показано, что использование такого препарата, как оланзапин способно увеличить риск падений в 2,16 раза за счёт

антихолинергического действия, пароксетина – в 1,8 раза, amitриптилина – в 1,7 раза, а рисперидона – в 1,4 раза. Приём трициклических антидепрессантов также сопряжён с антихолинергическими побочными эффектами [42]. При сравнении данных неблагоприятных лекарственных реакций у типичных и атипичных антипсихотических препаратов выявляется относительное равенство [5].

Отдельного внимания заслуживают так называемые препараты-корректоры экстрапирамидных расстройств, применение которых очень распространено в психиатрических учреждениях здравоохранения. Показанием к их назначению являются профилактика и лечение лекарственного паркинсонизма, возникающего на фоне антипсихотической терапии. Однако, данные препараты обладают выраженным антихолинергическим потенциалом по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale и могут вызывать такие побочные реакции как ухудшение памяти, дефицит внимания, спутанность сознания и даже холинолитический делирий [5]. Кроме того, следует упомянуть и периферические антихолинергические побочные эффекты, такие как атонию кишечника, задержку мочеиспускания, нарушение аккомодации и сухость слизистых оболочек. Вместе с тем, по мнению многих авторов, препараты-корректоры экстрапирамидных расстройств могут увеличивать риск деменции и даже летального исхода у пожилых пациентов [140; 213]. При исследовании, проведённом в 2017 году у пациентов психиатрических учреждений с диагнозом «деменция», была доказана роль снижения антихолинергической нагрузки для уменьшения поведенческой и психопатологической симптоматики деменции и снижении бремени ухода за такими больными [210]. Таким образом, может быть рекомендован контроль антихолинергической нагрузки для профилактики развития неблагоприятных побочных реакций с целью сведения антихолинергической полипрагмазии к минимуму [238]. Данная цель может быть достигнута назначением лекарственных препаратов, обладающих менее выраженным антихолинергическим потенциалом, или коррекцией дозового режима.

1.6. Особенности применения лекарственных средств у пациентов разных возрастных групп и частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов как один из факторов нерациональной фармакотерапии

Комбинированная фармакотерапия, направленная на повышение эффективности или безопасности лечения, зачастую связана с наличием нескольких заболеваний. Такое состояние в силу объективных причин может быть характерно для определённых возрастных групп, а именно для больных пожилого и старческого возраста. Вопросы рациональности комбинированной терапии не могут обсуждаться без освещения проблем лечения данной когорты пациентов ввиду того, что с закономерным увеличением количества заболеваний растёт и количество применяемых лекарственных препаратов. Известно, что рациональное использование лекарств у пожилых требует не только клинических исследований у этих пациентов, но и постоянного мониторинга безопасности [347].

В результате прогресса фармацевтического рынка, появления большого количества новых зарегистрированных препаратов и старения населения, связанного с увеличением продолжительности жизни человека, увеличилось количество потребляемых лекарственных средств на человека. По сравнению с концом прошлого столетия, доля пациентов, принимающих пять и более препаратов, достигла 39%, что в три раза выше предыдущих значений [101].

В связи с этим, при назначении лекарственной терапии пациентам старших возрастных групп, необходимо учитывать определённые клинико-фармакологические особенности применения препаратов у данной категории. В первую очередь можно выделить снижение клубочковой фильтрации, метаболических печёночных процессов, общей мышечной массы и количества жидкости, что может повлиять на фармакокинетические процессы, а также повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и снижение передачи импульса в парасимпатической нервной системе [131], что может изменить фармакодинамику лекарственных средств. Так при снижении скорости

клубочковой фильтрации (СКФ), которая уменьшается на 1 мл/мин в год, начиная со среднего возраста, существует необходимость в коррекции дозового режима для лекарственных препаратов, элиминация которых происходит с помощью почек [52].

Отталкиваясь от наличия в этой возрастной группе так называемых «гериатрических синдромов», к которым можно отнести синдром старческой астении, повышенный риск падений, недержание мочи, нарушения сна и когнитивный дефицит, следует упомянуть о существенной роли в развитии данных синдромов мультиморбидности [115; 370]. Стоит отметить, что наличие того или иного синдрома также влечёт за собой изменение тактики фармакотерапии.

Кроме объективных причин, связанных со старением, исследователями допускаются некоторые факторы, которые также могут оказывать влияние на лекарственную терапию пожилых пациентов. К ним можно отнести низкий комплаенс, отсутствие следования современным клиническим рекомендациям, некорректный дозовый режим, низкий контроль за безопасностью фармакотерапии [52; 297; 302].

Ввиду того, что наше внимание сосредоточено на повышенном риске развития неблагоприятных лекарственных реакций вследствие потенциальных фармакодинамических и фармакокинетических нарушений у пожилых, следует подчеркнуть, что риск развития подобных реакций в возрасте старше 65 лет в 4 раза выше, чем в более молодом возрасте [77].

Значительный интерес представляют работы по изучению особенностей применения лекарственных препаратов у пациентов старших возрастных групп в условиях психиатрического стационара. Е.А. Ушкалова расценивает психическую и соматическую коморбидность как фактор, осложняющий фармакотерапию пожилых пациентов [52]. Указанная выше избыточная проницаемость гематоэнцефалического барьера, а также количественное изменение рецепторов повышают риск побочных эффектов лекарственных средств со стороны ЦНС [119; 265]. Кроме того, у пациентов пожилого и старческого возраста снижается уровень ацетилхолина в ЦНС. Данное обстоятельство приводит к более сильному ответу со

стороны организма на введение антихолинергических препаратов или препаратов с антихолинергическими свойствами [52]. При оказании медицинской помощи пожилым пациентам по поводу депрессии необходимо помнить о воздействии данного заболевания на сопутствующую соматическую патологию, например, патологию сердечно-сосудистой системы, что может негативно сказаться на прогнозе [141; 225; 274], и не рекомендуется использование трициклических антидепрессантов, делая выбор в пользу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗСиН) [184].

Вопросы, касающиеся применения лекарственных препаратов у пациентов детского возраста, имеют отношение как к физиологическим особенностям развивающегося организма, так и к ограниченности применения большого количества наименований лекарственных препаратов в педиатрии в силу недостаточности клинических исследований у детей. Принципы рациональной фармакотерапии в детской клинической практике имеют те же клинко-фармакологические подходы, что и у пациентов старше 18 лет, однако некоторые проблемы безопасности лечения могут преобладать. К таким проблемам можно отнести так называемое нерегламентированное использование лекарственных препаратов, известное под общим термином “off-label” [23; 49; 380], то есть назначение лекарственного средства с нарушением официальных инструкций к медицинскому применению лекарственного препарата. Среди подобных нерегламентированных назначений, имеющих расхождение с информацией, представленной в типовой клинко-фармакологической статье, можно выделить следующие: отсутствие показаний для применения лекарственного препарата в медицинской документации, наличие противопоказаний для применения лекарственного препарата, нерегламентированный путь введения лекарственного препарата, нарушение дозового режима, нарушение возрастных рамок разрешенного применения лекарственного препарата. Причём именно в педиатрической практике преобладают последние две категории [74]. И хотя назначение лекарственных препаратов в РФ осуществляется в соответствии с

инструкцией по медицинскому применению, “off-label” применение частично регламентируется Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», где прописано, что «назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии» [53]. Однако подобные предписания должны также в обязательном порядке иметь под собой не только факт невозможности использования альтернативных лекарственных средств, но и достоверную научную основу подобного применения, информированное согласие родителей (опекуна), разрешение локального этического комитета медицинской организации. Актуальность проблемы нерегламентированных “off-label” назначений в педиатрической практике подчёркивается крупным исследованием 2019 года, включающим более 6 миллионов детей, которое продемонстрировало, что хотя бы одно нерегламентированное назначение присутствует у каждого четвёртого ребёнка с учётом всех видов оказания медицинской помощи [384].

Очевидно, что проблема нерационального назначения лекарственных препаратов у пациентов детского возраста не ограничивается “off-label” и требует всестороннего и тщательного контроля. Данный принцип можно отнести и к назначению психофармакотерапии, однако, по мнению зарубежных исследователей, методология оценки безопасности обсуждаемого лечения несовершенна [169]. Большинство лекарственных препаратов, применяемых в психиатрической практике, повышают риск развития неблагоприятных лекарственных реакций у детей [353] и относятся ко всем основным фармакологическим классам, используемым при данном профиле оказания медицинской помощи: антипсихотическим препаратам, антидепрессантам, тимостабилизаторам [342]. Таким образом, назначение психофармакотерапии пациентам детского возраста должно быть сопряжено с чёткой оценкой её

эффективности и безопасности, что позволит повысить превентивность лекарственных осложнений у данной возрастной категории.

Ввиду того факта, что большинство нежелательных побочных эффектов лекарственных средств являются прогнозируемыми и их развития можно избежать, считается рациональным использование различных инструментов для профилактики таких реакций. Большинство исследователей признаётся, что применение подобных инструментов способно значительно снизить риски развития неблагоприятных лекарственных реакций и повысить безопасность фармакотерапии [155; 297; 306; 361]. Одним из них является специально разработанная шкала, благодаря которой можно разделить пациентов на группы риска развития нежелательных побочных эффектов, связанных с получаемой фармакотерапией. Эта шкала получила название “GerontoNet” и служит для стратификации риска у госпитализированных пациентов старше 65 лет [298]. Следует отметить, что наибольшее количество баллов, увеличивающих риск развития нежелательных побочных реакций, присвоен именно числу назначенных лекарственных препаратов, и с помощью подсчёта баллов можно выделить группу пациентов, безопасность терапии которых остаётся под вопросом [289]. Позже специалистами в области фармакотерапии и геронтологии также была подтверждена высокая диагностическая точность данной методики [301].

В связи с универсальностью применения обсуждаемой шкалы в медицинских учреждениях разными исследователями была дана оценка применимости GerontoNet в разных условиях оказания медицинской помощи. В современной медицинской научной литературе присутствует, по-видимому, единственное исследование прогнозирования риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с помощью шкалы GerontoNet в условиях оказания психиатрической помощи, о чём свидетельствуют и заявления самих авторов [191]. Чувствительность и специфичность подобного инструмента у больных с психическими заболеваниями составили 71% и 84%, зафиксирована корреляция между высокими показателями по шкале GerontoNet и наличием нежелательных побочных реакций. Однако, авторами была предпринята попытка

адаптации шкалы риска осложнений лекарственной терапии GerontoNet к условиям психиатрической помощи, что значительно повышает использование данного инструмента у изучаемых пациентов.

Для прогнозирования неблагоприятных лекарственных реакций европейскими исследователями в области фармакотерапии и геронтологии в 2018 году был разработан ещё один инструмент – методология Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons – шкала ADRROP, градуирующая степень риска нежелательных побочных реакций у пациентов старших возрастных групп [293]. Данную шкалу также можно отнести к инструментам по борьбе с полипрагмазией [42], однако исследований, посвящённых её использованию в условиях психиатрического стационара на данный момент нет.

В нашей стране также наблюдается явление старения населения, и к 2030 году ожидается, что доля пожилых людей составит более четверти от всей популяции. Наличие клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины и направленных, как правило, на лечение одной нозологии не всегда учитывают явление мультиморбидности у этих пациентов, что может быть сопряжено с риском в отношении как эффективности, так и безопасности фармакотерапии [32]. Возникающая вследствие этих причин полипрагмазия довольно часто сопровождается назначением так называемых «не рекомендованных» пожилым пациентам лекарственных препаратов, и такие назначения считаются нерациональными. В зарубежной медицинской литературе существует специальный термин для обозначения этого явления – “inappropriate prescribing”, и термин, означающий меры по выявлению таких назначений и коррекции фармакотерапии – “deprescribing” [136; 299; 330; 358]. Использование таких препаратов у пациентов старше 65 лет может сопровождаться развитием нежелательных лекарственных реакций, что требует применения специальных инструментов по выявлению данных назначений [292; 325]. В исследованиях авторы выявляют до 46 различных инструментов для аудита лекарственных назначений, отличающихся друг от друга методологическими подходами к клинической проверке [220]. К таким инструментам можно отнести так

называемые «ограничительные перечни», одним из которых являются критерии Бирса, направленные на предотвращение применения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет, итогом которой является оптимизация фармакотерапии [44].

Разработка данного инструмента по борьбе с полипрагмазией началась с создания в 1991 году известным американским клиницистом Марком Бирсом перечня лекарственных препаратов, применение которых у пациентов старше 65 лет может сопровождаться развитием нежелательных побочных эффектов. В 1997, 2003, 2012 [64], 2015 [93] и в 2019 годах [92] данный перечень был пересмотрен и расширен. Последняя редакция «критериев Бирса» была создана при поддержке Американской гериатрической ассоциации специально созданной междисциплинарной группой, состоящей из 13 экспертов в области гериатрической помощи и фармакотерапии усовершенствованным методом Дельфи. Для каждого из присутствующих в критериях Бирса лекарственных препаратов существует доказательная база повышенного риска нежелательных лекарственных реакций в сравнении с пользой от применения. Ранние версии критериев Бирса содержали следующие категории препаратов: лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет; лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях; лекарственные средства, использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью [45; 64]. В версиях 2015 и 2019 годов экспертной группой были добавлены следующие разделы: потенциальные клинически значимые межлекарственные взаимодействия, которых следует избегать у пациентов старше 65 лет; лекарственные средства, использование которых следует избегать при нарушении функции почек у пациентов старше 65 лет или рекомендовано снижение доз с учётом клиренса креатинина; лекарственные препараты с высоким антихолинергическим потенциалом [42; 92; 93].

По мнению авторов, при использовании потенциально не рекомендованных по критериям Бирса лекарственных препаратов в амбулаторной практике

повышается риск не только госпитализаций [283; 309; 349], но и летального исхода [120; 389]. При этом в большом исследовании “ULISSE” с участием 1716 пожилых пациентов было показано, что риск госпитализаций был тем выше, чем чаще были назначены потенциально не рекомендованные препараты этой возрастной группе [319].

Многочисленные фармакоэпидемиологические данные показывают, что частота назначения не рекомендованных в соответствии с критериями Бирса лекарственных препаратов достаточно высока. Так, по наблюдениям специалистов, четверть всех пожилых пациентов получает хотя бы один такой препарат [202]. В других исследованиях от 18% [137] до 23% [164; 203] пациентов получали потенциально не рекомендованные лекарственные средства. В вышеуказанном исследовании [319] частота назначения ненадлежащих препаратов по критериям Бирса составила 20% с уточнением, что эти больные получали два таких препарата. В других исследованиях от 24% до 49% пациентов получали ненадлежащие лекарственные препараты [157], 33,8% [296], 47,2% пациентов старше 85 лет [326]. В отечественной клинической практике также есть опыт применения «ограничительного перечня Бирса» для выявления потенциально не рекомендованных назначений. Д.А. Сычѳв, изучив частоту таких назначений в многопрофильном стационаре, отмечает, что 40% пациентов были назначены 78 препаратов, применение которых не рекомендованы больным старше 65 лет; 14% пациентов получали 24 препарата, использование которых нежелательно у пациентов пожилого и старческого возраста при определенных нозологиях и состояниях; и у трети пациентов были назначены препараты, которые необходимо применять с осторожностью [44].

Рассматривая применение критериев Бирса для выявления потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов в психиатрическом стационаре, хочется отметить не только общую пригодность этого инструмента для оценки фармакотерапии сопутствующих соматических заболеваний, несомненно имеющих у психических больных, но и специфичность данного инструмента для фармакологической группы психотропных лекарственных средств с уточнением

рисков использования данных препаратов у пациентов старше 65 лет [138]. Более того, существует мнение, что хронические психические заболевания не только являются фактором риска полипрагмазии и могут сопровождаться увеличением частоты нежелательных побочных реакций [178], но прогностическим фактором назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов [232]. Психотропные лекарственные средства играют значимую роль при назначении препаратов из «ограничительных перечней». По данным различных исследований, пациентов, получавших психотропные препараты и имеющих хотя бы один препарат из списка Бирса, встречается значительно больше, чем больных, не получающих психотропную терапию [371], а при оказании стационарной психиатрической помощи до 70% назначений потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов связаны с обсуждаемой фармакологической группой [316]. Разработанные зарубежными специалистами клинические рекомендации по фармакотерапии и уходу за пожилыми пациентами с мультиморбидностью признают критерии Бирса наиболее заслуживающим доверия медицинским документом [65]. Обсуждая дальнейшую тактику ведения больных в случае обнаружения в листе их назначений ненадлежащих лекарственных препаратов, можно обратить внимание на научные публикации авторов критериев Бирса, содержащие альтернативные, более безопасные методы терапии, которые должны помочь врачу в принятии клинического решения [170; 184].

Таким образом, применение критериев Бирса в условиях отечественного здравоохранения, является одним из инструментов борьбы с ненадлежащими медикаментозными назначениями, целью которого является оптимизация фармакотерапии [44; 45].

Ещё одним инструментом борьбы с полипрагмазией у пациентов старше 65 лет наравне с критериями Бирса, который также является «ограничительным перечнем» потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов, являются критерии STOPP/START, последний пересмотр которых состоялся в 2015 году [294]. Аббревиатура STOPP/START имеет следующую расшифровку: STOPP (Screening Tool of Older People's Prescriptions), то есть инструмент скрининга

лекарственных назначений у пожилых пациентов, и START (Screening Tool to Alert to Right Treatment), инструмент скрининга и оповещения о необходимости «правильной терапии» – необоснованно не назначенных таким пациентам препаратов. Первая редакция STOPP/START критериев была опубликована в 2008 году в Ирландии [145], и в 2015 году экспертной группой из 13 стран Европейского союза были пересмотрены и расширены [294]. На данный момент критерии STOPP/START являются основным инструментом по аудиту лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет в Европе. Следует отметить, что разработка данных критериев также осуществлялась методом Дельфи с тщательной оценкой доказательной базы тех или иных заключений. В данный момент инструмент включает в себя 34 START критерия и 80 STOPP критериев.

Фармакоэпидемиологические исследования назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет указывают на высокую частоту их назначения в стационарах [196; 290; 366]. Так, наиболее часто встречающиеся ненадлежащие назначения в терапевтических отделениях: использование нестероидных противовоспалительных препаратов при среднетяжёлой и тяжёлой артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности; системные глюкокортикостероиды для базисной терапии хронической обструктивной болезни лёгких; глибенкламид при сахарном диабете 2-го типа [8].

Результаты применения STOPP/START критериев для аудита ненадлежащих лекарственных назначений показывают положительный эффект не только для повышения качества лекарственной терапии и профилактики развития нежелательных побочных реакций (при их использовании в первые 72 часа госпитализации абсолютный риск снижается на 9,3%), но и для уменьшения сроков пребывания на стационарном лечении на 3 дня [146]. Более того, было выявлено что указанный инструмент в отличие от критериев Бирса статистически значимо сопряжён с развитием неблагоприятных лекарственных реакций [179].

Рассмотрение вопросов применимости STOPP/START критериев для выявления потенциально не рекомендованных лекарственных назначений

пациентам старше 65 лет, получающих лечение в психиатрическом стационаре, отражается в том, что создателями инструмента подчёркивается его пригодность для всех амбулаторных и стационарных медицинских учреждений [8; 294], в том числе для психиатрического [185; 231; 232], а оптимизация лекарственной терапии при оказании данного вида помощи с помощью STOPP/START критериев допустима и рекомендована с привлечением клинического фармаколога [185]. По мнению исследователей, использование в клинической практике критериев STOPP/START, а также их дальнейшее усовершенствование в соответствии с новыми данными, основанными на принципах доказательной медицины, будет способствовать снижению риска неблагоприятных лекарственных реакций, улучшению качества жизни пациентов старших возрастных групп и оптимизации фармакотерапии [8; 43; 299].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования и групп пациентов

Диссертационное исследование было выполнено в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница». Его проведение было одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от 04.05.2017 г.). Для решения поставленных задач был разработан следующий дизайн исследования. В него были включены 532 пациента, получавших медицинскую помощь в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница» в период с 2016 по 2017 год. Формирование группы исследования осуществлялось на основании следующих критериев включения и исключения:

Критерии включения:

- оказание медицинской помощи в условиях общепсихиатрического, соматогериатрического и детского психиатрического отделений.
- наличие у каждого пациента в лечении лекарственного препарата из групп «психолептики» или «психоаналептики» (N05 и N06 коды в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией (АТХ));
- наличие у пациентов старше 18 лет полипрагмазии (одновременного назначения 5 лекарственных препаратов и более).

Критерии исключения:

- оказание психиатрической помощи в отделениях специализированного типа;

- беременность.

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от возраста: 250 пациентов от 18 до 64 лет (1-я группа), 250 пациентов 65 лет и старше (2-я группа), 32 пациента младше 18 лет (3-я группа). Всем обследуемым проводилась типовая лекарственная терапия в связи с основным и сопутствующими заболеваниями на основании стандартов оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций. Согласно листу назначений пациенты получали все лекарственные препараты одновременно с момента поступления в отделение, что явилось информационно-методической основой для проведения фармакоэпидемиологического анализа.

1-ю группу составили 144 женщины (57,6%) и 106 мужчин (42,4%) от 18 до 64 лет, средний возраст составил $49,32 \pm 11,76$ года. Среднее количество назначенных лекарственных препаратов составило $7,27 \pm 1,83$. Процентное соотношение количества получаемых препаратов было следующим: наиболее часто было назначено одновременно 6 лекарственных средств, что составило 24,4% пациентов от 18 до 65 лет, 18,0% пациентов – 5 препаратов, 16,8% пациентов – 8 препаратов, 16,0% пациентов – 7 препаратов, 10,8% пациентов – 9 препаратов, 9,6% пациентов – 10 препаратов, 2,0% пациентов – 11 препаратов, 1,6% пациентов – 12 препаратов, 0,8% пациентов – 13 препаратов. Нозологическая характеристика исследуемой группы представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Нозологическая характеристика пациентов от 18 до 64 лет

Код МКБ	Диагноз	Частота встречаемости: n (%)
F20	Шизофрения	103 (41,20%)
F06	Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	58 (23,20%)
F02	Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках	15 (6,00%)
F07	Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга	11 (4,40%)
F41	Другие тревожные расстройства	11 (4,40%)
F71	Умеренная умственная отсталость	9 (3,60%)

F00	Деменция при болезни Альцгеймера (G30.-†)	7 (2,80%)
F25	Шизоаффективные расстройства	7 (2,80%)
F60	Специфические расстройства личности	5 (2,00%)
F23	Острые и транзиторные (преходящие) психотические расстройства	3 (1,20%)
F43	Реакция на тяжёлый стресс и нарушения адаптации	3 (1,20%)
F45	Соматоформные расстройства	3 (1,20%)
F01	Сосудистая деменция	2 (0,80%)
F33	Рекуррентное депрессивное расстройство	2 (0,80%)
F21	Шизотипическое расстройство	2 (0,80%)
F44	Диссоциативные (конверсионные) расстройства	2 (0,80%)
F61	Смешанные и другие расстройства личности	2 (0,80%)
F31	Биполярное аффективное расстройство	1 (0,40%)
F32	Депрессивный эпизод	1 (0,40%)
F10	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя	1 (0,40%)
F40	Фобические тревожные расстройства	1 (0,40%)
F72	Тяжёлая умственная отсталость	1 (0,40%)

2-ю группу составили 178 женщин (71,2%) и 72 мужчины (28,8%) старше 65 лет, средний возраст – $75,14 \pm 6,88$ года. Среднее количество назначенных лекарственных препаратов – $8,07 \pm 2,30$. Процентное соотношение количества получаемых препаратов было следующим: наиболее часто было назначено одновременно 6 и 8 лекарственных средств, что составило по 17,6% пациентов соответственно, 16,8% пациентов – 7 препаратов, 11,6% пациентов – 5 препаратов, 11,2% пациентов – 9 препаратов, 10,0% пациентов – 10 препаратов, 6,4% пациентов – 11 препаратов, 4,4% пациентов – 12 препаратов, 2,0% пациентов – 13 препаратов, 1,6% пациентов – 14 препаратов, 0,8% пациентов – 16 препаратов. Нозологическая характеристика исследуемой группы представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Нозологическая характеристика пациентов 65 лет и старше

Код МКБ	Диагноз	Частота встречаемости: n (%)
F06	Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	97 (38,80%)
F02	Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках	53 (21,20%)
F20	Шизофрения	49 (19,60%)
F01	Сосудистая деменция	34 (13,60%)

F25	Шизоаффективные расстройства	4 (1,60%)
F00	Деменция при болезни Альцгеймера (G30.-†)	3 (1,20%)
F03	Деменция, неуточнённая	3 (1,20%)
F07	Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга	3 (1,20%)
F22	Хронические бредовые расстройства	1 (0,40%)
F31	Биполярное аффективное расстройство	1 (0,40%)
F34	Устойчивые расстройства настроения (аффективные расстройства)	1 (0,40%)
F60	Специфические расстройства личности	1 (0,40%)

3-ю группу составили 8 девочек (25,0%) и 24 мальчика (75,0%) от 4 до 16 лет, средний возраст – $10,5 \pm 3,35$ года. Среднее количество назначенных лекарственных препаратов составило $3,56 \pm 1,37$. Процентное соотношение количества получаемых препаратов было следующим: наиболее часто было назначено одновременно 5 лекарственных средств, что составило 40,6% пациентов, 37,5% пациентов – 2 препарата, 12,5% пациентов – 4 препарата, 9,4% пациентов – 3 препарата. Нозологическая характеристика исследуемой группы представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Нозологическая характеристика пациентов младше 18 лет

Код МКБ	Диагноз	Частота встречаемости: n (%)
F70	Умственная отсталость лёгкой степени	11 (34,38%)
F06	Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	10 (31,25%)
F72	Тяжёлая умственная отсталость	3 (9,38%)
F83	Смешанные специфические расстройства психического развития	2 (6,25%)
F71	Умеренная умственная отсталость	2 (6,25%)
F92	Смешанные расстройства поведения и эмоций	1 (3,13%)
F07	Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга	1 (3,13%)
F20	Шизофрения	1 (3,13%)
F50	Расстройства приёма пищи	1 (3,13%)

Вся выборка характеризуется следующей гендерной принадлежностью: 330 пациентов женского пола (62,03%) и 202 пациента мужского пола (37,97%). Средний возраст составил $59,12 \pm 19,89$ лет. Среднее количество получаемых лекарственных препаратов – $7,43 \pm 2,30$. Процентное соотношение количества

получаемых лекарственных препаратов было следующим: наиболее часто было назначено одновременно 6 лекарственных средств, что составило 19,7% пациентов, 16,4% пациентов – 5 препаратов, 16,2% пациентов – 8 препаратов, 15,4% пациентов – 7 препаратов, 10,3% пациентов – 9 препаратов, 9,2% пациентов – 10 препаратов, 3,9% пациентов – 11 препаратов, 2,8% пациентов – 12 препаратов, 2,3% пациентов – 2 препарата, 1,3% пациентов – 13 препаратов, по 0,8% пациентов – 14 и 4 препарата, 0,6% пациентов – 3 препарата, 0,4% пациентов – 16 препаратов.

В проведённом исследовании все лекарственные препараты в листах назначений были переведены в международные непатентованные наименования, а действующие вещества в комбинированных лекарственных средствах учитывались отдельно. Фармакологическая характеристика назначенных лекарственных препаратов у пациентов, включённых в исследование, распределена в соответствии с международной АТХ-классификацией и представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Фармакологическая характеристика назначенных лекарственных препаратов в соответствии с АТХ-классификацией

Код АТХ	Фармакологическая группа	Частота встречаемости: n (%)
N05	Психолептики	19 (12,58%)
N06	Психоаналептики	18 (11,92%)
J01	Антибактериальные препараты системного действия	17 (11,26%)
A11	Витамины	6 (3,97%)
A02	Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности	5 (3,31%)
A10	Препараты для лечения сахарного диабета	5 (3,31%)
B03	Антианемические препараты	5 (3,31%)
B05	Кровезаменители и перфузионные растворы	5 (3,31%)
C01	Препараты для лечения заболеваний сердца	5 (3,31%)
C07	Бета-адреноблокаторы	5 (3,31%)
N04	Противопаркинсонические препараты	5 (3,31%)
R06	Антигистаминные средства системного действия	5 (3,31%)
C03	Диуретики	4 (2,65%)
C09	Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему	4 (2,65%)
N07	Другие препараты для лечения заболеваний нервной системы	4 (2,65%)
B01	Антитромботические средства	3 (1,99%)
C08	Блокаторы кальциевых каналов (БКК)	3 (1,99%)
C10	Гиполипидемические средства	3 (1,99%)

J05	Противовирусные препараты системного действия	3 (1,99%)
N03	Противоэпилептические препараты	3 (1,99%)
A03	Препараты для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта	2 (1,32%)
A12	Минеральные добавки	2 (1,32%)
C05	Ангиопротекторы	2 (1,32%)
J04	Препараты, активные в отношении микобактерий	2 (1,32%)
M01	Противовоспалительные и противоревматические препараты	2 (1,32%)
A05	Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей	1 (0,66%)
A07	Противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты	1 (0,66%)
A09	Препараты, способствующие пищеварению, включая ферментные препараты	1 (0,66%)
A13	Общетонизирующие препараты	1 (0,66%)
B06	Гематологические препараты другие	1 (0,66%)
C04	Периферические вазодилататоры	1 (0,66%)
G04	Препараты, применяемые в урологии	1 (0,66%)
H02	Кортикостероиды системного действия	1 (0,66%)
M03	Миорелаксанты	1 (0,66%)
N02	Анальгетики	1 (0,66%)
R05	Противокашлевые препараты и средства для лечения простудных заболеваний	1 (0,66%)
R07	Другие препараты для лечения заболеваний дыхательной системы	1 (0,66%)
S01	Офтальмологические препараты	1 (0,66%)
V03	Другие лечебные средства	1 (0,66%)

Нозологическая характеристика всей исследуемой группы представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Нозологическая характеристика всей группы пациентов

Код МКБ	Диагноз	Частота встречаемости: n (%)
F06	Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	165 (31,02%)
F20	Шизофрения	153 (28,76%)
F02	Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках	68 (12,78%)
F01	Сосудистая деменция	36 (6,77%)
F07	Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга	15 (2,82%)
F25	Шизоаффективные расстройства	11 (2,07%)
F41	Другие тревожные расстройства	11 (2,07%)
F70	Умственная отсталость лёгкой степени	11 (2,07%)
F71	Умеренная умственная отсталость	11 (2,07%)

F00	Деменция при болезни Альцгеймера (G30.-†)	10 (1,88%)
F60	Специфические расстройства личности	6 (1,13%)
F72	Тяжёлая умственная отсталость	4 (0,75%)
F03	Деменция, неуточнённая	3 (0,56%)
F23	Острые и транзиторные (преходящие) психотические расстройства	3 (0,56%)
F43	Реакция на тяжёлый стресс и нарушения адаптации	3 (0,56%)
F45	Соматоформные расстройства	3 (0,56%)
F21	Шизотипическое расстройство	2 (0,38%)
F31	Биполярное аффективное расстройство	2 (0,38%)
F33	Рекуррентное депрессивное расстройство	2 (0,38%)
F44	Диссоциативные (конверсионные) расстройства	2 (0,38%)
F61	Смешанные и другие расстройства личности	2 (0,38%)
F83	Смешанные специфические расстройства психического развития	2 (0,38%)
F10	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя	1 (0,19%)
F22	Хронические бредовые расстройства	1 (0,19%)
F32	Депрессивный эпизод	1 (0,19%)
F34	Устойчивые расстройства настроения (аффективные расстройства)	1 (0,19%)
F40	Фобические тревожные расстройства	1 (0,19%)
F50	Расстройства приёма пищи	1 (0,19%)
F83	Смешанные специфические расстройства психического развития	1 (0,19%)

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

Общеклинические методы исследования включали: изучение осмотров пациента, заключений психиатров, терапевтов, неврологов, анализ листов назначений и выписных эпикризов.

Лабораторные методы исследования включали: общий и биохимический анализы крови с изучением показателей общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы, мочевины, креатинина, холестерина, липопротеидов («Витал», Россия). Изучение показателей системы свёртывания крови включала в себя анализ протромбинового времени, международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового индекса и протромбинового отношения («Технология-Стандарт», Россия).

Для оценки состояния функциональной способности печени и её метаболизирующей лекарственные средства функции была применена шкала

Child-Turcotte-Pugh [103; 311]. Несмотря на то, что основная цель данной шкалы состоит в оценке тяжести цирроза печени, она может быть рекомендована для оценки её метаболизирующей функции [15; 356]. Данная шкала представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Классификация степени тяжести цирроза печени по Child-Turcotte-Pugh

Клинико-лабораторные показатели	Баллы		
	1	2	3
Гипербилирубинемия, мкмоль/л	<34,2	34,2-51,3	>51,3
Альбумин, г/л	>35	30-35	<30
Протромбиновый индекс, %	>80	60-80	<60
Энцефалопатия, степень	Нет	1-2	3-4
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный / большой

Примечание: 5-6 баллов – класс А, 7-9 баллов – класс В, 10-15 баллов – класс С.

Для оценки состояния почек и их элиминирующей лекарственные препараты функции была использована формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (СКД-ЕPI) [249]. Данная формула позволяет рассчитать СКФ и, по мнению зарубежных исследователей, считается наиболее подходящим инструментом в оценке функции почек как органа, элиминирующего лекарственные препараты [217]. Формула СКД-ЕPI представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Формула СКД-ЕPI для расчёта СКФ

Раса	Пол	SCr*, мг/100 мл**	Формула
Белые	Женский	≤0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Белые	Женский	>0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Белые	Мужской	≤0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Белые	Мужской	>0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$

Примечание: * SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови, ** SCr, мг/100 мл = (SCr, мкмоль/л) × 0,0113.

Электрокардиографическое исследование осуществлялось в 12 стандартных отведениях с регистрацией основных электрофизиологических показателей с

помощью трёхканального электрокардиографа Kenz-Cardico 302 (Suzuken, Япония).

2.2.2. Специальные методы исследования

2.2.2.1. Выявление триггеров неблагоприятных лекарственных явлений и нежелательных побочных реакций

Для оценки безопасности назначенной лекарственной терапии была применена специальная методология по выявлению триггеров неблагоприятных лекарственных явлений “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”, подготовленная Институтом Совершенствования Здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement) и состоящая из 30 индикаторов, специально разработанных для пациентов психиатрического профиля [365]. Перечень обсуждаемых триггеров представлен в Таблице 8.

Таблица 8 – Триггеры для выявления неблагоприятных лекарственных явлений в условиях психиатрического стационара

Триггер и его шифр	Описание триггера
Т1 Антигистаминные препараты (например, хлорфенирамин, прометазин, дифенгидрамин)	Антигистаминные препараты часто используются при аллергических реакциях на лекарственные средства, но также могут быть назначены в качестве снотворного, в качестве предоперационного лекарственного средства, или при сезонной аллергии. Если применялся антигистаминный препарат, просмотрите медицинскую документацию, чтобы определить, был ли он назначен на предмет симптомов аллергической реакции на лекарственное средство, вводимый либо во время госпитализации, либо до поступления.
Т2 Витамин К (менадиона натрия бисульфит в РФ)	Определите, использовался ли витамин К в качестве ответа на удлиненное протромбиновое время или повышенное МНО. Если какое-либо лабораторное значение является высоким, проверьте запись на наличие признаков кровотечения. Посмотрите лабораторные анализы на предмет снижения гематокрита или положительный анализ кала на скрытую кровь. Проверьте дневники на предмет наличия чрезмерных геморрагий или желудочно-кишечного кровотечения. Менее вероятно, что мог произойти геморрагический инсульт или другое внутреннее кровотечение. Если какой-либо из них найден, вероятно, произошло неблагоприятное явление. Сообщалось о нарушениях гемостаза при применении СИОЗС.
Т3 Флумазенил	Этот препарат действует как антагонист бензодиазепиновых препаратов. Определите, почему препарат использовался. Если

	после введения бензодиазепамина произошла гипотензия или отмечена длительная седация, возможно, произошло неблагоприятное явление.
T4 Противорвотные средства (например, ондансетрон, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид)	Тошнота и рвота могут быть результатом лекарственной токсичности или передозировки, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. Лекарственные средства, такие как препараты лития и теофиллина, часто вызывают тошноту и рвоту, когда уровень в сыворотке крови становится высоким. СИОЗС могут вызвать тошноту и рвоту, и эти симптомы также могут быть частью синдрома отмены антидепрессанта. Препараты для лечения деменции обычно вызывают тошноту и иногда рвоту. Противорвотные средства также обычно вводят пациентам после анестезии или пациентам, получающим химиотерапию. Профессиональное суждение должно использоваться в этих ситуациях, чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление.
T5 Налоксон	Это мощный наркотический антагонист. Если он был использован, произошла передозировка наркотических средств. Если использовался налоксон и состояние пациента изменилось, вероятно, произошло чрезмерное введение наркотического средства, которое является неблагоприятным явлением.
T6 Антидиарейные	Ищите антибиотик-ассоциированные инфекции <i>Clostridium difficile</i> . Если у пациента, получавшего несколько антибиотиков, возникла значительная диарея, вполне вероятно, что произошло неблагоприятное явление.
T7 Полистиролсульфонат натрия (ПСН)	Используется при лечении гиперкалиемии и помогает в удалении избытка калия из организма. Ищите причину гиперкалиемии и уточните, принимал ли пациент калий. Назначение ПСН может быть ответом на передозировку калия, которая будет считаться неблагоприятным явлением. Лекарственные препараты, которые могут вызвать гиперкалиемию, включают калийсберегающие диуретики, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ).
T8 Уровень глюкозы менее 50 мг/дл (2,77 ммоль/л)	Низкий уровень глюкозы в сыворотке (<50 мг/дл) не обязательно означает, что произошло неблагоприятное явление. Ищите симптомы и информацию о введении глюкозы (перорально или в/в). Не у всех пациентов будут симптомы. Кроме того, обратите внимание на признаки или симптомы в дневниках, касающиеся вялости, шаткости и т.д., чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление.
T9 Положительный анализ кала на <i>Clostridium difficile</i>	Если пациент принимает несколько антибиотиков – это вероятное осложнение и признак неблагоприятного явления.
T10 Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) более 100 с	Пациенты, получающие гепарин, нередкое явление. Как и в случае с витамином К, ищите признаки кровотечения, чтобы определить, произошло ли неблагоприятное событие. Используйте профессиональное суждение для пациентов с высоким АЧТВ, получающих гепарин во время хирургического вмешательства.

Т11 МНО более 6	Опять же, нередко случаи, когда пациенты принимают варфарин. Ищите признаки кровотечения, чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление.
Т12 Уровень лейкоцитов менее 3000×10^6 /мкл	В некоторых случаях это может произойти в ответ на прием лекарственного препарата. Мониторите число лейкоцитов на протяжении всего приема лекарственного средства. Если лейкопения связана с такими лекарственными средствами, как антипсихотики (особенно клозапин) или индометацином, снижение числа лейкоцитов должно быть очевидным. Не включайте пациентов, которые в настоящее время получают химиотерапию. Если падение уровня лейкоцитов происходит в отсутствие приема лекарств, которые могут вызвать это, неблагоприятного явления не произошло.
Т13 Количество тромбоцитов <50000	Некоторые лекарства, включая антипсихотические средства (особенно клозапин), могут привести к снижению количества тромбоцитов, что повышает риск кровотечения у пациентов. Ищите побочные эффекты, связанные с кровотечением, такие как инсульты, гематомы и кровоизлияния, требующие переливания крови. Ищите информацию о том, почему количество тромбоцитов уменьшилось, чтобы увидеть, произошло ли это в результате приема лекарств (неблагоприятное явление).
Т14 Уровень дигоксина в плазме более 2 нг/мл	Дигоксин оказывает положительное фармакологическое действие в терапевтическом диапазоне в зависимости от пациента и состояния. Когда уровень превышает этот диапазон, у пациентов могут появиться симптомы интоксикации. Токсичность часто проявляется в виде аритмии или брадикардии, но может также включать тошноту, рвоту, анорексию и изменения зрения даже без симптомов со стороны сердца. Если уровень превышает терапевтический диапазон, ищите доказательства того, что у пациента были осложнения, связанные с этим лекарством, или требовались другие вмешательства в качестве признаков того, что неблагоприятное явление, возможно, произошло.
Т15 Рост креатинина в крови (в 2 раза по сравнению с исходным)	Некоторые лекарства, особенно литий, аминогликозиды, диуретики и некоторые антигипертензивные препараты, могут вызывать нефротоксичность, которая проявляется ростом уровня креатинина в сыворотке крови. Посмотрите на несколько последовательных результатов анализов, чтобы увидеть, выросли ли уровни. Если это произошло, проверьте, получил ли пациент лекарства, которые, как известно, нефротоксичны. Если для устранения проблем с почками необходимы вмешательства, возможно, имело место неблагоприятное явление.
Т16 Чрезмерная седация, падения	Посмотрите в записях врача, сестринских или междисциплинарных заметках доказательства чрезмерной седации или падений. Если найдено, ищите связь между данным случаем и введением седативного средства (снотворные, анксиолитики, антипсихотики, седативные антидепрессанты, антигистаминные препараты и т.д.), анальгетика или миорелаксанта. Если в результате применения седативного, болеутоляющего или мышечного релаксанта произошел чрезмерный седативный эффект или падения, произошло неблагоприятное явление. Включите падения, связанные с нежелательным событием и в результате приема. Не

	включайте преднамеренную передозировку пациентом, приводящую к седации.
T17 Сыпь	Существует большое количество причин, приводящих к сыпи. Чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление, найдите доказательства того, что сыпь связана с приемом лекарственного средства.
T18 Внезапная отмена лекарственного препарата	В листах назначений, при обнаружении отмены препарата, ищите причину. Часто такое резкое прекращение указывает на то, что произошло неблагоприятное явление (например, прекращение приема пенициллина после аллергической реакции или прекращение приема антипсихотического средства вследствие развития злокачественного нейролептического синдрома).
T19 Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата	Может указывать на то, что произошло неблагоприятное явление, но требуется профессиональное суждение.
T20 Перевод пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи	Данный триггер включает в себя перевод как внутри отделения (например, для специального наблюдения), так и в другое отделение (например, отделение неотложной психиатрической помощи или медицинско-хирургическое отделение). Перевод пациента на более высокий уровень медицинской помощи является лишь триггером, подсказкой о том, что неблагоприятное явление могло произойти. Более высокий уровень медицинской помощи показан, когда клиническое состояние пациента (психическое или физическое) ухудшается, и это может произойти по многим причинам. Однако в некоторых случаях неблагоприятное явление может быть причиной изменения состояния. При рассмотрении этого триггера найдите причины перевода и изменения состояния; если последнее связано с какими-либо лекарствами, это может указывать на то, что произошло неблагоприятное событие. Например, перевод после лечения остановки дыхания не является неблагоприятным явлением, если остановка дыхания была осложнением острого приступа астмы, но был бы неблагоприятным явлением, если бы остановка дыхания была вызвана введением внутривенного диазепама. Если после начала применения бензодиазепинов пациент становится агрессивным, это может быть неблагоприятным событием, поскольку бензодиазепины могут вызывать парадоксальное усиление враждебности и агрессии. Быстрое ухудшение психического состояния после снижения дозы или прекращения приема лекарств является неблагоприятным событием, так же, как и синдром отмены.
T21 Неожиданная смерть	Очевидно, что потребуются профессиональное суждение, но следует рассмотреть возможность возникновения неблагоприятного явления, особенно если пациент принимает антипсихотические препараты.
T22 Уровень лития в плазме более 1,0 ммоль/л	Соли лития имеют узкое терапевтическое/токсическое соотношение, и дозы подбираются так, чтобы достичь концентрации лития в сыворотке от 0,4 до 1,0 ммоль/л (нижний предел диапазона для поддерживающей терапии и пациентов пожилого возраста) в образцах, взятых через 12 часов после предыдущей дозы. Общие побочные эффекты включают мелкий тремор рук, повышенную жажду и частое мочеиспускание. Когда

	уровень превышает терапевтический диапазон, могут возникнуть симптомы интоксикации: тремор, атаксия, невнятная речь, нистагм, почечная недостаточность и судороги. Если уровень превышает терапевтический диапазон, ищите доказательства того, что у пациента были осложнения, связанные с этим лекарственным препаратом, или требовались другие вмешательства в качестве признаков того, что неблагоприятное явление, возможно, произошло.
T23 Натрия хлорид в таблетках	Используется при лечении клинически значимой гипонатриемии. Ищите причину гипонатриемии (может быть или не быть связанной с лекарственными средствами) и, в частности, проверьте, если пациент принимает антидепрессанты. Гипонатриемия (обычно у пожилых людей и, возможно, в результате секреции антидиуретического гормона) была связана со всеми типами антидепрессантов, особенно с СИОЗС.
T24 Уровень натрия в плазме менее 135 ммоль/л	Не обязательно означает, что произошло неблагоприятное явление. Если пациент принимает антидепрессанты, ищите доказательства вреда (сонливость, спутанность сознания, судороги), которые указывали бы на то, что произошло неблагоприятное явление.
T25 Слабительные	Существует много причин для запоров, требующих назначения слабительных средств. Чтобы определить, возможно ли возникновение неблагоприятного явления, поищите доказательства того, что назначение слабительных средств связано с приемом лекарств (например, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (особенно клозапин), антиму斯卡риновые препараты). Профессиональное суждение будет необходимо.
T26 Антиму斯卡риновые препараты	Предназначен для облегчения симптомов паркинсонизма, вызванных антипсихотическими препаратами, но нет объективных причин назначать эти препараты регулярно при отсутствии побочных эффектов паркинсонизма. Поздняя дискинезия не улучшается антиму斯卡риновыми препаратами и может ухудшиться, что можно считать неблагоприятным явлением. Антиму斯卡риновые препараты могут назначаться парентерально в качестве неотложной терапии при острых вызванных лекарственными средствами дистонических реакциях, которые могут быть тяжелыми.
T27 Тетрабеназин	Назначение этого препарата не обязательно означает, что произошло неблагоприятное явление, так как он используется для лечения двигательных расстройств, таких как хорей Гентингтона и других неврологических состояний. Ищите доказательства того, что у пациента имеется поздняя дискинезия, которая указывает на вред от антипсихотических лекарств и является неблагоприятным событием.
T28 Установка мочевого катетера для лечения задержки мочи	Существует много причин задержки мочи, но, если это произошло после начала/увеличения дозы антиму斯卡ринового препарата или препарата с антиму斯卡риновыми побочными эффектами (например, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты), возникло неблагоприятное явление.
T29 Значимое увеличение веса	Ищите записи в медицинской документации, которые указывают на то, что были назначены лекарственные средства, вызвавшие значительное увеличение веса (например, некоторые

	антипсихотики и препараты лития). Профессиональное суждение будет необходимо, чтобы определить, произошло ли неблагоприятное явление.
T30 Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются (например, комбинация двух антидепрессантов; более одного антипсихотика одновременно; литий плюс тиазидный диуретик и т.д.)	Это не означает, что вред был нанесен, но делает неблагоприятное явление более вероятным.

Для выявления неблагоприятных лекарственных реакций при обнаружения неблагоприятного лекарственного события в каждом случае проводилось определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» с помощью алгоритма Наранжо [24]. Применяемый алгоритм представлен в Таблице 9.

Таблица 9 – Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «Лекарство – нежелательная побочная реакция»

№	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой нежелательной побочной реакции?	+1	0	0
2	Нежелательная побочная реакция возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3	Улучшилось ли состояние больного (проявления нежелательной побочной реакции) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4	Возобновилась ли нежелательная побочная реакция после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать нежелательную побочную реакцию?	-1	+2	0
6	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0

7	Была ли нежелательная побочная реакция более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9	Была ли нежелательная побочная реакция подтверждена объективно?	+1	0	0
10	Отмечалось ли повторение нежелательной побочной реакции после назначения плацебо?	-1	+1	0

Категории степеней достоверности взаимосвязи между приёмом лекарственного препарата и развитием побочной реакции по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

- определенная – 9 и более баллов;
- вероятная – 5–8 баллов;
- возможная – 1–4 балла;
- сомнительная – 0 и менее баллов.

В случае возможной связи неблагоприятной лекарственной реакции с межлекарственным взаимодействием, определялась степень достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – взаимодействие лекарственных средств» с помощью шкалы Horn-Hansten в модификации А.С. Казакова [13]. Указанная шкала представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Шкала определения степени достоверности причинно-следственной связи «Нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств»

№	Вопрос	Варианты ответов	Баллы
1	Есть ли достоверные данные о взаимодействии конкретных лекарственных средств у людей?	Хорошо известная нежелательная реакция	2
		Имеются отдельные сообщения о нежелательной реакции	1
		Ничего не известно	0
		Существует информация, свидетельствующая против связи «нежелательная реакция – взаимодействие лекарственного средства»	- 1
2	Известно ли к настоящему времени, что основное лекарственное	Подтвержденные данные существуют	2
		Имеются отдельные сообщения о подобных взаимодействиях	1
		Неизвестно / нет данных	0

	средство* может изменять свои эффекты под действием взаимодействующего лекарственного средства?	Существует информация, свидетельствующая против данного взаимодействия	- 1
3	Известно ли к настоящему времени, что взаимодействующее лекарственное средство** может вступать в реакции взаимодействия с основным лекарственным средством?	Подтвержденные данные существуют	2
		Имеются отдельные сообщения о подобных взаимодействиях	1
		Неизвестно / нет данных	0
		Существует информация, свидетельствующая против данного взаимодействия	- 1
4	Существует ли связь нежелательной реакции со временем одновременного приема препаратов	Присутствует	2
		Присутствует, но нечетко выражена	1
		Нет информации	0
		Не присутствует	- 1
5	Происходит ли ослабление проявлений взаимодействия лекарственного средства после отмены взаимодействующего лекарственного средства, без каких-либо изменений в приеме основного лекарственного средства? (если не было отмены препарата, следует ответить «Нет данных»)	Ослабление нежелательной реакции	2
		Ослабление нежелательной реакции (подозрение на развитие толерантности)	1
		Нет данных / невозможно оценить, так как нежелательная реакция необратима	0
		Нет ослабления нежелательной реакции	- 1
6	Происходит ли возобновление нежелательной реакции при повторном назначении взаимодействующего лекарственного средства на фоне использования основного	Возобновление нежелательной реакции	3
		Нет информации	0
		Невозможно оценить, так как нежелательная реакция необратима	0
		Нет возобновления нежелательной реакции	- 1

	лекарственного средства?		
7	Существуют ли обоснованные альтернативные объяснения развития нежелательной реакции?***	Имеются четкие	- 3
		Имеются слабые	- 1
		Нет информации	0
		Нет альтернативных причин	1
8	Наблюдалось ли изменение концентрации основного лекарственного средства в крови (или других жидкостях) соответственно предполагаемому взаимодействию?	Концентрация препарата в крови соответствует предполагаемому взаимодействию	1
		Нет данных	0
		Концентрация препарата в крови не соответствует предполагаемому взаимодействию	- 1
9	Подтверждается ли лекарственное взаимодействие какими-либо объективными доказательствами воздействия на эффекты основного лекарственного средства (кроме изменения концентрации из вопроса 8)?	Выраженное изменение клинических эффектов	2
		Слабое изменение клинических эффектов	1
		Нет данных	0
		Не наблюдается никаких изменений клинических эффектов	- 1
10	Отмечалось ли увеличение / уменьшение проявлений нежелательной реакции при взаимодействии лекарственного средства после увеличения / снижения дозы взаимодействующего лекарственного средства?	Присутствует зависимость доза – эффект	2
		Присутствует зависимость доза – эффект, но нечетко выражена	1
		Нет информации	0
		Отсутствует зависимость доза – эффект	- 1
11	Отмечал ли пациент аналогичную реакцию на ту же или подобную комбинацию лекарственных	Аналогичная реакция отмечалась ранее	1
		Нет информации	0
		Аналогичная реакция не отмечалась ранее	0

	средств при любых прежних приемах?		
12	Происходит ли возобновление НР при назначении плацебо на фоне использования основного лекарственного средства (после отмены взаимодействующего лекарственного средства)?	Возобновление нежелательной реакции	- 3
		Нет информации	0
		Нет возобновления нежелательной реакции	2
		Невозможно оценить, так как нежелательная реакция необратима	0

Примечание: * – основной препарат – лекарственное средство, оказывающее основное действие, которое изменяется на фоне взаимодействия; ** – взаимодействующий препарат – лекарственное средство, которое изменяет действие основного препарата; *** – необходимо учитывать конкретную клиническую ситуацию и воздействие других факторов риска (возраст, неправильная дозировка лекарственного средства и т.д.). Ответ «Нет альтернативных причин» предполагает, что полученная информация позволяет исключить другие причины развития нежелательной реакции. При недостаточности полученной информации следует ответить «Нет информации».

Категории степени достоверности причинно-следственной связи «Нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств» определяются как:

- определенная – 18 и более баллов;
- вероятная – 10–17 баллов;
- возможная – 4–9 балла;
- сомнительная – 3 и менее баллов.

2.2.2.2. Оценка риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии

Анализ риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии проведён с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®], разработанной специальной некоммерческой организацией на базе Аризонского Университета “The Arizona Center for Education and Research on

Therapeutics, AZCERT” [267]. Разработчиками указанного инструмента являются признанные эксперты в области кардиологии и авторы списка лекарственных препаратов, способных приводить к лекарственно-индуцированным нарушениям ритма «Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP)» [382], являющийся в своём роде единственным и наиболее надёжным источником информации по изучаемой проблеме [381].

MedSafety Scan[®] состоит из трёх основных разделов: анализ всех имеющихся у пациента факторов риска удлинения интервала QT; анализ лекарственных назначений и градация их на препараты с доказанным риском изменения QT-интервала и развития пируэтной тахикардии, вероятным риском, условным риском, а также препараты, применения которых следует избегать при врождённом синдроме удлинённого интервала QT; анализ всех потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий, в том числе приводящие к повышению риска развития пируэтной тахикардии. Результатом работы системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®] являются 3 итоговых заключения: расчёт суммарного балла риска, присвоение в соответствии с указанным баллом степени риска удлинения интервала QT и краткие рекомендации ведения пациента, такие как ЭКГ мониторинг, контроль электролитов крови или оптимизация фармакотерапии. Список учитываемых факторов с присвоенными баллами риска указаны в Таблице 11.

Таблица 11 – Факторы риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, учитываемые в MedSafety Scan[®]

№	Фактор риска	Балл
	Данные пациента	
1	Возраст ≥ 65 лет	1
2	Женский пол	1
	Кардиологические диагнозы	
3	Фибрилляция предсердий	3
4	Врождённый синдром удлинённого интервала QT	8
5	Сердечная недостаточность	3

6	Заболевания клапанов сердца	2
7	Артериальная гипертензия	2
8	Инфаркт миокарда (острый)	3
9	Инфаркт миокарда (перенесённый)	2
	Электрокардиограмма (ЭКГ)	
10	QTc ≥ 450 и < 500 мс	3
11	QTc ≥ 500 мс	8
	Электролиты	
12	Гипокальциемия $\leq 2,12$ ммоль/л	1
13	Гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л.	3
14	Гипомагниемия $\leq 1,5$ ммоль/л.	2
	Дополнительный риск	
15	Сахарный диабет	0*
16	Нарушение функции печени	0*
17	Нарушение функции почек	0*
	Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT и способствующие увеличению риска Torsade de Pointes	
18	Лекарственный препарат с доказанным риском	3
19	Лекарственный препарат с вероятным риском	1
20	Лекарственный препарат с условным риском	0*
21	Лекарственный препарат, применение которого следует избегать при врождённом синдроме удлинённого интервала QT	0*

Примечание: *Факторы, имеющие 0 баллов, также учитываются при формировании итогового заключения: дополнительный риск подчёркивается для понимания клиницистов уровня гликемии и состояния элиминирующих органов, а препараты с условным и конгенитальным риском принимаются во внимание в разделе межлекарственных взаимодействий. Нарушение функции печени оценивалось с помощью шкалы Child-Turcotte-Pugh, нарушение функции почек фиксировалось при снижении СКФ ниже 60 мл/мин, рассчитанной с помощью формулы СКД-ЕРІ.

2.2.2.3. Оценка риска потенциальных межлекарственных взаимодействий

Проведён фармакоэпидемиологический анализ листов назначений пациентов психиатрического стационара на предмет выявления комбинаций лекарственных препаратов, способных вступить в потенциальное межлекарственное взаимодействие. Данное исследование проведено с помощью двух инструментов

по выявлению подобных комбинаций: Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com, информация в котором согласована с официальными инструкциями к лекарственным препаратам, утверждёнными Food and Drug Administration (FDA), и Drug Interaction Checker интернет-ресурса medscape.com, созданного для врачей и других специалистов в области здравоохранения для оценки безопасности фармакотерапии.

Первый инструмент градуирует потенциальные межлекарственные взаимодействия в зависимости от степени клинической значимости на “Major” – значимые, потенциально опасные, “Moderate” – умеренная значимость и “Minor” – клинически малозначимые. Инструмент Drug Interaction Checker интернет-ресурса drugs.com при выявлении потенциального межлекарственного взаимодействия приписывает определённую тактику для клинициста и градуирует её следующим образом. Для “Major” взаимодействий это “Contraindicated” (противопоказанная комбинация), “Generally avoid” (как правило, следует избегать), “Monitor closely” (требуется внимательное мониторинг) и “Adjust dose” (требуется корректировка дозы). Для “Moderate” взаимодействий это “Generally avoid” (как правило, следует избегать), “Monitor” (требуется мониторинг), “Adjust dose” (требуется корректировка дозы) и “Adjust dosing interval” (требуется корректировка интервала дозы). Клинически малозначимые взаимодействия (“Minor”) не подразумевают градаций по тактике.

Второй инструмент Drug Interaction Checker интернет-ресурса medscape.com классифицирует потенциальные межлекарственные взаимодействия на “Contraindicated” – опасное взаимодействие (комбинация противопоказана), “Serious” – клинически значимое взаимодействие (рекомендуется, по возможности, применение альтернативного препарата), “Monitor Closely” – взаимодействие умеренной клинической значимости (требуется внимательное мониторинг), “Minor” – клинически малозначимое взаимодействие.

Полученная информация о потенциальных межлекарственных взаимодействиях была сопоставлена с официальными инструкциями по

медицинскому применению, представленными в Государственном реестре лекарственных средств.

2.2.2.4. Анализ антихолинергической нагрузки

Оценка антихолинергической нагрузки осуществлялась с помощью обновлённой валидированной шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale [68; 84]. Данная шкала содержит перечень лекарственных препаратов, обладающих определённой степенью антихолинергического потенциала. Градация осуществляется от 1 до 3 баллов. Первая группа препаратов, каждому из которых присвоен 1 балл, имеет подтверждённые данные об антихолинергических эффектах в экспериментальных условиях. Вторая группа (2 балла для каждого препарата) обладает антихолинергическим потенциалом при применении в высоких дозах, что было обнаружено в клинических исследованиях. Третья группа содержит те лекарственные средства, которые могут вызывать антихолинергические побочные эффекты в средних дозах, каждому из препаратов этой группы присвоено 3 балла. Если пациенту не назначено ни одного лекарственного средства из второй и третьей групп, он может получать несколько препаратов из первой группы, что повышает риск развития побочных реакций вследствие кумулятивной антихолинергической активности. Клинически значимой антихолинергической нагрузкой считается та, суммарный балл которой составляет ≥ 3 [98].

Шкала антихолинергической нагрузки Anticholinergic Cognitive Burden Scale представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Шкала антихолинергической нагрузки Anticholinergic Cognitive Burden Scale

Лекарственные препараты с 1 баллом	Лекарственные препараты с 2 баллами	Лекарственные препараты с 3 баллами
Алимемазин	Амантадин	Амитриптилин
Альверин	Белладонна	Амоксапин
Алпразолам	Карбамазепин	Атропин
Арипипразол	Циклобензаприн	Бензтропин

Азенапин	Ципрогептадин	Бромфенирамин
Атенолол	Локсапин	Карбиноксамин
Бупропион	Меперидин	Хлорфенирамин
Каптоприл	Метотримепразин	Хлорпромазин
Цетиризин	Молиндон	Клемастин
Хлорталидон	Нефопам	Кломипрамин
Циметидин	Окскарбазепин	Клозапин
Клидиниум	Пимозид	Дарифенацин
Клоразепат	–	Дезипрамин
Кодеин	–	Дицикломин
Колхицин	–	Дименгидринат
Дезлоратадин	–	Дифенгидрамин
Диазепам	–	Доксепин
Дигоксин	–	Доксиламин
Дипиридамол	–	Фезотеродин
Дизопирамид	–	Флавоксат
Фентанил	–	Гидроксизин
Фуросемид	–	Гиосциамин
Флувоксамин	–	Имипрамин
Галоперидол	–	Меклизин
Гидралазин	–	Метокарбамол
Гидрокортизон	–	Нортриптилин
Илоперидон	–	Оланзапин
Изосорбид	–	Орфенадрин
Левоцетиризин	–	Оксибутинин
Лоперамид	–	Пароксетин
Лоратадин	–	Перфеназин
Метопролол	–	Прометазин
Морфин	–	Пропантелин
Нифедипин	–	Пропиверин
Палиперидон	–	Кветиапин
Преднизон	–	Скополамин
Хинидин	–	Солифенацин
Ранитидин	–	Тиоридазин
Рисперидон	–	Толтеродин
Теofilлин	–	Трифлуоперазин

Тразодон	–	Тригексифенидил
Триамтерен	–	Тримипрамин
Венлафаксин	–	Троспий
Варфарин	–	–

Другой методикой оценки антихолинергической нагрузки, используемой в исследовании, был специальный раздел критериев Бирса пересмотра 2019 года, перечня потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет, разработанный Американской гериатрической ассоциацией, – «Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом». Данный раздел посвящён антихолинергической нагрузке и включает в себя 54 лекарственных препарата, представленных в Таблице 13.

Таблица 13 – Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом в соответствии с критериями Бирса 2019 г.

№	Лекарственные препараты
1	Алкалоиды белладонны
2	Амитриптилин
3	Амоксацин
4	Атропин (за исключением офтальмологических)
5	Бензтропин
6	Бромфенирамин
7	Гидроксизин
8	Гиосциамин
9	Гоматропин (за исключением офтальмологических)
10	Дарифенацин
11	Дезипрамин
12	Дексбромфенирамин
13	Дексхлорфенирамин
14	Дизопирамид
15	Дименгидрилат
16	Дифенгидрамин (для перорального приёма)
17	Дицикломин

18	Доксепин (>6 мг)
19	Доксиламин
20	Имипрамин
21	Карбиноксамин
22	Клемастин
23	Клинидий-хлордiazепоксид
24	Клозапин
25	Кломипрамин
26	Локсапин
27	Меклозин
28	Метскополамин
29	Нортриптилин
30	Оксибутинин
31	Оланзапин
32	Орфенадрин
33	Пароксетин
34	Перфеназин
35	Пириламин
36	Прометазин
37	Прометазин
38	Пропантелин
39	Протриптилин
40	Прохлорперазин
41	Скополамин (за исключением офтальмологических)
42	Солифенацин
43	Тиоридазин
44	Толтеродин
45	Тригексифенидил
46	Тримипрамин
47	Трипролидин
48	Трифлуоперазин
49	Троспия хлорид
50	Фезотеродин
51	Флавоксат
52	Хлорпромазин
53	Хлорфенирамин

54	Циклобензаприн
55	Ципрогептадин

Раздел критериев Бирса «Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом» не градуируют антихолинергические средства по степени выраженности антихолинергических свойств, а только определяют принадлежность к этой группе.

2.2.2.5. Оценка риска неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет

Для оценки риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов 65 лет и старше были применены следующие инструменты: шкала оценки риска неблагоприятных лекарственных реакций The GerontoNet ADR Risk Score [298], её адаптированная к условиям оказания психиатрической медицинской помощи версия [191] и шкала прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов с мультиморбидностью ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons) [42; 293]. Шкала The GerontoNet ADR Risk Score представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Шкала оценки риска неблагоприятных лекарственных реакций The GerontoNet ADR Risk Score

№	Фактор риска	Балл
1	4 и более заболеваний и(или) состояний	1
2	Хроническая сердечная недостаточность	1
3	Заболевания печени*	1
4	Количество назначенных лекарственных средств: менее 5	0
5	Количество назначенных лекарственных средств: от 5 до 7	1
6	Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более	4
7	Неблагоприятная лекарственная реакция в анамнезе	2
8	Почечная дисфункция*	1

Примечание: *Фактор «Заболевания печени», подразумевающий метаболизирующую функцию данного органа для лекарственных препаратов, оценивалось с помощью шкалы Child-

Turcotte-Pugh, фактор «Почечная дисфункция» фиксировался при снижении СКФ ниже 60 мл/мин, рассчитанной с помощью формулы СКД-EPI.

В адаптированной к условиям оказания психиатрической медицинской помощи шкале The GerontoNet ADR Risk Score переменные «заболевания печени» и «почечная дисфункция» были заменены переменной «повышенные концентрации психотропных препаратов в сыворотке крови», переменная «хроническая сердечная недостаточность» заменена на «назначение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов», переменная «4 и более заболеваний и(или) состояний» на «синдром старческой астении». Все лекарственные назначения были сопоставлены с ведущим перечнем потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов для пациентов старше 65 лет, разработанным Американской гериатрической ассоциацией – критериями Бирса пересмотра 2019 г. – «Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет» [92]. Наличие синдрома старческой астении оценивалось скрининговой методикой валидированного опросника «Возраст не помеха» [50].

Шкала The GerontoNet ADR Risk Score представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Шкала прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов с мультиморбидностью ADRROP

№	Фактор риска	Балл
1	Женский пол	2
2	Возраст > 70 лет	3
3	Расчётная СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	3
4	Помощь, необходимая для ≥ 1 суточной активности	3
5	≥ 4 сопутствующих заболеваний	3
6	Заболевания печени	5
7	Наличие в листе назначений одного потенциально не рекомендованного лекарственного препарата из перечня STOPP-START критериев	3
8	Наличие в листе назначений двух и более потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов из перечня STOPP-START критериев	6

9	≥ 1 падений за прошедший год	2
---	-----------------------------------	---

Примечание: *Фактор «заболевания печени», подразумевающий метаболизирующую функцию данного органа для лекарственных препаратов, оценивалось по лабораторным показателям (двукратное превышение трансаминаз) и с помощью шкалы Child-Turcotte-Pugh, фактор «Расчётная СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²» рассчитывался с помощью формулы СКD-EPI.

Максимальное количество баллов, которое может быть присвоено одному пациенту равно 27. Это связано с тем, что баллы за наличие STOPP-критерия не суммируются, и фиксируется либо отсутствие баллов, либо 3 балла, либо 6 баллов. Присутствие в листе назначений одного или нескольких потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет оценивалось с помощью валидированного инструмента «STOPP-START критерии» [294], разработчики которых также являются создателями применяемой в данном исследовании шкалы ADRROP.

2.2.2.6. Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет

Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет был проведён с помощью двух инструментов по борьбе с полипрагмазией – критериев Бирса, разработанных Американской гериатрической ассоциацией (The American Geriatrics Society Beers Criteria[®]) [92], и STOPP/START критериев, разработанных экспертной группой из 13 стран Европейского союза (Screening Tool of Older People's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment) [294].

Первый ограничительный перечень содержат 6 основных разделов:

- Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет (30 индикаторов).

- Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, которые могут усугубить заболевание или синдром (10 индикаторов).
- Лекарственные средства, использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью (6 индикаторов).
- Потенциальные клинически значимые межлекарственные взаимодействия, которых следует избегать (17 индикаторов).
- Лекарственные средства, использования которых следует избегать, или рекомендовано снижение доз при нарушении функции почек у пациентов старше 65 лет (23 индикатора).
- Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом (54 индикатора).

Каждый из пунктов критериев Бирса имеет обоснование, рекомендации по использованию, а также уровень качества доказательств и силу рекомендаций.

Второй ограничительный перечень содержит 81 индикатор назначения потенциально не рекомендованных препаратов и 34 индикатора не назначенных потенциально полезных лекарственных средств. STOPP-критерии – потенциально не рекомендованные пациентам старше 65 лет лекарственные препараты, состоят из 13 разделов:

- Раздел А: Показания к назначению (3 индикатора).
- Раздел В: Сердечно-сосудистая система (13 индикаторов).
- Раздел С: Антиагреганты / Антикоагулянты (11 индикаторов).
- Раздел D: ЦНС и психотропные препараты (14 индикаторов).
- Раздел Е: Почки (6 индикаторов).
- Раздел F: Желудочно-кишечный тракт (4 индикатора).
- Раздел G: Дыхательная система (5 индикаторов).
- Раздел H: Опорно-двигательный аппарат (9 индикаторов).
- Раздел I: Мочеполовая система (2 индикатора).
- Раздел J. Эндокринная система (6 индикаторов).

- Раздел К. Препараты, которые предсказуемо увеличивают риск падений у пожилых людей (4 индикатора).
- Раздел L: Анальгетики (3 индикатора).
- Раздел N: Антимускариновые / Антихолинергические препараты (1 индикатор).

2.3. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью следующих методов. Количественные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова-Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. В случае их нормального распределения количественные данные описывались в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае распределения количественных данных, отличных от нормального, данные совокупности описывались с помощью медианы (Me) и значений нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Номинальные данные описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей.

С целью проверки статистических гипотез при сравнении средних величин независимых совокупностей с нормальным распределением применялся параметрический t-критерий Стьюдента с сопоставлением полученных результатов с критическими значениями и статистически значимыми различиями при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении количественных данных двух групп в случае распределения, отличного от нормального, применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни с сопоставлением полученных результатов с критическими значениями и статистически значимыми различиями при уровне значимости $p < 0,05$. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

При сравнении зависимых совокупностей с распределением, отличным от нормального, применялся непараметрический W-критерий Уилкоксона с

сопоставлением полученных результатов с критическими значениями и статистически значимыми различиями при уровне значимости $p < 0,05$.

Номинальные данные независимых совокупностей сравнивались с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2) (при значениях ожидаемого явления более 10), и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10) с сопоставлением полученных результатов с критическими значениями и выявлением связей между изучаемыми факторами риска и исходами при соответствующем уровне значимости. Номинальные данные зависимых совокупностей сравнивались с помощью теста МакНемара.

Направление и сила корреляционной связи между двумя количественными показателями, в случае распределения, отличного от нормального, оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной линейной регрессии.

Для количественной оценки взаимосвязи фактора риска и исхода использовался показатель отношение шансов (ОШ) с расчётом границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Сбор и систематизация полученных в ходе исследования результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Microsoft® Excel® 2019 MSO (16.0.13530.20418), 64-разрядная версия. Статистический анализ осуществлялся с помощью программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus:mac, Версия 7.3.1.0. и StatTech 2.1.0 © ООО “Статтех”, Россия, 2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ТРИГГЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Первичным клинико-фармакологическим подходом к оценке рациональности лекарственной терапии у пациентов психиатрического стационара явился анализ её безопасности. Данная задача решалась методом выявления триггеров неблагоприятных лекарственных явлений с помощью инструмента “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”, созданного для условий оказания психиатрической медицинской помощи. Для этого была проанализирована медицинская документация 500 пациентов старше 18 лет, так как используемый инструмент разработан для взрослых пациентов.

Количество больных, у которых было выявлено наличие хотя бы одного триггера неблагоприятного лекарственного явления, составило 291 (58,2%), отсутствие триггеров – 209 (41,8%). Частота встречаемости триггеров, указанных в инструменте “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”, представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Частота встречаемости триггеров неблагоприятных лекарственных явлений у взрослых пациентов психиатрического стационара

Триггер	Пациенты младше 65 лет: n (%)	Пациенты старше 65 лет: n (%)	Общее количество пациентов: n (%)
T1 Антигистаминные препараты	4 (1,6%)	6 (2,4%)	10 (2,0%)
T2 Витамин К (менадиона натрия бисульфит в РФ)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T3 Флумазенил	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T4 Противорвотные средства	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,2%)
T5 Налоксон	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T6 Антидиарейные	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
T7 Полистиролсульфонат натрия (ПСН)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T8 Уровень глюкозы менее 50 мг/дл (2,77 ммоль/л)	8 (3,2%)	4 (1,6%)	12 (2,4%)

T9 Положительный анализ кала на <i>Clostridium difficile</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T10 АЧТВ более 100 с	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T11 МНО более 6	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T12 Уровень лейкоцитов менее 3000 × 10 ⁶ /мкл	2 (0,8%)	2 (0,8%)	4 (0,8%)
T13 Количество тромбоцитов <50000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T14 Уровень дигоксина в плазме более 2 нг/мл	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T15 Рост креатинина в крови (в 2 раза по сравнению с исходным)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T16 Чрезмерная седация, падения	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T17 Сыпь	3 (1,2%)	4 (1,6%)	7 (1,4%)
T18 Внезапная отмена лекарственного препарата	12* (4,8%)	1 (0,4%)	13 (2,6%)
T19 Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата	9* (3,6%)	1 (0,4%)	10 (2,0%)
T20 Перевод пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,2%)
T21 Неожиданная смерть	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T22 Уровень лития в плазме более 1,0 ммоль/л	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T23 Натрия хлорид в таблетках	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T24 Уровень натрия в плазме менее 135 ммоль/л	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T25 Слабительные	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T26 Антимускариновые препараты	105* (42%)	59 (23,6%)	164 (32,8%)
T27 Тетрабеназин	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T28 Установка мочевого катетера для лечения задержки мочи	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T29 Значимое увеличение веса	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
T30 Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются	101* (40,4%)	30 (12%)	131 (26,2%)

Примечание: * – $p < 0,05$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера).

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что более половины обследуемых пациентов имели хотя бы один триггер неблагоприятного лекарственного явления. Наиболее часто встречающимися триггерами были «Антимускариновые препараты» (32,8%), «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются» (26,2%), «Внезапная отмена лекарственного препарата» (2,6%), «Уровень глюкозы менее 50 мг/дл (2,77 ммоль/л)» (2,4%), «Антигистаминные препараты» (2,0%), «Резкое уменьшение

дозы лекарственного препарата» (2,0%). Причём следует отметить, что триггеры, связанные с нерациональными комбинациями ($p < 0,001$; ОШ = 0,201; 95% ДИ: 0,127–0,318) и применением антихолинергических средств ($p < 0,001$; ОШ = 0,427; 95% ДИ: 0,290–0,627), а также триггеры, имеющие отношение к уменьшению дозы ($p = 0,011$; ОШ = 0,108; 95% ДИ: 0,014–0,855) или отмене лекарственного средства ($p = 0,002$; ОШ = 0,080; 95% ДИ: 0,010–0,617), статистически значимо более часто встречались у пациентов младше 65 лет. Общее количество триггеров также превалировало у данной группы пациентов ($p = 0,033$). Зафиксированная статистически значимая разница между пациентами младше 65 лет и старше данного возраста, по нашему мнению, связана с антипсихотической политерапией, борьбой с терапевтической резистентностью, заблаговременной нацеленностью практикующих врачей на использование максимальных терапевтических доз и, возможно, с акцентированием внимания клиницистов на эффективность фармакотерапии, нежели на её безопасность у молодой группы пациентов. Однако заметим, что различия шансов наличия триггера неблагоприятного лекарственного явления между двумя изучаемыми группами не были статистически значимыми ($p = 0,928$; ОШ = 0,984; 95% ДИ: 0,689–1,404). Корреляционной связи между возрастом пациента ($r = -0,093$; $p = 0,039$), а также количеством назначенных лекарственных препаратов ($r = -0,031$; $p = 0,496$) и наличием триггера выявить не удалось.

Ввиду того, что методология “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting” направлена на поиск в медицинской документации определённых специфических признаков вероятного неблагоприятного события, которое могло и не произойти, а также тот факт, что не каждое обнаруженное неблагоприятное явление является нежелательной побочной реакцией, то есть не всегда удаётся установить причинно-следственную связь, анализ частоты указанных событий проводился отдельно. Соотношение количества выявленных триггеров, неблагоприятных явлений и нежелательных побочных реакций представлено в Таблице 17.

Таблица 17 – Частота встречаемости триггеров, неблагоприятных явлений и нежелательных побочных реакций у взрослых пациентов психиатрического стационара

Триггер	Количество триггеров: n	Количество неблагоприятных явлений: n	Количество нежелательных побочных реакций: n
T1 Антигистаминные препараты	10	10	1
T4 Противорвотные средства	1	1	0
T6 Антидиарейные	1	0	0
T8 Уровень глюкозы менее 50 мг/дл (2,77 ммоль/л)	12	12	1
T12 Уровень лейкоцитов менее 3000×10^6 /мкл	4	4	3
T17 Сыпь	7	7	0
T18 Внезапная отмена лекарственного препарата	13	5	5
T19 Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата	10	0	0
T20 Перевод пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи	1	1	1
T26 Антимускариновые препараты	164	7	7
T30 Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются	131	3	3
Всего	347	50	21

Таким образом было отмечено следующее. Триггер по применению антигистаминных лекарственных препаратов был выявлен у 10 пациентов, что было нами расценено как неблагоприятное явление, возникшее на фоне

фармакотерапии. Однако по ретроспективному анализу медицинских карт причинно-следственную связь удалось установить только для одного пациента.

В качестве иллюстрации этого случая приводится клинический пример №1.

Клинический пример №1

Карта стационарного больного №397. Пациентка Б. Медицинское учреждение: ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница». Возраст: 41 год. Дата поступления: 01.02.2017 г.

Диагноз основной: параноидная шизофрения, непрерывно-прогредиентный тип течения, галлюцинаторный вариант, параноидный этап, эмоционально-волевой дефект личности. F 20.00.

Диагноз сопутствующий: лёгкие резидуальные органические знаки поражения ЦНС.

Поступила повторно с жалобами на нарушение психического состояния: нарушение сна, тревожность, конфликтность и агрессивное поведение по отношению к близким.

Из анамнеза: бабушка по линии отца лечилась в психиатрической больнице. В возрасте 2-х лет перенесла черепно-мозговую травма, по поводу которой проводилось нейрохирургическое лечение. Психическим заболеванием страдает в течение 18 лет. Последняя госпитализация была 3 года назад. В последние годы проживала одна, сама вела домашнее хозяйство, после смерти матери самостоятельно оформила все документы на наследство. Регулярно посещала участкового психиатра и принимала лекарства.

Объективные данные. Соматический статус без особенностей. Неврологический статус: лёгкая дизартрия, положительный симптом Маринеску с двух сторон. В позе Ромберга лёгкое покачивание. Психический статус: пациентка напряжённая, разговорчивая с врачом, обвиняет сноху в поломке её компьютера, ноутбука. Мышление с элементами соскальзывания, разорванности. Речь непоследовательная, разноплановая, сумбурная. Психически больной себя не

считает, хотя на госпитализацию согласна. При наблюдении в палате разговаривала сама с собой.

Лабораторные и инструментальные данные.

Общий анализ крови: эр. $4,16 \times 10^{12}/л$, гем. 126 г/л, ЦП 0,9, тр. $144 \times 10^9/л$, лейкоц. $6,2 \times 10^9/л$, лимф. 36%, сегм. 53%, пал. 4%, мон. 6%, эоз. 1%. СОЭ 9 мм/час.

Общий анализ мочи: кол. 80 мл, цвет – соломенно-жёлтый, прозр., реакция кислая. Уд. вес 1020. Белок отр. Сахар отр. Плоский эпителий 4-6 в п. зр., лейкоциты 4-3 в п. зр. Слизь +.

Биохимический анализ крови: билирубин общий 16,99 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 7,35 Е/л, аспартатаминотрансфераза 8,8 Е/л, глюкоза крови 4,3 ммоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, нормальное положение оси сердца.

Консультация невролога: лёгкие резидуальные органические знаки поражения ЦНС.

Фармакотерапия. Из анамнеза известно о побочном действии лекарств (непереносимость пенициллина и йода). 02.02.2017 г. были назначены следующие лекарственные препараты:

- галоперидол раствор 5 мг/мл 2,0 мл 2 раза в день (внутримышечно);*
- бромдигидрохлорфенилбензодиазепин раствор для внутривенного и внутримышечного введения 1 мг/мл 2,0 мл 1 раз в день (внутримышечно);*
- тригексифенидил таблетки 2 мг 2 раза в день (перорально);*
- инозин таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 200 мг 3 раза в день (перорально).*

На 4-й день стационарного лечения в медицинской карте появляется информация о назначении следующего лечения:

- лоратадин таблетки 10 мг 1 раз в день (перорально) 7 дней.*

В дневнике медицинской карты стационарного больного этого же числа указывается об отмене бромдигидрохлорфенилбензодиазепина и назначении клозатина таблетки 25 мг в 9.00. и 50 мг в 21.00. (перорально). В дальнейшем

антипсихотические и антипаркинсонические препараты (галоперидол, клозапин, тригексифенидил) пациентка получала длительное время и неблагоприятных явлений не отмечено.

Клинический пример №1 иллюстрирует обнаружение 4-х триггеров неблагоприятных лекарственных явлений:

- T1 Антигистаминные препараты;
- T18 Внезапная отмена лекарственного препарата;
- T26 Антимускариновые препараты;
- T30 Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются.

Внезапное назначение антигистаминного лекарственного средства и отмена бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина в один и тот же день позволяет выявить нежелательную побочную реакцию у пациента психиатрического стационара. Среди побочных реакций данного препарата указываются аллергические осложнения. Причинно-следственную связь между приёмом лекарственного средства и развившейся неблагоприятной лекарственной реакцией, оценённую по шкале Наранжо, можно идентифицировать как вероятную (5 баллов). Обнаружение триггеров, касающихся обычно не рекомендуемой комбинации лекарственных средств и назначения антимускариновых препаратов, не свидетельствует о развитии экстрапирамидных расстройств в силу одновременного стартового назначения тригексифенидила вместе с антипсихотической терапией, по всей видимости, с профилактической целью. Тем не менее, использование методики триггеров неблагоприятных лекарственных явлений у взрослых пациентов психиатрического стационара позволило выявить неблагоприятную лекарственную реакцию, не зафиксированную методом спонтанных сообщений.

Назначение противорвотных лекарственных средств не выявило нежелательных побочных реакций лекарственных препаратов и было связано с хронической патологией желудочно-кишечного тракта.

Антидиарейные лекарственные средства были назначены в одном случае, что не было охарактеризовано как нежелательная побочная реакция вследствие того, что под данный триггер попало назначение активированного угля, но не с антидиарейной целью, а в качестве сопутствующей терапии при аллергической реакции, не связанной с приёмом лекарственных средств.

Триггер, касающийся уменьшения уровня глюкозы крови, был зафиксирован 12 раз, тем не менее только в одном случае возникшее неблагоприятное явление было связано с назначением сахароснижающих лекарственных препаратов (гликлазид). В качестве иллюстрации подобного случая приводится клинический пример №2.

Клинический пример №2

Карта стационарного больного №5005. Пациентка П. Медицинское учреждение: ГБУЗ АО “Областная клиническая психиатрическая больница”. Возраст: 91 год. Дата поступления: 22.12.2016 г.

Диагноз основной: деменция в связи со смешанными заболеваниями, с психотическими расстройствами преимущественно галлюцинаторной структуры. F 02.828.

Диагноз сопутствующий: ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, нормосистолическая форма, атеросклероз аорты, симптоматическая гипертония, хроническая сердечная недостаточность I-й степени, сахарный диабет 2-го типа, диффузный пневмосклероз, эмфизема лёгких (консультация терапевта).

Хроническая ишемия головного мозга с псевдобульбарным, вестибуло-атактическим синдромами, с умеренно выраженным синдромом Паркинсонизма (акинетико-ригидная форма), с выраженными эмоционально-мнестическими нарушениями, с утратой контроля за функциями тазовых органов (консультация невролога).

Поступила с жалобами на ухудшение психического состояния, необходимостью ухода и лечения.

Анамнез: пациентка в 1942 году получила контузию головного мозга. Впервые 28 лет назад находилась на лечении в психиатрическом стационаре, когда после конфликта на работе и угрозы убийства появился страх, был диагностирован «реактивный параноид». В последующем неоднократно лечилась амбулаторно и стационарно по поводу депрессивно-параноидного синдрома. Была снята с учёта 24 года назад. В последние годы у пациентки начала снижаться память, утрачиваться навыки самообслуживания, нуждалась в постоянном присмотре и уходе. Госпитализирована в добровольном порядке.

Объективные данные. Соматическое состояние: физически ослаблена, кожные покровы бледные. В лёгких дыхание везикулярное, частота дыханий 16 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс 64 в 1 минуту. Артериальное давление 150/80 мм рт. ст. Живот мягкий, печень и селезёнка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: контакт лимитирован, ограничение движения глазных яблок в стороны. Глазная щель и носогубные складки – лёгкая асимметрия. Отмечается дизартрия, симптомы орального автоматизма. Патологические кистевые знаки, в позе Ромберга самостоятельно не стоит, падает. Походка шаткая, только с посторонней помощью.

Психический статус: продуктивному контакту не доступна. Не может сказать дату рождения, подсчитать сколько ей лет, не знает домашнего адреса. Эмоционально лабильна, большинство заданных вопросов остаётся без ответа. Тихо разговаривает сама с собой, отвечает кому-то. Память грубо снижена как на прошлые, так и текущие события. В бытовых вопросах не ориентируется.

Лабораторные и инструментальные данные.

Общий анализ крови: эр. $3,69 \times 10^{12}/л$, гем. 113 г/л, ЦП 0,91, тр. $107 \times 10^9/л$, лейкоц. $5,3 \times 10^9/л$, лимф. 30%, сегм. 70%, СОЭ 14 мм/час.

Общий анализ мочи: кол. 45 мл, цвет – соломенно-жёлтый, прозр., реакция кислая. Уд. вес 1005. Белок отр. Сахар отр. Лейкоциты и эритроциты не обнаружены.

Биохимический анализ крови. Билирубин общий 8,06 мкмоль/л, тимоловая проба 4,44 ед., аланинаминотрансфераза 6,4 Е/л, аспартатаминотрансфераза 5,2 Е/л, мочевины 5,26 ммоль/л, креатинин 85,9 мкмоль/л, глюкоза 2,76 ммоль/л, холестерин общий 3,19 ммоль/л, бета-липопротеиды 7,26 г/л.

ЭКГ: фибрилляция предсердий, нормосистолическая форма (64 удара в 1 минуту).

Фармакотерапия. Были назначены следующие лекарственные препараты:

- *рисперидон таблетки, диспергируемые в полости рта, 1 мг 2 раза в день (перорально);*
- *тригексифенидил таблетки 2 мг 2 раза в день (перорально);*
- *метопролол таблетки 25 мг 2 раза в день (перорально);*
- *эналаприл таблетки 5 мг 2 раза в день (перорально);*
- *гликлазид таблетки с модифицированным высвобождением 30 мг 1 раз в день (перорально);*
- *винпоцетин таблетки 5 мг 3 раза в день (перорально).*

Клинический пример №2 демонстрирует обнаружение 2-х триггеров неблагоприятных лекарственных явлений:

- T8 Уровень глюкозы менее 50 мг/дл (2,77 ммоль/л);
- T26 Антимускариновые препараты.

Обнаруженный в биохимическом анализе крови уровень глюкозы менее 2,77 ммоль/л может свидетельствовать о развитии гипогликемии, возможно связанной с приёмом гипогликемического средства группы сульфонилмочевины – гликлазида. Гипогликемия является наиболее частой нежелательной реакцией, связанной с его применением. Данный лекарственный препарат следует применять под контролем глюкозы крови натощак и после приёма пищи. В типовой клинико-фармакологической статье указывается о необходимости осторожного его использования у лиц пожилого и старческого возраста и при наличии сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца), что наблюдается у

обсуждаемой пациентки. Наряду с этим усиление гипогликемического действия возникает при одновременном применении с ингибиторами АПФ (эналаприл) и бета-адреноблокаторами (метопролол). Таким образом, обнаружение триггера «Т8 Уровень глюкозы менее 50 мг/дл (2,77 ммоль/л)» позволило обнаружить неблагоприятную лекарственную реакцию, с «возможной» причинно-следственной связью по шкале Наранжо (3 балла), не зафиксированную методом спонтанных сообщений. Триггер о назначении тригексифенидила не свидетельствует о развитии «лекарственного паркинсонизма» в силу одновременного его назначения с антипсихотическим препаратом.

Снижение уровня лейкоцитов наблюдалось у 4 пациентов. Данный триггер имеет особое значение для психиатрического стационара, так как является одним из побочных эффектов антипсихотических лекарственных препаратов. В нашем случае только у одного пациента не обнаружилось в листе назначений гематотоксических лекарственных средств. В остальных трёх случаях был назначен тиоридазин (2 пациента) и сульпирид (1 пациент). В этой связи выявленный триггер был положительно ассоциирован с неблагоприятным явлением, что было расценено как нежелательная лекарственная реакция.

Появление сыпи также было квалифицировано как неблагоприятное явление, возникшее в период лекарственной терапии, однако по данным медицинской документации ни в одном случае связь с приёмом препарата установить не удалось.

Триггер «Внезапная отмена лекарственного препарата» обнаружен у 13 пациентов, у 5 из которых наблюдалась нежелательная побочная реакция разной клинической выраженности. Тогда как резкое уменьшение дозы лекарственного препарата при тщательном анализе истории болезни не выявило связи с негативным воздействием лекарственной терапии, а было продиктовано клиническим состоянием больных.

Триггер «Перевод пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи» был выявлен у одного пациента и положительно ассоциировался с развитием серьёзной нежелательной побочной реакции: развитие желудочно-

кишечного кровотечения на фоне фармакотерапии, включающей нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты, и дальнейший экстренный перевод в профильный стационар.

Наибольший интерес, по нашему мнению, представляют 2 триггера, специфичных для психиатрического стационара: «Антимускариновые препараты» и «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются (комбинация двух антидепрессантов; более одного антипсихотика одновременно; литий плюс тиазидный диуретик)». Под первым триггером подразумевается применение центральных холиноблокаторов – тригексифенидила и биперидена в качестве корректоров экстрапирамидных расстройств, возникающих на фоне антипсихотической фармакотерапии. Несмотря на высокую частоту встречаемости данного триггера, положительное предиктивное значение для него оказалось низким: триггер был ассоциирован с развитием нежелательных побочных реакций всего 7 раз при 164 выявлениях. Полученный показатель не коррелирует с данными отечественной литературы, где положительное предиктивное значение составило 75,5% [4]. Ответом на данное расхождение явился тот факт, что в результате ретроспективного анализа было выяснено, что антимускариновые препараты назначались в подавляющем большинстве случаев одновременно с антипсихотическими и на следующий день. Это подтверждает, что в психиатрическом стационаре применение корректоров экстрапирамидных расстройств происходит с профилактической целью. Такое явление оправдано при высоком риске развития «лекарственного паркинсонизма» на фоне антипсихотической терапии. В остальных случаях клинические рекомендации не предписывают использование центральных холиноблокаторов при отсутствии экстрапирамидных расстройств, что может быть сопряжено с развитием поздней дискинезии, высокой антихолинергической нагрузкой, когнитивных расстройств, особенно у пациентов старших возрастных групп.

Триггер «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются» был представлен в нашем исследовании в виде так называемой «антипсихотической политерапии», то есть одновременное назначение двух

антипсихотиков обнаружилось в 131 случае, что, по мнению большинства исследователей, может сопровождаться повышенным риском побочных реакций. Экспертами, разработавшими методику триггеров неблагоприятных явлений, подчёркивается необязательный статус наличия нежелательного события и указывается на вероятный риск такого события. В нашем случае также комбинированная антипсихотическая фармакотерапия не сопровождалась развитием побочных реакций, за исключением 3 случаев выявления экстрапирамидных расстройств, что может быть связано с блокированием дофаминовых D2-рецепторов двумя антипсихотическими препаратами. Назначение антипсихотической политерапии, совпадающее с триггером «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются» – частая практика психиатрических учреждений. Однако, выявление этого триггера должно настораживать практикующих врачей в пользу усиления мониторингования состояния пациента, тщательного учёта хлорпромазиновых эквивалентов, соблюдения дозового режима.

Для изученной выборки были рассчитаны рекомендованные в инструменте показатели: процент пациентов с неблагоприятным явлением (Percent of Admissions with an Adverse Drug Event) и процент пациентов с нежелательной побочной реакцией (Percent of Admissions with an Adverse Drug Reaction). Процент пациентов с неблагоприятным явлением составил 10%, процент пациентов с нежелательной побочной реакцией – 4,2%. Также для установления связи триггера с развившимся неблагоприятным явлением был произведён расчёт глобального положительного предиктивного значения (Positive Predictive Value), который составил 14,4%. Подчеркнём, что методология выявления триггеров предусматривает расчёт данного показателя именно для неблагоприятных лекарственных явлений ввиду того, что в медицинской документации могут быть не обнаружены прямые указания на развитие побочной реакции, однако, она всё же могла произойти в результате применения лекарственного препарата.

Расчёт процента пациентов с неблагоприятным явлением и пациентов с нежелательной побочной реакцией, а также положительного предиктивного значения для каждого из выявленных триггеров представлен в Таблице 18.

Таблица 18. Положительное предиктивное значение триггеров неблагоприятных лекарственных явлений у взрослых пациентов психиатрического стационара

Триггер	Процент пациентов с неблагоприятным явлением: %	Процент пациентов с нежелательной побочной реакцией: %	Положительное предиктивное значение: %
T1 Антигистаминные препараты	2,0%	2,0%	100%
T4 Противорвотные средства	0,2%	0,2%	100%
T6 Антидиарейные	0,2%	0,0%	0%
T8 Уровень глюкозы менее 50 мг/дл (2,77 ммоль/л)	2,4%	2,4%	100%
T12 Уровень лейкоцитов менее 3000×10^6 /мкл	0,8%	0,8%	100%
T17 Сыпь	1,4%	1,4%	100%
T18 Внезапная отмена лекарственного препарата	2,6%	1,0%	38,5%
T19 Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата	2,0%	0,0%	0,0%
T20 Перевод пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи	0,2%	0,2%	100%
T26 Антимускариновые препараты	32,8%	1,4%	4,3%
T30 Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются	26,2%	0,6%	2,3%

Как видно из Таблицы 18, положительное предиктивное значение, отражающее частоту ассоциации выявленного триггера с наступившим неблагоприятным лекарственным явлением, оказалось высоким для триггеров, связанных с назначением антигистаминных и противорвотных препаратов, гипогликемией и лейкопенией, а также появлением сыпи и переводом пациента на более высокий уровень оказания медицинской помощи. Коэффициент “Positive Predictive Value”, рассчитанный для триггеров, обнаруженных у четверти (нерациональные комбинации лекарственных средств) и у трети (холиноблокирующие препараты) пациентов психиатрического стационара, оказался низким.

Исследование частоты развития нежелательных побочных реакций не выявило статистически значимых различий между пациентами младше и старше 65 лет ($p = 0,632$; ОШ = 0,793; 95% ДИ: 0,308–2,045).

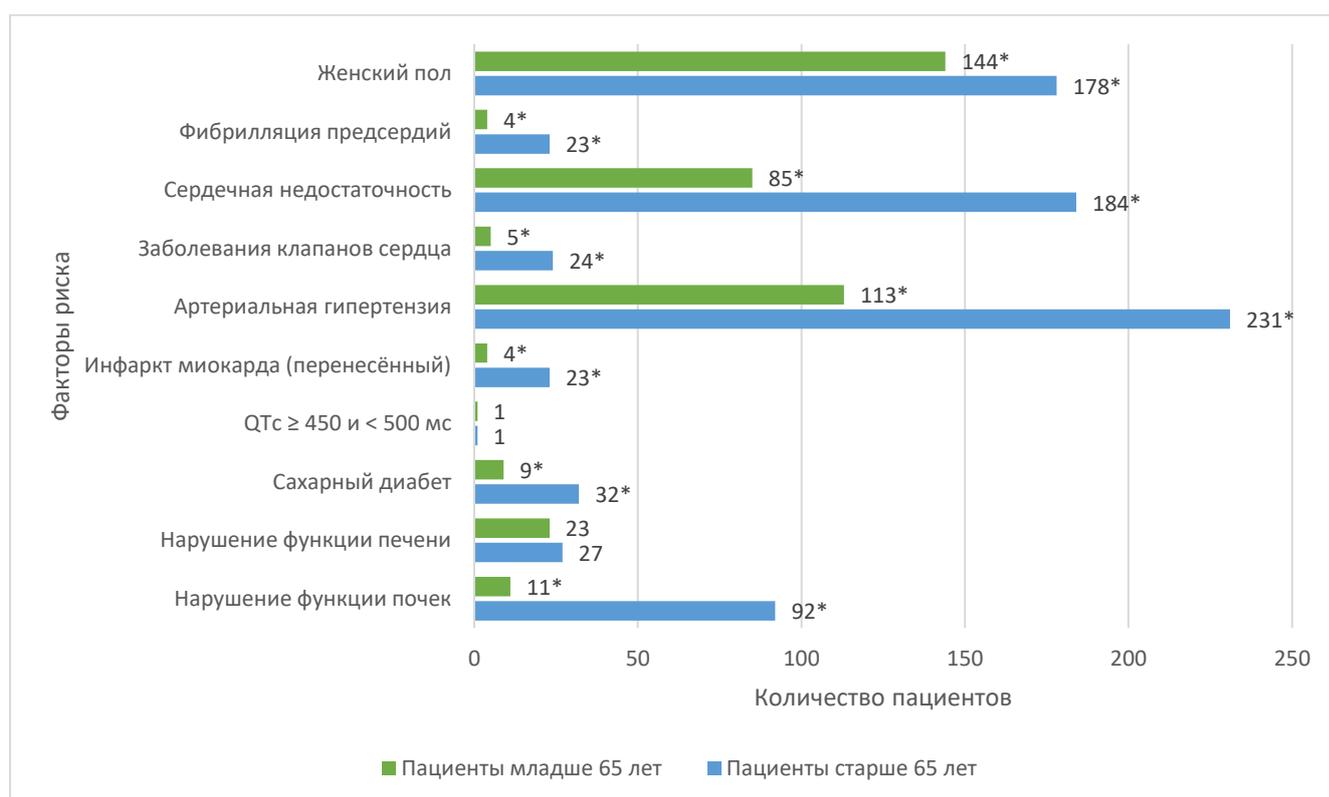
Таким образом, проведённый с помощью инструмента “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting” анализ показал, что более половины обследуемых пациентов имели хотя бы один триггер неблагоприятного лекарственного явления, чаще у пациентов младше 65 лет с преобладанием триггеров, связанных с комбинированной фармакотерапией, антихолинергическими препаратами, снижением доз и отменой лекарственных средств. Общее количество нежелательных побочных реакций, имеющих связь с выявленным триггером неблагоприятных лекарственных явлений и обнаруженных благодаря инструменту “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”, составило 21, что превосходит количество выявленных реакций методом «спонтанных сообщений» и должно повысить безопасность лекарственной терапии в психиатрическом стационаре.

ГЛАВА 4. РИСК УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT И РАЗВИТИЯ ПИРУЭТНОЙ ТАХИКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Оценка риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у 500 взрослых пациентов психиатрического стационара была проведена в несколько последовательных этапов.

В первую очередь был осуществлён анализ имеющихся факторов риска. Подчеркнём, что в используемой нами системе поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®] возраст старше 65 лет является самостоятельным фактором риска удлинения интервала QT (1 балл), что предопределило встречаемость данного критерия исключительно у пациентов старшей возрастной группы ввиду дизайна исследования. Женский пол, как фактор риска, присутствовал у 322 пациентов (64,4%) с превалированием в группе старшего возраста: 178 (71,2%) против 144 (57,6%). Фибрилляция предсердий (3 балла) зафиксирована у 27 пациентов (5,4%), 23 из которых старше 65 лет (9,2%). Хроническая сердечная недостаточность (3 балла) имела у 269 больных (53,8%) – 184 (73,6%) у лиц старше 65 лет и 85 у пациентов младше 65 лет (34,0%). Заболевания клапанов сердца (2 балла), артериальная гипертензия (2 балла) и инфаркт миокарда в анамнезе (2 балла) встретились соответственно у 29 (5,8%), 344 (68,8%) и 27 (5,4%) пациентов. Во всех случаях частота встречаемости одного из указанных факторов была выше у пациентов старше 65 лет: 24 и 5, 231 и 113, а также 23 и 4 пациента соответственно. Отметим, что фактор риска «Интервал QTc ≥ 450 и < 500 мс» был обнаружен у одного пациента младше 65 лет, и одного – старше, что составило 0,4% от общей выборки. Дополнительные факторы риска, а именно сахарный диабет, нарушение функции печени и нарушение функции почек были зафиксированы соответственно у 41 (8,2%), 50 (10,0%) и 103 пациентов (20,6%) с более высокой частотой у больных старше 65 лет. Отметим, что факторы риска «Врождённый синдром удлинённого интервала QT», «Острый инфаркт миокарда», «Интервал QTc > 500 мс», а также электролитные нарушения в

исследуемой группе пациентов не обнаружены. Различия между группами, оцениваемые с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона, были статистически значимыми ($p < 0,05$) для всех перечисленных выше факторов, кроме «Интервал QTc ≥ 450 и < 500 мс» и «Нарушение функции печени». Сравнение частоты встречаемости факторов риска удлинения интервала QT у пациентов младше и старше 65 лет представлено на Рисунке 1.



Примечания: * – $p < 0,05$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера).

Рисунок 1 – Частота встречаемости факторов риска удлинения интервала QT

Следующим этапом исследования была оценка назначенной в условиях психиатрического стационара лекарственной терапии, способной повлиять на длительность интервала QT и риск пируэтной тахикардии. Полученные результаты представлены в Таблице 19.

Таблица 19. Частота назначения лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, взрослым пациентам психиатрического стационара

Фактор риска (количество назначенных лекарственных препаратов и количество пациентов, которым были назначены указанные лекарственные препараты)	Пациенты младше 65 лет: n (%)	Пациенты старше 65 лет: n (%)	Общее количество назначений / пациентов: n (%)
Общее количество лекарственных назначений	1819 (47,40%)	2018 (52,60%)	3837 (100,00%)
Общее количество пациентов	250 (50,00%)	250 (50,00%)	500 (100,00%)
Количество назначенных лекарственных препаратов, имеющих риск удлинения интервала QT	429* (23,58%)	361 (17,89%)	790 (20,59%)
Количество пациентов, которым были назначены лекарственные препараты, имеющие риск удлинения интервала QT	235 (94,00%)	233 (93,20%)	468 (93,60%)
Количество назначенных лекарственных препаратов с доказанным риском удлинения интервала QT	254* (13,96%)	204 (10,11%)	458 (11,94%)
Количество пациентов, которым были назначены лекарственные препараты с доказанным риском удлинения интервала QT	200 (80,00%)	186 (74,40%)	386 (77,20%)
Количество назначенных лекарственных препаратов с вероятным риском удлинения интервала QT	70 (3,85%)	59 (2,92%)	129 (3,36%)
Количество пациентов, которым были назначены лекарственные препараты вероятным риском удлинения интервала QT	62 (24,80%)	52 (20,80%)	114 (22,80%)
Количество назначенных лекарственных препаратов с условным риском удлинения интервала QT	104 (5,72%)	98 (4,86%)	202 (5,26%)
Количество пациентов, которым были назначены лекарственные препараты с условным риском удлинения интервала QT	92 (36,80%)	89 (35,60%)	181 (36,20%)
Количество назначенных лекарственных препаратов, применения которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT	1 (0,05%)	0 (0,00%)	1 (0,03%)
Количество пациентов, которым были назначены лекарственные препараты, применения которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT	1 (0,40%)	0 (0,00%)	1 (0,20%)

Примечания: * – $p < 0,001$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера).

Как видно из представленных выше данных, пациентам младше 65 лет чаще назначались лекарственные препараты, имеющие риск удлинения интервала QT со статистической значимостью для всех препаратов ($p < 0,001$; ОШ = 0,706; 95% ДИ: 0,603–0,826) и подгруппы с доказанным риском ($p < 0,001$; ОШ = 0,693; 95% ДИ: 0,569–0,843).

Третьим этапом оценки риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического профиля было изучение структуры лекарственных назначений. Анализ применяемых лекарственных препаратов, способных влиять на электрофизиологические механизмы в сердечной мышце, представлен в Таблице 20. Долевые значения указаны от общего количества назначенных лекарственных препаратов, имеющих риск удлинения интервала QT, в каждой из возрастных групп.

Таблица 20. Фармакологическая структура лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, назначенных взрослым пациентам психиатрического стационара

Лекарственный препарат	Пациенты младше 65 лет: n (%)	Пациенты старше 65 лет: n (%)	Общее количество пациентов: n (%)
Лекарственные препараты с доказанным риском удлинения интервала QT			
Азитромицин	1 (0,23%)	1 (0,28%)	2 (0,25%)
Галоперидол	66 (15,38%)	16 (4,43%)	82 (10,38%)
Донепезил	0 (0,00%)	13 (3,60%)	13 (1,65%)
Кларитромицин	1 (0,23%)	1 (0,28%)	2 (0,25%)
Левомепромазин	21 (4,90%)	5 (1,39%)	26 (3,29%)
Соталол	0 (0,00%)	1 (0,28%)	1 (0,13%)
Сульпирид	21 (4,90%)	15 (4,16%)	36 (4,56%)
Тиоридазин	54 (12,59%)	47 (13,02%)	101 (12,78%)
Хлорпромазин	58 (13,52%)	10 (2,77%)	68 (8,61%)
Хлорпротиксен	26 (6,06%)	90 (24,93%)	116 (14,68%)
Ципрофлоксацин	6 (1,40%)	5 (1,39%)	11 (1,39%)
Лекарственные препараты с вероятным риском удлинения интервала QT			
Зуклопентиксол	13 (3,03%)	4 (1,11%)	17 (2,15%)
Клозапин	41 (9,56%)	8 (2,22%)	49 (6,20%)
Мемантин	4 (0,93%)	29 (8,03%)	33 (4,18%)
Офлоксацин	11 (2,56%)	15 (4,16%)	26 (3,29%)
Перфеназин	1 (0,23%)	2 (0,55%)	3 (0,38%)
Сертиндол	0 (0,00%)	1 (0,28%)	1 (0,13%)
Лекарственные препараты с условным риском удлинения интервала QT			

Амантадин	1 (0,23%)	1 (0,28%)	2 (0,25%)
Амитриптилин	40 (9,32%)	21 (5,82%)	61 (7,72%)
Гидрохлортиазид	0 (0,00%)	1 (0,28%)	1 (0,13%)
Индапамид	6 (1,40%)	19 (5,26%)	25 (3,16%)
Кветиапин	0 (0,00%)	4 (1,11%)	4 (0,51%)
Кломипрамин	13 (3,03%)	1 (0,28%)	14 (1,77%)
Метоклопрамид	0 (0,00%)	1 (0,28%)	1 (0,13%)
Метронидазол	2 (0,47%)	0 (0,00%)	2 (0,25%)
Оланзапин	7 (1,63%)	2 (0,55%)	9 (1,14%)
Омепразол	0 (0,00%)	3 (0,83%)	3 (0,38%)
Пароксетин	4 (0,93%)	1 (0,28%)	5 (0,63%)
Рисперидон	14 (3,26%)	23 (6,37%)	37 (4,68%)
Фамотидин	2 (0,47%)	4 (1,11%)	6 (0,76%)
Флувоксамин	3 (0,70%)	7 (1,94%)	10 (1,27%)
Флуоксетин	0 (0,00%)	6 (1,66%)	6 (0,76%)
Фуросемид	12 (2,80%)	4 (1,11%)	16 (2,03%)
Лекарственные препараты, применения которых следует избегать при врождённом синдроме удлинённого интервала QT			
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]	1 (0,23%)	0 (0,00%)	1 (0,13%)

Представленные в Таблице 20 данные свидетельствуют о том, что наиболее применяемыми лекарственными средствами с доказанным риском изменения QT-интервала, были антипсихотические препараты – хлорпротиксен (14,68%), тиоридазин (12,78%), галоперидол (10,37%), хлорпромазин (8,60%). Сравнение между группами младше и старше 65 лет показало более приоритетное назначение галоперидола и хлорпромазина в первой группе, а хлорпротиксена и тиоридазина во второй. Анализ назначений препаратов с вероятным риском удлинения интервала QT выявил лидирующую роль клозапина в общей выборке (6,20%) и у пациентов младше 65 лет, тогда как препаратом-лидером у пациентов пожилого и старческого возраста явился мемантин (8,03%). Амитриптилин был зафиксирован как лекарственный препарат с условным риском удлинения интервала QT, наиболее часто назначаемый исследуемой группе пациентов (7,72%), в том числе у больных младше 65 лет (9,32%). Лицам старше 65 лет наиболее часто назначались рисперидон (6,37%), амитриптилин (5,81%), индапамид (5,26%). Лекарственные препараты, применения которых следует избегать при врождённом синдроме удлинённого интервала QT, были выявлены лишь в одном случае.

Ввиду возможности усиления блокирования выходящего тока через калиевые каналы несколькими препаратами с электрофизиологическими свойствами, а также вероятного изменения плазменных концентраций лекарственных средств в результате угнетения их метаболизма другими, с помощью инструмента MedSafety Scan[®] были проанализированы все потенциальные межлекарственные взаимодействия, клиническим исходом которых может явиться удлинение интервала QT и пируэтная тахикардия. Из 500 пациентов почти половине (49,20%) были назначены комбинации лекарственных препаратов, способные привести к такому взаимодействию, причём у пациентов младше 65 лет такие комбинации были назначены чаще (60,40%), чем у лиц старшей возрастной группы (38,00%) (ОШ = 0,402; 95% ДИ: 0,280–0,576), что явилось статистически значимым ($p < 0,001$). Всего было выявлено 376 потенциальных межлекарственных взаимодействий – 227 в первой группе и 149 во второй. Практическую значимость с точки зрения профилактики удлинения интервала QT должно иметь представление о наиболее часто встречающихся парах лекарственных средств, способных вступить в межлекарственное взаимодействие с указанной клинической значимостью. Частота распределения данных комбинаций у пациентов младше 65 лет представлена в Таблице 21.

Таблица 21. Частота встречаемости комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к удлинению интервала QT и пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара младше 65 лет

Комбинация лекарственных препаратов	Количество комбинаций лекарственных препаратов: n (%)
галоперидол + хлорпромазин	25 (11,01%)
галоперидол + клозапин	24 (10,57%)
галоперидол + левомепромазин	12 (5,29%)
амитриптилин + хлорпромазин	11 (4,85%)
амитриптилин + сульпирид	8 (3,52%)
амитриптилин + галоперидол	7 (3,08%)
зуклопентиксол + клозапин	6 (2,64%)
зуклопентиксол + хлорпромазин	6 (2,64%)
амитриптилин + тиоридазин	6 (2,64%)

кломипрамин + хлорпромазин	4 (1,76%)
кломипрамин + тиоридазин	4 (1,76%)
левомепромазин + хлорпромазин	4 (1,76%)
левомепромазин+ рисперидон	4 (1,76%)
офлоксацин + тиоридазин	4 (1,76%)
рисперидон + тиоридазин	4 (1,76%)
фуросемид + тиоридазин	4 (1,76%)
амитриптилин + кломипрамин	3 (1,32%)
амитриптилин + левомепромазин	3 (1,32%)
кломипрамин + сульпирид	3 (1,32%)
офлоксацин + сульпирид	3 (1,32%)
тиоридазин + хлорпромазин	3 (1,32%)
тиоридазин + хлорпротиксен	3 (1,32%)
фуросемид + хлорпромазин	3 (1,32%)
амитриптилин + зуклопентиксол	2 (0,88%)
амитриптилин + хлорпромазин	2 (0,88%)
галоперидол + метронидазол	2 (0,88%)
галоперидол + офлоксацин	2 (0,88%)
галоперидол + фуросемид	2 (0,88%)
галоперидол + ципрофлоксацин	2 (0,88%)
индапамид + сульпирид	2 (0,88%)
кломипрамин + офлоксацин	2 (0,88%)
левомепромазин + оланзапин	2 (0,88%)
левомепромазин + офлоксацин	2 (0,88%)
левомепромазин + пароксетин	2 (0,88%)
мемантин + тиоридазин	2 (0,88%)
метронидазол + хлорпромазин	2 (0,88%)
оланзапин + тиоридазин	2 (0,88%)
пароксетин + тиоридазин	2 (0,88%)
сульпирид + флувоксамин	2 (0,88%)
тиоридазин + ципрофлоксацин	2 (0,88%)
фуросемид + хлорпротиксен	2 (0,88%)
азитромицин + тиоридазин	1 (0,44%)
амитриптилин + офлоксацин	1 (0,44%)
атазанавир + тиоридазин	1 (0,44%)
галоперидол + индапамид	1 (0,44%)
галоперидол + кларитромицин	1 (0,44%)
галоперидол + кломипрамин	1 (0,44%)
галоперидол + оланзапин	1 (0,44%)
галоперидол + пароксетин	1 (0,44%)
галоперидол + тиоридазин	1 (0,44%)
галоперидол + фамотидин	1 (0,44%)
зуклопентиксол + левомепромазин	1 (0,44%)
индапамид + левомепромазин	1 (0,44%)
индапамид + офлоксацин	1 (0,44%)
индапамид + хлорпротиксен	1 (0,44%)
кларитромицин + метронидазол	1 (0,44%)
кларитромицин + хлорпромазин	1 (0,44%)
кломипрамин + оланзапин	1 (0,44%)

клозапин + флувоксамин	1 (0,44%)
клозапин + фуросемид	1 (0,44%)
клозапин + ципрофлоксацин	1 (0,44%)
кломипрамин + хлорпротиксен	1 (0,44%)
левомепромазин + сульпирид	1 (0,44%)
левомепромазин + ципрофлоксацин	1 (0,44%)
левомепромазин+ тиоридазин	1 (0,44%)
оланзапин + хлорпромазин	1 (0,44%)
офлоксацин + пароксетин	1 (0,44%)
офлоксацин + хлорпромазин	1 (0,44%)
офлоксацин + хлорпротиксен	1 (0,44%)
пароксетин + сульпирид	1 (0,44%)
перфеназин + хлорпромазин	1 (0,44%)
рисперидон + хлорпротиксен	1 (0,44%)
сульпирид + хлорпротиксен	1 (0,44%)
тиоридазин + фамотидин	1 (0,44%)
хлорпромазин + хлорпротиксен	1 (0,44%)
хлорпромазин + ципрофлоксацин	1 (0,44%)

Представленные в Таблице 21 данные демонстрируют, что в структуре комбинаций лекарственных препаратов, частота встречаемости которых превышает 2%, присутствуют только представители двух фармакологических групп: антипсихотические средства и антидепрессанты. Очевидно, что данный факт имеет непосредственное отношение к условиям оказания медицинской помощи, однако следует отметить, что исследуемые в данном случае пациенты младше 65 лет получали как минимум 5 лекарственных препаратов, что являлось критерием включения. Отсутствие у этой группы больных QT пролонгирующих комбинаций лекарственных средств, встретившейся более, чем в 2% случаев и состоящей не только из антипсихотических препаратов и антидепрессантов, может свидетельствовать и высокой роли психотропных лекарственных средств в формировании риска развития пируэтной тахикардии у молодых пациентов.

Частота встречаемости изучаемых комбинаций лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет представлена в Таблице 22.

Таблица 22. Частота встречаемости комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к удлинению интервала QT и пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара старше 65 лет

Комбинация лекарственных препаратов	Количество комбинаций лекарственных препаратов: n (%)
индапамид + хлорпротиксен	11 (7,38%)
мемантин + тиоридазин	11 (7,38%)
мемантин + хлорпротиксен	9 (6,04%)
офлоксацин + хлорпротиксен	8 (5,37%)
донепезил + мемантин	7 (4,70%)
амитриптилин + сульпирид	6 (4,03%)
галоперидол + клозапин	5 (3,36%)
амитриптилин + галоперидол	4 (2,68%)
индапамид + тиоридазин	4 (2,68%)
амитриптилин + клозапин	3 (2,01%)
галоперидол + хлорпромазин	3 (2,01%)
донепезил + тиоридазин	3 (2,01%)
индапамид + мемантин	3 (2,01%)
мемантин + офлоксацин	3 (2,01%)
сульпирид + флувоксамин	3 (2,01%)
тиоридазин + флувоксамин	3 (2,01%)
амитриптилин + левомепромазин	2 (1,34%)
амитриптилин + ципрофлоксацин	2 (1,34%)
галоперидол + зуклопентиксол	2 (1,34%)
галоперидол + офлоксацин	2 (1,34%)
галоперидол + хлорпротиксен	2 (1,34%)
донепезил + индапамид	2 (1,34%)
донепезил + хлорпротиксен	2 (1,34%)
зуклопентиксол + клозапин	2 (1,34%)
омепразол + хлорпротиксен	2 (1,34%)
рисперидон + тиоридазин	2 (1,34%)
рисперидон + хлорпромазин	2 (1,34%)
тиоридазин + фамотидин	2 (1,34%)
хлорпротиксен + ципрофлоксацин	2 (1,34%)
азитромицин + кларитромицин	1 (0,67%)
азитромицин + мемантин	1 (0,67%)
азитромицин + тиоридазин	1 (0,67%)
амантадин + хлорпротиксен	1 (0,67%)
амитриптилин + зуклопентиксол	1 (0,67%)
амитриптилин + перфеназин	1 (0,67%)
амитриптилин + хлорпромазин	1 (0,67%)
амитриптилин + хлорпротиксен	1 (0,67%)
галоперидол + кветиапин	1 (0,67%)
галоперидол + левомепромазин	1 (0,67%)
галоперидол + сульпирид	1 (0,67%)
гидрохлортиазид + сульпирид	1 (0,67%)
зуклопентиксол + левомепромазин	1 (0,67%)
индапамид + офлоксацин	1 (0,67%)
индапамид + сульпирид	1 (0,67%)
кветиапин + перфеназин	1 (0,67%)
кларитромицин + мемантин	1 (0,67%)

кларитромицин + тиоридазин	1 (0,67%)
клозапин + офлоксацин	1 (0,67%)
клозапин + хлорпромазин	1 (0,67%)
кломипрамин + левомепромазин	1 (0,67%)
метоклопрамид + хлорпротиксен	1 (0,67%)
офлоксацин + рисперидон	1 (0,67%)
офлоксацин + тиоридазин	1 (0,67%)
пароксетин + сульпирид	1 (0,67%)
пароксетин + тиоридазин	1 (0,67%)
рисперидон + хлорпротиксен	1 (0,67%)
сульпирид + тиоридазин	1 (0,67%)
сульпирид + флуоксетин	1 (0,67%)
сульпирид + хлорпротиксен	1 (0,67%)
тиоридазин + флуоксетин	1 (0,67%)
фамотидин + хлорпротиксен	1 (0,67%)
фамотидин + ципрофлоксацин	1 (0,67%)
флуоксетин + хлорпротиксен	1 (0,67%)
фуросемид + хлорпромазин	1 (0,67%)
фуросемид + хлорпротиксен	1 (0,67%)
фуросемид + ципрофлоксацин	1 (0,67%)

Обращает на себя внимание нередкое наличие в комбинациях лекарственных средств, способствующих удлинению интервала QT, препаратов для лечения соматической патологии, формирующих предпосылки к увеличению риска изучаемого побочного эффекта лекарственной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста. Общая частота встречаемости комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к удлинению интервала QT, представлена в Таблице 23.

Таблица 23. Частота встречаемости комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к удлинению интервала QT и пируэтной тахикардии у взрослых пациентов психиатрического стационара

Комбинация лекарственных препаратов	Количество комбинаций лекарственных препаратов: n (%)
галоперидол + клозапин	29 (7,71%)
галоперидол + хлорпромазин	28 (7,45%)
амитриптилин + сульпирид	14 (3,72%)
галоперидол + левомепромазин	13 (3,46%)
мемантин + тиоридазин	13 (3,46%)
индапамид + хлорпротиксен	12 (3,19%)

амитриптилин + хлорпротиксен	12 (3,19%)
амитриптилин + галоперидол	11 (2,93%)
мемантин + хлорпротиксен	9 (2,39%)
офлоксацин + хлорпротиксен	9 (2,39%)
зуклопентиксол + клозапин	8 (2,13%)
донепезил + мемантин	7 (1,86%)
амитриптилин + клозапин	6 (1,60%)
амитриптилин + тиоридазин	6 (1,60%)
зуклопентиксол + хлорпромазин	6 (1,60%)
рисперидон + тиоридазин	6 (1,60%)
амитриптилин + левомепромазин	5 (1,33%)
клозапин + хлорпромазин	5 (1,33%)
офлоксацин + тиоридазин	5 (1,33%)
сульпирид + флувоксамин	5 (1,33%)
галоперидол + офлоксацин	4 (1,06%)
индапамид + тиоридазин	4 (1,06%)
кломипрамин + тиоридазин	4 (1,06%)
левомепромазин + хлорпромазин	4 (1,06%)
левомепромазин+ рисперидон	4 (1,06%)
тиоридазин + фуросемид	4 (1,06%)
фуросемид + хлорпромазин	4 (1,06%)
амитриптилин + зуклопентиксол	3 (0,80%)
амитриптилин + хлорпромазин	3 (0,80%)
донепезил + тиоридазин	3 (0,80%)
индапамид + мемантин	3 (0,80%)
индапамид + сульпирид	3 (0,80%)
клозапин + офлоксацин	3 (0,80%)
кломипрамин + сульпирид	3 (0,80%)
мемантин + офлоксацин	3 (0,80%)
офлоксацин + сульпирид	3 (0,80%)
пароксетин + тиоридазин	3 (0,80%)
тиоридазин + фамотидин	3 (0,80%)
тиоридазин + флувоксамин	3 (0,80%)
тиоридазин + хлорпромазин	3 (0,80%)
тиоридазин + хлорпротиксен	3 (0,80%)
фуросемид + хлорпротиксен	3 (0,80%)
азитромицин + тиоридазин	2 (0,53%)
амитриптилин + ципрофлоксацин	2 (0,53%)
галоперидол + зуклопентиксол	2 (0,53%)
галоперидол + метронидазол	2 (0,53%)
галоперидол + фуросемид	2 (0,53%)
галоперидол + хлорпротиксен	2 (0,53%)
галоперидол + ципрофлоксацин	2 (0,53%)
донепезил + индапамид	2 (0,53%)
донепезил + хлорпротиксен	2 (0,53%)
зуклопентиксол + левомепромазин	2 (0,53%)
индапамид + офлоксацин	2 (0,53%)
кломипрамин + офлоксацин	2 (0,53%)
левомепромазин + оланзапин	2 (0,53%)
левомепромазин + офлоксацин	2 (0,53%)

левомепромазин + пароксетин	2 (0,53%)
метронидазол + хлорпромазин	2 (0,53%)
оланзапин + тиоридазин	2 (0,53%)
омепразол + хлорпротиксен	2 (0,53%)
пароксетин + сульпирид	2 (0,53%)
рисперидон + хлорпромазин	2 (0,53%)
рисперидон + хлорпротиксен	2 (0,53%)
сульпирид + хлорпротиксен	2 (0,53%)
тиоридазин + ципрофлоксацин	2 (0,53%)
хлорпротиксен + ципрофлоксацин	2 (0,53%)
азитромицин + кларитромицин	1 (0,27%)
азитромицин + мемантин	1 (0,27%)
амантадин + хлорпротиксен	1 (0,27%)
амитриптилин + офлоксацин	1 (0,27%)
амитриптилин + перфеназин	1 (0,27%)
атазанавир + тиоридазин	1 (0,27%)
галоперидол + индапамид	1 (0,27%)
галоперидол + кветиапин	1 (0,27%)
галоперидол + кларитромицин	1 (0,27%)
галоперидол + кломипрамин	1 (0,27%)
галоперидол + оланзапин	1 (0,27%)
галоперидол + пароксетин	1 (0,27%)
галоперидол + сульпирид	1 (0,27%)
галоперидол + тиоридазин	1 (0,27%)
галоперидол + фамотидин	1 (0,27%)
гидрохлортиазид + сульпирид	1 (0,27%)
индапамид + левомепромазин	1 (0,27%)
кларитромицин + мемантин	1 (0,27%)
кларитромицин + метронидазол	1 (0,27%)
кларитромицин + тиоридазин	1 (0,27%)
кларитромицин + хлорпромазин	1 (0,27%)
клозапин + оланзапин	1 (0,27%)
клозапин + флувоксамин	1 (0,27%)
клозапин + фуросемид	1 (0,27%)
клозапин + ципрофлоксацин	1 (0,27%)
кломипрамин + левомепромазин	1 (0,27%)
кломипрамин + хлорпротиксен	1 (0,27%)
левомепромазин + сульпирид	1 (0,27%)
левомепромазин + тиоридазин	1 (0,27%)
левомепромазин + ципрофлоксацин	1 (0,27%)
метоклопрамид + хлорпротиксен	1 (0,27%)
оланзапин + хлорпромазин	1 (0,27%)
офлоксацин + пароксетин	1 (0,27%)
офлоксацин + рисперидон	1 (0,27%)
офлоксацин + хлорпромазин	1 (0,27%)
перфеназин + кветиапин	1 (0,27%)
перфеназин + хлорпромазин	1 (0,27%)
сульпирид + тиоридазин	1 (0,27%)
сульпирид + флуоксетин	1 (0,27%)
тиоридазин + флуоксетин	1 (0,27%)

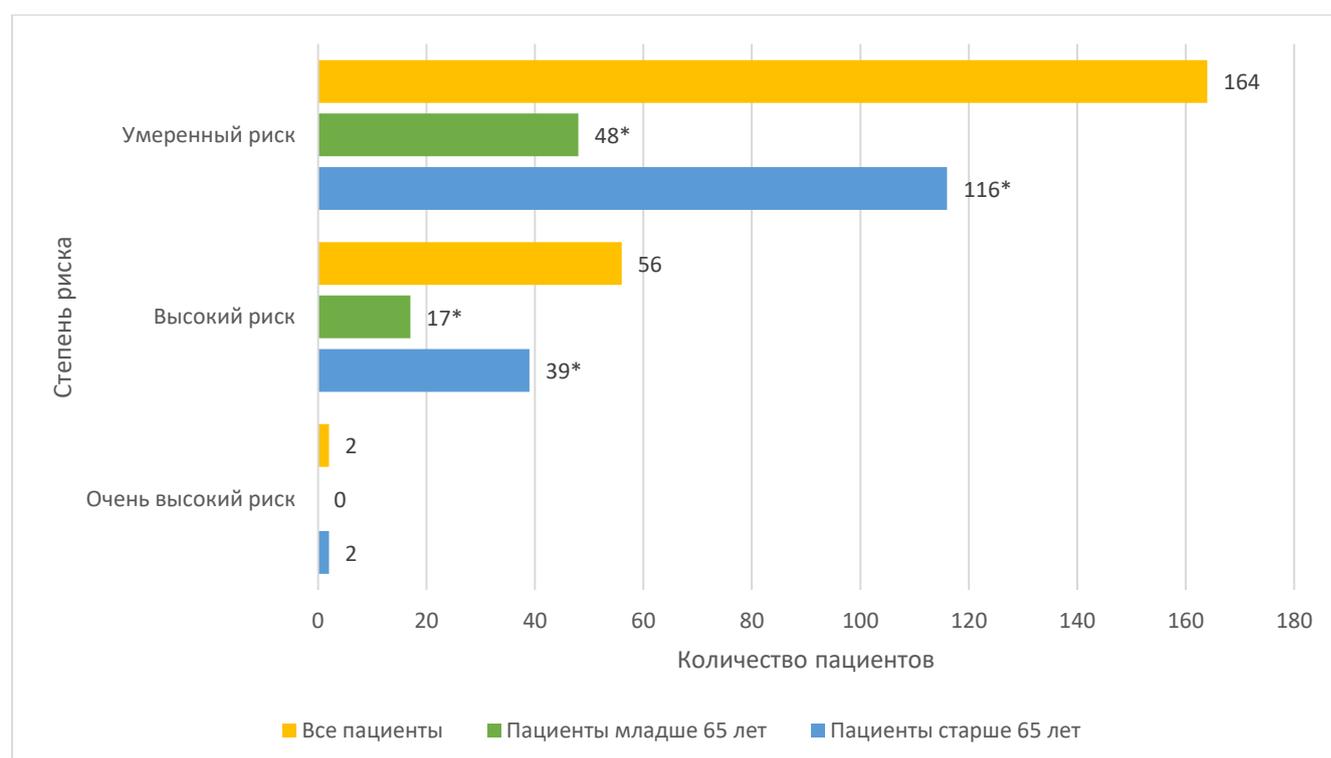
фамотидин + хлорпротиксен	1 (0,27%)
фамотидин + ципрофлоксацин	1 (0,27%)
флуоксетин + хлорпротиксен	1 (0,27%)
фуросемид + ципрофлоксацин	1 (0,27%)
хлорпромазин + хлорпротиксен	1 (0,27%)
хлорпромазин + ципрофлоксацин	1 (0,27%)

В итоговом отчёте по каждому пациенту система поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®] сигнализирует о так называемых нерациональных комбинациях лекарственных препаратов – не рекомендованных к медицинскому применению, которые являются составной частью анализа потенциальных межлекарственных взаимодействий. В нашем исследовании такие комбинации были обнаружены у 15 пациентов младше 65 лет и 17 пациентов старше 65 лет. С клинической точки зрения важное значение имеет фармакологическая структура таких комбинаций. Наиболее часто встречающимися парами в порядке убывания были следующие: «мемантин + тиоридазин», «офлоксацин + тиоридазин», «хлорпромазин + тиоридазин», «донепезил + тиоридазин», «флувоксамин + тиоридазин». Данные лекарственные средства способны вступить в межлекарственное взаимодействие также, как и другие комбинации препаратов, описанные ранее, однако инструмент MedSafety Scan[®] предупреждает о большей клинической значимости подобных комбинаций. Для полноты информации нами были проанализированы найденные нерациональные комбинации с помощью официальных инструкций по медицинскому применению, представленные в Государственном реестре лекарственных средств. И хотя абсолютных противопоказаний для применения данных комбинаций не обнаружено, потенциальный риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии вследствие межлекарственного взаимодействия представлен в подавляющем большинстве типовых клинико-фармакологических статей.

Таким образом, изучение роли потенциальных межлекарственных взаимодействий в удлинении интервала QT и риске развития пируэтной тахикардии продемонстрировало статистически значимое преобладание подобных

назначений у больных младше 65 лет и общую частоту у всей выборки, составившую 49,20%. Оценивая фармакологическую структуру препаратов, указанных в Таблице 23, можно подчеркнуть превалирование нейротропных лекарственных средств, за исключением индапамида и офлоксацина, чаще применяемых у больных старше 65 лет.

Ключевыми итогами применения системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®] являются расчёт суммарного балла риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии, а также присвоение соответствующей степени: отсутствие риска (0-8 баллов), умеренный риск (9-11 баллов), высокий риск (12-15 баллов) и очень высокий риск (16-20 баллов). В первую очередь отметим, что 222 пациента из 500 (44,4%), находящихся на стационарном лечении в психиатрическом стационаре, имели риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии. В то же время нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между группой пациентов младше 65 лет – 65 пациентов (26,0%), и группой старше 65 – 157 пациентов (62,8%) (ОШ = 4,805; 95% ДИ: 3,280–7,037). Распределение пациентов в зависимости от степени риска представлена на Рисунке 2.



Примечания: * – $p < 0,05$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Рисунок 2 – Количество пациентов в зависимости от степени риска удлинения интервала QT

Выявленная частота встречаемости пациентов психиатрического стационара, у которых имелся риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, может быть связана, по нашему мнению, с несколькими причинами. Во-первых, 250 исследуемых из 500 были старше 65 лет, что не только добавляет дополнительный балл в системе поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®], но и значительно увеличивает распространённость сопутствующей патологии, имеющей отношение к интервалу QT у этой категории пациентов, что было подтверждено статистически значимыми различиями в частоте встречаемости таких нозологий как фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, заболевания клапанов сердца, артериальная гипертензия, перенесённый инфаркт миокарда ($p < 0,05$). Во-вторых, особое влияние на довольно высокую частоту наличия риска пируэтной тахикардии оказала специфика оказания медицинской помощи – психиатрический стационар. Большинство исследователей подчёркивается приоритетная роль в развитии лекарственно-индуцированной тахикардии типа «пируэт» антипсихотических препаратов и антидепрессантов [116; 190]. В то же время включенные в исследование пациенты также принимали антиаритмические средства и антибактериальные препараты из групп фторхинолонов и макролидов, обладающие электрофизиологическими свойствами, а также диуретические средства, приводящие к гипокалиемии. Описываемый аспект также подтверждается полученными данными, свидетельствующими о том, что 93,60% пациентов получали хотя бы один препарат, удлиняющий интервал QT. В-третьих, определённую роль мог сыграть дизайн исследования: наличие в листе назначений нейротропного препарата и общее их количество не менее пяти (полипрагмазия)

значительно увеличивают вероятность применения в схеме лечения препарата, имеющего риск пируэтной тахикардии. Низкая частота встречаемости удлинённого интервала QT по данным электрокардиографического исследования, включающая двух пациентов, по-видимому, связана с отсутствием синдрома врождённого удлинённого интервала, а главное с поставленной задачей проводимого исследования – оценить риски пируэтной тахикардии при назначении типовой фармакотерапии сразу после госпитализации в психиатрический стационар. Преобладание сахарного диабета и нарушения функции почек у пациентов старше 65 связано с возрастными особенностями, причём последнее может играть существенную роль в изменении фармакокинетики QT-модифицирующих препаратов и, как следствие, приводить к неблагоприятным лекарственным реакциям.

В то же время пациентам младше 65 лет чаще назначались лекарственные средства, имеющие риск удлинения интервала QT со статистической значимостью для всех препаратов и подгруппы с доказанным риском ($p < 0,001$). Полученные данные мы связываем со структурой таких назначений, подавляющее число которых представляют антипсихотические препараты. Высокая частота применения их у пациентов младше 65 лет, вероятно, продиктована применением схем терапии с использованием комбинации антипсихотических средств для успешного достижения клинического эффекта и возможной борьбой с терапевтической резистентностью, распространённой в психиатрической практике, в то время как у больных старше 65 лет такие схемы более редки, и выбор антипсихотического препарата делается на основании оптимального профиля эффективности и безопасности. Эти же причины, по нашему мнению, могли повлиять и на распространённость потенциальных межлекарственных взаимодействий, где было зафиксировано статистически значимое преобладание подобных назначений у больных младше 65 лет ($p < 0,001$).

Анализ суммарного балла риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии выявил следующие результаты. Средний балл риска составил $7,59 \pm 3,29$, у пациентов младше 65 лет – $6,02 \pm 3,14$, у пациентов старше 65 лет –

9,16±2,62, различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). Оценка изучаемого риска указывает на преобладание таких пациентов в группе старшего возраста (62,80% против 26,00%), особенно для умеренного и высокого. Полученные данные могут свидетельствовать о существенной роли кардиологических диагнозов, преобладающих у пациентов старше 65 лет, и влияющих на итоговый риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии.

Оценка риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара с применением системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®] показала, что 93,60% больных были назначены лекарственные препараты, проявляющие электрофизиологические эффекты, причём около половины пациентов получали комбинации, потенциально приводящие к подобным изменениям. Итоговый анализ выявил, что 44,40% больных имели риск удлинения интервала QT после назначения лекарственной терапии в психиатрическом стационаре. При этом для пациентов младше 65 лет большее значение имеет структура лекарственных назначений, в то время как для пациентов старше 65 лет – сопутствующая патология.

ГЛАВА 5. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

5.1. Анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий в психиатрическом стационаре с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com

Анализ частоты назначений комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к развитию межлекарственных взаимодействий в условиях психиатрического стационара, был осуществлён с помощью инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com, информация в котором согласована с официальными инструкциями к лекарственным препаратам, утверждёнными FDA. Проведённое исследование показало, что 386 пациентов имели такой риск, что составило 77,2%, причём у пациентов старше 65 лет такие комбинации встретились у 199 пациентов (79,6%) против 187 (74,8%) пациентов младше 65 лет, разница не была статистически значимой. Данный факт, по всей видимости, связан с тем, что критерием включения в исследование была полипрагмазия, и пациенты младше 65 лет также изначально получали 5 и более лекарственных препаратов. Из 500 больных 114 (22,8%) не имели риска развития межлекарственных взаимодействий.

Всего в исследуемой группе пациентов было выявлено 1352 случая назначения комбинаций, потенциально приводящих к взаимодействию лекарственных препаратов, 652 из которых (48,22%) были обнаружены у пациентов младше 65 лет и 700 (51,78%) у пациентов старше 65 лет. При этом количество уникальных пар лекарственных препаратов составило 373.

С целью прогнозирования риска развития неблагоприятных лекарственных реакций вследствие межлекарственного взаимодействия особый интерес представляет изучение частоты встречаемости нерациональных комбинаций в

зависимости от степени клинической значимости. Проведённый анализ представлен в Таблице 24.

Таблица 24 – Фармакоэпидемиологическая характеристика потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от степени клинической значимости

Потенциальные межлекарственные взаимодействия по степени клинической значимости	Пациенты младше 65 лет: n (%)	Пациенты старше 65 лет: n (%)	Всего: n (%)
Количество “Major” взаимодействий	111 (17,02%)	43 (6,14%)	154 (11,39%)
Количество “Moderate” взаимодействий	502 (76,99%)	563 (80,43%)	1065 (78,77%)
Количество “Minor” взаимодействий	39 (5,98%)	94 (13,43%)	133 (9,84%)
Количество пациентов с “Major” взаимодействиями	89* (35,60%)	34 (13,60%)	123 (24,60%)
Количество пациентов с “Moderate” взаимодействиями	171* (68,40%)	191 (76,40%)	362 (72,40%)
Количество пациентов с “Minor” взаимодействиями	20* (8,00%)	66 (26,40%)	86 (17,20%)

Примечания: * – $p < 0,05$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Как видно из Таблицы 24 потенциальные межлекарственные “Major” взаимодействия высокой степени клинической значимости составили 6,14% у пациентов старше 65 лет и 17,02% у пациентов младше 65 лет, тогда как “Moderate” взаимодействия умеренной клинической значимости составили большую часть от всей совокупности – 78,77%. Также были отмечены статистически значимые различия в преобладании пациентов с комбинациями лекарственных средств, которые могут привести к клинически значимым, потенциально опасным “Major” взаимодействиям у пациентов младше 65 лет ($p < 0,001$; ОШ = 0,285; 95% ДИ: 0,183–0,444) и в преобладании пациентов с комбинациями, которые могут привести

к межлекарственным “Moderate” взаимодействиям умеренной значимости ($p = 0,046$; ОШ = 1,496; 95% ДИ: 1,007–2,221) и клинически малозначимым “Minor” взаимодействиям у пациентов старше 65 лет ($p < 0,001$; ОШ = 4,125; 95% ДИ: 2,412–7,054).

В разрезе полученных результатов нами была поставлена задача определить возможные причины такого распределения. Для этого все потенциальные межлекарственные взаимодействия были разделены на 3 группы в зависимости от фармакологической принадлежности участвующих лекарственных препаратов и с учётом специфики стационара: взаимодействия между нейротропными препаратами, взаимодействия между нейротропными и соматическими препаратами, взаимодействия между соматическими препаратами. В соответствии с АТХ-классификацией, разработанной ВОЗ, к нейротропным препаратам в нашем исследовании мы отнесли все средства, воздействующие на нервную систему (код N), к соматическим – условно все остальные. Данное деление было проведено для установления роли основных лекарственных средств, применяемых для лечения психических заболеваний, в развитии межлекарственных взаимодействий, их клинической значимости и связи с возрастом пациентов. Основные результаты данного анализа представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Частота потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от структуры лекарственных назначений

Потенциальное межлекарственное взаимодействие по структуре назначаемых препаратов	“Major” (пациенты младше 65 лет): n (%)	“Major” (пациенты старше 65 лет): n (%)
Нейротропные + Нейротропные	91* (81,25%)	27 (64,29%)
Нейротропные + Соматические	16 (14,29%)	5 (11,90%)
Соматические + Соматические	5* (4,46%)	10 (23,81%)
	“Moderate” (пациенты младше 65 лет): n (%)	“Moderate” (пациенты младше 65 лет): n (%)
Нейротропные + Нейротропные	290* (57,88%)	124 (21,99%)
Нейротропные + Соматические	151 (30,14%)	200 (35,46%)
Соматические + Соматические	60* (11,98%)	240 (42,55%)
	“Minor” (пациенты младше 65 лет): n (%)	“Minor” (пациенты младше 65 лет): n (%)

Нейротропные + Нейротропные	1 (2,56%)	0 (0,00%)
Нейротропные + Соматические	10* (25,64%)	10 (10,64%)
Соматические + Соматические	28* (71,79%)	84 (89,36%)

Примечания: * – $p < 0,05$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера).

Как видно из Таблицы 25, потенциальные “Major” ($p = 0,027$; ОШ = 0,415; 95% ДИ: 0,189–0,915) и “Moderate” ($p < 0,001$; ОШ = 0,205; 95% ДИ: 0,157–0,268) межлекарственные взаимодействия между нейротропными препаратами преобладали у пациентов младше 65 лет, тогда как те же типы взаимодействий между соматическими лекарственными препаратами преобладали у пациентов старше 65 лет ($p < 0,001$; ОШ = 6,688; 95% ДИ: 2,131–20,991; $p < 0,001$; ОШ = 5,444; 95% ДИ: 3,965–7,477).

Оценка частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от тактики ведения пациента представлена в Таблице 26. Клинически малозначимое “Minor” взаимодействие не подразумевает градаций по тактике.

Таблица 26 – Фармакоэпидемиологическая характеристика потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от тактики ведения пациента

Потенциальные межлекарственные взаимодействия по тактике ведения пациента	Пациенты младше 65 лет: n (%)	Пациенты старше 65 лет: n (%)	Всего: n (%)
Виды “Major” взаимодействий и частота			
“Contraindicated”	32 (28,83%)	11 (25,58%)	43 (27,92%)
“Generally Avoid”	1 (0,90%)	0 (0,00%)	1 (0,65%)
“Monitor Closely”	78 (70,27%)	32 (74,42%)	110 (71,43%)
“Adjust Dose”	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Виды “Moderate” взаимодействий и частота			
“Generally Avoid”	1 (0,20%)	7 (1,24%)	8 (0,75%)
“Monitor”	498 (99,20%)	541 (96,09%)	1039 (97,56%)
“Adjust Dose”	0 (0,00%)	1 (0,18%)	1 (0,09%)
“Adjust Dosing Interval”	3 (0,60%)	14 (2,49%)	17 (1,60%)

Особой актуальности и значимости заслуживает выявление определённых пар лекарственных препаратов, способных вступить во взаимодействие, так как это

может поспособствовать акцентированию внимания практикующего врача на наиболее клинически значимых комбинациях. Частота встречаемости подобных комбинаций, обнаруженных при проведении фармакоэпидемиологического анализа лекарственной терапии в психиатрическом стационаре, представлена в Таблице 27. Из таблицы исключены комбинации, встретившиеся менее, чем в 0,5%.

Таблица 27 – Фармакоэпидемиологическая характеристика комбинаций лекарственных средств, способных привести к межлекарственному взаимодействию

Пара взаимодействующих лекарственных препаратов	Количество комбинаций лекарственных препаратов: n (%)	Степень клинической значимости
галоперидол + тригексифенидил	72 (5,33%)	“Moderate”
ацетилсалициловая кислота + эналаприл	49 (3,62%)	“Moderate”
клозапин + тригексифенидил	43 (3,18%)	“Moderate”
хлорпромазин + тригексифенидил	38 (2,81%)	“Moderate”
эналаприл + тиоридазин	34 (2,51%)	“Moderate”
клозапин + галоперидол	30 (2,22%)	“Major”
ацетилсалициловая кислота + метопролол	29 (2,14%)	“Minor”
хлорпромазин + галоперидол	27 (2,00%)	“Major”
ацетилсалициловая кислота + бисопролол	21 (1,55%)	“Minor”
трифлуоперазин + тригексифенидил	21 (1,55%)	“Moderate”
амитриптилин + тригексифенидил	19 (1,41%)	“Moderate”
ацетилсалициловая кислота + лизиноприл	19 (1,41%)	“Moderate”
карбамазепин + хлорпромазин	19 (1,41%)	“Moderate”
эналаприл + рисперидон	15 (1,11%)	“Moderate”
рисперидон + тригексифенидил	15 (1,11%)	“Moderate”
карбамазепин + тригексифенидил	13 (0,96%)	“Moderate”
эналаприл + индапамид	13 (0,96%)	“Moderate”
карбамазепин + тиоридазин	12 (0,89%)	“Moderate”
карбамазепин + вальпроевая кислота	12 (0,89%)	“Moderate”
хлорпромазин + вальпроевая кислота	12 (0,89%)	“Moderate”
эналаприл + галоперидол	12 (0,89%)	“Moderate”
мемантин + тиоридазин	12 (0,89%)	“Moderate”
амитриптилин + галоперидол	11 (0,81%)	“Major”
ацетилсалициловая кислота + глибенкламид	10 (0,74%)	“Moderate”
амитриптилин + эналаприл	9 (0,67%)	“Moderate”
ацетилсалициловая кислота + спиронолактон	9 (0,67%)	“Minor”

карбамазепин + галоперидол	9 (0,67%)	“Moderate”
ацетилсалициловая кислота + дигоксин	8 (0,59%)	“Moderate”
ацетилсалициловая кислота + инсулин	8 (0,59%)	“Moderate”
индапамид + лизиноприл	8 (0,59%)	“Moderate”
индапамид + метопролол	8 (0,59%)	“Moderate”
амитриптилин + тиоридазин	7 (0,52%)	“Major”
ацетилсалициловая кислота + каптоприл	7 (0,52%)	“Moderate”
бипериден + галоперидол	7 (0,52%)	“Moderate”
бипериден + тиоридазин	7 (0,52%)	“Moderate”
хлорпромазин + трифлуоперазин	7 (0,52%)	“Moderate”
эналаприл + метформин	7 (0,52%)	“Moderate”

Как видно из Таблицы 27, большинство потенциальных межлекарственных взаимодействий имеют умеренную степень клинической значимости, и только 2 комбинации можно расценивать как потенциальные межлекарственные взаимодействия с высокой степенью клинической значимости. Самое частое потенциальное межлекарственное взаимодействие «галоперидол + тригексифенидил» носит умеренную степень клинической значимости, исходя из информации, представленной в базе данных Drug Interaction Checker и Государственном реестре лекарственных средств, может приводить к угнетающему действию на ЦНС, развитию поздней дискинезии, а также усилению антихолинергического действия на организм. Очевидно, что в большинстве случаев подобная комбинация продиктована необходимостью коррекции экстрапирамидных расстройств, развивающихся на фоне нейролептической терапии, однако практикующему врачу следует помнить о возможных побочных эффектах такого лечения, не назначать противопаркинсонические препараты с профилактической целью, что также подтверждается Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению шизофрении [38]. Этот же тип взаимодействий был зафиксирован у занимающих третью и четвёртую позиции по частоте встречаемости комбинаций лекарственных средств «клозапин + тригексифенидил» и «хлорпромазин + тригексифенидил», а также у комбинаций «трифлуоперазин + тригексифенидил», «амитриптилин + тригексифенидил», «рисперидон + тригексифенидил».

Второе по частоте потенциальное межлекарственное взаимодействие «ацетилсалициловая кислота + эналаприл», а также встречающееся среди первых пятнадцати комбинация «ацетилсалициловая кислота + лизиноприл» имеют одинаковый механизм развития и единую тактику. В результате такого взаимодействия возможно ослабление действия ингибиторов АПФ за счёт блокады синтеза простагландинов. В меньшей степени это относится к малым дозам ацетилсалициловой кислоты, что и было зафиксировано в нашем исследовании. Однако следует помнить о возможности ацетилсалициловой кислоты увеличивать частоту декомпенсированных состояний [307].

Пятая по частоте комбинация «эналаприл + тиоридазин», а также комбинация «эналаприл + рисперидон» имеют статус умеренной клинической значимости и связаны с возможным усилением гипотензивного эффекта ингибитора АПФ на фоне приёма антипсихотического препарата и риском ортостатической гипотензии.

Комбинации «клозапин + галоперидол» и «хлорпромазин + галоперидол» – единственные, которые характеризуются инструментом по выявлению потенциальных межлекарственных взаимодействий Drug Interaction Checker как опасные с высокой клинической значимостью, встретившееся более, чем в 1% от всех найденных. Первая комбинация имеет риск развития ортостатической гипотензии, коллапса, угнетения дыхания и усиления антихолинергического воздействия, что подтверждается типовыми клинико-фармакологическими статьями, представленными в Государственном реестре лекарственных средств. Вторая может сопровождаться удлинением интервала QT на ЭКГ и риском развития пируэтной тахикардии. Следует подчеркнуть, что используемый сервис допускает применение подобного лечения и учитывает необходимость в особых случаях в комбинированной антипсихотической терапии, однако предписывает тактику ведения пациента как «внимательное мониторингирование».

Комбинации ацетилсалициловой кислоты с бета-блокаторами имеет меньшее клиническое значение, особенно для применяемых дозировок антиагреганта. Пара

«карбамазепин + хлорпромазин» требует мониторингования общего депрессирующего влияния на центральную нервную и дыхательную системы.

Среди пар лекарственных препаратов, встретившихся менее, чем в 1% случаев, обращают на себя внимание две комбинации – «амитриптилин + галоперидол» и «амитриптилин + тиоридазин». Обе относятся к клинически значимым и могут сопровождаться риском развития сердечных аритмий.

Для демонстрации развития неблагоприятной лекарственной реакции, которая могла возникнуть в результате межлекарственного взаимодействия, приводим клинический пример №3.

Клинический пример №3

Карта стационарного больного №1639. Пациент Б. Медицинское учреждение: ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница». Возраст: 38 лет. Дата поступления: 26.04.2016 г.

Диагноз основной: параноидная шизофрения, приступообразно-прогредиентное течение, аффективно-бредовый тип приступа, эмоционально-волевой дефект личности. F 20.02.

Диагноз сопутствующий: гипертоническая болезнь 3 ст., риск 1, недостаточность кровообращения 0 (консультация терапевта). Хроническая ишемия головного мозга 1-2 ст. (гипертоническая) с лёгким атаксическим синдромом (консультация невролога). Дерматит кожи живота (консультация дерматолога).

Пациент поступил с жалобами на подавленное настроение, недостаточный сон, тревогу.

Анамнез: наследственность отягощена – отец болен шизофренией. Родился в срок, отставал в развитии, плохо произносил слова. Окончил школу, работал слесарем. По характеру замкнут, любит одиночество, слушает музыку. Психическое состояние впервые изменилось 18 лет назад после алкоголизации (подавленность, тревожность). Находился на лечении, поставлен диагноз «шизофрения», получил 2 группу инвалидности. Периодически лечился в

стационаре, т.к. отмечалось непрерывное течение заболевания в сочетании с алкоголизацией. После выписки из стационара жил с матерью, вёл аутичную жизнь, поддерживающую терапию проводил нерегулярно, принимал алкоголь, тяжело перенёс смерть своей тётки, высказывал суицидальные мысли, вёл замкнутый образ жизни, выпивал в одиночестве (водку, спиртосодержащие жидкости). Госпитализирован добровольно в сопровождении матери.

Объективные данные. Соматическое состояние: нормостенического телосложения. Кожные покровы физиологической окраски, в области живота сыпь, умеренно зудящая. Лимфоузлы не увеличены. В лёгких дыхание жёсткое, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, артериальное давление 200/100 мм рт. ст. Пульс 80 ударов в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезёнка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: менингеальные знаки отсутствуют. Ослаблена конвергенция. Нистагма, параличей, парезов нет. Точные пробы выполняет, расстройств чувствительности не выявлено. В позе Ромберга устойчив.

Психический статус: ориентирован в месте, во времени, собственной личности правильно. В беседу вовлекается пассивно, отвечает на вопросы кратко, после паузы. Предъявляет жалобы на подавленное настроение, поверхностный сон, мысли о нежелании жить. Признается, что для снятия эмоционального напряжения употребляет алкоголь. Сожалеет о своём поведении. Мышление паралогичное, фон настроения снижен, выражение лица печальное. Планов на будущее не имеет. Критические функции нарушены.

Лабораторные и инструментальные данные.

Общий анализ крови: эр. $4,49 \times 10^{12}$ /л, гем. 144 г/л, ЦП 0,96, тр. 249×10^9 /л, лейкоц. 10×10^9 /л, лимф. 25%, сегм. 68%, пал. 4%, мон. 2%, эоз. 1%, СОЭ 9 мм/час.

Общий анализ мочи: кол. 10 мл, цвет – соломенно-жёлтый, прозр. неполная, реакция кислая. Уд. вес 1005. Белок отр. Сахар отр. Плоский эпителий 0-1-2 в п. зр., лейкоциты единичные в п. зр. Слизь +.

Биохимический анализ крови. Билирубин общий 13,77 мкмоль/л, тимоловая проба 0,47 ед., аланинаминотрансфераза 5,56 Е/л, аспартатаминотрансфераза 6,0 Е/л, глюкоза 5,11 ммоль/л.

ЭКГ: синусовая тахикардия (100 ударов в 1 минуту), вертикальное положение электрической оси сердца, нарушение процессов реполяризации передней стенки.

Фармакотерапия. Были назначены следующие лекарственные препараты:

- клозатин таблетки 100 мг 1 раз в день (перорально);*
- флувоксамин таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 100 мг 1 раз в день (перорально);*
- эналаприл таблетки 10 мг 2 раза в день (перорально);*
- магния сульфат раствор 250 мг/мл 10,0 мл однократно (внутривенно медленно);*
- инозин таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 200 мг 3 раза в день (перорально);*

Динамика заболевания на фоне фармакотерапии. На 3 день приёма лекарственных препаратов выявлены следующие клинические изменения. При осмотре пациент контактирует в беседе только по инициативе врача, при этом на вопросы отвечает кратко. Продолжает предъявлять жалобы на пониженное настроение, тревогу, страх за свою жизнь. Мысли о нежелании жить отрицает. Однако, при этом пациент жалуется на седацию: отмечает утреннюю сонливость и просит «убавить дозу медикаментов». Пациент задумчив, погружен в свои переживания, ближе к вечеру становится общительнее. 29.04.2016 г. производится корректировка фармакотерапии: отменён клозатин, назначен левомепромазин таблетки 50 мг 1 раз в день (перорально).

Клинический пример №3 демонстрирует наличие нежелательной побочной реакции в виде излишнего седативного эффекта, связанного с приёмом клозапина. Причинно-следственную связь, оценённую по шкале Наранжо, можно считать

вероятной (5 баллов). Седация является одним из наиболее распространённых побочных эффектов данного препарата. Однако следует отметить, что неблагоприятная лекарственная реакция в виде седативного эффекта могла развиваться и в результате межлекарственного взаимодействия. Так клозапин, обладая выраженным седативным действием мог вступить в межлекарственное взаимодействие с флувоксамином как на уровне фармакодинамики за счёт наличия подобного эффекта у антидепрессанта, так и на уровне фармакокинетики – ингибирование метаболизма клозапина в системе изоферментов цитохрома P450 1A2 и 2D6 селективным ингибитором обратного захвата серотонина и, как следствие, возможное повышение концентрации антипсихотического препарата в крови. Для подтверждения вышесказанного нами была определена степень достоверности причинно-следственной связи «Нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств» с помощью шкалы “Horn-Hansten” в модификации А.С. Казакова. В нашем случае степень достоверности определена как возможная (7 баллов).

Таким образом, использование инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com позволило выявить, что 77,2% госпитализированных пациентов были назначены комбинации лекарственных препаратов, способные привести к межлекарственному взаимодействию. Большую часть из них составили потенциальные взаимодействия умеренной клинической значимости (78,77%). При сравнении возрастных особенностей стоит отметить преобладание потенциальных межлекарственных взаимодействий высокой клинической значимости у пациентов младше 65 лет, особенно между нейротропными препаратами, и преобладание умеренной и низкой клинической значимости у пациентов старше 65 лет, преимущественно между препаратами для лечения соматических заболеваний.

5.2. Анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий в психиатрическом стационаре с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com

Анализ частоты назначений комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к развитию межлекарственных взаимодействий в условиях психиатрического стационара, проведённый с помощью инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com, показал, что 362 пациента имели такой риск, что составило 72,4%. Разделение по возрастным группам выявило, что в возрасте старше 65 лет такие комбинации встретились у 179 пациентов (71,6%) против 183 (73,2%) пациентов младше 65 лет. Схожие данные у двух возрастных групп, по-видимому, как и при использовании инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса drugs.com, связаны с тем, что критерием включения в исследование было наличие в листе назначений 5 и более лекарственных препаратов, что обуславливает высокую распространённость потенциальных взаимодействий лекарственных средств у больных разных возрастных групп. Однако подчеркнём, что полипрагмазия является очень распространённым явлением, что предопределяет общую безопасность лекарственной терапии пациентов психиатрического стационара. Из 500 пациентов 138 (27,6%) не имели риска развития межлекарственных взаимодействий. Всего в исследуемой группе было выявлено 1031 случай назначения комбинаций, потенциально приводящих к взаимодействию лекарственных препаратов, 503 из которых (48,79%) были зафиксированы у пациентов младше 65 лет и 528 (51,21%) у пациентов старше 65 лет. При этом количество уникальных неповторяющихся пар лекарственных препаратов составило 250. Частота встречаемости нерациональных комбинаций в зависимости от степени клинической значимости представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – Фармакоэпидемиологическая характеристика потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от степени клинической значимости

Потенциальные межлекарственные взаимодействия по степени клинической значимости	Пациенты младше 65 лет: n (%)	Пациенты старше 65 лет: n (%)	Всего: n (%)
Количество “Contraindicated” взаимодействий	11 (2,19%)	7 (1,33%)	18 (1,75%)
Количество “Serious” взаимодействий	85 (16,90%)	99 (18,75%)	184 (17,85%)
Количество “Monitor Closely” взаимодействий	339* (67,40%)	294 (55,68%)	633 (61,40%)
Количество “Minor” взаимодействий	68* (13,52%)	128 (24,24%)	196 (19,01%)
Количество пациентов с “Contraindicated” взаимодействиями	11 (4,40%)	6 (2,40%)	18 (3,60%)
Количество пациентов с “Serious” взаимодействиями	72 (28,80%)	85 (34,00%)	157 (31,40%)
Количество пациентов с “Monitor Closely” взаимодействиями	150 (60,00%)	131 (52,40%)	281 (56,20%)
Количество пациентов с “Minor” взаимодействиями	45* (18,00%)	84 (33,60%)	129 (25,80%)

Примечания: * – $p < 0,001$, статистически значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Как видно из Таблицы 28, комбинации, способные привести к опасным межлекарственным взаимодействиям, у пациентов младше и старше 65 лет составили 2,19% и 1,33% соответственно. Полученные данные потребовали от нас уточнения структуры подобных назначений. Ведущей по частоте оказалась комбинация «кломипрамин + тиоридазин». Тщательное изучение информации по данному потенциальному взаимодействию, представленной в Государственном реестре лекарственных средств, указывает, что подобная комбинация классифицируется как «усиливающая терапевтические эффекты» и не относится к

противопоказанным. Тем не менее, данные о возможных нарушениях ритма ввиду угнетения метаболизма изоферментом CYP2D6 полностью согласуются между типовой клинико-фармакологической статьей и базой данных medscape.com. Также сервисом были зафиксированы потенциальные межлекарственные взаимодействия по типу “Contraindicated” между индапамидом и следующими препаратами: тиоридазин, галоперидол, трифлуоперазин, амитриптилин, кломипрамин. Данная комбинация способна к удлинению интервала QT на ЭКГ и увеличению риска желудочковой тахикардии по типу «пируэт». Для уточнения степени клинической значимости подобных комбинаций, нами была изучена информация в утверждённом экспертами перечне лекарственных средств и их взаимодействий, сопряжённых с развитием пируэтной тахикардии – «Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP)» [382]. Схожие с Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com данные были зафиксированы для первых трёх лекарственных препаратов. Амитриптилин и кломипрамин были отнесены к средствам с условным риском удлинения интервала QT. Официальные инструкции для медицинского применения, представленные в Государственном реестре лекарственных средств, предписывают следующую тактику при вышеуказанных сочетаниях индапамида: комбинация требует особого внимания, контроль калия в сыворотке крови и мониторинг показателей ЭКГ. Таким образом, среди “Contraindicated” взаимодействий не обнаружено абсолютно противопоказанных комбинаций. Но выявленные данные должны в обязательном порядке настораживать практикующих врачей о риске развития неблагоприятных лекарственных реакций, что должно быть сопряжено с организацией мониторинга состояния пациента в зависимости от типа назначенных препаратов.

Потенциальные межлекарственные взаимодействия высокой степени клинической значимости “Serious” составили 16,90% у пациентов младше 65 лет и 18,75% у пациентов старше 65 лет, тогда как взаимодействия умеренной клинической значимости “Monitor Closely” составили большую часть от всей совокупности – 61,40%. Сравнение частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от клинической значимости показало преобладание

комбинаций “Monitor Closely” в группе пациентов младше 65 лет (ОШ = 0,608; 95% ДИ: 0,472–0,783) и преобладание “Minor” в группе старше 65 лет (ОШ = 2,047; 95% ДИ: 1,481–2,830), что явилось статистически значимым ($p < 0,001$). В связи с полученными результатами, с целью анализа оснований для подобного распределения, как и при применении инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса drugs.com, все потенциальные межлекарственные взаимодействия были разделены на 3 группы в зависимости от фармакологической принадлежности участвующих лекарственных препаратов и с учётом специфики стационара: взаимодействия между нейротропными препаратами (средства, воздействующие на нервную систему – код N), взаимодействия между нейротропными и соматическими препаратами, взаимодействия между соматическими препаратами. Основная цель данного анализа – выявление влияния отдельных групп лекарственных препаратов на развитие потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от возраста пациентов. Итог проведённого анализа представлен в Таблице 29.

Таблица 29 – Частота потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от структуры лекарственных назначений

Потенциальное межлекарственное взаимодействие по структуре назначаемых препаратов	“Contraindicated” (пациенты младше 65 лет): n (%)	“Contraindicated” (пациенты старше 65 лет): n (%)
Нейротропные + Нейротропные	6 (54,55%)	2 (33,33%)
Нейротропные + Соматические	3 (27,27%)	4 (66,67%)
Соматические + Соматические	2 (18,18%)	0 (0,00%)
	“Serious” (пациенты младше 65 лет): n (%)	“Serious” (пациенты старше 65 лет): n (%)
Нейротропные + Нейротропные	60* (70,59%)	22 (22,00%)
Нейротропные + Соматические	11 (12,94%)	5 (5,00%)
Соматические + Соматические	14* (16,47%)	73 (73,00%)
	“Monitor Closely” (пациенты младше 65 лет): n (%)	“Monitor Closely” (пациенты младше 65 лет): n (%)
Нейротропные + Нейротропные	241* (71,09%)	88 (29,73%)
Нейротропные + Соматические	50 (14,75%)	36 (12,16%)
Соматические + Соматические	48* (14,16%)	172 (58,11%)

	“Minor” (пациенты младше 65 лет): n (%)	“Minor” (пациенты младше 65 лет): n (%)
Нейротропные + Нейротропные	1 (1,47%)	2 (1,59%)
Нейротропные + Соматические	36 (52,94%)	56 (44,44%)
Соматические + Соматические	31 (45,59%)	68 (53,97%)

Примечания: * – $p < 0,001$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Таким образом было отмечено статистически значимое преобладание потенциальных межлекарственных взаимодействий типов “Serious” ($p < 0,001$; ОШ = 0,118; 95% ДИ: 0,060–0,228) и “Monitor Closely” ($p < 0,001$; ОШ = 0,172; 95% ДИ: 0,122–0,242), соответствующие высокой и умеренной степеням клинической значимости, между нейротропными препаратами у пациентов младше 65 лет, что может быть связано с преобладанием у данной группы пациентов нозологической структуры, требующей купирования острых психозов и синдромов психомоторного возбуждения различной этиологии. Превалирование потенциальных “Serious” ($p < 0,001$; ОШ = 13,712; 95% ДИ: 6,651–28,268) и “Monitor Closely” ($p < 0,001$; ОШ = 8,409; 95% ДИ: 5,735–12,331) межлекарственных взаимодействий между соматическими препаратами у пациентов старше 65 лет, по всей видимости, связано с наличием сопутствующей патологии в пожилом и старческом возрасте и, как следствие, изменением фармакологической структуры лекарственных препаратов, участвующих во взаимодействиях. Зафиксированные данные в целом коррелируют с результатами, полученными нами с помощью инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com.

Фармакоэпидемиологический анализ наиболее часто встречающихся пар лекарственных препаратов, способных вступить во взаимодействие, представляет существенную практическую значимость и может поспособствовать сосредоточению внимания врача на наиболее клинически важных комбинациях. Частота встречаемости подобных комбинаций представлена в Таблице 30. Из таблицы исключены комбинации, встретившиеся менее, чем в 0,5%.

Таблица 30 – Фармакоэпидемиологическая характеристика комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к межлекарственному взаимодействию

Пара взаимодействующих лекарственных препаратов	Количество комбинаций лекарственных препаратов: n (%)	Степень клинической значимости
галоперидол + тригексифенидил	72 (6,98%)	“Monitor Closely”
ацетилсалициловая кислота + эналаприл	49 (4,75%)	“Serious”
клозапин + тригексифенидил	43 (4,17%)	“Monitor Closely”
хлорпромазин + тригексифенидил	38 (3,69%)	“Monitor Closely”
эналаприл + тиоридазин	34 (3,30%)	“Minor”
клозапин + галоперидол	30 (2,91%)	“Monitor Closely”
ацетилсалициловая кислота + метопролол	29 (2,81%)	“Monitor Closely”
хлорпромазин + галоперидол	27 (2,62%)	“Serious”
ацетилсалициловая кислота + бисопролол	21 (2,04%)	“Monitor Closely”
трифлуоперазин + тригексифенидил	21 (2,04%)	“Monitor Closely”
ацетилсалициловая кислота + лизиноприл	19 (1,84%)	“Serious”
амитриптилин + тригексифенидил	19 (1,84%)	“Monitor Closely”
ацетилсалициловая кислота + цианокобаламин	15 (1,45%)	“Minor”
рисперидон + тригексифенидил	15 (1,45%)	“Monitor Closely”
карбамазепин + вальпроевая кислота	12 (1,16%)	“Monitor Closely”
амитриптилин + галоперидол	11 (1,07%)	“Serious”
ацетилсалициловая кислота + индапамид	11 (1,07%)	“Monitor Closely”
аскорбиновая кислота + ацетилсалициловая кислота	10 (0,97%)	“Minor”
ацетилсалициловая кислота + глибенкламид	10 (0,97%)	“Monitor Closely”
карбамазепин + галоперидол	9 (0,87%)	“Monitor Closely”
ацетилсалициловая кислота + спиронолактон	9 (0,87%)	“Monitor Closely”
амитриптилин + циннаризин	8 (0,78%)	“Monitor Closely”
ацетилсалициловая кислота + дигоксин	8 (0,78%)	“Monitor Closely”
ацетилсалициловая кислота + инсулин-изофан	8 (0,78%)	“Monitor Closely”
индапамид + метопролол	8 (0,78%)	“Monitor Closely”
офлоксацин + тиамин	8 (0,78%)	“Minor”
амитриптилин + тиоридазин	7 (0,68%)	“Serious”
ацетилсалициловая кислота + каптоприл	7 (0,68%)	“Serious”
карбамазепин + цианокобаламин	7 (0,68%)	“Minor”
хлорпромазин + трифлуоперазин	7 (0,68%)	“Serious”
эналаприл + метформин	7 (0,68%)	“Monitor Closely”
офлоксацин + пиридоксин	7 (0,68%)	“Minor”
ацетазоламид + карбамазепин	6 (0,58%)	“Monitor Closely”
амитриптилин + клозапин	6 (0,58%)	“Monitor Closely”
амитриптилин + трифлуоперазин	6 (0,58%)	“Serious”

ацетилсалициловая кислота + фуросемид	6 (0,58%)	“Monitor Closely”
хлорпромазин + эналаприл	6 (0,58%)	“Minor”
эналаприл + глибенкламид	6 (0,58%)	“Monitor Closely”
фуросемид + тиамин	6 (0,58%)	“Minor”
метопролол + спиронолактон	6 (0,58%)	“Monitor Closely”
рисперидон + тиоридазин	6 (0,58%)	“Monitor Closely”
вальпроевая кислота + цианокобаламин	6 (0,58%)	“Minor”

Как видно из Таблицы 30, большая часть потенциальных межлекарственных взаимодействий имеет умеренную степень клинической значимости, тогда как 8 комбинаций способны привести к клинически значимому взаимодействию, а 9 – к клинически малозначимому.

Самое частое потенциальное межлекарственное взаимодействие «галоперидол + тригексифенидил», а также «клозапин + тригексифенидил», «хлорпромазин + тригексифенидил», «трифлуоперазин + тригексифенидил», «амитриптилин + тригексифенидил», «рисперидон + тригексифенидил» имеют умеренную степень клинической значимости. База данных Drug Interaction Checker интернет-ресурса medscape.com и типовая клинико-фармакологическая статья, представленная в Государственном реестре лекарственных средств, указывают на возможное возникновение антихолинергических побочных эффектов при данной комбинации. Как и в случае выявления данного потенциального взаимодействия предыдущим инструментом подчеркнём клиническую необходимость назначения центрального холиноблокатора с целью борьбы с лекарственным паркинсонизмом, однако данный подход не отменяет риска развития лекарственных осложнений.

Потенциальное межлекарственное взаимодействие «ацетилсалициловая кислота + эналаприл», занимающее вторую позицию по частоте распространённости, а также «ацетилсалициловая кислота + лизиноприл», «ацетилсалициловая кислота + каптоприл» подразумевают риск снижения синтеза вазодилатирующих почечных простагландинов и снижения эффекта гипотензивного препарата на фоне приёма НПВС, однако с меньшим клиническим значением при использовании низких доз ацетилсалициловой кислоты. То же самое можно констатировать и для двух комбинаций, присутствующих среди первых

десяти по частоте – «ацетилсалициловая кислота + метопролол» и «ацетилсалициловая кислота + бисопролол».

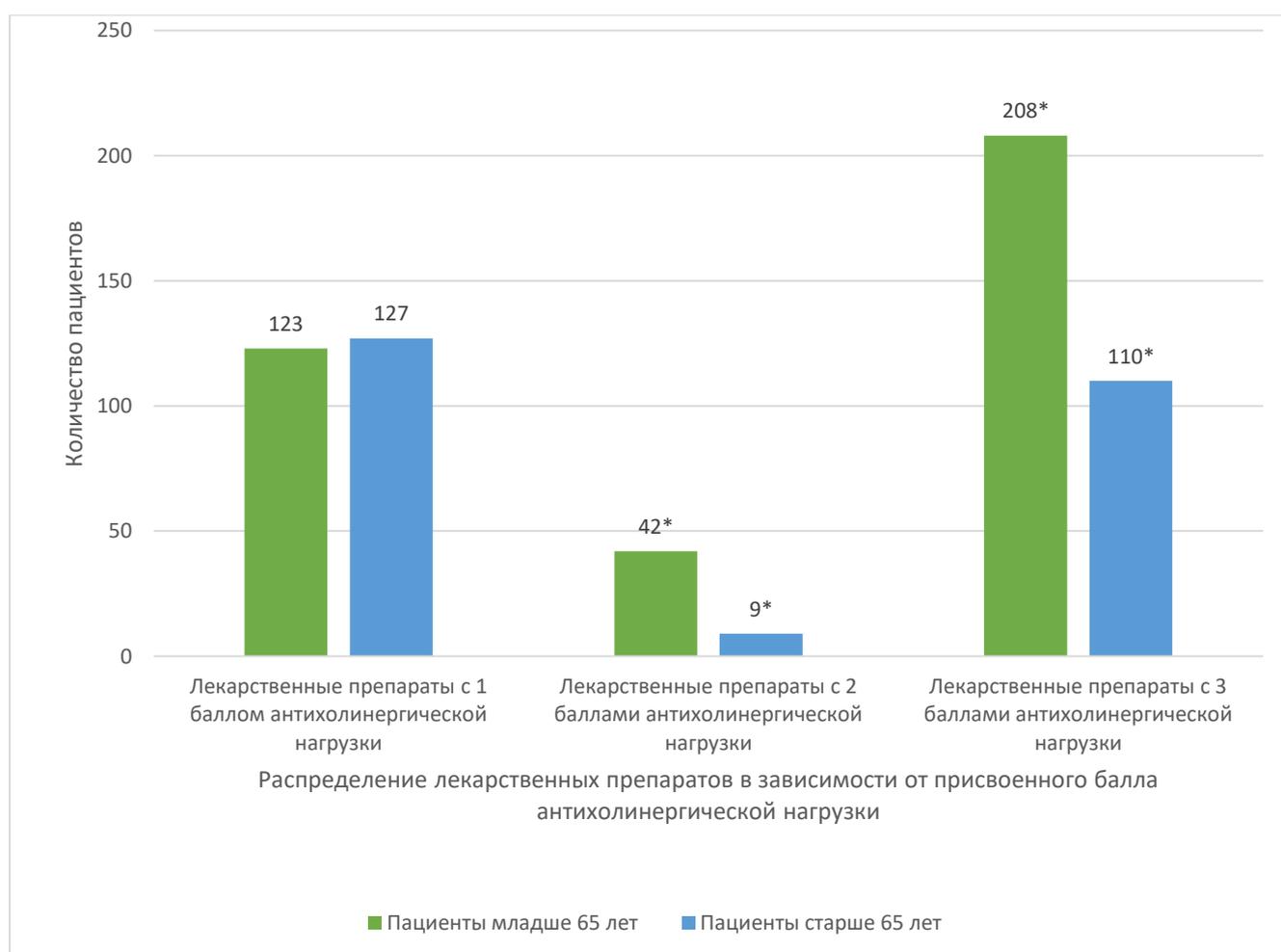
Комбинация «эналаприл + тиоридазин», находящаяся на пятой позиции по частоте встречаемости, имеет статус умеренной клинической значимости и связана с возможным усилением гипотензивного эффекта ингибитора АПФ на фоне приёма антипсихотического препарата и риском чрезмерного понижения артериального давления. Комбинации «клозапин + галоперидол» и «хлорпромазин + галоперидол» имеют риск усиления экстрапирамидных симптомов и развития нейролептического синдрома по данным интернет-ресурса [medscape.com](https://www.medscape.com). Вопросы комбинированной антипсихотической терапии до сих пор являются дискуссионными, и используемый нами сервис допускает применение подобного лечения в особых клинических случаях. Однако каждому практикующему врачу необходимо знать о возможности развития межлекарственного взаимодействия и рисках нежелательных лекарственных реакций.

Среди комбинаций лекарственных препаратов, имеющих высокий уровень клинической значимости и частоту более 1%, обращает на себя внимание пара «амитриптилин + галоперидол», потенциально приводящую к удлинению интервала QT и риску развития пируэтной тахикардии.

Таким образом, фармакоэпидемиологическое исследование потенциальных межлекарственных взаимодействий у больных с психическими заболеваниями с помощью инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов [medscape.com](https://www.medscape.com) выявило высокую долю пациентов, которым были назначены комбинации лекарственных средств, способные привести к таким взаимодействиям, составившую 72,4%, из которых более 61% умеренной клинической значимости. Проведённый анализ показал статистически значимую разницу в структуре лекарственных препаратов в зависимости от возраста: преобладание потенциальных межлекарственных взаимодействий между нейротропными средствами у пациентов младше 65 лет и между препаратами для лечения соматических заболеваний у пациентов старше 65 лет.

ГЛАВА 6. АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Анализ антихолинергической нагрузки у пациентов психиатрического стационара выявил, что из 500 больных, получавших медицинскую помощь в условиях психиатрического стационара, 401 имели в своих листах назначений хотя бы одно лекарственное средство, обладающее антихолинергическим потенциалом, что составило 80,2%. Среди больных младше 65 лет подобные препараты получали 228 человек (91,20%), старше 65 лет – 173 (69,20%). Ввиду разной клинической значимости лекарственных средств с антихолинергическими свойствами, выраженной в баллах от 1 до 3, был проведён анализ частоты их назначения разным группам исследуемых, представленный на Рисунке 3.



Примечания: * – $p < 0,001$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Рисунок 3 – Частота назначения лекарственных препаратов с разным антихолинергическим потенциалом у взрослых пациентов психиатрического стационара

Как видно из Рисунка 3, частота назначения лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом, выраженном в значениях «2 балла» (ОШ = 0,299; 95% ДИ: 0,143–0,627) и «3 балла» (ОШ = 0,642; 95% ДИ: 0,464–0,887), соответствующих умеренной и выраженной антиму斯卡риновой нагрузке, у пациентов младше 65 лет была выше, чем у больных старшей возрастной группы, что оказалось статистически значимым ($p < 0,001$). Частота назначения изучаемых лекарственных средств с 1 баллом в исследуемых возрастных группах было сопоставимым.

Суммарно было выявлено 250 назначений (32,13%) лекарственных препаратов, имеющих антихолинергические эффекты в экспериментальных условиях (1 балл), 51 назначение (6,56%) с доказанными в клинических исследованиях антихолинергическими свойствами в больших дозах (2 балла) и 477 назначений (61,31%) лекарственных средств с выраженной антихолинергической активностью (3 балла). Общее количество назначений – 778: 485 пациентам от 18 до 65 лет (62,34%), 293 – старше 65 лет (37,66%).

Распространённость применения лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами в нашем исследовании, равная 80,2%, оказалась значительно выше, чем в других наблюдениях: 66,2% стационарных пациентов старше 80 лет [29] и 41,8% старше 65 лет [1] принимали изучаемые нами средства. Среди пожилых пациентов Словении, получающих амбулаторную помощь, частота подобных назначений составила 12,5% [166], Австралии – 39% [308]. При использовании подобной шкалы в условиях психиатрического стационара во Франции, пациентов, не имеющих риска антихолинергической нагрузки, было зафиксировано 2,76% [87]. Полученные нами данные можно объяснить несколькими причинами. В первую очередь данный факт связан с

клинической фармакологией психофармакологических средств, немалая доля которых обладает антихолинергическим потенциалом разной степени выраженности. Во-вторых, высокая частота назначения изучаемых лекарственных препаратов может быть сопряжена с дизайном исследования, где критериями включения были как обязательное наличие психолептика или психоаналептика в соответствии с АТХ-классификацией, так и полипрагмазия в листах назначения взрослых пациентов. Наконец, на итоговую оценку антихолинергической нагрузки могло повлиять широкое распространение антипсихотической политерапии и применения корректоров экстрапирамидных расстройств. Эта же причина, с нашей точки зрения, также предопределила более высокую статистически значимую распространённость антихолинергических лекарственных средств у пациентов младше 65 лет и, в частности, препаратов с клинически значимым антихолинергическим потенциалом и имеющим 3 балла по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale.

На основании инструмента по анализу антихолинергической нагрузки Anticholinergic Cognitive Burden Scale каждому пациенту был рассчитан соответствующий балл. Распределение пациентов по присвоенному баллу представлено в Таблице 31.

Таблица 31 – Антихолинергическая нагрузка у пациентов психиатрического стационара

Балл по шкале ACB Scale	Пациенты младше 65 лет: n (%)	Пациенты старше 65 лет: n (%)	Все пациенты: n (%)
0 баллов	22 (8,80%) *	77 (30,80%)	99 (19,8%)
1 балл	9 (3,60%) *	51 (20,40%)	60 (12,0%)
2 балла	8 (3,20%)	11 (4,40%)	19 (3,8%)
3 балла	64 (25,60%) *	42 (16,80%)	106 (21,2%)
4 балла	25 (10,00%)	28 (11,20%)	53 (10,6%)
5 баллов	18 (7,20%) *	7 (2,80%)	25 (5,0%)
6 баллов	35 (14,00%) *	10 (4,00%)	45 (9,0%)
7 баллов	40 (16,00%) *	10 (4,00%)	50 (10,0%)
8 баллов	7 (2,80%)	2 (0,80%)	9 (1,8%)
9 баллов	11 (4,40%) *	3 (1,20%)	14 (2,8%)
10 баллов	7 (2,80%)	5 (2,00%)	12 (2,4%)

11 баллов	3 (1,20%)	1 (0,40%)	4 (0,8%)
12 баллов	1 (0,40%)	3 (1,20%)	4 (0,8%)
Итого	250 (100,00%)	250 (100,00%)	500 (100,00%)

Примечания: * – $p < 0,05$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера).

Медиана среднего балла и интерквартильный размах антихолинергической нагрузки, рассчитанной по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, у пациентов психиатрического стационара составила 3,0 [1,0; 6,0], и, как показано на рисунке 4, для пациентов младше 65 лет – 4,0 [3,0; 7,0], старше 65 лет – 1,0 [0,0; 4,0].

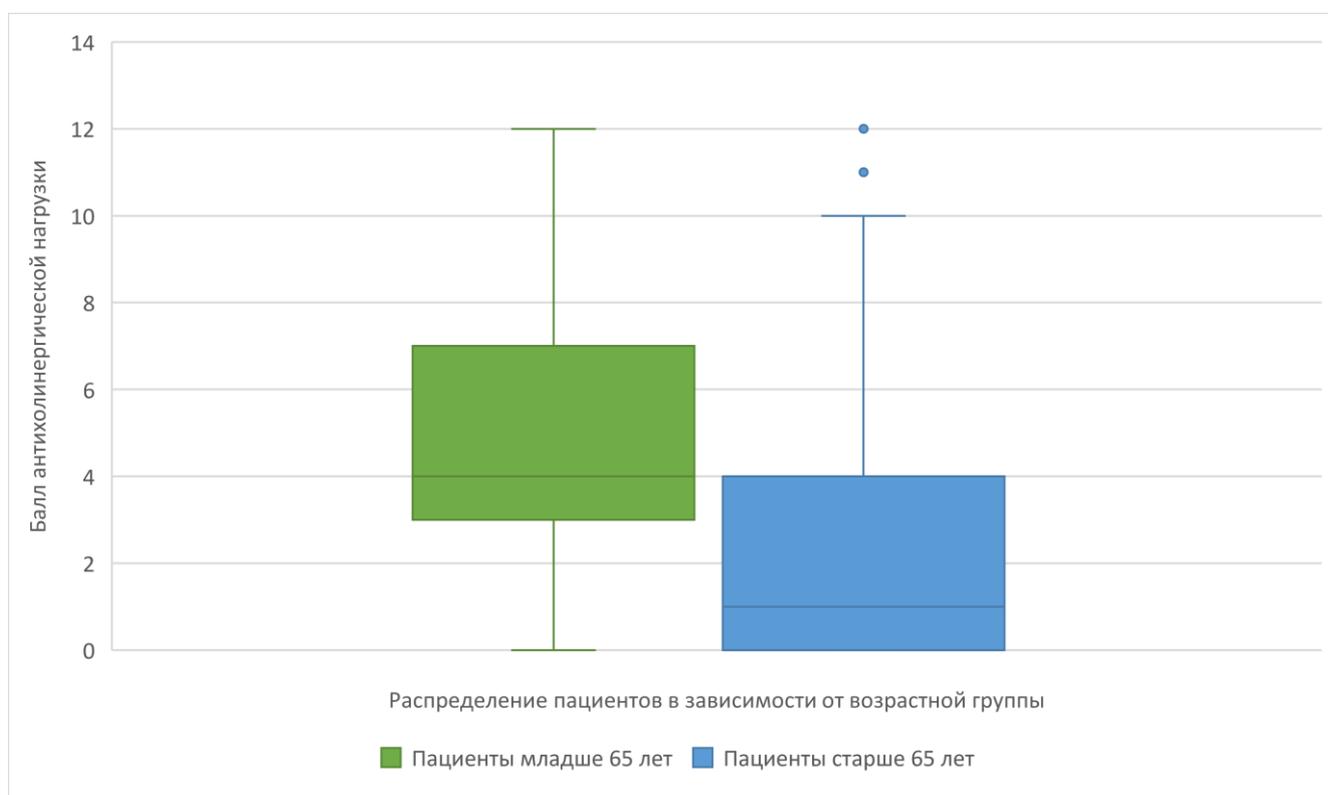


Рисунок 4 – Средний балл антихолинергической нагрузки у взрослых пациентов психиатрического стационара

При сравнении среднего балла у пациентов младше и старше 65 лет разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Полученный средний балл у пациентов старше 65 лет был меньше клинически значимого значения, однако, в данном

случае нельзя исключить потенциальную антихолинергическую нагрузку и развитие побочных эффектов. Средний балл пациентов младше 65 лет свидетельствует о более высоком риске антихолинергических нежелательных реакций.

Для выявления роли отдельных лекарственных препаратов в формировании антихолинергической нагрузки у пациентов психиатрического стационара была проанализирована структура лекарственных назначений. Частота применения лекарственных средств с антихолинергическими свойствами представлена в Таблице 32.

Таблица 32 – Частота назначения лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом у пациентов психиатрического стационара.

Лекарственное средство (балл по ACB Scale)	Пациенты от 18 до 65 лет: n (%)	Пациенты старше 65 лет: n (%)	Все пациенты: n (%)
Тригексифенидил (3)	91 (36,40%)	46 (18,40%)	137 (27,4%)
Тиоридазин (3)	53 (21,20%)	47 (18,80%)	100 (20,0%)
Галоперидол (1)	67 (26,80%)	16 (6,40%)	83 (16,6%)
Хлорпромазин (3)	62 (24,80%)	10 (4,00%)	72 (14,4%)
Амитриптилин (3)	40 (16,00%)	21 (8,40%)	61 (12,2%)
Метопролол (1)	13 (5,20%)	42 (16,80%)	55 (11,0%)
Клозапин (3)	42 (16,80%)	8 (3,20%)	50 (10,0%)
Карбамазепин (2)	40 (16,00%)	8 (3,20%)	48 (9,6%)
Рисперидон (1)	14 (5,60%)	23 (9,20%)	37 (7,4%)
Трифлуоперазин (3)	9 (3,60%)	15 (6,00%)	24 (4,8%)
Каптоприл (1)	5 (2,00%)	12 (4,80%)	17 (3,4%)
Фуросемид (1)	12 (4,80%)	4 (1,60%)	16 (3,2%)
Кломипрамин (3)	11 (4,40%)	1 (0,40%)	12 (2,4%)
Флувоксамин (1)	3 (1,20%)	7 (2,80%)	10 (2,0%)
Дигоксин (1)	2 (0,80%)	7 (2,80%)	9 (1,8%)
Оланзапин (3)	7 (2,80%)	2 (0,80%)	9 (1,8%)
Ранитидин (1)	4 (1,60%)	4 (1,60%)	8 (1,6%)
Нифедипин (1)	0 (0,00%)	5 (2,00%)	5 (1,0%)
Пароксетин (3)	4 (1,60%)	1 (0,40%)	5 (1,0%)
Изосорбид (1)	1 (0,40%)	3 (1,20%)	4 (0,8%)
Кветиапин (3)	0 (0,00%)	4 (1,60%)	4 (0,8%)
Лоратадин (1)	1 (0,40%)	2 (0,80%)	3 (0,6%)
Перфеназин (3)	1 (0,40%)	2 (0,80%)	3 (0,6%)

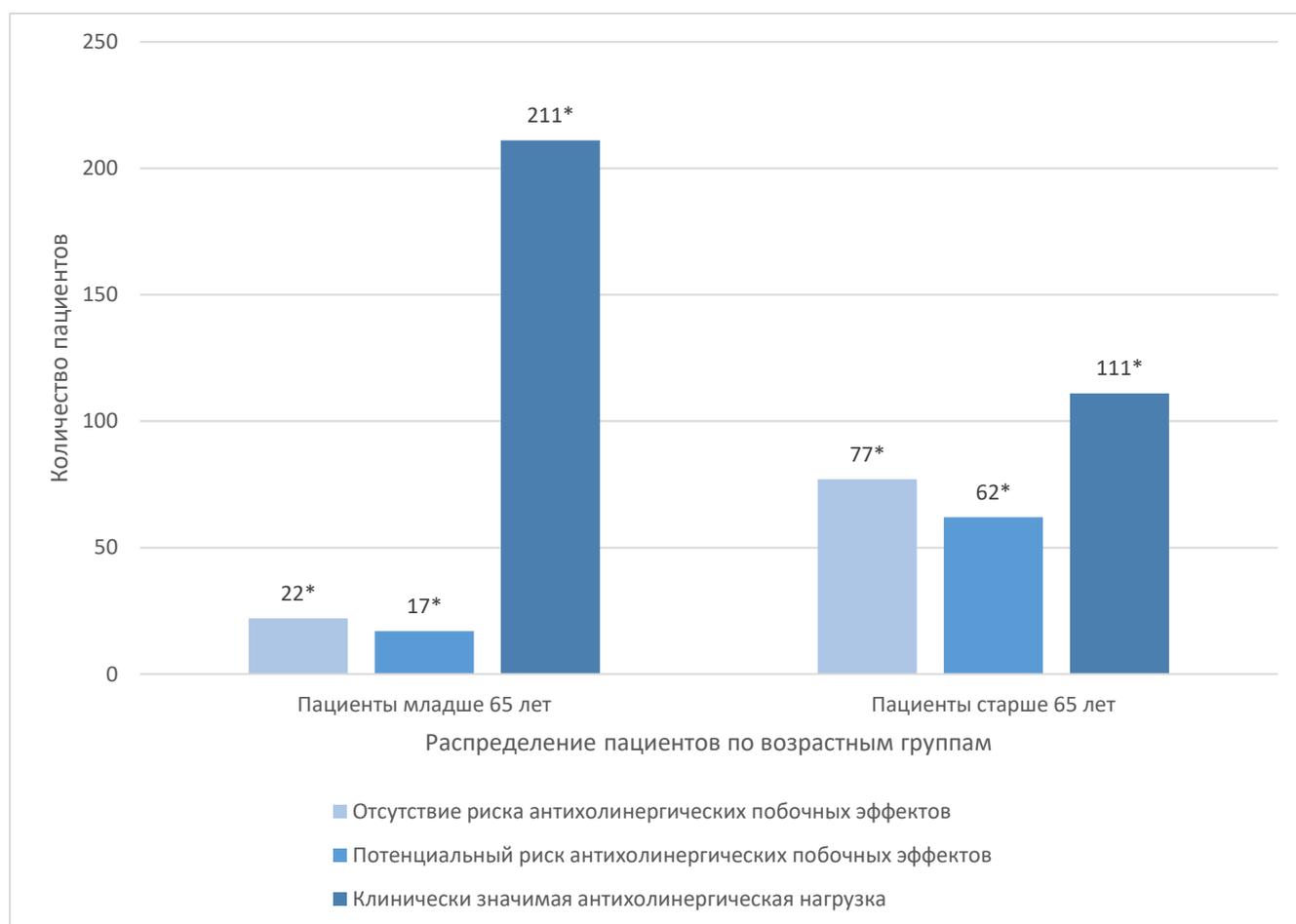
Амантадин (2)	1 (0,40%)	1 (0,40%)	2 (0,4%)
Атенолол (1)	0 (0,00%)	2 (0,80%)	2 (0,4%)
Клемастин (3)	1 (0,40%)	0 (0,00%)	1 (0,2%)
Диазепам (1)	1 (0,40%)	0 (0,00%)	1 (0,2%)

Таким образом, как видно из представленных в Таблице 32 данных, наибольшая частота применения зафиксирована для центрального холиноблокатора – тригексифенидила с преобладанием в группе пациентов младше 65 лет, а также таких антипсихотических лекарственных средств, как галоперидол, хлорпромазин, клозапин и антидепрессанта – амитриптилина в этой возрастной когорте. Очевидно, что в условиях психиатрического стационара назначение тригексифенидила направлено на купирование явлений лекарственного паркинсонизма, вызываемого антипсихотической терапией. Однако следует напомнить, что подобное применение рекомендуется только в случае выявления экстрапирамидных симптомов, но не для профилактики. В свою очередь лекарственные средства, обладающие антихолинергическими свойствами и применяющиеся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как метопролол, каптоприл, дигоксин, нифедипин, чаще назначались пациентам старше 65 лет.

Для уточнения роли определённых групп лекарственных препаратов в формировании антихолинергической нагрузки нами было выявлено, что в соответствии с международной АТХ-классификацией лекарственных средств у исследуемых пациентов применялось только 4 кода: АТХ-N – «Препараты для лечения заболеваний нервной системы», что составило 84,58% от всех применяемых препаратов с антихолинергическим потенциалом, код АТХ-C – «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» с долей 13,88%, код АТХ-R – «Препараты для лечения заболеваний респираторной системы» с долей 1,03%, код АТХ-A – «Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ» с долей 0,51%. Анализ применяемых классов лекарственных средств в соответствии с АТХ-классификацией подтверждает указанную выше высокую частоту встречаемости препаратов с

антихолинергическими свойствами, применяющихся для лечения психических заболеваний.

Ввиду литературных данных, свидетельствующих о клинической значимости антихолинергической нагрузки при балле ≥ 3 по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, нами был проведён анализ всей когорты пациентов с разделением их на 3 группы: отсутствие риска антихолинергических побочных эффектов (0 баллов), потенциальный риск антихолинергических побочных эффектов (1-2 балла), клинически значимая антихолинергическая нагрузка (3 и более баллов). Распределение пациентов по указанным группам представлено на Рисунке 5.



Примечания: * – $p < 0,001$, статистические значимые различия между исследуемыми группами (Критерий Хи-квадрат Пирсона).

Рисунок 5 – Распределение пациентов в зависимости от риска развития антихолинергических побочных эффектов

Таким образом, как проиллюстрировано на Рисунке 5, пациентов младше 65 лет с клинически значимой антихолинергической нагрузкой (ОШ = 0,148; 95% ДИ: 0,097–0,225), оказалось больше, чем пациентов пожилого и старческого возраста ($p < 0,001$). Однако, больных старше 65 лет с потенциальным риском (ОШ = 4,520; 95% ДИ: 2,556–7,992) и без риска (ОШ = 4,613; 95% ДИ: 2,761–7,708) антихолинергических неблагоприятных реакций было больше, чем больных младше 65 лет ($p < 0,001$).

Проведённый анализ показал высокую частоту назначения лекарственных препаратов с антихолинергической активностью у пациентов в условиях психиатрического стационара. Более 80% больных получали подобные средства с преобладанием в возрастной группе младше 65 лет. Оценка общей антихолинергической нагрузки также выявила больший средний балл в указанной когорте в отличие от пациентов пожилого и старческого возраста. Нередкое назначение двух антипсихотических средств или комбинация антипсихотика и антидепрессанта в сочетании с корректором экстрапирамидных расстройств может значительно увеличить общее антихолинергическое бремя и быть причиной как соответствующих побочных реакций, так и возможных отсроченных последствий. В данном случае наиболее оптимальным решением, с нашей точки зрения, видится в соотношении риска и пользы от проводимого лечения. В свете антихолинергической нагрузки клиницист может скорректировать назначенную лекарственную терапию заменой лекарственных средств на те, которые обладают меньшим антихолинергическим потенциалом. Своевременное выявление обсуждаемых лекарственных средств должно позволить оптимизировать фармакотерапию и уменьшить риски неблагоприятных побочных реакций.

ГЛАВА 7. РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА СТАРШЕ 65 ЛЕТ

7.1. Оценка риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с использованием универсальной шкалы The GerontoNet ADR Risk Score

С целью проведения оценки риска развития неблагоприятных лекарственных реакций в исследование были включены пациенты 65 лет и старше ввиду применимости используемых инструментов только для больных пожилого и старческого возраста. Для этого с помощью шкалы The GerontoNet ADR Risk Score каждый из 250 пациентов старше 65 лет был проанализирован на предмет наличия факторов с присвоением определённых баллов за каждый фактор и единым результирующим баллом. Частота встречаемости факторов риска развития нежелательных побочных реакций представлена в Таблице 33.

Таблица 33 – Частота встречаемости факторов риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов психиатрического стационара старше 65 лет по шкале The GerontoNet ADR Risk Score

Переменные риска неблагоприятных лекарственных реакций	Пациенты женского пола: n (%)	Пациенты мужского пола: n (%)	Все пациенты: n (%)
4 и более заболеваний и(или) состояний	167 (66,8%)	68 (27,2%)	235 (94,00%)
Хроническая сердечная недостаточность	126 (50,4%)	56 (22,4%)	182 (72,8%)
Заболевания печени	16 (6,4%)	11 (4,4%)	27 (10,80%)
Количество назначенных лекарственных средств: менее 5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,00%)
Количество назначенных	84 (33,6%)	31 (12,4%)	115 (46,00%)

лекарственных средств: 5–7			
Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более	94 (37,6%)	41 (16,4%)	135 (54,00%)
Неблагоприятная лекарственная реакция в анамнезе	12 (4,8%)	2 (0,8%)	14 (5,60%)
Почечная дисфункция	79 (31,6%)	12 (4,8%)	91 (36,40%)

Как видно из представленных в Таблице 33 данных, самой распространённой переменной явилась «4 и более заболеваний и(или) состояний», которая встретилась у 235 пациентов, что составило 94,0% от всех больных. Вторым по частоте встречаемости был фактор «Хроническая сердечная недостаточность», имеющийся у 182 больных – 72,8% пациентов. Третьим по распространённости фактором явился «Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более», встретившийся у 135 обследуемых, что составило 54,0% от общего числа. 115 пациентам были назначены от 5 до 7 лекарственных препаратов, доля которых была равна 46,0%. Фактор риска развития нежелательных побочных реакций «Почечная дисфункция» был обнаружен у 91 пациента (36,4%), «Заболевание печени» – у 27 пациентов (10,8%), «Неблагоприятная лекарственная реакция в анамнезе» – у 14 пациентов (5,6%). Ввиду особенностей дизайна исследования и указанного выше критерия включения пациентов «наличие полипрагмазии» переменная «Количество назначенных лекарственных средств: менее 5» не зафиксирована.

Медиана суммарного балла и интерквартильный размах по шкале The GerontoNet ADR Risk Score составила 5,0 [3,0; 6,0]. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между возрастом и зафиксированным баллом не обнаружено ($r = 0,095$; $p = 0,135$). Суммарный балл риска развития неблагоприятных лекарственных реакций в соответствии со шкалой The GerontoNet ADR Risk Score и частота его встречаемости у пациентов указаны на Рисунке 6.

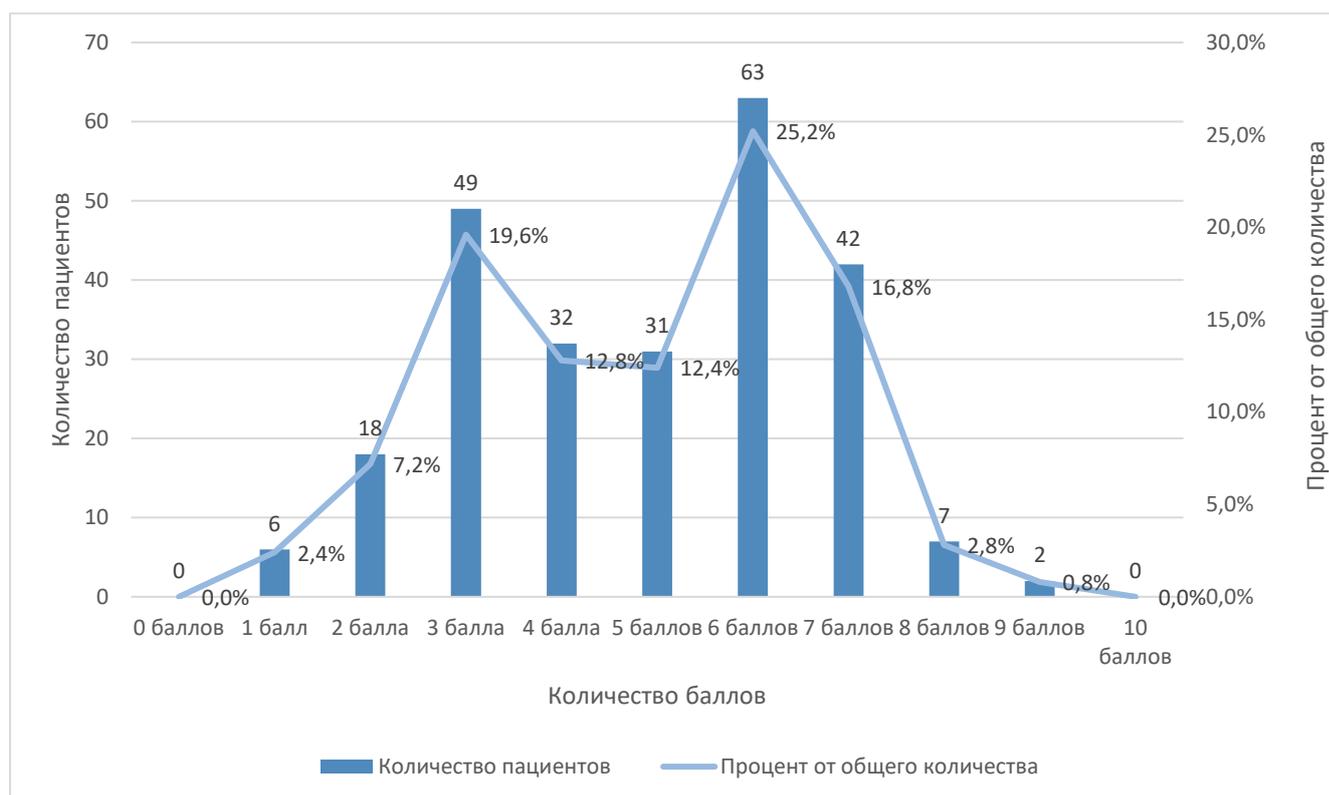


Рисунок 6 – Суммарный балл риска развития неблагоприятных лекарственных реакций в соответствии со шкалой The GerontoNet ADR Risk Score

Проведённый анализ был направлен на выявление пациентов пожилого и старческого возраста с психическими заболеваниями с высоким риском развития неблагоприятных лекарственных реакций на фоне фармакотерапии. По данным разработчиков шкалы The GerontoNet ADR Risk Score 8 и более баллов может сопровождаться нежелательными побочными реакциями в 21,7% случаев, а наилучшие показатели чувствительности и специфичности прогнозирования были в диапазоне от 3 до 4 баллов, что сопровождалось повышенным риском возможных осложнений. В нашем исследовании было выявлено, что 3,6% пациентов имели балл 8 и выше, 67,2% пациентов имели суммарный балл от 4 до 7. Статистически значимых различий между возрастом пациентов в указанных группах риска развития неблагоприятных лекарственных реакций по шкале The GerontoNet ADR Risk Score выявить не удалось.

Переменная «4 и более заболеваний и(или) состояний», дающая 1 балл к суммированному, была зафиксирована у 94% пациентов старше 65 лет. Вторым по распространённости явился фактор «Хроническая сердечная недостаточность», дающий также 1 балл. Вес фактора «Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более» составляет 4 балла, что подтверждает мнение разработчиков шкалы The GerontoNet ADR Risk Score о приоритетной значимости количества одновременно назначенных препаратов в развитии неблагоприятных лекарственных реакций. В проведённом исследовании таких пациентов было 54%. Очевидно, что в большинстве случаев имеющаяся полипрагмазия носила вынужденный характер, что было продиктовано указанными выше сопутствующими заболеваниями, имеющейся психической патологией, возможными резистентными формами, желанием клиницистов воздействовать сразу на несколько патогенетических звеньев. Тем не менее, большое количество одновременно назначенных лекарственных средств имеет риск как возникновения побочных реакций на отдельно взятый препарат, так и в результате межлекарственного взаимодействия, потенциальный риск которого в условиях психиатрического стационара довольно высок [14]. От 5 до 7 лекарственных препаратов было назначено 46% пациентов, однако подчеркнём, что изначальным критерием включения было наличие как минимум 5 средств в листе назначений. Именно этот факт оказал наибольшее влияние на распространённость указанных выше двух факторов риска развития осложнений терапии и суммарный балл в силу их значимости. Вышеуказанные аспекты предопределили выявленную с помощью корреляционного анализа прямую высокую связь между количеством назначенных лекарственных препаратов и суммарным баллом риска развития неблагоприятных лекарственных реакций в соответствии со шкалой The GerontoNet ADR Risk Score ($r = 0,763$; $p < 0,001$). Пациентам с суммарным баллом 8 и более, а также пациентам с зафиксированным значением балла от 4 до 7 было назначено больше лекарственных препаратов, чем пациентам, суммарный балл которых составил 3 и менее, что также подтвердилось статистически ($p < 0,001$).

Дисфункция почек, оценённая по СКФ, и дисфункция печени, оценённая по шкале Child-Turcotte-Pugh, наблюдались у 36,4% и 10,4% соответственно, и имеют непосредственное отношение к метаболизму и элиминации лекарственных препаратов. Нарушения биотрансформации и выведения лекарственных препаратов приводят к повышению их концентрации в сыворотке крови и увеличению риска побочных эффектов. Однако, следует отметить, что почечная дисфункция по рекомендациям авторов шкалы The GerontoNet ADR Risk Score оценивается по снижению СКФ ниже 60 мл/мин. Ввиду возрастного снижения данной функции, частота встречаемости указанного фактора риска подчёркивает клиническую значимость мониторинга состояния элиминирующих органов у пациентов старших возрастных групп.

Таким образом, проведённое исследование показало, что в соответствии с универсальной шкалой The GerontoNet ADR Risk Score 70,8% пациентов имели риск развития неблагоприятных лекарственных реакций.

Клинический пример №4

Карта стационарного больного №1321. Пациентка О. Медицинское учреждение: ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница». Возраст: 80 лет. Дата поступления: 05.04.2016 г.

Диагноз основной: органическое психическое расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга с интеллектуально-мнестическими и эмоционально-волевыми нарушениями, психотическими расстройствами галлюцинаторной структуры. F 06.811.

Диагноз сопутствующий: атеросклероз аорты и сосудов головного мозга, симптоматическая гипертония, хроническая сердечная недостаточность 1-й степени, хронический бронхит, пневмосклероз, дыхательная недостаточность (ДН) 0-й степени, хронический панкреатит, ремиссия, жёлчно-каменная болезнь, отключённый жёлчный пузырь, хронический холецистит, ремиссия, хронический пиелонефрит, ремиссия, киста правой почки, правосторонний нефроптоз (консультация терапевта). Хроническая ишемия головного мозга 2-й степени, с

псевдобульбарным, атаксическим синдромом, когнитивными нарушениями (консультация невролога).

Пациентка поступила с жалобами на периодические головные боли, кратковременное головокружение, шум в голове, шум в ушах, снижение слуха.

Анамнез: пациентка впервые попала в поле зрения врача-психиатра в 1990 году, когда было диагностировано «непсихотическое депрессивное расстройство, обусловленное климаксом». Затем лечилась неоднократно в стационаре, последний раз в 2014 году по поводу органического психического расстройства в связи с сосудистым заболеванием головного мозга с интеллектуально-мнестическими и эмоционально-волевыми нарушениями, психотическими расстройствами галлюцинаторно-бредовой структуры. После выписки наблюдалась у участкового психиатра, принимала лекарственные препараты. Ухудшение состояния возникло за 3 дня до поступления, когда отмечались подъёмы артериального давления, была агрессивна к сыновьям, с которыми проживала, разговаривала сама с собой, плохо спала, что-то искала. Госпитализирована в отделение в добровольном порядке.

Объективные данные. Соматическое состояние: кожные покровы обычной окраски. Лимфоузлы не увеличены. В лёгких дыхание жёсткое, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Пульс 74 удара в 1 минуту. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации безболезненный. Печень не пальпируется. Селезёнка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отёков нет.

Неврологический статус: менингеальные знаки отсутствуют. Ослаблена конвергенция. Нистагма нет. Лёгкая асимметрия глазных щелей. В позе Ромберга устойчива. Точные пробы выполняет с интенцией. Расстройство чувствительности нет. Симптомы орального автоматизма.

Психический статус: пациентка в сознании, наряжена, тревожна, выглядит суетливой. Правильно называет фамилию, имя, текущую дату. Фиксирована на соматическом состоянии – жалуется на головные боли, шум в голове, ушах, снижение слуха, плохой сон. Эмоционально лабильна, во что-то

вслушивается. При вопросе о «голосах» замолкает, взгляд становится тревожным. В момент осмотра бредовых идей не обнаруживается. Память снижена как на прошлые, так и на текущие события. Критико-прогностические функции нарушены.

Лабораторные и инструментальные данные.

Общий анализ крови: эр. $3,89 \times 10^{12}/л$, гем. 128 г/л, ЦП 0,98, лейко. $4,3 \times 10^9/л$, лимф. 28%, сегм. 70%, эоз. 2%, СОЭ 13 мм/час.

Общий анализ мочи: кол. 90 мл, цвет – соломенно-жёлтый, прозр. полная, реакция кислая. Уд. вес 1022. Белок отр. Сахар отр. Лейкоциты 0-4-4 в п. зр. Соли мочево́й кислоты.

Биохимический анализ крови. Билирубин общий 7,48 мкмоль/л, тимоловая проба 0,91 ед., аланинаминотрансфераза 1,9 Е/л, аспаратаминотрансфераза 2,38 Е/л. Глюкоза 4,52 ммоль/л. Мочевина 9,11 ммоль/л, креатинин 117 мкмоль/л. Холестерин общий 3,19 ммоль/л, бета-липопротеиды 7,76 г/л.

СКФ – 38 мл/мин.

ЭКГ: синусовый ритм (85 ударов в 1 минуту), нормальное положение электрической оси сердца, дистрофические изменения переднебоковой стенки.

Ультразвуковое исследование почек (заключение): эхо-признаки правостороннего нефроптоза, хронического пиелонефрита с мелкими кистами почечного синуса. Киста правой почки (без динамики от 2015 года).

Электроэнцефалограмма (заключение): умеренно выраженная дезорганизация корковой ритмики. На фоне ирритации таламических структур имеет место фокус патологической активности в теменно-затылочно-задневисочных отделах полушарий, то справа, то слева. Пароксизмальной активности не зарегистрировано.

Фармакотерапия. Были назначены следующие лекарственные препараты:

- *рисперидон таблетки, диспергируемые в полости рта, 2 мг 2 раза в день (перорально);*
- *пипофезин таблетки 25 мг 1 раз в день (перорально);*
- *эналаприл таблетки 5 мг 2 раза в день (перорально);*

- *винпоцетин таблетки 5 мг 3 раза в день (перорально);*
- *мельдоний капсулы 250 мг 2 раза в день (перорально);*
- *ацетилсалициловая кислота таблетки 125 мг 1 раз в день (перорально);*
- *аминофенилмасляная кислота таблетки 250 мг 3 раза в день (перорально).*

Динамика заболевания на фоне фармакотерапии. На 7 день приёма лекарственных препаратов у пациентки при осмотре отмечается тремор кистей. К лечению добавляется бипериден таблетки 2 мг 2 раза в день (перорально). На третий день лечения центральным холиноблокатором экстрапирамидная симптоматика полностью купируется.

В приведённом клиническом примере №4 у пациентки развилась неблагоприятная побочная реакция в виде экстрапирамидной симптоматики на фоне приёма рисперидона. Причинно-следственную связь между приёмом препарата и развившимся лекарственным осложнением, оценённую по шкале Наранжо, можно идентифицировать как вероятную (6 баллов). Суммарный балл по шкале The GerontoNet ADR Risk Score у данной больной составил 7. Он был сформирован из выявленных переменных «Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более» (4 балла), «4 и более заболеваний и(или) состояний», «Хроническая сердечная недостаточность», «Почечная дисфункция» (по 1 баллу). С нашей точки зрения, именно последний показатель мог сыграть ведущую роль в развитии описанной выше неблагоприятной лекарственной реакции. В официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного средства указано, что 70% рисперидона выводится почками, а у пожилых пациентов и больных с нарушением функции почек плазменная концентрация может увеличиваться в среднем на 43%. В нашем случае у 80-летней пациентки отмечено снижение СКФ до 38 мл/мин, что могло привести к нарушению клиренса антипсихотического препарата, чему также могла способствовать назначенная максимальная терапевтическая доза рисперидона. Таким образом, своевременное использование шкалы The GerontoNet ADR Risk Score было способно спрогнозировать развитие побочной реакции, которой можно

было бы избежать корректировкой дозового режима, что подтверждается рекомендациями по двукратному снижению дозы у таких пациентов в официальной инструкции по медицинскому применению обсуждаемого препарата.

7.2. Оценка риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с использованием адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкалы The GerontoNet ADR Risk Score

Оценка факторов риска шкалы The GerontoNet ADR Risk Score, адаптированной для условий оказания психиатрической помощи, показала следующие результаты. Синдром старческой астении, пришедший на смену фактору «4 и более заболеваний и(или) состояний» был зафиксирован у меньшего количества пациентов – 165, что составило 65,6%. Старческая астения может быть сопряжена с повышенным риском нежелательных побочных реакций, в том числе падений [142]. По мнению разработчиков шкалы, наличие нескольких, возможно, не связанных сопутствующих заболеваний не всегда будут клинически ассоциированы с развитием лекарственных осложнений, в то время как коморбидность является фактором риска развития синдрома старческой астении, что может являться предиктором побочного действия лекарств [191]. Довольно высокая распространённость наличия данного синдрома у пациентов психиатрического профиля в целом коррелирует с другими исследованиями и имеет отношение к сложным патогенетическим связям между психической, неврологической и соматической патологиями [34; 344].

Меньшая частота встречаемости при применении адаптированной шкалы The GerontoNet ADR Risk Score была характерна и для фактора назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет в соответствии с критериями Бирса. В отличие от наличия хронической сердечной недостаточности, данный фактор наблюдался менее, чем у трети пациентов – 76 больных, что составило 30,4%. Подчеркнём, что назначение потенциально не рекомендованных препаратов пациентам старше 65 лет в

соответствии с критериями Бирса не является ошибочным клиническим решением, а несёт рекомендательный характер для усиления бдительности врача в отношении безопасности терапии. Анализ листов назначений обследуемых пациентов выявил следующие потенциально не рекомендованные препараты пациентам старше 65 лет по частоте убывания: тригексифенидил для коррекции экстрапирамидных расстройств, глибенкламид, дигоксин в качестве препарата первой линии для лечения фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности, нифедипин и некоторые НПВС длительно у больных старше 75 лет без сопутствующей антисекреторной терапии. Особого внимания заслуживает самый часто встречаемый критерий – назначение тригексифенидила. Бесспорно, применение антипаркинсонических препаратов является неотъемлемой частью психиатрической практики, однако данный критерий подтверждается как Российскими клиническими рекомендациями, так и инструкцией к медицинскому применению тригексифенидила с целью снижения риска развития поздней дискинезии, зависимости и когнитивных нарушений, особенно у пожилых пациентов, что должно определять его использование у таких больных как осторожное. Такие же выводы можно сделать и о других выявленных потенциально не рекомендованных препаратах, назначенных пациентам, включённым в наше исследование.

Медиана суммарного балла и интерквартильный размах по адаптированной шкале The GerontoNet ADR Risk Score составила 5,00 [2,25; 6,00]. При проведении корреляционного анализа нами была выявлена прямая слабая связь между возрастом и зафиксированным суммарным баллом ($r = 0,213$; $p < 0,001$). Наблюдаемая зависимость итоговой переменной по адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкале The GerontoNet ADR Risk Score от возраста пациента описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{суммарный балл}} = 0,054 \times X_{\text{возраст}} + 0,146$$

При увеличении возраста на 1 полный год следует ожидать увеличения суммарного балла по адаптированной шкале The GerontoNet ADR Risk Score на

0,054. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 4,0% факторов, оказывающих влияние на значение суммарного балла.

Пороговое значение для адаптированной шкалы авторами определено между 4 и 5 баллами. Пересчитанный суммарный балл, соответствующий указанной адаптированной методике, проиллюстрирован на Рисунке 7.

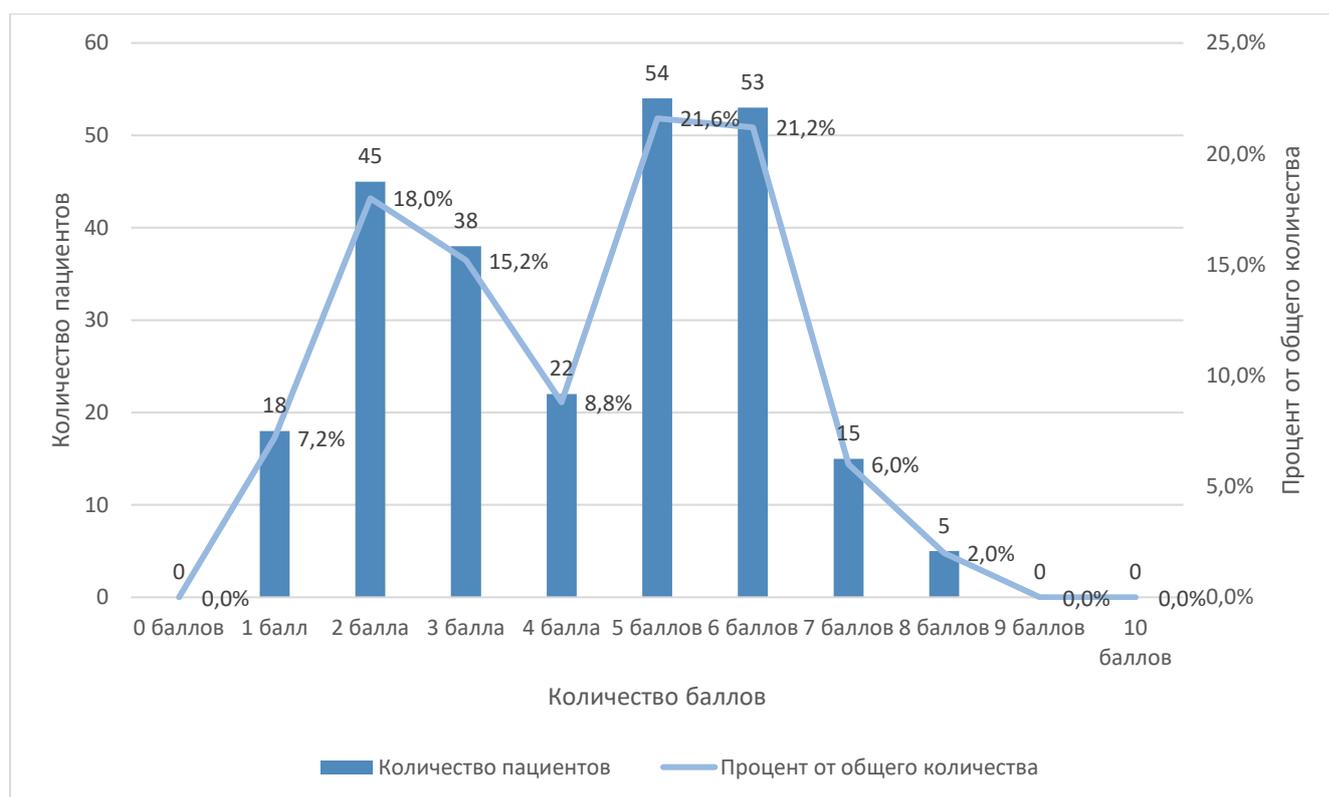


Рисунок 7 – Суммарный балл риска развития неблагоприятных лекарственных реакций в соответствии с адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкалой The GerontoNet ADR Risk Score

Большой интерес представляет анализ риска неблагоприятных лекарственных явлений после замены универсальной шкалы The GerontoNet ADR Risk Score на адаптированную к условиям оказания психиатрической медицинской помощи. 8 и более баллов было обнаружено у 2% пациентов, 48,8% пациентов имели балл от 5 до 7, что в соответствии с адаптированной шкалой может сопровождаться повышенным риском развития нежелательных побочных реакций.

Данные показатели оказались несколько меньше, чем при использовании универсальной шкалы. При сравнении суммарных баллов с помощью W-критерия Уилкоксона универсальной и адаптированной к психиатрическим условиям шкал The GerontoNet ADR Risk Score разница оказалась статистически значимой ($p < 0,001$).

Таким образом, проведённое исследование показало, что в соответствии с адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкалой The GerontoNet ADR Risk Score 50,8% пациентов имели риск развития неблагоприятных лекарственных реакций.

7.3. Оценка риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с использованием валидированной шкалы прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов с мультиморбидностью ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons)

Анализ, в который были включены 250 пациентов старше 65 лет психиатрического стационара, проводился с помощью валидированной шкалы прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов с мультиморбидностью ADRROP. Каждый пациент был проанализирован на предмет наличия независимых факторов риска развития нежелательных реакций с присвоением определённого количества баллов. Частота встречаемости переменных изучаемого риска представлена на Рисунке 8.

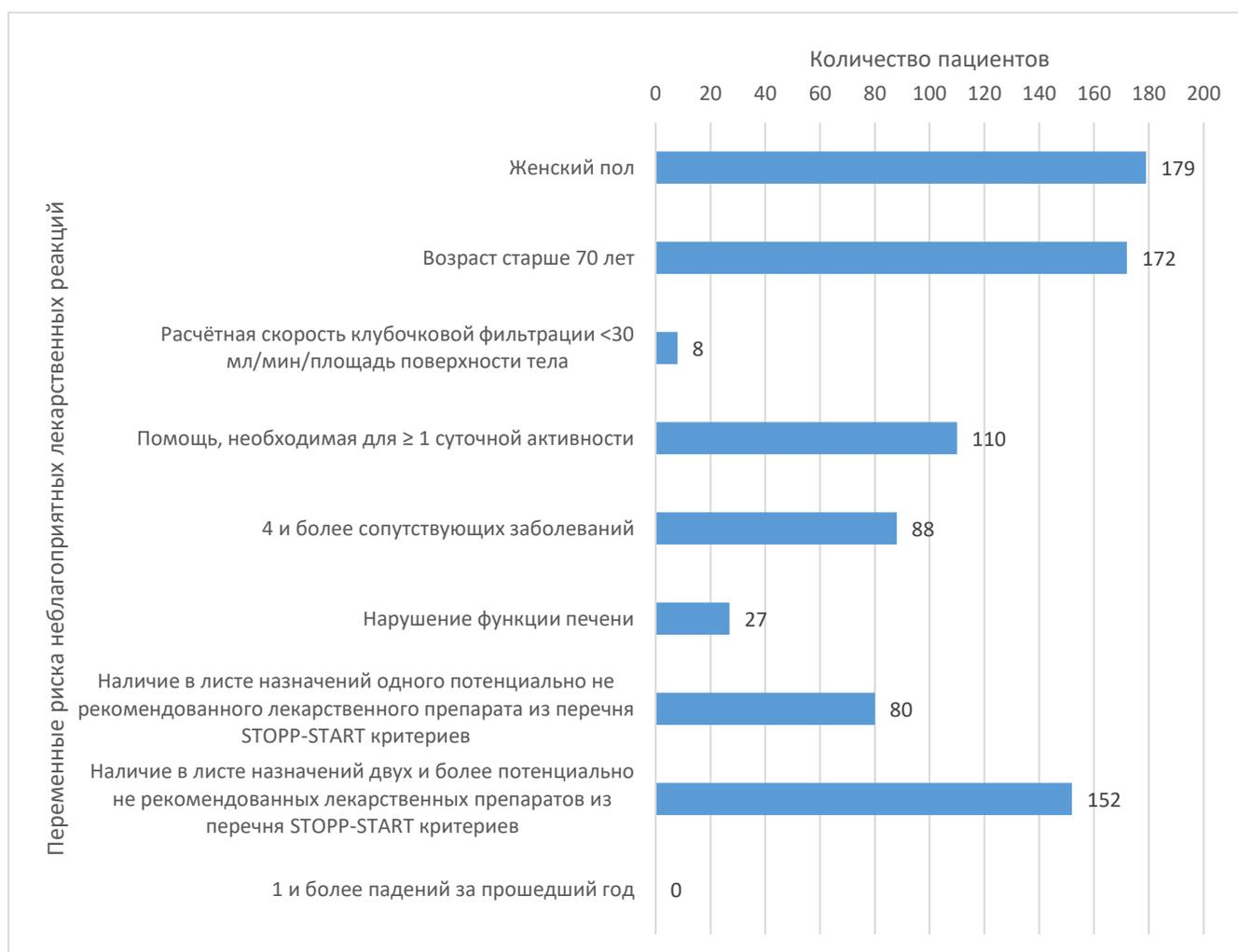


Рисунок 8 – Частота встречаемости факторов риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет психиатрического стационара по шкале ADRROP

Приведённые на Рисунке 8 данные указывают на то, что самыми распространёнными факторами риска нежелательных побочных реакций у пациентов психиатрического стационара пожилого и старческого возраста по шкале ADRROP были «Женский пол», являющийся отдельной переменной риска и зафиксированный у 179 пациентов (71,6%), и «Возраст старше 70 лет», встретившийся у 172 пациентов (68,8%). Наибольшая частота встречаемости такого фактора риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, как «Женский пол», связана со сплошной выборкой пациентов и превалированием

подобного распределения среди лиц старших возрастных групп. Очевидно, что концепция шкалы ADRROP, включающая данный фактор риска, оказала существенное влияние на суммарный балл в этой категории больных: у пациентов женского пола суммарный балл по шкале ADRROP был выше, чем у пациентов мужского пола ($p = 0,02$), а также женщин с суммарным баллом, равным 11 или более, то есть с высоким риском развития нежелательных побочных реакций, было больше, чем мужчин (ОШ = 4,028; 95% ДИ: 2,261–7,177), что также оказалось статистически значимым ($p < 0,001$). Тогда как фактор риска «Возраст старше 70 лет» имеет отношение к возрастным критериям включения в исследование. Его роль в формировании суммарного балла риска была подтверждена корреляционным анализом, выявляющим прямую умеренную связь между обсуждаемыми переменными ($r = 0,380$; $p < 0,001$). Пациенты с высоким риском (11 и более баллов) были старше, чем пациенты с умеренным (6-10 баллов) ($p < 0,001$) и низким (0-5 баллов) ($p = 0,03$) риском, что было статистически значимым.

Третьим по распространённости фактором оказался «Наличие в листе назначений двух и более потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов из перечня STOPP-START критериев». Анализ получаемой пациентами фармакотерапии на предмет выявления потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов осуществлялся методом сопоставления листов назначений STOPP-критериям методологии Screening Tool of Older Persons' Prescriptions. 232 пациента имели потенциально не рекомендованный лекарственный препарат: у 82,8% пациентов был зафиксирован фактор «Нейролептики (могут привести к нарушению ходьбы, паркинсонизму)»; у 30% пациентов «Фенотиазины в качестве терапии первой линии; существуют более безопасные и эффективные альтернативы (риск выраженной седации, антихолинергических побочных эффектов)»; у 28,4% пациентов «Бензодиазепины (седативное действие, может привести к снижению чувствительности, ухудшать баланс)» – выраженное седативное действие, риск падений и переломов; у 24,4% пациентов «Антихолинергические/антимускариновые препараты для лечения экстрапирамидных побочных эффектов, связанных с приемом нейролептиков (риск

антихолинергической токсичности)»; у 12,4% пациентов «Одновременное применение двух или более препаратов с антимускариновыми/антихолинергическими свойствами»; у 5,2% пациентов «Препараты сульфонилмочевины с длительной продолжительностью действия (например, глибенкламид, глимепирид) при сахарном диабете 2-го типа (риск длительной гипогликемии)». Остальные STOPP-критерии были зафиксированы менее, чем у 5% пациентов. Среди них оказались следующие: «Терапия диуретиками для лечения артериальной гипертензии при недержании мочи (усиление симптомов недержания)» (3,2%), «Антихолинергические/антимускариновые препараты у больных с делирием или деменцией (риск прогрессирования когнитивных нарушений)» (2,4%), «Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) в комбинации с калийсберегающими препаратами (например, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), амилорид (в настоящее время не зарегистрирован в РФ), триамтерен) без контроля уровня калия в сыворотке (риск развития тяжелой гиперкалиемии $>6,0$ ммоль/л; K^+ в сыворотке следует контролировать регулярно, по крайней мере, каждые 6 месяцев)» (2,0%), «Ингибиторы ацетилхолинэстеразы при анамнезе упорной брадикардии (<60 уд/мин), блокады сердца или рецидивирующих необъяснимых обмороков, или одновременное применение с препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений, такими как бета-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил (риск нарушения проводимости сердца, обмороков и травм)» (1,6%), «Антигистаминные препараты первого поколения (широко доступны менее токсичные и более безопасные антигистаминные препараты)» (1,6%), «Бета-адреноблокатор при брадикардии (<50 уд/мин), атриовентрикулярной блокаде 2-й или 3-й степени (риск полной блокады, асистолии)» (0,8%), «Ацетилсалициловая кислота при анамнезе язвенной болезни без совместного назначения ингибиторов протонной помпы (риск рецидива язвенной болезни)» (0,4%), «Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела для вторичной профилактики инсульта, за исключением пациентов с текущим острым коронарным синдромом,

или с коронарным стентированием менее 12 месяцев назад или с тяжелым симптомным стенозом сонной артерии (нет доказательств преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией клопидогрелем)» (0,4%), «НПВС в комбинации с антитромбоцитарными препаратами без профилактического назначения ингибиторов протонной помпы (риск развития язвы желудка)» (0,4%).

Распространённость независимого фактора риска нежелательных побочных реакций «Наличие в листе назначений двух и более потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов из перечня STOPP-START критериев», составляющая 60,8%, свидетельствует о высокой частоте назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам психиатрического профиля старше 65 лет. Наличие одного критерия из данного инструмента по борьбе с полипрагмазией также встретилось почти у трети пациентов. Шкала ADRROP не учитывает конкретику каждого критерия, однако следует пояснить высокую частоту их встречаемости. Очевидно, что первый и третий критерии характеризуют основную лекарственную терапию, осуществляемую в психиатрическом стационаре. Однако внимательное изучение инструмента STOPP-START указывает на то, что, во-первых, оба критерия относятся к разделу «Препараты, которые предсказуемо увеличивают риск падений у пожилых людей», что является крайне актуальным для данной возрастной группы [12]. Более того, роль именно препаратов антипсихотического действия и бензодиазепиновых транквилизаторов в увеличении риска падения пациента пожилого и старческого возраста велика [216]. Во-вторых, необходимо подчеркнуть, что назначение потенциально не рекомендованного препарата не всегда является нерациональным клиническим решением. Подобные инструменты должны настораживать врачей о возможных рисках фармакотерапии, назначение препаратов должно осуществляться с обязательным соотношением риск/польза.

Фенотиазиновые нейролептики обладают риском развития неврологических и антихолинергических побочных эффектов, что является нежелательным для пациентов старших возрастных групп. Четвёртый и пятый по частоте

встречаемости критерии относятся к нерациональному применению лекарственных препаратов, обладающих высоким антихолинергическим потенциалом. Центральные холиноблокаторы, назначаемые в психиатрической практике для купирования экстрапирамидных симптомов, возникающих на фоне антипсихотической терапии, нередкое явление. Тем не менее, применять их следует с осторожностью и только при наличии показаний к назначению, ограничиваясь лечебными и избегая профилактические [239], что неоднократно обсуждалось в предыдущих главах. Таким образом, мы видим, что практически все выявленные потенциально не рекомендованные назначения имеют непосредственное отношение к специфике оказания медицинской помощи – условия психиатрического стационара.

Фактор риска развития нежелательной побочной реакции, включённый экспертами в инструмент ADRROP, – «Помощь, необходимая для ≥ 1 суточной активности» встретился у 110 пациентов (44,0%). Большинство из них имели диагнозы «Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках», «Сосудистая деменция», «Деменция при болезни Альцгеймера» и «Деменция неуточнённая». И хотя разработчиками шкалы ADRROP при однократном регрессионном анализе была установлена связь между данным заболеванием и риском развития неблагоприятных лекарственных реакций, в окончательный вариант инструмента указанный критерий не попал. В том числе по этой причине нами был проведён тщательный анализ медицинской документации для фиксации фактора «Помощь, необходимая для ≥ 1 суточной активности». Так, к таким пациентам были отнесены больные с нарушением функции тазовых органов, перенесёнными острыми нарушениями мозгового кровообращения, состояниями сосудистой спутанности.

Фактор «4 и более сопутствующих заболеваний» был зафиксирован у 88 больных, что составило 35,2%. Также почти у трети пациентов ($n=80$) был выявлен фактор в виде одного STOPP-критерия (32,0%). Очевидно, что коморбидная патология имеет значение для риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, прежде всего ввиду того, что является причиной полипрагмазии, которую

в свою очередь, по мнению исследователей, можно считать основным предиктором осложнений фармакотерапии. Именно данная взаимосвязь явилась поводом к тому, чтобы отнести мультиморбидность к независимым факторам риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, в то время как полипрагмазию – к зависимым. В связи с этим разработчики шкалы ADRROP не включили количество препаратов в окончательный вариант инструмента. Применительно же к нашему исследованию следует отметить, что ввиду критерия включения «5 и более одновременно назначенных лекарственных препаратов», данный фактор, имеющийся у всех 250 пациентов, не мог повлиять на итоговую оценку ввиду указанных выше особенностей применяемой шкалы.

Нарушение функции печени зафиксировано у 27 больных (10,8%), расчётная СКФ <30 мл/мин/площадь поверхности тела у 8 пациентов (3,2%). Нарушение функции элиминирующих органов и рост концентрации лекарственных препаратов в сыворотке крови пожилых пациентов являются факторами риска осложнений лекарственной терапии. Исследуемая группа имела больных с данными критериями, однако изменения со стороны печени носили «транзиторный» характер, а сниженная СКФ не требовала изменения дозового режима ввиду особенностей фармакокинетики применяемых препаратов.

Фактор «1 и более падений за прошедший год» у пациентов исследуемой группы не обнаружен. Эти данные были получены из медицинской документации и ежедневных записей в истории болезни.

Отметим, что валидированная шкала прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов с мультиморбидностью ADRROP в отличие от двух других описанных в данной главе инструментов не включает такой показатель, как «количество назначенных лекарственных препаратов». Взаимосвязи между суммарным баллом и обсуждаемой переменной при использовании корреляционного анализа, а также статистически значимых различий между количеством назначенных препаратов у различных категорий риска на основании используемой шкалы нам также обнаружить не удалось.

В соответствии с присвоением каждому пациенту определённого суммированного на основании наличия вышеуказанных критериев балла, нами были получены следующие результаты. Медиана суммарного балла и интерквартильный размах по шкале ADRROP составила 11,0 [9,0; 14,0]. Количество баллов и соответствующее им количество пациентов представлено на Рисунке 9.

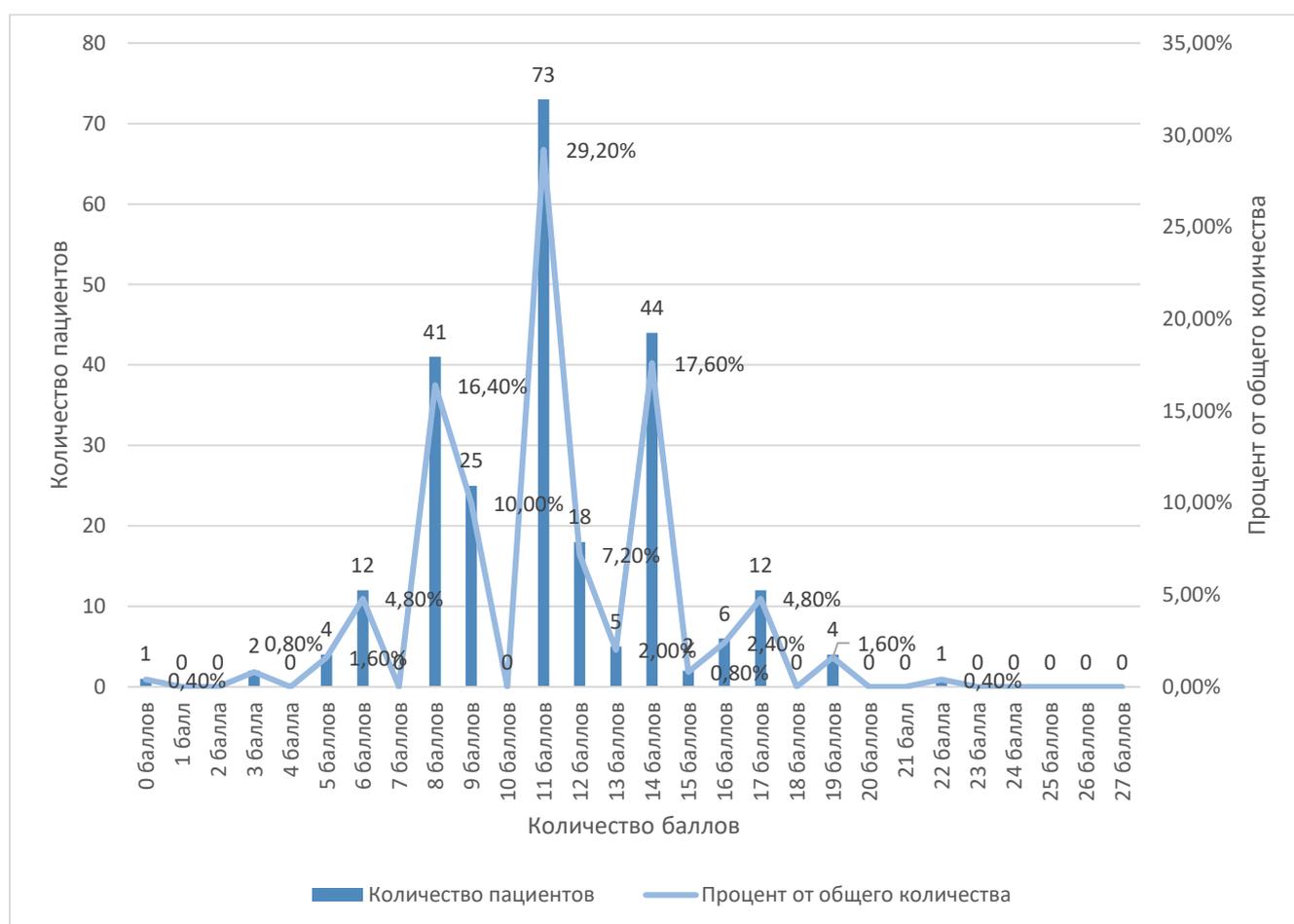


Рисунок 9 – Частота встречаемости пациентов с соответствующим баллом по шкале ADRROP

На основании данных разработчиков шкалы ADRROP, при суммированном балле от 0 до 5 риск развития неблагоприятных лекарственных реакций может достигать 8%, при балле от 6 до 10 – 19%, от 11 до 15 – 25%, 16 баллов и выше (максимальное значение 27) – 31%. Распределение по риску развития

нежелательных побочных реакций в зависимости от количества баллов шкалы ADRROP представлено в Таблице 34.

Таблица 34 – Риск развития неблагоприятных лекарственных реакций в зависимости от количества баллов

Риск развития нежелательной побочной реакции в зависимости от количества баллов	Количество пациентов	Количество зафиксированных нежелательных побочных реакций
0–5 баллов по шкале ADRROP	7 (2,80%)	0
6–10 баллов по шкале ADRROP	78 (31,20%)	0
11–15 баллов по шкале ADRROP	142 (56,80%)	7
≥ 16 баллам по шкале ADRROP	23 (9,20%)	1
Итого	250 (100,00%)	8

Как проиллюстрировано в Таблице 34, у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных лекарственных реакций по шкале ADRROP, у которых был выявлен суммарный балл, равный 11 и выше, чаще фиксировались нежелательные побочные реакции, чем у пациентов с баллом, равным 10 и ниже. Статистически значимых различий, искомых с помощью точного критерия Фишера, установить не удалось ($p = 0,054$), тем не менее полученный p -уровень значимости может свидетельствовать о тенденции к различиям, приближающимся к существенным.

Таким образом, указанные выше данные позволяют сделать вывод о том, что наиболее часто встречающимися переменными риска осложнений фармакотерапии были женский пол (71,6%) и возраст старше 70 лет (68,8%). Фиксирование 2 и более STOPP-критериев, необходимость в помощи для осуществления повседневной активности, 4 и более сопутствующих заболеваний встретились у 60,8%, 44% и 35,2% больных соответственно. Наименее часто встречающимися – 1 STOPP критерий (32,0%), а также состояние элиминирующих органов: нарушения функции печени (10,8%) и снижение СКФ (3,2%).

ГЛАВА 8. ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕ РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА СТАРШЕ 65 ЛЕТ

8.1. Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам психиатрического стационара старше 65 лет в соответствии с критериями Бирса (The American Geriatrics Society Beers Criteria®)

Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет был проведён у 250 пациентов психиатрического стационара указанной возрастной группы с помощью критериев Бирса, разработанных Американской гериатрической ассоциацией (The American Geriatrics Society Beers Criteria®) [92]. Работа по выявлению таких назначений состояла из 6 этапов, соответствующих 6 разделам применяемого инструмента.

В первую очередь анализ медицинской документации был направлен на выявление лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет. Из 30 индикаторов потенциально не рекомендованных назначений в нашем исследовании было выявлено 8, частота встречаемости которых представлена в Таблице 35.

Таблица 35 – Частота назначения лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет.

Система, Терапевтическая категория, Лекарственные средства	Обоснование	Рекомендации по использованию	Общее количество пациентов: n (%)
Противопаркинсонические средства Бензтропин (для перорального приёма) Тригексифенидил	Не рекомендуются для профилактики или лечения экстрапирамидных расстройств на фоне лечения	Избегать применения	46 (18,40%)

	антипсихотическими средствами; для лечения болезни Паркинсона доступны более эффективные средства		
Производные сульфаниламочевины, длительно действующие Хлорпропамид Глимепирид Глибурид (также известный как глибенкламид)	Хлорпропамид: длительный период полувыведения у пожилых людей; может вызвать длительную гипогликемию; вызывает синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона Глимепирид и глибурид: более высокий риск тяжелой продолжительной гипогликемии у пожилых пациентов	Избегать применения	14 (5,60%)
Дигоксин в качестве препарата первой линии для лечения фибрилляции предсердий или сердечной недостаточности	Использование при фибрилляции предсердий: не должен использоваться в качестве средства первой линии для лечения фибрилляции предсердий, поскольку существуют более безопасные и эффективные альтернативы для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС), что подтверждается высококачественным и доказательными данными	Избегать применения данного средства для контроля ЧСС в качестве препаратов первой линии при фибрилляции предсердий	7 (2,80%)

	<p>Использование при хронической сердечной недостаточности: доказательные данные пользы и вреда дигоксина противоречивы и имеют более низкое качество; большинство, но не все доказательства касаются использования при Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Существуют убедительные доказательства того, что другие препараты в качестве терапии первой линии снижают количество госпитализаций и смертность у взрослых при СНсФВ. При сердечной недостаточности более высокие дозы не связаны с дополнительным преимуществом и могут увеличить риск токсичности.</p>	<p>Избегать применения в качестве препаратов первой линии при хронической сердечной недостаточности</p>	<p>7 (2,80%)</p>
<p>Нифедипин короткого действия</p>	<p>Может вызвать выраженную гипотонию; повышение риска ишемии миокарда</p>	<p>Избегать применения</p>	<p>5 (2%)</p>

<p>НПВС, неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) для перорального приёма: Аспирин >325 мг/сут Диклофенак Дифлунизал Этодолак Фенопрофен Ибупрофен Кетопрофен Меклофенамат Мефенамовая кислота Мелоксикам Набуметон Напроксен Оксапрозин Пироксикам Сулиндак Толметин</p>	<p>Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов >75 лет, особенно принимающих системные глюкокортикостероиды, антикоагулянты, антиагреганты; совместное применение с ингибиторами протоновой помпы снижает, но не устраняет риск желудочно-кишечных кровотечений. Риск кровотечений и перфораций увеличивается на 1% при применении НПВС в течение 3–6 месяцев и на 2–4% – в течение 1 года. Эти тенденции сохраняются при более длительном использовании. Также могут повысить артериальное давление и вызвать повреждение почек. Риски носят дозозависимый характер.</p>	<p>Избегать длительного применения, если другой альтернативы нет, то применять в сочетании с ингибиторами протоновой помпы или мизопростолом</p>	<p>5 (2%)</p>
<p>Нитрофурантоин</p>	<p>Потенциальная пульмонотоксичность, гепатотоксичность и периферическая нейропатия, особенно при длительном использовании; доступны более безопасные альтернативные препараты</p>	<p>Избегать применения при клиренсе креатинина <30 мл/мин или для длительного эффекта</p>	<p>1 (0,40%)</p>

Метоклопрамид	Может вызывать экстрапирамидные расстройства, включая позднюю дискинезию. Риск развития этих нежелательных реакций выше у пожилых и при длительном воздействии	Избегать применения за исключением случаев гастропареза с продолжительностью использования, не превышающей 12 недель, за исключением редких случаев	1 (0,40%)
---------------	--	---	-----------

Таким образом было отмечено, что 76 пациентам (30,4%) были назначены лекарственные средства, использование которых нежелательно в данной когорте. Наиболее часто, в 46 случаях (18,4%), назначался тригексифенидил. В соответствии с критериями Бирса данный препарат не рекомендован для профилактики или лечения экстрапирамидных расстройств на фоне лечения антипсихотическими средствами у пациентов старше 65 лет. Как уже было указано в предыдущих главах, в условиях психиатрического стационара подобные назначения продиктованы стремлением купировать «лекарственный паркинсонизм». Тем не менее, типовые клинико-фармакологические статьи к данному препарату предупреждают об осторожности применения и использовании малых доз у пожилых пациентов, что также подчёркивается в российских клинических рекомендациях в связи с риском развития поздней дискинезии, когнитивных расстройств и зависимости.

Целенаправленное внимание в условиях стационарной помощи должно быть уделено значимости коморбидной психической и соматической патологии, как известно, значительно меняющей проявления клинической картины заболевания и требующей применения гибкого алгоритма фармакологической и социально-психологической поддержки [40]. Так, в 14 случаях (5,6%) нами выявлено назначение глибенкламида, что может сопровождаться у пациентов старше 65 лет более высоким риском тяжелой продолжительной гипогликемии, и дигоксина – в качестве препарата первой линии для лечения фибрилляции предсердий или сердечной недостаточности. Эксперты подчёркивают наличие более приоритетных

препаратов для описанных состояний и указывают на риск развития дигиталисной интоксикации у лиц пожилого и старческого возраста ввиду физиологических особенностей организма [44] с рекомендациями назначения очень низких доз (0,0625–0,125 мг) [22]. В 5 случаях (2%) назначался нифедипин короткого действия, что может сопровождаться риском выраженной гипотонии и ишемии миокарда, и длительно неселективные нестероидные противовоспалительные препараты у пациентов старше 75 лет без антисекреторной поддержки, что повышает риск желудочно-кишечного кровотечения. Применение нитрофурантоина у пациентов старших возрастных групп может сопровождаться нейротоксичностью, пульмонотоксичностью и гепатотоксичностью, метоклопрамид – экстрапирамидными расстройствами, что имеет особую актуальность у пациентов психиатрического стационара ввиду схожих побочных эффектов при применении типовой лекарственной терапии и возможности их усиления вследствие фармакодинамического взаимодействия на уровне механизма действия.

При проведении корреляционного анализа нами была выявлена обратная слабая связь между возрастом и количеством назначенных лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет в соответствии с критериями Бирса ($r = -0,185$; $p = 0,003$). Наблюдаемая зависимость от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{количество назначений лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет}} = -0,011 \times X_{\text{возраст}} + 1,162$$

При уменьшении возраста на 1 полный год следует ожидать увеличение назначений лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет на -0,011. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 2,5% факторов, оказывающих влияние на значение обсуждаемой переменной. Пациенты с назначенными лекарственными средствами, использование которых нежелательно в данной возрастной категории, были младше, чем пациенты с назначениями из других, клинически менее значимых разделов критериев Бирса, что оказалось статистически значимым ($p = 0,02$).

Полученные данные могут свидетельствовать о большей безопасности лекарственной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста ввиду уменьшения частоты назначения лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет в соответствии с критериями Бирса, при увеличении возраста больного.

Поиск взаимосвязи общего количества назначенных лекарственных препаратов и включённых в описываемый раздел критериев Бирса при использовании корреляционного анализа не дал положительного результата. Однако, на частоту применения лекарственных препаратов, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет в соответствии с критериями Бирса, оказал влияние пол пациентов: у мужчин подобные назначения встречались чаще, чем у женщин ($p = 0,036$).

На втором этапе была изучена частота применения лекарственных препаратов, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, которые могут усугубить заболевание или синдром. Из 10 индикаторов в нашем исследовании было обнаружено 4, частота встречаемости которых представлена в Таблице 36.

Таблица 36 – Частота назначения лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, которые могут усугубить заболевание или синдром.

Заболевание или состояние	Лекарственные средства	Обоснование	Рекомендации по использованию	Общее количество пациентов: n (%)
Деменция и когнитивные расстройства	Антихолинергические Бензодиазепины Небензодиазепиновые лекарственные средства, снотворные (селективные агонисты бензодиазепиновых рецепторов)	Избегать применения в связи с высоким риском нежелательных реакций со стороны ЦНС. Избегать применения антипсихотических средств для лечения	Избегать применения	27 (10,8%)

	<p>Зопиклон Залеплон Золпидем Антипсихотические средства, длительный приём и приём по мере необходимости</p>	<p>расстройств поведения у пациентов с деменцией и/или делирием, если нефармакологические варианты (например, поведенческая психотерапия) не удались или не были возможны, а пожилой угрожает существенным вредом себе или окружающим. Антипсихотические средства ассоциированы с большим риском цереброваскулярной катастрофы (инсульта) и смертности у пациентов с деменцией</p>		
<p>Симптомы со стороны нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы</p>	<p>Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом, за исключением антимускариновых лекарственных средств для лечения недержания мочи</p>	<p>Могут ухудшить мочеиспускание, вплоть до острой задержки мочи</p>	<p>Избегать применения у мужчин</p>	<p>11 (4,4%)</p>
<p>Хроническая сердечная недостаточность</p>	<p>Избегать применения: Цилостазол Избегать применения при СНсФВ: Недигидропиридиновые БКК (дилтиазем, верапамил)</p>	<p>Могут вызвать задержку жидкости и/или усугубление хронической сердечной недостаточности (НПВС и ингибиторы ЦОГ-2,</p>	<p>Как было отмечено, избегать применения или применять с осторожностью</p>	<p>4 (1,6%)</p>

	<p>Применять с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, которые не имеют симптомов;</p> <p>избегать применения у пациентов с симптомами сердечной недостаточности : НПВС и ингибиторы ЦОГ-2</p> <p>Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон)</p> <p>Дронедарон</p>	<p>недигидропиридиновые БКК, тиазолидиндионы); вероятность увеличения смертности у пожилых людей с сердечной недостаточностью (цилостазол и дронедарон)</p>		
Обморочные состояния	<p>Ингибиторы ацетилхолинэстеразы</p> <p>Неселективные альфа1-адреноблокаторы (т.е. доксазозин, празозин, теразозин)</p> <p>Трициклические антидепрессанты</p> <p>Антипсихотические:</p> <p>Хлорпромазин</p> <p>Тиоридазин</p> <p>Оланзапин</p>	<p>Ингибиторы антихолинэстеразы вызывают брадикардию, следует избегать их применения у пожилых пациентов, обмороки которых могут быть связаны с брадикардией.</p> <p>Неселективные периферические альфа-1 адреноблокаторы вызывают изменения артериального давления, следует избегать их применения у пожилых людей, обмороки которых могут быть связаны с ортостатической гипотензией.</p> <p>Трициклические антидепрессанты и</p>	Избегать применения	1 (0,4%)

		перечисленные антипсихотические средства увеличивают риск ортостатической гипотензии или брадикардии.		
--	--	---	--	--

Анализ назначения лекарственных препаратов, использование которых нежелательно у лиц старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, показал, что подобные назначения выявлены у 34 пациентов, что составило 13,6%. В 27 случаях (10,8%) пациентам с деменцией были назначены лекарственные средства, обладающие выраженным антихолинергическим действием. Современные исследования указывают не только на негативное воздействие последних на ЦНС при деменции, но и на увеличение риска развития данного заболевания у представителей старшей возрастной группы [168]. В 11 случаях (4,4%) эти же лекарственные средства были назначены при проявлении симптомов со стороны нижних мочевых путей и наличии у пациента доброкачественной гиперплазии предстательной железы, что может сопровождаться острой задержкой мочи. В 4 случаях (1,6%) был зафиксирован критерий по назначению нестероидных противовоспалительных препаратов и недигидропиридиновых БКК при хронической сердечной недостаточности ввиду риска ухудшения течения заболевания. В одном случае назначался тиоридазин у пациента с синкопальными состояниями в анамнезе.

Третьим разделом работы по анализу потенциально не рекомендованных назначений было выявление лекарственных препаратов, использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью. Из 6 индикаторов в нашем исследовании было зафиксировано 2, однако частота их встречаемости оказалась очень высокой, что было обусловлено видом оказания медицинской помощи. Полученные результаты представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Частота назначения лекарственных средств, использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью.

Лекарственные средства	Обоснование	Рекомендации по использованию	Общее количество пациентов: n (%)
Антипсихотические Карбамазепин Диуретики Миртазапин Окскарбазепин СИОЗСиН СИОЗС Трициклические антидепрессанты Трамадол	Могут усугублять или вызывать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или гипонатриемию; необходим контроль уровня натрия в крови в начале терапии или при изменении режима дозирования у пожилых пациентов	Использовать с осторожностью	225 (90,0%)
Дабигатран Ривароксабан	Повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с варфарином и сообщаемыми показателями других целевых пероральных антикоагулянтов при использовании для длительного лечения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) или фибрилляции предсердий у взрослых ≥ 75 лет.	Использовать с осторожностью для лечения ВТЭ или фибрилляции предсердий у пациентов старше 75 лет	1 (0,4%)

Как видно из представленных в Таблице 37 данных, 90% пациентов получали те лекарственные средства, использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью. В нашем исследовании зафиксировано применение антипсихотических и антидепрессивных препаратов, что может вызвать гипонатриемию или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона [269]. Очевидно, что в условиях психиатрического стационара данный критерий

может быть выявлен с очень высокой частотой, что и было зафиксировано в нашем исследовании, тем не менее, при необходимости назначений следует проводить фармакотерапию с осторожностью при возможности под контролем натрия плазмы и оценкой клинического состояния пациента.

Четвёртым этапом анализа назначенной фармакотерапии при применении критериев Бирса было выявление потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий, которых следует избегать у пациентов старше 65 лет. Отметим, что указанные экспертами 17 индикаторов сосредоточены на риске развития неблагоприятных лекарственных реакций вследствие межлекарственного взаимодействия именно у пациентов пожилого и старческого возраста и носят обобщающий характер, используя фармакологические группы, нежели отдельные лекарственные средства. Зафиксированные у 45 пациентов (18%) изучаемые индикаторы нерациональных лекарственных назначений представлены в Таблице 38.

Таблица 38 – Частота потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий, которых следует избегать.

Класс лекарственных средств	Класс лекарственных средств, вступающий в межлекарственное взаимодействие	Обоснование риска	Рекомендация	Общее количество пациентов: n (%)
Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, СИОЗС и СИОЗСиН) Антипсихотические Противоэпилептические Бензодиазепиновые и небензодиазепиновые лекарственные	Любая комбинация трёх и более ЦНС-активных лекарственных средств	Повышенный риск падений (все) и переломов (бензодиазепины и небензодиазепиновые лекарственные средства, снотворные (селективные агонисты бензодиазепиновых рецепторов))	Избегать применения трёх и более ЦНС-активных лекарственных средств (общее количество); минимизировать количество ЦНС-активных лекарственных средств	28 (11,2%)

средства, снотворные (селективные агонисты бензодиазепиновых рецепторов) (т.е. «Z-препараты») Опиоиды				
Антихолинергические лекарственные средства	Антихолинергические лекарственные средства	Повышенный риск ухудшения когнитивных функций	Избегать применения, минимизировать количество антихолинергических лекарственных средств	27 (10,8%)

Таким образом, как видно из представленных в Таблице 38 данных, выявленное в 28 случаях (11,2%) назначение комбинации трёх и более ЦНС-активных лекарственных средств, включая бензодиазепиновые производные, у пожилых пациентов может быть сопряжено с риском падений, что подтверждается зарубежными исследованиями данной группы препаратов [227; 351]. Зафиксированные 27 назначений (10,8%) комбинаций двух и более лекарственных препаратов с высоким антихолинергическим потенциалом указывают на повышенный риск развития когнитивных нарушений [238].

Сопоставление лекарственных назначений пациентам старше 65 лет психиатрического стационара разделу критериев Бирса, указывающих на лекарственные средства, использования которых следует избегать, или рекомендовано снижение доз при нарушении функции почек, явилось пятым этапом анализа применяемой фармакотерапии. Из 23 индикаторов нами было зафиксировано 2 у двух пациентов (0,8%), которые представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Частота назначения лекарственных средств, использования которых следует избегать, или рекомендовано снижение доз при нарушении функции почек у пациентов старше 65 лет.

Лекарственное средство	Значения клиренса креатинина, при которых необходимы действия, мл/мин	Обоснование	Рекомендация	Общее количество пациентов: n (%)
Ривароксабан	<50	Отсутствие доказательств эффективности или безопасности у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин	Неклапанная фибрилляция предсердий: уменьшить дозу, если клиренс креатинина 15–50 мл/мин; избегать применения, если клиренс креатинина <15 мл/мин Лечение ВТЭ и профилактика ВТЭ с заменой тазобедренного или коленного сустава: избегать применения, если клиренс креатинина <30 мл/мин	1 (0,4%)
Ранитидин	<50	Изменения психического статуса	Уменьшить дозу	1 (0,4%)

Завершающий раздел критериев Бирса, включающий перечень лекарственных средств, способных привести в высокой антихолинергической нагрузке, явился основой для шестого этапа оценки лекарственной терапии в разрезе потенциально не рекомендованных назначений. Проведённый анализ перекликается с главой 6 нашего исследования, в которой использовался инструмент – шкала Anticholinergic Cognitive Burden Scale. Однако, ввиду применимости раздела критериев Бирса «Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом» исключительно к когорте пациентов старше

65 лет, результаты по выявлению таких назначений приведены в данной главе и представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Частота назначения лекарственных средств с высоким антихолинергическим потенциалом

Лекарственные препараты с высоким антихолинергическим потенциалом	Общее количество пациентов: n (%)
Тиоридазин	46 (18,40%)
Тригексифенидил	41 (16,40%)
Амитриптилин	21 (8,40%)
Трифлуоперазин	13 (5,20%)
Хлорпромазин	10 (4,00%)
Клозапин	5 (2,00%)
Оланзапин	2 (0,80%)
Перфеназин	2 (0,80%)
Кломипрамин	1 (0,40%)
Пароксетин	1 (0,40%)

Проведённый анализ указывает, что частота назначения лекарственных средств с высоким антихолинергическим потенциалом на основании критериев Бирса составила 40,8%. Как видно из Таблицы 40, все препараты представлены только тремя классами лекарственных средств: антипсихотические, антидепрессанты, противопаркинсонические, что может иметь клиническое значение не только ввиду возраст-ассоциированного снижения холинергической передачи у исследуемых пациентов, но и условий оказания медицинской помощи, в которых указанные классы являются основополагающими для лекарственной терапии.

Таким образом, используемый фармакоэпидемиологический подход свидетельствует о довольно частом назначении потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов. В целом, у пациентов психиатрического профиля использование подобных лекарственных средств встречалось в 30,4% случаев, что повышает риск развития неблагоприятных побочных реакций. Проведение корреляционного анализа не выявило взаимосвязи количества таких назначений с общим количеством назначенных лекарственных препаратов каждому больному,

однако обнаружило обратную слабую связь с возрастом пациентов ($r = -0,277$; $p < 0,001$). Данный факт перекликается с назначением лекарственных препаратов из описанного выше первого, клинически более значимого раздела критериев Бирса, имеет схожие статистически значимые взаимосвязи, и, по всей видимости, обусловлен теми же причинами.

Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, назначались в 13,6% случаев. Наиболее часто – до 90% случаев – применялись препараты, использовать которые в данной когорте следует с осторожностью; в 18% – выявлены потенциальные клинически значимые межлекарственные взаимодействия и в 40,8% – назначение лекарственных средств, использование которых у лиц старше 65 лет может сопровождаться высокой антихолинергической нагрузкой и привести к когнитивным нарушениям, увеличению риска падений, нарушениям мочеиспускания, расстройствам зрения. У некоторых пациентов было зафиксировано наличие нескольких критериев из разных разделов используемого инструмента, что может говорить о необходимости тщательного мониторинга подобной фармакотерапии и возможностей её пересмотра. В качестве иллюстрации подобного явления приводится клинический пример №5.

Клинический пример №5

Карта стационарного больного №1029. Пациент Х. Медицинское учреждение: ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница». Возраст 75 лет. Дата поступления: 16.03.2017 г.

Диагноз основной: деменция в связи со смешанными заболеваниями (церебральный атеросклероз, симптоматическая гипертония, повторные ишемические инсульта от 2003 г., 2005 г.) с состояниями амнестической спутанности, эпилептиформными пароксизмами в анамнезе, с утратой контроля за функцией тазовых органов. F 02.808.

Диагноз сопутствующий: хроническая ишемия головного мозга 3-й степени (атеросклеротическая, гипертоническая, постинсультная), с лёгкими

псевдобульбарными, выраженными вестибуло-атактическими, умеренными экстрапирамидными нарушениями акинетико-ригидной формы и грубыми эмоционально-мнестическими нарушениями, с отсутствием контроля функции тазовых органов и редкими генерализованными эпилептиками (консультация невролога). Артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функциональный класс, атеросклероз аорты, сосудов головного мозга, симптоматическая гипертония, хроническая сердечная недостаточность II А, хронический бронхит, стадия обострения, пневмосклероз, буллы обоих лёгких, эмфизема лёгких, ДН 0-й степени, хронический панкреатит, ремиссия, хронический пиелонефрит, ремиссия, кисты правой почки, хроническая почечная недостаточность 0-й степени, желчнокаменная болезнь. хронический холецистит, ремиссия, нозокомиальная двусторонняя нижнедолевая пневмония, среднетяжёлое течение (консультация терапевта).

Пациент X. поступает повторно в порядке самообращения, доставлен родственниками. Госпитализируется в связи с неустойчивым психическим состоянием, а также с необходимостью осуществления индивидуального ухода и наблюдения.

Анамнез: предыдущая госпитализация была с 2015 по 2017 год, после которой пациент был выписан, но был суетлив в пределах постели, сползал на пол, оголялся, родственников не узнавал, на уговоры не реагировал, инструкции не выполнял.

Объективные данные. Соматический статус: пониженного питания, кожные покровы бледные, тургор ткани снижен. Лимфатические узлы не увеличены. Число дыханий 18 в 1 минуту, аускультативно дыхание в лёгких жёсткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Пульс 88 ударов в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Стул нормальный. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отёков нет.

Неврологический статус: контакт малопродуктивен, произносит отдельные непонятные слова. Сидит в постели под контролем персонала.

Инструкции не выполняет. Зрачки S>D. Фотореакции вялые, взгляд фиксирует. Не доводит глазные яблоки кнаружи. Асимметрия глазных щелей и носогубных складок. Атаксия при движениях. Тонус мышц повышен по экстрапирамидному типу. Рефлексы сухожильные и периостальные S>D. Снижены ахилловы рефлексы.

Психический статус: взгляд пациента бессмысленный, блуждающий. Беседа с пациентом носит непродуктивный характер, на вопросы отвечает громким голосом, не по существу. В беседе истощаем, быстро утомляется. Интеллектуально-мнестические функции грубо нарушены. Функции тазовых органов не контролирует.

Лабораторные и инструментальные данные.

Общий анализ крови: эр. $3,66 \times 10^{12}/л$, гем. 111 г/л, ЦП 0,9, тр. $282 \times 10^9/л$, лейкоц. $7,95 \times 10^9/л$, лимф. 15%, сегм. 85%. СОЭ 34 мм/час.

Общий анализ мочи: кол. 90 мл, цвет – соломенно-жёлтый, прозр. полная, реакция кислая. Уд. вес 1010. Белок отр. Сахар отр. Лейкоциты 4-3 в п. зр. Бактерии ++.

Биохимический анализ крови: билирубин общий 8,63 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 3,6 Е/л, аспартатаминотрансфераза 3,9 Е/л, глюкоза крови 5,55 ммоль/л. Мочевина 8,48 ммоль/л, креатинин 102 мкмоль/л. Общий белок 72,2 г/л, альбумины 43,8 г/л. Холестерин 4,25 ммоль/л, бета-липопротеиды 8,31 г/л. С-реактивный белок – реакция отрицательная.

ЭКГ: синусовый ритм (85 в 1 минуту), вертикальное положение электрической оси сердца.

Фармакотерапия. Были назначены следующие лекарственные препараты:

- *тиоридазин, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг 1 раз в день (перорально);*
- *карбамазепин таблетки 100 мг 1 раз в день (перорально);*
- *тригексифенидил таблетки 2 мг 2 раза в день (перорально);*
- *эналаприл таблетки 2,5 мг 2 раза в день (перорально);*

- *инозин таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 200 мг 3 раза в день (перорально);*
- *амикацин раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл 500,0 мл 2 раза в день (внутримышечно);*
- *амброксол таблетки 30 мг 3 раза в день (перорально);*
- *мельдоний раствор для инъекций 100 мг/мл 5,0 мл 1 раз в день (внутривенно струйно), мельдоний капсулы 250 мг 2 раза в день (перорально);*
- *спиринолактон таблетки 25 мг 1 раз в день (перорально);*

Сопоставление лекарственных назначений у данного пациента перечню потенциально не рекомендованных препаратов у пациентов старше 65 лет – критериям Бирса – выявило высокую частоту их встречаемости. Из шести разделов в пяти были зафиксированы подобные критерии. Так, из списка лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет, было обнаружено назначение тригексифенидила, очевидно с профилактической целью. Из перечня лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, которые могут усугубить заболевание или синдром, зафиксировано назначение тиоридазина и тригексифенидила у пациента с деменцией и когнитивными нарушениями, что может сопровождаться увеличением риска развития побочных реакций со стороны ЦНС. Критерий назначения лекарственных средств, использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью, выявляет назначение двух препаратов: карбамазепина и тиоридазина. Четвёртый раздел критериев Бирса, посвящённый выявлению потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий, которых следует избегать, обнаруживает назначение нескольких препаратов, обладающих антихолинергическими свойствами, что подтверждается шестым разделом, также фиксирующим назначение антипсихотического препарата и центрального холиноблокатора. Приведённый пример может свидетельствовать о высокой частоте выявления

потенциально не рекомендованных препаратов у пациентов психиатрического стационара старше 65 лет. Подобный анализ не свидетельствует о нерациональности лекарственных назначений у данного пациента, однако должен инициировать мониторинг состояния больного и готовность к коррекции фармакотерапии с целью повышения её безопасности.

Результаты ранее опубликованных исследований также указывают на частое использование потенциально не рекомендованных препаратов при оказании психиатрической помощи, частота назначения которых составляла от 47% [340] до 53% [193] в стационарных условиях. Наиболее распространёнными фармакологическими группами, назначаемыми пациентам психиатрического профиля старше 65 лет, были бензодиазепиновые производные и нестероидные противовоспалительные препараты [138; 153; 250; 278], а также антихолинергические лекарственные средства, обладающие подобным потенциалом [73; 205]. Полученные нами результаты, в целом, коррелируют с литературными данными за исключением частого назначения тригексифенидила больным старше 65 лет для купирования экстрапирамидных расстройств, вызванных антипсихотическими лекарственными средствами. Таким образом, использованные в нашем исследовании критерии Бирса подтверждают нередкое назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств лицам старше 65 лет в условиях психиатрического стационара и диктуют необходимость определённой оптимизации фармакотерапии или организации тщательного клинического, лабораторного и инструментального мониторинга за лечением.

8.2. Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам психиатрического стационара старше 65 лет с использованием критериев STOPP/START (Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment)

Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет был проведён у 250 больных психиатрического стационара данной возрастной группы с помощью STOPP/START критериев (Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) [294], состоящих из 81 индикатора назначения потенциально не рекомендованных препаратов и 34 индикаторов не назначенных потенциально полезных лекарственных средств.

Фармакоэпидемиологический анализ показал, что в соответствии с критериями STOPP/START 232 пациента (92,8%) получали лекарственные препараты, которые могут быть потенциально не рекомендованы в этой возрастной группе. Всего было выявлено 490 случаев подобных назначений. Пациентам мужского пола чаще назначались изучаемые лекарственные препараты, чем пациентам женского пола, что оказалось статистически значимым ($p = 0,027$). Также была выявлена обратная слабая связь между возрастом и количеством подобных назначений ($r = -0,257$; $p < 0,001$), а связи с общим количеством назначенных лекарственных средств каждому пациенту обнаружить не удалось.

Исходя из разделов, присутствующих в критериях STOPP/START, распределение выглядит следующим образом. «Раздел К. Препараты, которые предсказуемо увеличивают риск падений у пожилых людей» – 278 назначений (56,73%), «Раздел D: ЦНС и психотропные препараты» – 150 назначений (30,61%), «Раздел N: Антимускариновые / Антихолинергические препараты» – 31 назначение (6,33%), «Раздел В: Сердечно-сосудистая система» – 15 назначений (3,06%), «Раздел J. Эндокринная система» – 13 назначений (2,65%), «Раздел С: Антиагреганты / Антикоагулянты» – 3 назначения (0,61%).

Результаты исследования частоты встречаемости того или иного STOPP-критерия представлены в Таблице 41.

Таблица 41 – Частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам психиатрического стационара старше 65 лет в соответствии с критериями STOPP/START

Шифр критерия	Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP). Препараты, назначение которых нежелательно пациентам в возрасте 65 лет и старше.	Количество выявленных критериев (абсолютное число)	Доля от общего количества выявленных критериев (процент)	Частота встречаемости критерия от общего количества пациентов (процент)
K2	Нейролептики (могут привести к нарушению ходьбы, паркинсонизму).	207	42,24%	82,80%
D12	Фенотиазины в качестве терапии первой линии, так как существуют более безопасные и эффективные альтернативы. Фенотиазины имеют седативный эффект, обладают значительным антимускариновой токсичностью у пожилых людей, за исключением прохлорперазина (в настоящее время не зарегистрирован в РФ) для лечения тошноты/рвоты/головокружения, хлорпромазина для купирования стойкой и икоты, левомепромазина, как противорвотного препарата в паллиативной помощи.	75	15,31%	30,00%
K1	Бензодиазепины (седативное действие, может привести к снижению чувствительности, ухудшать баланс).	71	14,49%	28,40%
D7	Антихолинергические/антимускариновые препараты для лечения экстрапирамидных побочных эффектов, связанных с приемом нейролептиков (риск антихолинергической токсичности).	61	12,45%	24,40%
N1	Одновременное применение двух или более препаратов с антимускариновыми / антихолинергическими свойствами (например, спазмолитики мочевого пузыря, кишечника, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты первого поколения) (риск увеличения антимускариновой / антихолинергической токсичности).	31	6,33%	12,40%
J1	Препараты сульфонилмочевины с длительной продолжительностью действия (например, глибенкламид, хлорпропамид (в настоящее время не зарегистрирован в РФ), глимепирид) при сахарном диабете 2-го типа (риск длительной гипогликемии).	13	2,65%	5,20%

B9	Терапия диуретиками для лечения АГ при недержании мочи (усиление симптомов недержания).	8	1,63%	3,20%
D8	Антихолинергические/антимускариновые препараты у больных с делирием или деменцией (риск прогрессирования когнитивных нарушений).	6	1,22%	2,40%
B12	Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) в комбинации с калийсберегающими препаратами (например, ингибиторы АПФ, БРА, амилорид (в настоящее время не зарегистрирован в РФ), триамтерен) без контроля уровня калия в сыворотке (риск развития тяжелой гиперкалиемии > 6,0 ммоль/л; K ⁺ в сыворотке следует контролировать регулярно, по крайней мере, каждые 6 месяцев).	5	1,02%	2,00%
D11	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы при анамнезе упорной брадикардии (<60 уд/мин), блокады сердца или рецидивирующих необъяснимых обмороков, или одновременное применение с препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений, такими как бета-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил (риск нарушения проводимости сердца, обмороков и травм).	4	0,82%	1,60%
D14	Антигистаминные препараты первого поколения (широко доступны менее токсичные и более безопасные антигистаминные препараты).	4	0,82%	1,60%
B4	Бета-адреноблокатор при брадикардии (<50 уд/мин), атриовентрикулярной блокаде 2-й или 3-й степени (риск полной блокады, асистолии).	2	0,41%	0,80%
C2	Ацетилсалициловая кислота при анамнезе язвенной болезни без совместного назначения ингибиторов протонной помпы (риск рецидива язвенной болезни).	1	0,20%	0,40%
C4	Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела для вторичной профилактики инсульта, за исключением пациентов с	1	0,20%	0,40%

	текущим острым коронарным синдромом, или с коронарным стентированием менее 12 мес. назад или с тяжелым симптомным стенозом сонной артерии (нет доказательств преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией клопидогрелем).			
C11	НПВС в комбинации с антитромбоцитарными препаратами без профилактического назначения ингибиторов протонной помпы (риск развития язвы желудка).	1	0,20%	0,40%

Исследование применения потенциально не рекомендованных препаратов у пациентов старше 65 лет в условиях психиатрического стационара выявило высокую частоту таких назначений. Зарубежные данные указывают на схожую распространённость подобной терапии при оказании стационарной психиатрической помощи. Так, клиническое исследование, проведённое в 2015 в Германии, обнаружило распространённость применения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов, равную 53% [193], в Дании в 2016 – 59% [340]. В мультицентровом исследовании, проведённом в 8 европейских странах у пациентов с деменцией, частота достигала 60% [314]. Причём психиатрическая патология является фактором, достоверно ассоциированным с риском использования препаратов из «ограничительных перечней» [132]. В нашем исследовании распространённость потенциально не рекомендованных назначений была выше, что, по нашему мнению, может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, более половины выявленных критериев относятся к разделу «Препараты, которые предсказуемо увеличивают риск падений у пожилых людей». Очевидно, что нейролептики (критерий К2, n=207; 82,80% пациентов), которые могут приводить к нарушению ходьбы и паркинсонизму, являются по сути «ведущей» группой препаратов в психиатрическом стационаре. Критерий К1 «Бензодиазепины (седативное действие, может привести к снижению чувствительности, ухудшать баланс)», занимающие третью позицию по частоте встречаемости (n=71, 28,40% пациентов), также относятся к психотропным

препаратам и имеют достаточно большое количество показаний в психиатрической практике. Во-вторых, только пересмотр STOPP/START критериев 2015 года начал выносить лекарственные препараты, которые могут предсказуемо увеличивать риск падений у пожилых людей, в отдельный раздел. Предыдущий пересмотр содержал информацию о данных фармакологических группах в разделе «Центральная нервная система» и включал данные критерии только при наличии падения за последние 3 месяца в анамнезе. Текущий пересмотр, как и российские методические руководства 2018 года «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста», утверждённые Министерством здравоохранения РФ, данных условий не содержит. Вероятно, это связано с ростом исследований и научных публикаций в области лекарственно-индуцированных падений и получением новых доказательных результатов о вкладе лекарственных средств [332]. Определённое количество исследований посвящено нахождению статистически значимой связи между приёмом лекарственных препаратов, способных индуцировать падение у пациентов старших возрастных групп, и самим падением, расцениваемым как неблагоприятная лекарственная реакция [12], причём вклад антипсихотических препаратов, бензодиазепинов и антидепрессантов высок [216; 333].

Вторым по частоте встречаемости выявленным критерием был «Фенотиазины в качестве терапии первой линии; существуют более безопасные и эффективные альтернативы», обнаруженный у 75 пациентов старше 65 лет (30,00%). Известно, что риск возникновения такого побочного эффекта, как экстрапирамидные симптомы, наиболее связан с пиперазиновыми фенотиазинами и бутерофенонами, а также у данных больных возможны такие проявления, как излишняя седация и антихолинергическая нагрузка [100].

В 61 случае, что составило 24,40% пациентов, были назначены центральные холиноблокаторы с целью купирования явлений лекарственного паркинсонизма на фоне нейролептической терапии (критерий D7). Как и в информации, полученной из другого ограничительного перечня – критериев Бирса, данные препараты не рекомендованы у пациентов старше 65 лет для профилактики экстрапирамидных

расстройств ввиду высокой антихолинергической нагрузки и применять их для лечения необходимо с большой осторожностью [126], что отражено в клинических рекомендациях и инструкциях по медицинскому применению. Схожее клиническое последствие возможно также при применении нескольких лекарственных препаратов, обладающих высоким антихолинергическим потенциалом, что наблюдалось у 31 пациента (12,40%). Данный критерий свидетельствует о высоком риске когнитивных нарушений, проблем с мочеиспусканием, расстройствами зрения [238]. У 13 пациентов (5,20%) был выявлен STOPP-критерий «Препараты сульфонилмочевины с длительной продолжительностью действия при сахарном диабете 2-го типа (риск длительной гипогликемии)», которая может сопровождаться у пожилых пациентов нарушениями ритма, ухудшением когнитивных функций, увеличением риска падений и переломов [61]. Критерий «Терапия диуретиками для лечения артериальной гипертензии при недержании мочи» был зафиксирован у 8 пациентов (3,20%), «Антихолинергические/антимускариновые препараты у больных с делирием или деменцией» у 6 больных старше 65 лет (2,40%), что может привести к увеличению риска прогрессирования когнитивных нарушений, что согласуется с современными исследованиями, указывающими не только на описанный риск, но и возможность развития деменции при необоснованном применении такой фармакотерапии [168]. У 5 пациентов (2,00%) был выявлен STOPP-критерий «Антагонисты альдостерона в комбинации с калийсберегающими препаратами без контроля уровня калия в сыворотке», что может сопровождаться риском развития фармакодинамического взаимодействия. По 1,6% пациентов старше 65 лет имели следующие потенциально не рекомендованные назначения: «Ингибиторы ацетилхолинэстеразы при одновременном применении с препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений» и «Антигистаминные препараты первого поколения». Схожее с первым индикатором клиническое значение имеет выявленный у двух пациентов критерий «Бета-адреноблокатор при брадикардии (<50 уд/мин), атриовентрикулярной блокаде 2-й или 3-й степени (риск полной

блокады, асистолии)». Встретившиеся однократно критерии С2, С4, С11 имеют отношение к риску ulcerогенности и развитию кровотечений.

Таким образом, проведённый фармакоэпидемиологический анализ выявил значительную распространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет в условиях оказания стационарной психиатрической помощи с использованием методологического инструмента «STOPP/START критерии». Однако, как и было оговорено выше, критерии с высокой частотой встречаемости, несут превентивное значение в качестве профилактики возможных падений больных пожилого и старческого возраста на фоне препаратов психотропного действия. Полученные данные должны настораживать практикующих врачей в отношении данного побочного эффекта при проведении фармакотерапии. Назначение фенотиазиновых антипсихотиков может быть обусловлено не только фармакоэкономическими причинами, но и клиническими предпосылками. Тем не менее, этот критерий указывает на рекомендацию применения более безопасных альтернатив у пациентов старшей возрастной группы. Кроме того, проведённый анализ обнаружил нередкое использование лекарственных средств с выраженным антихолинергическим потенциалом и некоторые потенциально не рекомендованные препараты для лечения соматической патологии, что может привести к неблагоприятным лекарственным реакциям. Результаты проведённого исследования, также как при применении критериев Бирса, указывают на необходимость внимательного мониторинга не только эффективности лекарственной терапии, но и её безопасности. Данные мероприятия могут быть организованы за счёт оптимизации назначенной фармакотерапии или с помощью расширения инструментального и лабораторного контроля при назначении потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет. Применение STOPP/START критериев в условиях психиатрического стационара должно способствовать борьбе с полипрагмазией и снижению частоты неблагоприятных лекарственных реакций.

ГЛАВА 9. ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

9.1. Анализ фармакологической структуры и нерегламентированного (off-label) применения лекарственных препаратов у детей психиатрического стационара

В результате исследования ретроспективно было проанализировано 32 медицинские карты госпитализированных детей и листы назначений (24 мальчика, 8 девочек). Средний возраст детей составил $10,5 \pm 3,35$ лет. Каждому пациенту в среднем было назначено $3,5 \pm 1,3$ лекарственных препаратов одновременно. Минимальное количество препаратов в листе назначений – 2, максимальное – 5. Причём 5 препаратов было назначено 13 пациентам, что составило 40,6% от всей выборки. В данном случае мы можем говорить о понятии полипрагмазии, что является дополнительным фактором в пользу проведения мониторинга рациональности назначенной фармакотерапии. Всего в медицинской документации 32 пациентов было зафиксировано 114 лекарственных назначений. Из них препаратов с уникальным международным непатентованным наименованием – 26. По частоте назначений лекарственные препараты распределились следующим образом: гопантевая кислота (15), левомепромазин (14), тиамин (11), карбамазепин (10), пиридоксин (9), перициазин (7), глицин (4), поливитамины (4), рисперидон (4), тиоридазин (4), цианокобаламин (4), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (3), хлорпротиксен (3), кломипрамин (3), вальпроевая кислота (3), хлорпромазин (2), галоперидол (2), сульпирид (2), тригексифенидил (2), бипериден (1), амброксол (1), аминоксалиновая кислота (1), амитриптилин (1), цефтриаксон (1), пирлиндол (1), зуклопентиксол (1).

С целью оценки безопасности фармакотерапии все листы назначений были проанализированы на предмет нерегламентированного (off-label) применения лекарственных средств. Анализ off-label применения лекарственных препаратов

осуществлялся в соответствии с пятью основными критериями подобных назначений:

- отсутствие показаний для применения лекарственного препарата в медицинской документации;
- наличие противопоказаний для применения лекарственного препарата;
- нерегламентированный путь введения лекарственного препарата;
- нарушение дозового режима;
- нарушение возрастных рамок разрешенного применения лекарственного препарата.

В ходе анализа были получены следующие результаты. Отсутствия показаний для применения лекарственного препарата в медицинской документации обнаружено не было. Назначения лекарственных препаратов при наличии противопоказаний в инструкции по медицинскому применению обнаружено не было. Нерегламентированный путь введения лекарственного препарата у исследуемой группы пациентов не применялся. Дозовый режим ни одного из детей нарушен не был.

Отдельного внимания заслуживает изучение возрастных ограничений для применения лекарственных средств. В 21 случае (18,4% от всех назначений) были обнаружены расхождения с инструкцией по медицинскому применению лекарственных препаратов. Следует подчеркнуть, что в медицинской документации имеются необходимые согласительные документы для всех таких назначений, в том числе информированное согласие родителей (опекуна) и заключение врачебной комиссии с обязательной консультацией клинического фармаколога медицинского учреждения. Тем не менее, актуальной задачей явилась оценка безопасности таких назначений с позиции клинической фармакологии и поиск доказательной базы для off-label применения лекарственных средств.

В ходе исследования было зафиксировано 14 назначений лекарственного препарата левомепромазин детям от 4 до 11 лет. В официальной инструкции по медицинскому применению указано возрастное ограничение (12 лет). Однако, в

исключительных случаях отсутствия выбора в пользу альтернативного препарата допускается назначение при наличии доказательной базы безопасности применения лекарственного средства в детской популяции, об источниках которой было сказано выше. Так, Российский национальный педиатрический формуляр, рекомендует назначение левомепромазина детям младше 12 лет с указанием максимально допустимых доз [39].

Трём пациентам от 12 до 15 лет был назначен лекарственный препарат бромдигидрохлорфенилбензодиазепин. Инструкция по медицинскому применению предписывает назначение данного препарата лицам старше 18 лет (безопасность и эффективность не определены). Тем не менее по информации Российского национального педиатрического формуляра пациентам детского и подросткового возраста допустимо назначение бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина со строгим соблюдением дозового режима и контролем нежелательных побочных эффектов [39].

Трём пациентам от 5 до 14 лет был назначен лекарственный препарат хлорпротиксен. В инструкции по применению лекарственного препарата отмечается ограничение применения в детском возрасте ввиду недостаточности проведения контролируемых клинических исследований. Однако данная информация указана в разделе «с осторожностью», то есть можно говорить об отсутствии противопоказаний к применению этого лекарственного средства у детей.

Одному ребёнку 15 лет был назначен лекарственный препарат зуклопентиксол. Как и в предыдущем случае инструкция указывает на недостаточность клинических данных применения зуклопентиксола в детской популяции, но данный пункт содержится в разделе «с осторожностью», а не в разделе «противопоказания».

Краткая характеристика нерегламентированных off-label назначений пациентам детского возраста психиатрического медицинского учреждения указана в Таблице 42.

Таблица 42 – Off-label применение лекарственных препаратов у детей психиатрического стационара и его обоснование

Лекарственный препарат	Возрастное ограничение в соответствии с инструкцией (количество лет)	Особенности назначения в соответствии с инструкцией и другими источниками	Абсолютные противопоказания к применению в детском возрасте
Левомепромазин	12 лет	Российский национальный педиатрический формуляр указывает дозы для детей младше 12 лет.	Отсутствуют
Бромдигидрохлор-фенилбензодиазепин	18 лет	Российский национальный педиатрический формуляр указывает дозы для детей и подростков.	Отсутствуют
Хлорпротиксен	18 лет	В разделе «С осторожностью». Информация о препарате отсутствует в Российском национальном педиатрическом формуляре.	Отсутствуют
Зуклопентиксол	18 лет	В разделе «С осторожностью». Информация о препарате отсутствует в Российском национальном педиатрическом формуляре.	Отсутствуют

Таким образом, анализ лекарственной терапии пациентов на предмет off-label выявил, что 18,4% лекарственных назначений требовали внимания относительно возрастных ограничений для применения лекарственных препаратов и согласования клинического фармаколога. Ни в одном из изученных случаев абсолютных противопоказаний к применению лекарственного препарата в детском

возрасте не обнаружено. Для препаратов левомепромазин и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин существуют клинические рекомендации применения в детском возрасте на основании Российского национального педиатрического формуляра. Для препаратов хлорпротиксен и зуклопентиксол в инструкции по медицинскому применению указывается рекомендация назначения «с осторожностью». Следовательно, ни один из лекарственных препаратов не был назначен пациентам детского возраста психиатрического стационара с нарушением рекомендаций по медицинскому применению. Других критериев нерегламентированного назначения фармакотерапии не выявлено.

Несмотря на это, проведённый анализ указывает на необходимость тщательного мониторинга лекарственной терапии для врачей любых специальностей, особенно в детской практике. Любое лекарственное назначение, расходящееся с инструкцией по медицинскому применению, должно быть тщательно выверено и обосновано как лечащим врачом, так и врачебной комиссией. Особенно стоит отметить необходимость наличия определённой доказательной базы для подобных назначений, что и было проведено для детей, включённых в наше исследование.

Также следует подчеркнуть, что сложности, с которыми сталкиваются врачи при назначении лекарственных препаратов пациентам детского возраста, характерны для любого медицинского учреждения любого государства. Данный аспект имеет следующее объяснение: проведение клинических исследований в детской популяции – довольно затруднительный процесс как с этической, так и с законодательной точки зрения. Поэтому большинство информационных данных о применении того или иного лекарственного препарата у ребёнка – экстраполяция полученных сведений на основании клинических исследований с участием взрослых. Указанная проблема носит глобальный характер, однако это не отменяет соблюдения всех обязательных процедур при применении лекарственных препаратов off-label и подчёркивает необходимость тщательного мониторинга клинического состояния пациента, оценку эффективности и безопасности

фармакотерапии, а также учёта соотношения «польза-риск» для каждого из таких назначений.

9.2. Анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий у детей психиатрического стационара с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com

Значимым компонентом безопасности лекарственной терапии является оценка рациональности комбинаций назначенных средств на предмет выявления потенциальных межлекарственных взаимодействий. Благодаря инструменту по выявлению таких комбинаций Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com среди всех назначений 32 пациентам детского возраста обнаружено 10 комбинаций лекарственных средств, способных привести к взаимодействию у 8 пациентов (25%). Соответственно 24 пациента (75%) не имели риска взаимодействия назначенных лекарственных средств. Анализ показал, что все выявленные потенциальные межлекарственные взаимодействия по классификации сервиса относятся к категории умеренной клинической значимости “Moderate”. Ни одного значимого, в том числе опасного “Major”, и клинически малозначимого “Minor” обнаружено не было. Тем не менее, найденные потенциальные межлекарственные взаимодействия требуют клинико-фармакологической оценки.

Среди зафиксированных комбинаций 8 являются уникальными. Это «бипериден + карбамазепин», «карбамазепин + хлорпромазин», «карбамазепин + тиоридазин», «карбамазепин + вальпроевая кислота», «галоперидол + тригексифенидил», «рисперидон + тригексифенидил», «рисперидон + вальпроевая кислота», «тиоридазин + вальпроевая кислота».

Наиболее часто встречающейся комбинацией явилась «карбамазепин + тиоридазин», встретившаяся 3 раза. Данная “Moderate” комбинация по тактике ведения пациента подразумевает мониторинг состояния с целью профилактики развития неблагоприятных лекарственных реакций. Инструмент

Drug Interaction Checker интернет-ресурса drugs.com описывает потенциальный синергизм депрессирующего воздействия на ЦНС, требует осторожного дозового режима и акцентирует внимание на пожилых и ослабленных пациентах, но не запрещает подобное сочетание.

Комбинации «бипериден + карбамазепин», «карбамазепин + хлорпромазин», «тиоридазин + вальпроевая кислота» по информации указанного инструмента имеют схожий механизм фармакодинамического взаимодействия и требуют той же тактики.

Комбинация «карбамазепин + вальпроевая кислота» также, как и все остальные допустима, но требует мониторинга. По информации сервиса по межлекарственным взаимодействиям карбамазепин способен снижать уровень сывороточной концентрации вальпроевой кислоты. Кроме того, вальпроевая кислота способна увеличить период полувыведения эпоксида карбамазепина – активного метаболита препарата. Сервис предписывает тактику тщательного клинического и лабораторного мониторинга потенциальных изменённых фармакологических эффектов обоих препаратов особенно при смене дозового режима.

Совместное применение галоперидола и тригексифенидила обусловлено коррекцией экстрапирамидных нарушений, возникающих вследствие приёма антипсихотического лекарственного препарата. Тем не менее инструмент Drug Interaction Checker сигнализирует о повышении уровня антихолинэргической нагрузки при совместном приёме и рекомендует мониторинг потенциальных атропиноподобных побочных эффектов. То же самое можно отнести и к комбинации «рисперидон + тригексифенидил».

Наконец комбинация «рисперидон + вальпроевая кислота» также может привести к межлекарственному взаимодействию умеренной клинической значимости. По литературным данным механизм взаимодействия до конца не изучен, но предполагается, что вышеописанные препараты вступают в него по фармакокинетическому типу на уровне связи с белками. Рекомендован тщательный мониторинг клинического состояния пациента.

Таким образом, анализ безопасности комбинированной терапии выявил возможность межлекарственного взаимодействия умеренной клинической значимости, требующую мониторинга состояния пациента, что и было осуществлено во время стационарного лечения детей. Инструмент Drug Interaction Checker сервиса drugs.com позволяет заблаговременно оценить рациональность и безопасность той или иной комбинации и принять соответствующие меры по оптимизации фармакотерапии. И хотя в нашем случае ни одна из комбинаций не привела к межлекарственному взаимодействию, манифестирующую клинически, и не требовала пересмотра фармакотерапии, использование подобных инструментов позволяет получить больше информации о потенциальных рисках лечения.

9.3. Анализ частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий у детей психиатрического стационара с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com

Сервис по выявлению потенциальных межлекарственных взаимодействий Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com обнаружил 5 потенциально взаимодействующих комбинаций, из которых 4 уникальные: «карбамазепин + цианокобаламин», «кломипрамин + сульпирид», «галоперидол + тригексифенидил», «рисперидон + тригексифенидил» у 4 (8%) пациентов. Анализируя клиническую значимость обнаруженных потенциальных взаимодействий, отмечается, что противопоказанных опасных комбинаций “Contraindicated” и клинически значимых, требующих применения альтернативного препарата “Serious”, не обнаружено.

Комбинация «карбамазепин + цианокобаламин» зафиксирована у 1 пациента (3,1%), и относится по классификации сервиса к категории клинически малозначимому взаимодействию “Minor”, связана со способностью карбамазепина ингибировать всасывание цианокобаламина в желудочно-кишечном тракте и имеет отношение только к пероральным формам витамина B12.

Совместное назначение кломипрамина и сульпирида, встретившееся два раза, относится к потенциальному взаимодействию умеренной клинической значимости и требует мониторингования в силу увеличения седативного эффекта с клинической значимостью “Monitor closely”.

Комбинации «галоперидол + тригексифенидил» и «рисперидон + тригексифенидил» относятся к этой же категории клинической значимости, и их назначение обусловлено необходимостью коррекции экстрапирамидных расстройств. Тем не менее, как и при использовании первого инструмента для выявления потенциальных межлекарственных взаимодействий, Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com, напоминает о возможном риске антихолинергических побочных эффектов.

9.4. Сравнительная характеристика сервисов по выявлению потенциальных межлекарственных взаимодействий у детей психиатрического стационара

С целью оценки возможностей прогнозирования потенциальных межлекарственных взаимодействий нами было проведено сравнение двух сервисов на основании полученных в результате исследования данных. Указанное сопоставление представлено в Таблице 43.

Таблица 43 – Сравнительная характеристика сервисов по выявлению потенциальных межлекарственных взаимодействий у детей психиатрического стационара

Критерий	Drug Interaction Checker (www.drugs.com)	Drug Interaction Checker (www.medscape.com)
Выявлено комбинаций	10	5
Уникальные комбинации	8	4
Противопоказанные комбинации	0	0
Опасные комбинации	0	0
Комбинации, способные вступить в клинически значимое взаимодействие	10	4

Комбинации, способные вступить в клинически малозначимое взаимодействие	0	1
---	---	---

Отметим, что вся найденная информация по потенциальным межлекарственным взаимодействиям коррелирует с официальными инструкциями по применению, представленным в Государственном реестре лекарственных средств. Большее количество найденных взаимодействий с помощью сервиса Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com связано с информацией о неспецифическом синергизме по отношению к ЦНС препаратов психотропного действия. Комбинация «кломипрамин + сульпирид» не была найдена при помощи первого инструмента ввиду отсутствия сульпирида в базе данных используемого сервиса. Таким образом, использование обоих инструментов, а также обязательное изучение раздела «Взаимодействие» инструкции по медицинскому применению каждого из назначенных препаратов может позволить существенно снизить риски межлекарственного взаимодействия и, как следствие, повысить безопасность назначенной фармакотерапии.

Таким образом, проведённое исследование по прогнозированию риска неблагоприятных лекарственных реакций при комбинированной терапии с позиции клинической фармакологии позволяет сделать следующие выводы. С помощью двух сервисов было найдено 10 и 5 потенциальных межлекарственных взаимодействий умеренной клинической значимости, требующие мониторингования состояния пациента. Противопоказанных и опасных комбинаций с рекомендацией замены одного из препаратов не обнаружено.

Тем не менее проведённый анализ показывает, что назначение комбинированной фармакотерапии обязывает оценить рациональность каждой из комбинаций. Прогнозирование риска межлекарственных взаимодействий должно осуществляться на основании инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, а также с помощью сервисов для специалистов Drug Interaction Checker интернет-ресурсов для специалистов drugs.com и medscape.com.

Тщательный контроль комбинированной терапии повысит уровень безопасности лекарственной терапии пациентов детского возраста и снизит риски неблагоприятных лекарственных реакций.

9.5. Анализ антихолинергической нагрузки у пациентов детского возраста психиатрического стационара

Анализ антихолинергической нагрузки у пациентов детского возраста психиатрического стационара выявил, что из 32 детей 22 имели в своих листах назначений хотя бы одно лекарственное средство, обладающее антихолинергическим потенциалом, что составило 68,75%. Ввиду разной клинической значимости лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами, выраженной в баллах от 1 до 3, нами был проведён анализ частоты их назначения. Суммарно было выявлено 28 назначений, из которых 6 назначений лекарственных средств (21,43%), имеющих антихолинергические эффекты в экспериментальных условиях (1 балл), 10 назначений (35,71%) с доказанными в клинических исследованиях антихолинергическими свойствами в больших дозах (2 балла) и 12 назначений (42,86%) лекарственных средств с выраженной антихолинергической активностью (3 балла).

На основании инструмента по анализу антихолинергической нагрузки Anticholinergic Cognitive Burden Scale каждому пациенту был рассчитан соответствующий балл. Распределение пациентов по присвоенному баллу представлено на Рисунке 10.

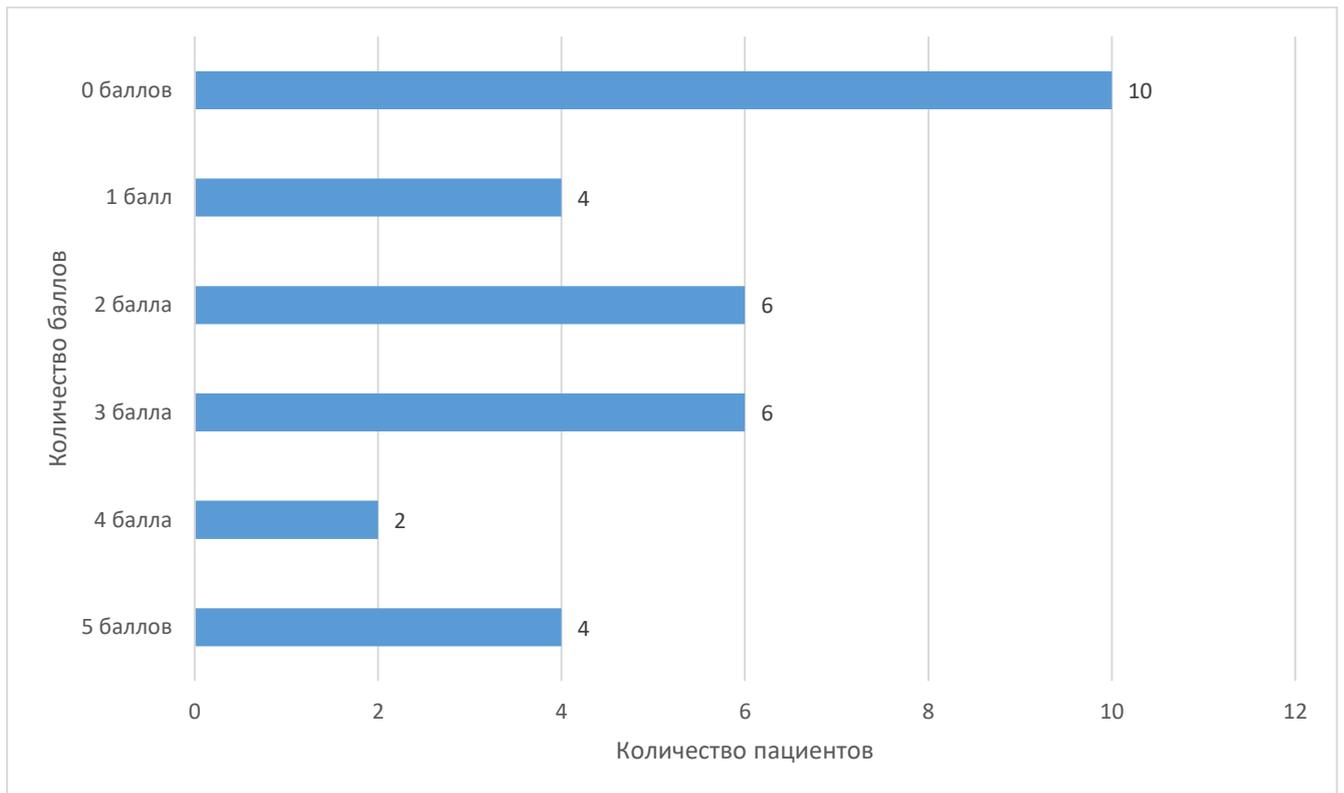


Рисунок 10 – Антихолинергическая нагрузка у пациентов детского возраста психиатрического стационара

Медиана среднего балла и интерквартильный размах антихолинергической нагрузки, рассчитанной по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, у пациентов детского возраста психиатрического стационара составила 2,0 [0,0; 3,0]. Полученный показатель был меньше клинически значимого уровня. Тем не менее, при данном результате нельзя исключить потенциальную антихолинергическую нагрузку и развитие побочных эффектов. Средний балл антихолинергической нагрузки, рассчитанный по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, у детей был статистически значимо ниже, чем у пациентов от 18 до 64 лет ($p < 0,001$), что продемонстрировано на рисунке 11.

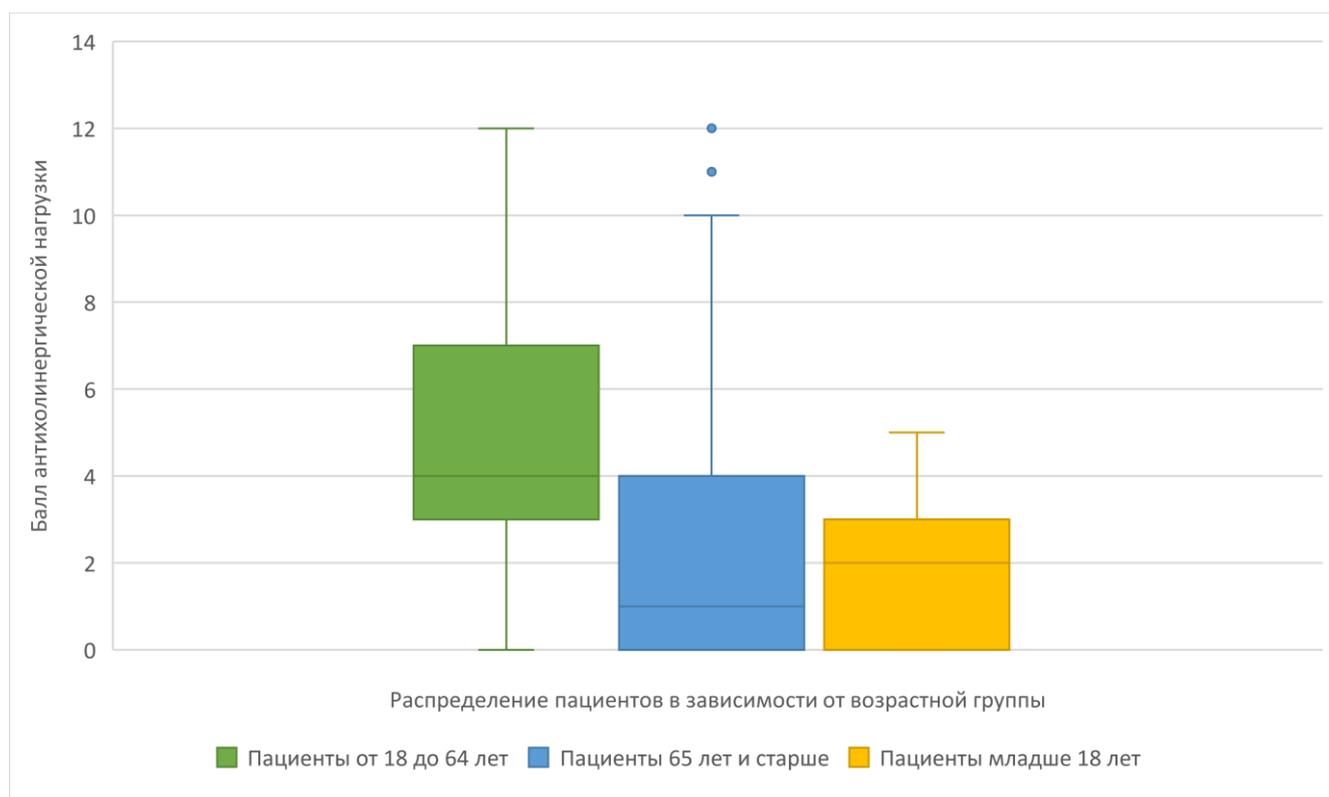


Рисунок 11 – Средний балл антихолинергической нагрузки у пациентов психиатрического стационара

Для профилактики развития антихолинергических побочных эффектов клиницистам важно знать, какие лекарственные средства обладают антихолинергическим потенциалом и в какой степени. В этой связи нами была проанализирована структура лекарственных назначений. Частота применения лекарственных средств с антихолинергическими свойствами у детей в условиях психиатрического стационара представлена в Таблице 44.

Таблица 44 – Частота назначения лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом у пациентов детского возраста психиатрического стационара

Лекарственное средство (балл по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale)	Все пациенты: n (%)
Карбамазепин (2)	10 (31,25%)
Рisperидон (1)	4 (12,50%)
Тиоридазин (3)	4 (12,50%)
Кломипрамин (3)	3 (9,38%)

Хлорпромазин (3)	2 (6,25%)
Галоперидол (1)	2 (6,25%)
Тригексифенидил (3)	2 (6,25%)
Амантадин (2)	1 (3,13%)

Таким образом, как видно из представленных в Таблице 44 данных, наибольшая частота применения зафиксирована для карбамазепина – противоэпилептического препарата, обладающего нормотимическим действием при аффективных расстройствах. Большинство остальных применяемых препаратов с антихолинергическими свойствами относятся к группе антипсихотических лекарственных средств – рисперидон, тиоридазин, хлорпромазин, галоперидол. В соответствии с международной АТХ-классификацией лекарственных средств, разработанной ВОЗ, у исследуемых пациентов применялось только одна группа – с кодом АТХ-N – «Препараты для лечения заболеваний нервной системы», что подтверждает ведущую роль данных лекарственных препаратов в формировании антихолинергической нагрузки в условиях психиатрического стационара.

Ввиду литературных данных, свидетельствующих о клинической значимости антихолинергической нагрузки при балле ≥ 3 по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, нами был проведён анализ всей когорты пациентов с разделением их на 3 группы: отсутствие риска антихолинергических побочных эффектов (0 баллов), потенциальный риск антихолинергических побочных эффектов (1-2 балла), клинически значимая антихолинергическая нагрузка (3 и более баллов). Распределение пациентов по указанным группам представлено на Рисунке 12.

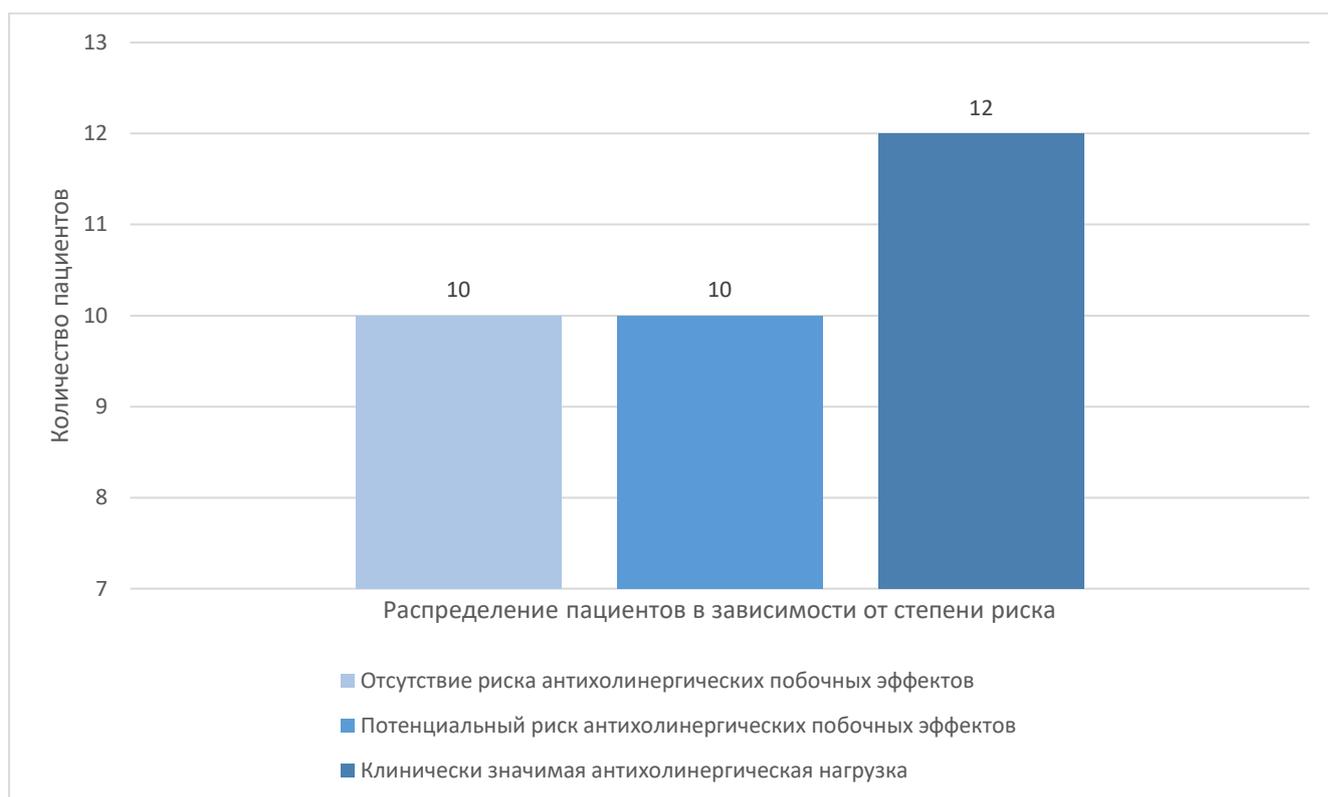


Рисунок 12 – Распределение пациентов детского возраста в зависимости от риска развития антихолинергических побочных эффектов

Таким образом, как проиллюстрировано на Рисунке 12, количество пациентов, принимающих антихолинергические препараты, было сопоставимым с точки зрения риска развития антихолинергических побочных эффектов.

Тем не менее, сравнение пациентов детского возраста с пациентами от 18 до 65 лет с клинически значимой антихолинергической нагрузкой показало их статистически значимое меньшее количество ($p < 0,001$; ОШ = 9,017; 95% ДИ: 4,080–19,929), а также преобладание с потенциальным риском ($p < 0,001$; ОШ = 0,161; 95% ДИ: 0,066–0,393) и без риска ($p < 0,001$; ОШ = 0,212; 95% ДИ: 0,089–0,505) побочных эффектов. Статистически значимой разницы между пациентами старше 65 лет и пациентами детского возраста обнаружено не было.

Проведённый анализ показал высокую частоту назначения лекарственных средств с антихолинергической активностью у пациентов детского возраста в условиях психиатрического стационара, составляющую 68,75% от всех

включённых в исследование детей. Невысокий средний балл антихолинергической нагрузки свидетельствует о меньших рисках изучаемых побочных эффектов у детей, особенно, если брать во внимание несколько большую толерантность пациентов детского возраста к антихолинергическим эффектам. Однако, учитывая потенциальную значимость контроля данных состояний, указанную в научной литературе, своевременное выявление обсуждаемых лекарственных средств должно позволить оптимизировать фармакотерапию и уменьшить риски лекарственных осложнений.

ГЛАВА 10. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА МОНИТОРИНГА И ОПТИМИЗАЦИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Своевременная оценка рациональности лекарственной терапии с целью профилактики развития неблагоприятных лекарственных реакций представляет существенный интерес и имеет большое значение для реальной клинической практики. Подобные подходы должны иметь под собой твёрдую научную основу и базироваться на знании о том, что большинства нежелательных побочных реакций можно избежать. Данный факт свидетельствует о прогнозируемости, а следовательно, определённой предотвратимости лекарственных осложнений. Однако, не существует ни одного универсального метода профилактики побочных эффектов лекарственной терапии. Решение данной задачи видится в комплексной оценке фармакотерапии с выделением ведущих аспектов такого подхода, но с обязательным учётом профиля оказания медицинской помощи. Это должно позволить сузить круг проблем и сосредоточиться на безопасности лечения с учётом обсуждаемой специфики. Так, в условиях психиатрического стационара выделяются следующие особенности лекарственной терапии: её значительная продолжительность, связанная с длительным временным промежутком между первой дозой и достижением фармакологического эффекта, например, антипсихотического и антидепрессивного, сложность соблюдения дозового режима в силу узкого терапевтического диапазона многих нейротропных препаратов, резистентные формы заболеваний, антипсихотическая полипрагмазия. Независимо от них могут существовать и общеклинические факторы в виде возраста или пола пациента, сопутствующей патологии или состояния функции элиминирующих органов, назначения нескольких препаратов. По нашему мнению, многих лекарственно-обусловленных проблем можно избежать уже на этапе назначения лекарственной терапии, если учесть существующие факторы риска развития неблагоприятных лекарственных реакций. Отметим, что для снижения частоты подобных явлений в клинической практике на данный момент существуют

определённые инструменты, задача которых заключается в решении проблемы полипрагмазии, необоснованных назначений и оптимизации лечения. Однако, не менее значимой задачей является их применимость к определённым условиям оказания медицинской помощи, в частности к психиатрическому стационару. В связи с этим нами была поставлена задача выявления наиболее значимых факторов риска развития нежелательных побочных реакций у пациентов с психическими заболеваниями и исследование возможностей клиничко-фармакологических подходов к повышению безопасности комбинированной лекарственной терапии. С этой целью нами был разработан алгоритм мониторинга и оптимизации фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара.

Алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара включил в себя 4 этапа. На первом этапе лечащему врачу или клиническому фармакологу необходимо оценить клиничко-anamнестические, клиничко-лабораторные и инструментальные данные пациента. Для всех пациентов анализируется основная и сопутствующая патология, функция элиминирующих органов, ЭКГ. Отдельно для больных старше 65 лет необходимо оценить количество сопутствующих заболеваний, возможное наличие старческой астении, падения в анамнезе, необходимость в помощи для осуществления повседневной активности. На втором этапе производится оценка рациональности фармакотерапии: количество назначенных лекарственных препаратов, наличие потенциальных межлекарственных взаимодействий, наличие нерегламентированных “off-label” назначений, наличие лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, и обладающих антихолинергическим потенциалом, а также наличие потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов в листах назначений пациентов старше 65 лет и расчёт балла риска развития нежелательной побочной реакции в данной возрастной группе. Следует отметить, что информация, необходимая для анализа на первом и втором этапах алгоритма, является доступной, присутствует в медицинской документации больного и входит в рутинное обследование любого госпитализированного

пациента, вне зависимости от профиля оказания медицинской помощи. Первый и второй этап разработанного нами алгоритма представлен на Рисунке 13.

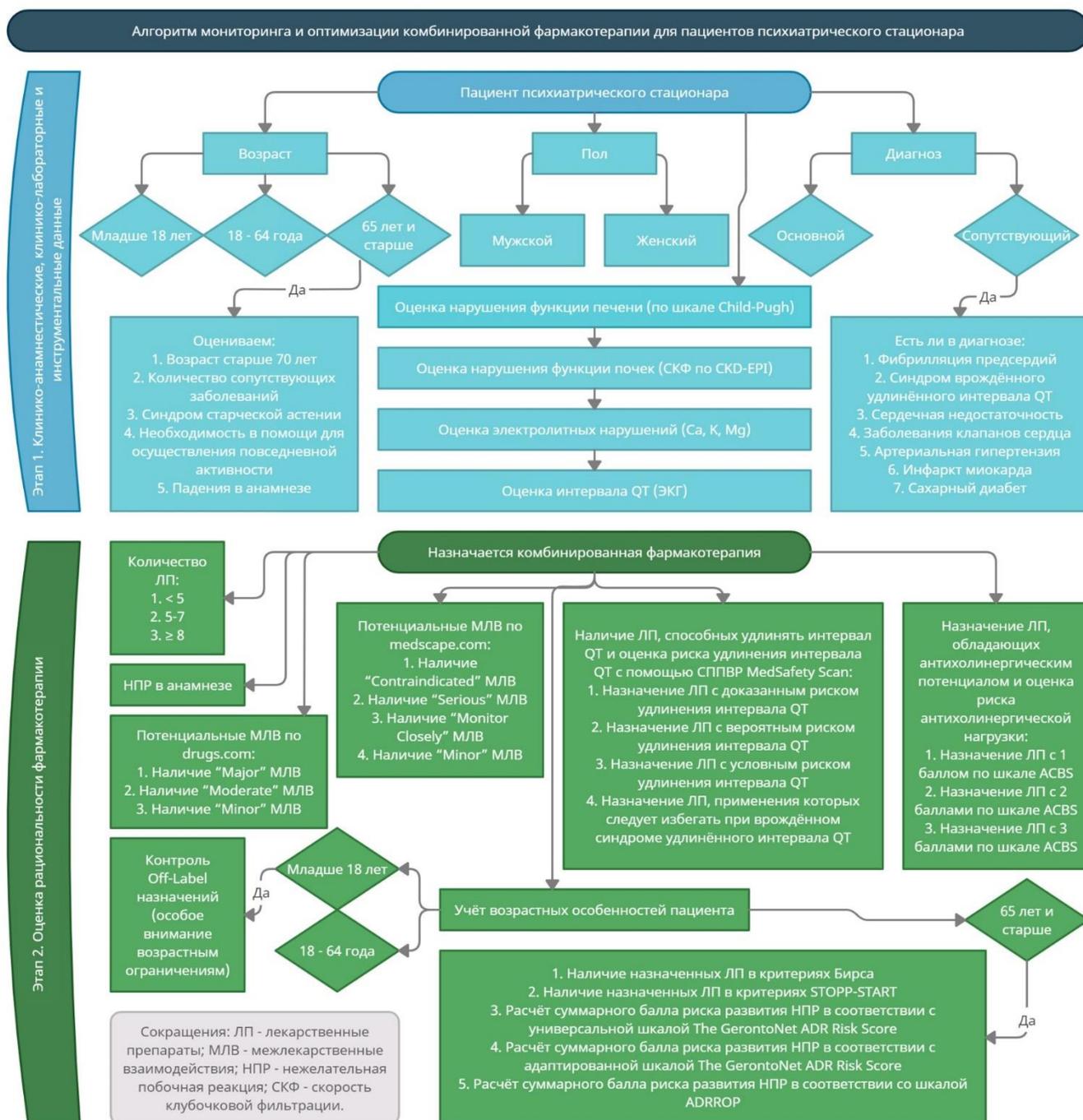


Рисунок 13 – Этап 1 и этап 2 алгоритма мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара

Следующим шагом по повышению рациональности назначенного лечения является определение группы риска развития нежелательных побочных реакций для пациента. Данная процедура была отнесена нами к третьему этапу алгоритма. В зависимости от тех или иных факторов риска развития лекарственных осложнений, присутствующих у пациента, а также количества баллов по различным шкалам, используемым в нашей работе, каждый больной должен быть отнесён к низкому, умеренному или высокому риску развития нежелательных побочных реакций по каждому из применяемых инструментов. На основании полученных данных пациенту присваивается определённый уровень интегрального риска. Данная степень риска устанавливается по наличию самого опасного из 3-х уровней после применения всех указанных в алгоритме инструментов. После присвоения пациенту уровня интегрального риска выбирается тактика ведения пациента и рассматривается вопрос о возможности оптимизации лекарственной терапии. Этот шаг является заключительным, четвёртым этапом разработанного нами алгоритма. Также подчеркнём, что предложенный инструмент включает рекомендованные шаги и при возникновении неблагоприятной лекарственной реакции. Третий и четвёртый этапы алгоритма мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара представлены на Рисунке 14.

Этап 3. Определение групп риска развития НПР

Используемый инструмент оптимизации фармакотерапии	Низкий интегральный риск НПР и соответствующий ему признак	Умеренный интегральный риск НПР и соответствующий ему признак	Высокий интегральный риск НПР и соответствующий ему признак
Drug Interaction Checker интернет-ресурса drugs.com	Отсутствуют	Наличие "Minor" и(или) "Moderate" взаимодействий	Наличие "Major" взаимодействий
Drug Interaction Checker интернет-ресурса medscape.com	Отсутствуют	Наличие "Minor" и(или) "Monitor Closely" взаимодействий	Наличие "Contraindicated" и(или) "Serious" взаимодействий
СППВР MedSafety Scan®	Отсутствие риска удлинения интервала QT (0-8 баллов)	Умеренный риск удлинения интервала QT (9-11 баллов)	Высокий и очень высокий риск удлинения интервала QT (12-15 и 16-20 баллов)
Шкала антихолинергической нагрузки Anticholinergic Cognitive Burden Scale	0 баллов	1-2 балла	3 и более баллов
Критерии Бирса (The American Geriatrics Society Beers Criteria®)	Отсутствуют	Наличие ЛП, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, которые могут усугубить заболевание или синдром; ЛП, использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью; потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий, которых следует избегать; ЛП, использования которых следует избегать, или рекомендовано снижение доз при нарушении функции почек у пациентов старше 65 лет; одного ЛП с высоким антихолинергическим потенциалом	Наличие ЛП, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет.
STOPP/START критерии (Screening Tool of Older People's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment)	Отсутствуют	Наличие	Не применимо
Универсальная шкала The GerontoNet ADR Risk Score	0-3 балла	4-7 баллов	8 и более баллов
Адаптированная шкала The GerontoNet ADR Risk Score	0-4 балла	5-7 баллов	8 и более баллов
Шкала ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons)	0-5 баллов	6-10 баллов	11 и более баллов
Триггеры неблагоприятных лекарственных явлений "Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting"	Отсутствуют	Наличие	Не применимо

Этап 4. Тактика ведения пациента



Рисунок 14 – Этап 3 и этап 4 алгоритма мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара

Отметим, что подавляющее большинство используемых в алгоритме инструментов по оптимизации фармакотерапии валидированы для пациентов старше 18 лет, часть из которых сосредоточены исключительно на больных старше 65 лет. Однако, мы посчитали необходимым включение в алгоритм пунктов о контроле рациональности лекарственного лечения у пациентов детского возраста, которые были сведены к анализу нерегламентированных off-label назначений, межлекарственных взаимодействий, применению лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом. Очевидно, что фармакотерапия взрослого контингента пациентов и, в частности, пожилого и старческого возраста может сопровождаться несколько большими рисками лекарственных осложнений. В связи с вышеуказанным нами был проведён анализ включённых в исследование взрослых пациентов на предмет идентификации уровня интегрального риска развития нежелательных побочных реакций. Для этого с помощью разработанного нами алгоритма каждому пациенту был присвоен определённый уровень интегрального риска. Полученные данные представлены в таблице 45.

Таблица 45 – Уровни интегрального риска развития нежелательных побочных реакций у взрослых пациентов психиатрического стационара

Уровень интегрального риска развития нежелательной побочной реакции	Пациенты младше 65 лет: n (%)	Пациенты старше 65 лет: n (%)	Всего: n (%)
Низкий интегральный риск	8* (1,6%)	1* (0,2%)	9 (1,8%)
Умеренный интегральный риск	25 (5,0%)	22 (4,4%)	47 (9,4%)
Высокий интегральный риск	217 (43,4%)	227 (45,4%)	444 (88,8%)

Примечания: * – $p = 0,037$, статистически значимые различия между исследуемыми группами (Точный критерий Фишера).

Интегральная переменная, формирующаяся из всех значимых для психиатрического стационара факторов, свидетельствует о высоком риске нежелательных побочных реакций у таких пациентов, доля которых составила

плодов экстракт. Однако, необходимо отметить следующий немаловажный факт: изучение официальных инструкций к медицинскому применению указанных препаратов, представленных в Государственном реестре лекарственных средств, не обнаружило связи их приёма с риском удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии.

Схожая картина наблюдалась при оценке потенциальных межлекарственных взаимодействий ввиду отсутствия некоторых лекарственных препаратов в базах данных drugs.com и medscape.com. В дополнение к вышеуказанному следует добавить следующие лекарственные средства: амброксол, хлоропирамин, хлорпротиксен, холина альфосцерат, гамма-аминомасляная кислота, гликлазид, инозин, левомепромазин, мебгидролин, мельдоний, метамизол натрия, никетамид, нитроксолин, перициазин, пирацетам, пирибедил, толперизон, троксерутин. В базе данных инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com дополнительно отсутствуют циннаризин, сертиндол, сульпирид, винпоцетин. Тем не менее, необходимо отметить, что тщательное изучение официальных инструкций по медицинскому применению указанных лекарственных препаратов указывает на наличие схожей клинической значимости большинства межлекарственных взаимодействий в рамках единых фармакологических групп, что не отменяет факт возможной модификации общей частоты встречаемости потенциальных межлекарственных взаимодействий при оказании психиатрической медицинской помощи.

Другим ограничением исследования явилось невозможность замены переменных в адаптированной к условиям оказания психиатрической медицинской помощи шкале The GerontoNet ADR Risk Score «заболевания печени» и «почечная дисфункция» на «повышенные концентрации психотропных препаратов в сыворотке крови». Очевидно, что данная переменная способна более объективно проанализировать фармакокинетические процессы в организме человека, чем косвенная оценка функции элиминирующих органов. Однако подчеркнём, что поставленная цель диссертационного исследования разработать клинко-фармакологические подходы к оценке комбинированной терапии и критерий

включения в виде полипрагмазии не позволили внедрить методологию терапевтического лекарственного мониторинга в научную работу ввиду невозможности объективного определения точной роли отдельных препаратов в формировании риска неблагоприятных лекарственных реакций.

Несмотря на имеющиеся в ходе проведения научного исследования некоторые ограничения, разработанный алгоритм мониторинга и оптимизации фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара имеет ряд существенных преимуществ. Одним из важнейших достоинств предлагаемого инструмента является доступность для реальной клинической практики. Во-первых, для применения указанных в алгоритме шкал требуется информация, являющаяся рутинным анамнестическим и лабораторно-инструментальным обследованием пациента, поступающим на стационарное лечение – для практикующего врача не возникает необходимости в назначении дополнительных методов исследования больного. Во-вторых, сама методология используемых инструментов проста в использовании, не требовательна к освоению, а, главное, доступна для специалиста любого профиля: большинство инструментов представлены наглядными шкалами и перечнями лекарственных препаратов. В-третьих, предлагаемые валидированные инструменты бесплатны, что также может иметь решающее значение в условиях ограниченных финансовых возможностей существующей системы здравоохранения. Тем более, что решение проблемы профилактики нежелательных побочных реакций во многом финансово более выгодно, чем борьба с последствиями уже возникших лекарственных осложнений.

Таким образом, на основании проведённого научного исследования, нами предлагается простой и доступный алгоритм, позволяющий с позиций клинической фармакологии оценить назначенную лекарственную терапию пациентам психиатрического стационара с точки зрения риска развития неблагоприятных лекарственных реакций и сформировать врачебную тактику ведения указанных пациентов.

Несмотря на перечисленные преимущества предлагаемого инструмента, нами осознаётся возможная низкая приверженность практикующих врачей к

разработанному алгоритму ввиду необходимости подсчёта уровня интегрального риска на основании десяти инструментов и шкал. Даже с учётом простоты их применения клиницист может не обладать достаточным количеством свободного времени для предлагаемой комплексной оценки. К тому же тщательное изучение каждого используемого инструмента демонстрирует немалое количество единых «пересекающихся» факторов, что с одной стороны подчёркивает важность данных переменных для безопасности фармакотерапии в условиях психиатрического стационара, а с другой указывает на возможность поиска общих закономерностей, при которых между применяемыми инструментами может существовать статистически значимая зависимость. Данные предпосылки предопределили поставленную перед нами задачу по оптимизации предлагаемого алгоритма и сокращению применяемых методик. Указанный подход не отменяет необходимости использования предложенного инструмента, а лишь позволяет практикующему врачу провести первичный анализ фармакотерапии в случае острого дефицита рабочего времени.

С помощью теста МакНемара, используемого для двухэтапного сравнения номинальных показателей, характеризующих две связанные совокупности, нам удалось выявить статистически значимые закономерности между определёнными инструментами в зависимости от наличия того или иного уровня интегрального риска, что позволило сократить количество применяемых методологий для первичной оценки рациональности лекарственной терапии. Так, для получения статистически значимых показателей наличия высокого и умеренного риска у всего массива пациентов старше 65 лет необходимо и достаточно суммарно применить только 4 инструмента из 10-ти. При этом 3 инструмента аналогичны применяемым для определения статистически значимых показателей наличия высокого и умеренного риска в массиве пациентов младше 65 лет. В связи с полученными результатами нами была дополнительно разработана модель по оптимизации предлагаемого алгоритма с целью сокращения количества применяемых инструментов и минимизации затраченного времени медицинским работником на анализ рациональности лекарственной терапии, назначенной пациенту. Описание

предлагаемой модели выстраивания последовательности действий практикующего врача представлена ниже.

В первую очередь необходимо отнести пациента к определённой возрастной группе: младше или старше 65 лет. Для пациентов младше 65 лет оценивается общая антихолинергическая нагрузка с помощью шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale и при получении суммированного балла пациент включается в группу высокого, умеренного или низкого интегрального риска. Далее проводится анализ потенциальных межлекарственных взаимодействий с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com. В зависимости от типа клинической значимости выявленных потенциальных взаимодействий пациент также должен быть отнесён к соответствующей группе интегрального риска. Если в результате применения двух указанных выше методологий по оценке безопасности фармакотерапии у больного выявляется высокий интегральный риск развития неблагоприятных лекарственных реакций, необходимо оптимизировать назначенное лечение в соответствии с зафиксированным уровнем риска и тщательной оценкой её рациональности. Если высокий риск не выявлен, для пациентов младше 65 лет мы осуществляем анализ риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®]. Применение третьего инструмента в данной возрастной группе позволит обнаружить высокий и умеренный интегральные риски, если они не были зафиксированы с помощью первых двух методов. Таким образом, при отсутствии высокого и умеренного рисков при применении шкалы антихолинергической нагрузки, анализе потенциальных межлекарственных взаимодействий с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com и оценке риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®], пациенту может быть присвоен низкий интегральный риск. Описанные выше утверждения основываются на том факте, что обнаруженная в соответствующей выборке доля пациентов младше 65 лет с высоким уровнем риска с помощью

указанных первых двух инструментов статистически не отличается от доли, если бы были применены все используемые для данной возрастной категории и описанные в диссертационном исследовании инструменты ($p > 0,05$). То же самое справедливо и для умеренного риска, но с учётом третьего инструмента – MedSafety Scan[®] ($p > 0,05$).

Если возраст пациента психиатрического стационара составляет 65 и более лет, то на первом этапе применяется шкала прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций ADRROP. Данный шаг позволяет сразу выявить пациентов с высоким интегральным риском развития нежелательных побочных реакций. Если высокий риск не обнаружен, возникает необходимость последовательного применения трёх инструментов, которые мы использовали для оценки интегрального риска у больных младше 65 лет. Анализ рациональности фармакотерапии и рисков лекарственных осложнений у лиц старше 65 лет с помощью указанных четырёх инструментов позволит присвоить больному определённый уровень интегрального риска и определиться с тактикой ведения данного пациента. Отметим, что внедрение в модель методологии ADRROP не только позволяет с высокой частотой выявлять высокий риск у стационарных больных старше 65 лет с меньшей вероятностью необходимости прибегать к последующим инструментам, но и требуется для выявления умеренного риска в данной возрастной группе. Таким образом, при отсутствии высокого и умеренного рисков при применении шкал ADRROP и Anticholinergic Cognitive Burden Scale, анализе потенциальных межлекарственных взаимодействий с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com и оценке риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®], пациенту старше 65 лет может быть присвоен низкий интегральный риск. Указанные аспекты оценки интегрального риска у больных данной возрастной группы основаны на полученных результатах, свидетельствующих о том, что обнаруженная в соответствующей выборке доля пациентов с высоким уровнем риска с помощью описанных четырёх инструментов статистически не отличается

от доли, если бы были применены все 10 используемых в исследовании методологий по оценке рисков лекарственных осложнений ($p > 0,05$). То же самое справедливо и для умеренного риска при применении только шкалы ADRROP ($p > 0,05$).

Разработанная модель последовательности действий медицинского работника для мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара представлена на Рисунке 15.

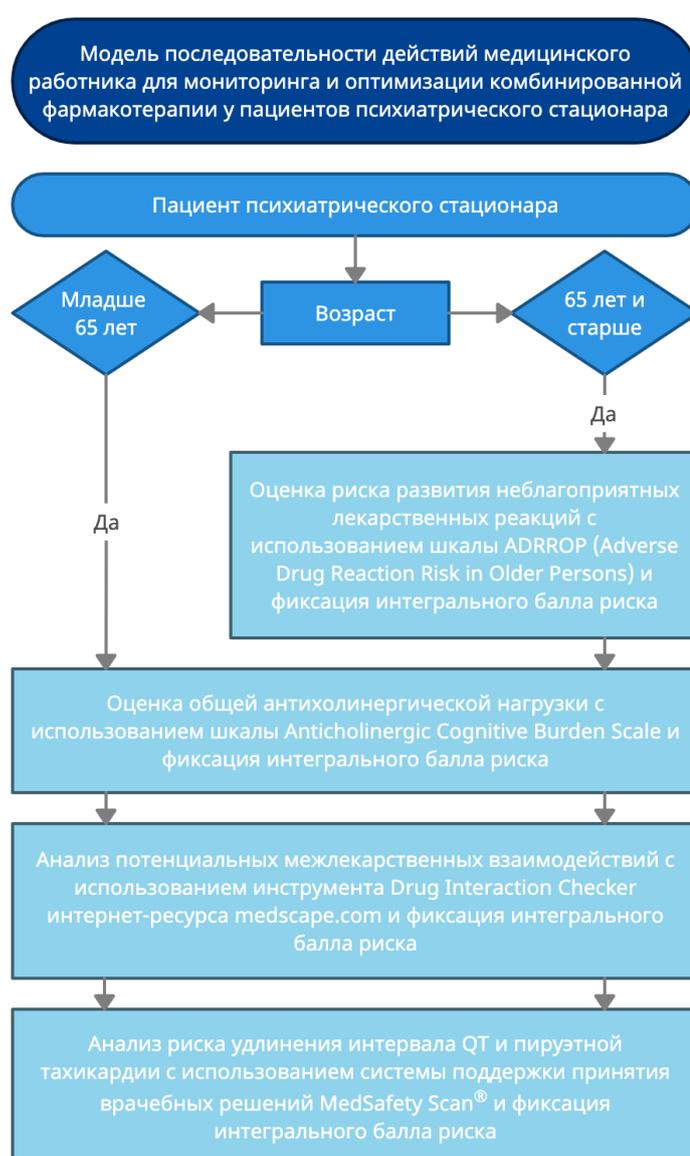


Рисунок 15 – Модель последовательности действий медицинского работника для мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара

Для оценки качества прогнозирования разработанной модели нами были рассчитаны следующие статистические показатели для высокого и умеренного интегрального риска: чувствительность (Se), специфичность (Sp), положительная прогностическая значимость (PPV), отрицательная прогностическая значимость (NPV), диагностическая эффективность (ДЭ). При прогнозировании высокого интегрального риска с помощью обсуждаемой модели доля пациентов с истинно положительными результатами составила 88,2%, с ложно положительными – 0,0%, с истинно отрицательными – 11,2%, с ложно отрицательными – 0,6%, Se – 99,3%, Sp – 100,0%, PPV – 100,0%. NPV – 94,9%, ДЭ – 94,9%. При прогнозировании умеренного интегрального риска доля пациентов с истинно положительными результатами составила 9,0%, с ложно положительными – 0,6%, с истинно отрицательными – 90,0%, с ложно отрицательными – 0,4%, Se – 95,7%, Sp – 99,3%, PPV – 93,8%. NPV – 99,6%, ДЭ – 99,0%.

В ходе разработки модели оптимизации комплексного алгоритма и выстраивания последовательности действий практикующего врача нами преследовалась главная цель – сокращение затраченного времени и, соответственно, усилий клинициста по применению обсуждаемых инструментов для оценки рисков потенциальных осложнений лекарственной терапии в психиатрическом стационаре. Для решения данной задачи нами был проанализирован такой условный показатель, как «пациенто-расчёт», отражающий анализ одного пациента с помощью одного инструмента. После установления статистической значимости минимизации применяемых инструментов, нами была проработана оптимальная последовательность шагов применения модели. Проведённый анализ показал, что вариант оценки пациентов младше 65 лет сразу с помощью шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale, инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com и системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®], а также дополнительно для пациентов старше 65 лет с помощью шкалы прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций ADRROP, требует значительно

большого количества «пациенто-расчётов», чем разработанная нами и подробно описанная выше последовательность.

Схожие выводы были сделаны при сравнении с вариантом модели, в которой использование двух инструментов, а именно шкалы антихолинергической нагрузки и оценки риска межлекарственных взаимодействий, является предшествующим шагом разделения пациентов на две возрастные группы, и применяется для каждого пациента, вне зависимости от его возраста, и только в последующем используются методологии MedSafety Scan[®] и ADRROP. Таким образом, применение предложенной ранее последовательности разработанной модели позволяет минимизировать количество «пациенто-расчётов» и снизить затраченное время практикующего врача. Указанный вывод основывается на оптимальности решения двух основных задач модели – выявление у пациентов наличия высокого риска с пошаговой последовательностью инструментов, наиболее часто выявляющих указанный риск в конкретной возрастной категории, к остальным отобраным инструментам, что позволяет сократить их число со статистически не значимой погрешностью такого сокращения. Вторая задача, которую решает предлагаемая модель, заключается в дифференцировке умеренного и низкого интегрального риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациента психиатрического стационара, если у него в результате применения соответствующих инструментов не был зафиксирован высокий риск, что также является статистически обоснованным.

Таким образом, нами была разработана и статистически подтверждена модель последовательности действий медицинского работника для мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии в условиях психиатрического стационара, позволяющая в случае дефицита рабочего времени клинициста сократить количество применяемых инструментов у пациентов младше 65 лет с 5-ти до 3-х и у пациентов 65 лет и старше с 10-ти до 4-х. Однако, абсолютно необходимо подчеркнуть, что разработанная модель не отменяет всей значимости полноценного комплексного алгоритма, более того, является его составной частью, и может быть использована в случаях возникшей необходимости. Во-первых, для

использования модели необходима информация о пациенте, собираемая с помощью первых двух этапов алгоритма: клинико-anamnestические, клинико-лабораторные и инструментальные данные, а также оценка рациональности фармакотерапии. А во-вторых, несмотря на статистически подтвержденные результаты, мы можем рекомендовать использование полноценного алгоритма мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара для всесторонней и комплексной оценки безопасности стационарного больного в том случае, если ресурсы здравоохранения позволяют это сделать.

Из всего вышеуказанного можно заключить, что в результате проведенного научного исследования был разработан не только алгоритм мониторинга и оптимизации фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара, но и модель последовательности действий медицинского работника, позволяющая минимизировать затраченное время на работу с обсуждаемыми инструментами. И алгоритм, и модель, являющаяся его составной частью, представляют собой простые в использовании, бесплатные и доступные для практикующего врача средства, основанные на анализе информации, получаемой из рутинного анамnestического и лабораторно-инструментального обследования пациента, поступающего на стационарное лечение. Использование предлагаемых клинико-фармакологических подходов к проблеме эффективности и безопасности лекарственного лечения больных с психическими заболеваниями, по нашему мнению, способно оказать существенное положительное влияние на профилактику развития неблагоприятных побочных реакций и своевременное выявление рисков осложнений фармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы эффективности и безопасности лекарственной терапии являются основой для её рационального назначения. Тем не менее, в определённых ситуациях фармакотерапия может иметь некоторые особенности, существенно влияющие на её проведение и требующие специфических клинико-фармакологических подходов. К одной из таких характеристик можно отнести комбинированное назначение лекарственных препаратов. Очевидно, что в большинстве случаев клиницистами преследуется цель усиления терапевтического эффекта, уменьшение сроков выздоровления или воздействие одновременно на несколько патогенетических звеньев в случае одной нозологической единицы и при наличии сопутствующей патологии. Однако, комбинированная терапия может сопровождаться повышенным риском лекарственных осложнений как вследствие увеличения вероятности развития неблагоприятных побочных реакций каждого из применяемых препаратов, так и в результате потенциального межлекарственного взаимодействия. Именно эти причины легли в основу возникновения понятия полипрагмазии – одновременного необоснованного назначения большого количества лекарственных средств, которое является одним из важнейших факторов риска развития неблагоприятных лекарственных реакций.

Другим аспектом, способным оказать существенное влияние на рациональность фармакотерапии, можно считать профиль лечебного учреждения. В разрезе данного факта оказание психиатрической медицинской помощи и психофармакотерапия, в частности, может влиять на эффективность и безопасность лечения и определять специфику осуществления его мониторинга. Так, лечение психических заболеваний отличается длительностью и в некоторых случаях резистентностью, что повышает вероятность нежелательных побочных реакций. Указанный риск также усиливается ввиду особенностей клинической фармакологии самих лекарственных препаратов, используемых в психофармакотерапии – высокий антихолинергический

потенциал, узкий терапевтический диапазон, наличие потенциально опасных межлекарственных взаимодействий.

В некоторой степени объединяющим понятием комбинированной фармакотерапии и психиатрический профиль оказания медицинской помощи можно считать явление «антипсихотической полипрагмазии», подразумевающей одновременное назначение нескольких антипсихотических препаратов, что также требует тщательного контроля безопасности подобного лечения.

Частота развития неблагоприятных лекарственных реакций в условиях психиатрических стационаров остаётся на довольно высоком уровне. Однако, большинство побочных эффектов препаратов носят предсказуемый характер, что может свидетельствовать о прогнозируемости, а следовательно, определённой предотвратимости подобных явлений. Несомненно, это имеет отношение ко всем возможным нежелательным побочным реакциям, однако в дополнение внимание клиницистов также должно быть сосредоточено на специфических лекарственных осложнениях, характерных для психофармакотерапии. К ним можно отнести удлинение интервала QT и риск развития пируэтной тахикардии, возникающие прежде всего ввиду наличия электрофизиологических свойств у большинства психотропных препаратов, а также антихолинергическая нагрузка, потенциально приводящая к клинической манифестации антихолинергических побочных эффектов и также имеющая отношение к фармакологическим свойствам лекарственных средств, используемых в психиатрии.

Проведение рациональной лекарственной терапии должно осуществляться с учётом возрастных особенностей больных. Так, пациенты детского возраста могут отличаться от взрослых пациентов с точки зрения фармакодинамических и фармакокинетических процессов, происходящих в их организме. В связи с этим существует необходимость в строгом соблюдении принципов использования лекарственных препаратов у детей: применение разрешённых лекарственных средств в детской практике, минимизация нерегламентированных “off-label” назначений, следование предписанному дозовому режиму и междисциплинарный подход к мониторингованию лечения. То же самое можно сказать и о пациентах

пожилого и старческого возраста, которые являются самостоятельными факторами риска развития неблагоприятных лекарственных реакций. Данный аспект связан как с физиологическими изменениями процессов всасывания, распределения, метаболизма, выведения лекарственных средств и фармакодинамическими особенностями в организме пожилого человека, так и с наличием коморбидности, и, как следствие, полипрагмазии, столь распространённой в этой возрастной категории. В дополнение к этому существенную роль в снижении безопасности фармакотерапии у лиц старших возрастных групп может играть назначение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет. Таким образом, вопросы рациональности проводимой комбинированной лекарственной терапии в условиях психиатрического стационара у пациентов разных возрастных групп, фиксирование неблагоприятных лекарственных реакций и возможности их профилактики являются серьёзной проблемой оказания медицинской помощи, что и определило поиск путей её решения.

В связи с этим была поставлена следующая цель диссертационного исследования: разработать комплексный клинико-фармакологический подход к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре.

Для решения указанной цели были сформулированы 8 задач. В исследование были включены 532 пациента, получающих медицинскую помощь в общепсихиатрическом, соматогериатрическом и детском отделениях ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница»: 250 пациентов от 18 до 65 лет, 250 пациентов старше 65 лет и 32 ребёнка. Подобное деление было продиктовано задачей изучения роли возраста, как фактора риска развития нежелательных побочных реакций, а также специфическими методами исследования, разработанными для отдельных возрастных групп. Для полноты оценки комбинированной фармакотерапии и роли профиля оказания медицинской помощи критериями включения в исследование были полипрагмазия и обязательное наличие в листе назначения препарата из группы психолептиков или психоаналептиков. Всем обследуемым проводилась типовая лекарственная

терапия в связи с основным и сопутствующими заболеваниями на основании стандартов оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций.

На первом этапе нашего исследования был проведён анализ безопасности назначенной фармакотерапии методом выявления триггеров неблагоприятных лекарственных реакций с помощью инструмента “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”, разработанного для условий оказания психиатрической медицинской помощи. Нами была проанализирована медицинская документация 500 взрослых пациентов ввиду применимости данной шкалы для этой возрастной категории.

В результате исследования было выявлено, что более половины взрослых пациентов психиатрического стационара (58,2%) имели хотя бы один триггер неблагоприятного лекарственного явления. Наиболее часто встречающимися триггерами были «Антимускариновые препараты» (32,8%), «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются» (26,2%), «Внезапная отмена лекарственного препарата» (2,6%), «Уровень глюкозы менее 50 мг/дл (2,77 ммоль/л)» (2,4%), «Антигистаминные препараты» (2,0%), «Резкое уменьшение дозы лекарственного препарата» (2,0%). Триггеры, имеющие отношение к назначению антихолинергических лекарственных средств, нерациональному комбинированию препаратов, внезапной их отмене или резкому снижению дозы, а также их общее количество, чаще встречались у пациентов младше 65 лет ($p < 0,05$), что может быть связано с явлениями антипсихотической полипрагмазии и терапевтической резистентности у пациентов младше 65 лет, а также возможным акцентированием внимания клиницистов на эффективности фармакотерапии, нежели на её безопасности у молодых пациентов.

Для обобщения полученных результатов были посчитаны следующие показатели. Процент пациентов с неблагоприятным явлением (Percent of Admissions with an Adverse Drug Event) составил 10%, процент пациентов с нежелательной побочной реакцией (Percent of Admissions with an Adverse Drug Reaction) – 4,2%, глобальное положительное предиктивное значение (Positive Predictive Value) – 14,4%. И хотя показатель “Positive Predictive Value”,

рассчитанный для триггеров с высокой частотой встречаемости – «Антимускариновые препараты» и «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются», оказался низким, количество нежелательных побочных реакций, ассоциированных с зафиксированным триггером неблагоприятных лекарственных явлений превосходило количество выявленных реакций методом «спонтанных сообщений», что должно повысить безопасность фармакотерапии.

Полученные результаты могут свидетельствовать не только о возможности ретроспективного анализа медицинской документации на предмет рациональности лекарственного лечения, но и некоторых перспективных тенденциях обнаружения нежелательных побочных реакций в процессе лечения с помощью методологии триггеров. Все выявленные благодаря данному инструменту лекарственные осложнения были обнаружены во время стационарного лечения, что позволило при фиксации некоторых триггеров, например, связанных с лабораторными изменениями, своевременно оптимизировать фармакотерапию. Особенно перспективным данный аспект видится при внедрении в медицинские информационные системы лечебных учреждений автоматизированных проверок как лабораторно-инструментальных данных, так и лекарственных назначений в электронных системах медицинской документации.

На следующем этапе исследования был оценён риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, как одной из важнейших неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов психиатрического стационара. В первую очередь был осуществлён анализ имеющихся факторов риска, при исследовании частоты встречаемости которых были получены следующие результаты: «Артериальная гипертензия» – 68,8%, «Женский пол» – 64,4%, «Хроническая сердечная недостаточность» – 53,8%, «Нарушение функции почек» – 20,6%, «Нарушение функции печени» – 10,0%, «Сахарный диабет» – 8,2%, «Заболевания клапанов сердца» – 5,8%, «Фибрилляция предсердий» и «Инфаркт миокарда в анамнезе» – по 5,4%, «Интервал QTc ≥ 450 и < 500 мс» – 0,4%. Для всех обнаруженных факторов риска удлинения интервала QT частота встречаемости у

группы пациентов старше 65 была выше за исключением изменённого интервала QT и печёночной дисфункции ($p < 0,05$).

Далее была проанализирована назначенная фармакотерапия на предмет её потенциального влияния на длительность интервала QT и риск пируэтной тахикардии. Частота назначения лекарственных препаратов, обладающих электрофизиологическими свойствами, у пациентов психиатрического стационара составила 20,59%, причём пациентам младше 65 лет такие препараты назначались чаще, в том числе средства из подгруппы с доказанным риском удлинения интервала QT ($p < 0,001$). Частота назначения препаратов с вероятным и условным риском, а также применения которых следует избегать при врождённом синдроме удлинённого интервала QT в группах младше 65 лет и старше 65 лет была сопоставимой.

На следующем этапе оценки риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического профиля была изучена структура лекарственных назначений. Из препаратов с доказанным риском удлинения интервала QT наиболее часто назначаемыми были антипсихотические средства – хлорпротиксен (14,68%), тиоридазин (12,78%), галоперидол (10,37%), хлорпромазин (8,60%) с преобладанием галоперидола и хлорпромазина у больных младше 65 лет, а хлорпротиксена и тиоридазина у больных старше 65 лет. Клозапин явился препаратом, наиболее часто назначаемым из средств с вероятным риском развития пируэтной тахикардии как в общей выборке (6,20%), так и у пациентов младше 65 лет, тогда как лидирующую позицию у больных старше 65 лет занял мемантин. Амитриптилин, представляющий группу лекарственных препаратов с условным риском удлинения интервала QT, явился наиболее назначаемым средством данной категории (7,72%), в том числе у пациентов младше 65 лет. В то же время пациентам старше 65 лет чаще назначался рисперидон. Лекарственные средства, применения которых следует избегать при врождённом синдроме удлинённого интервала QT, назначались лишь в одном случае.

С позиций клинической фармакологии значимым аспектом оценки изучаемого риска явился анализ назначенных комбинаций лекарственных средств,

способных вступить как в фармакодинамические, так и фармакокинетические взаимодействия. Почти половина исследуемых пациентов (49,20%) получала подобные комбинации с преобладанием таких назначений у больных младше 65 лет ($p < 0,001$). Суммарно было зафиксировано 376 пар лекарственных препаратов, способных привести к межлекарственному взаимодействию, клиническим проявлением которого может быть нарушения ритма сердца, – 227 у пациентов младше 65 лет и 149 у пациентов старше 65 лет. Анализ комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к удлинению интервала QT и пируэтной тахикардии у молодых пациентов психиатрического стационара младше 65 лет показал, что в структуре назначений с частотой более 2%, присутствуют только представители двух фармакологических групп: антипсихотические средства и антидепрессанты. Несмотря на прямую связь данного факта с условиями оказания медицинской помощи, при учёте обязательного наличия пяти препаратов и более в листе назначений у всех взрослых пациентов в качестве критерия включения в исследование, выявленная структура клинически значимых комбинаций лекарственных средств может свидетельствовать о высокой роли психотропных препаратов в формировании риска развития пируэтной тахикардии у пациентов молодого возраста. В то же время у пациентов старше 65 лет выявляется нередкое наличие в комбинациях лекарственных средств, способствующих удлинению интервала QT, препаратов для лечения соматической патологии, формирующих предпосылки к увеличению риска изучаемого побочного эффекта лекарственной терапии у пациентов старших возрастных групп.

Из структуры потенциальных межлекарственных взаимодействий применяемая система поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®] выделяет однозначно нерациональные комбинации в свете риска нарушений ритма сердечной деятельности. Такие комбинации были обнаружены у 32 пациентов с сопоставимой частотой встречаемости в двух возрастных группах. Среди пар лекарственных препаратов можно выделить следующие: «мемантин + тиоридазин», «офлоксацин + тиоридазин», «хлорпромазин + тиоридазин», «донепезил + тиоридазин», «флувоксамин + тиоридазин». По данным

Государственного реестра лекарственных средств ни одна из комбинаций не является противопоказанной, однако информация о возможном удлинении интервала QT указывает на потенциальный риск.

Ключевым аспектом изучения данного неблагоприятного лекарственного явления значится подсчёт суммарного балла риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии и присвоение соответствующей степени. Почти половина включённых в исследование пациентов (44,4%) имела изучаемый риск с превалированием таких больных в группе старше 65 лет (62,8%) над группой младше 65 лет (26,0%) ($p < 0,001$). Схожие статистически значимые различия были выявлены как для умеренного, так и для высокого риска, что, по нашему мнению, может быть связано со следующими причинами. В первую очередь необходимо отметить пожилой и старческий возраст в качестве одного из факторов риска пируэтной тахикардии, не только дающий дополнительный балл соответствующей возрастной группе, но и предопределяющий высокую распространённость сопутствующей патологии, имеющей отношение к интервалу QT, что было подтверждено разницей в частоте встречаемости таких нозологий как фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, заболевания клапанов сердца, артериальная гипертензия, перенесённый инфаркт миокарда ($p < 0,05$).

Существенное влияние на распространённость риска удлинения интервала QT оказала специфика оказания медицинской помощи – психиатрический стационар с соответствующей частотой назначения антипсихотических препаратов и антидепрессантов, имеющих приоритетную роль в риске изучаемых лекарственных осложнений. В дополнение к данному факту следует упомянуть о применении лекарственных препаратов с электрофизиологическими свойствами из других фармакологических групп. Указанное подтверждается крайне высокой выявленной частотой применения лекарственных средств с подобными характеристиками, которая составила 93,6%. Некоторую роль мог сыграть дизайн исследования ввиду того факта, что обязательное наличие нейротропного препарата и полипрагмазия повышают вероятность применения лекарственного средства с электрофизиологическими свойствами. Ввиду превентивного характера

поставленной задачи – оценки риска пируэтной тахикардии после поступления пациента на стационарное лечение и назначения фармакотерапии в связи с основным и сопутствующими заболеваниями, нами была зафиксирована низкая частота встречаемости удлинения интервала QT у включённых в исследование больных.

В отличие от пациентов старшей возрастной группы у больных младше 65 лет отмечается более высокая частота назначения лекарственных средств, обладающих электрофизиологическими свойствами, в том числе подгруппы с доказанным риском, а также потенциальных межлекарственных взаимодействий ($p < 0,001$), что, по всей видимости, связано с более частым использованием комбинированной психотропной фармакотерапии у лиц молодого возраста.

Средний балл риска удлинения интервала QT у пациентов психиатрического стационара составил $7,59 \pm 3,29$, у больных младше 65 лет – $6,02 \pm 3,14$, старше 65 лет – $9,16 \pm 2,62$ ($p < 0,001$). Таким образом, проведённый анализ выявил, что 93,60% пациентов получали лекарственные препараты, способные привести к удлинению интервала QT, 49,20% – комбинации, потенциально индуцирующие изучаемое явление. Почти половина пациентов психиатрического стационара (44,40%) имела риск данного лекарственного осложнения с преобладанием роли в его формировании сопутствующей патологии у пациентов старше 65 лет и структуры лекарственных назначений у пациентов младше 65 лет.

Оптимизация комбинированной лекарственной терапии не представляется возможной без оценки потенциальных межлекарственных взаимодействий. При использовании инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com было выявлено, что 77,2% пациентов имели подобный риск, причём данная частота у пациентов старше и младше 65 лет была сопоставимой. Большую часть потенциальных межлекарственных взаимодействий составили “Moderate” умеренной клинической значимости (78,77%). Однако, изучение распределения между группами младше и старше 65 лет обнаружило статистически значимое преобладание пациентов с комбинациями лекарственных средств, приводящих к “Major” взаимодействиям высокой клинической

значимости в первой группе, а также к “Moderate” взаимодействиям умеренной клинической значимости и к клинически малозначимым “Minor” взаимодействиям в группе пациентов пожилого и старческого возраста. В связи с полученными результатами нами была предпринята попытка определения причин подобного распределения. С этой целью все потенциальные межлекарственные взаимодействия были распределены в зависимости от фармакологической принадлежности лекарственных средств: взаимодействия между нейротропными препаратами, взаимодействия между нейротропными и соматическими препаратами, взаимодействия между соматическими препаратами. Анализ частоты комбинаций, потенциально приводящих к взаимодействию, выявил, что межлекарственные взаимодействия высокой и умеренной клинической значимости между нейротропными препаратами преобладали у пациентов младше 65 лет, а между препаратами для лечения соматических заболеваний у пациентов старше 65 лет ($p < 0,05$).

Наиболее часто встречающимися комбинациями лекарственных препаратов, имеющих риск межлекарственного взаимодействия, были «галоперидол + тригексифенидил», «ацетилсалициловая кислота + эналаприл», «клозапин + тригексифенидил», «хлорпромазин + тригексифенидил», «эналаприл + тиоридазин», обладающие умеренной степенью клинической значимости.

Применение инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com обнаружило, что 72,4% пациентов имели риск межлекарственных взаимодействий со схожей частотой распределения у пациентов младше и старше 65 лет. Большую часть совокупности (61,40%) составили межлекарственные взаимодействия умеренной клинической значимости “Monitor Closely”, высокой степени клинической значимости “Serious” – 17,85%, клинически малозначимые “Minor” – 19,01%, опасные “Contraindicated” – 1,75%. При сопоставлении информации по последнему типу межлекарственных взаимодействий с официальными инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов, представленные в Государственном реестре лекарственных средств, выявлено согласование по клинической значимости

потенциального риска, однако абсолютных противопоказаний к назначению подобных комбинаций не обнаружено. Изучение частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий в группах пациентов младше и старше 65 лет продемонстрировало преобладание комбинаций “Monitor Closely” в первой группе и “Minor” во второй ($p < 0,001$). Кроме того, было отмечено, что у пациентов младше 65 лет частота встречаемости потенциальных “Serious” и “Monitor Closely” взаимодействий между нейротропными лекарственными препаратами была выше, чем у пациентов старше 65 лет ($p < 0,001$), что может быть связано с превалированием состояний, требующих купирования психомоторного возбуждения и назначения комбинации лекарственных препаратов для достижения поставленной цели. Структура комбинаций лекарственных средств, потенциально приводящих к взаимодействию, и состоящая из препаратов для лечения соматических заболеваний, наоборот доминировала у пациентов старше 65 лет ($p < 0,001$), что было продиктовано наличием сопутствующей соматической патологии. Полученные результаты в целом коррелируют с данными, полученными в ходе применения инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com.

Изучение фармакоэпидемиологической структуры комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к межлекарственному взаимодействию, выявило схожие с предыдущим инструментом результаты с ведущей ролью потенциальных межлекарственных взаимодействий умеренной степени клинической значимости.

Далее в работе был проведён анализ частоты назначения лекарственных препаратов с антихолинергической активностью, общей антихолинергической нагрузки и риска развития антихолинергических побочных эффектов. Среди пациентов младше 65 лет 91,2% получали хотя бы один лекарственный препарат, обладающий антихолинергическими свойствами, старше 65 лет – 69,2%. Общая частота назначения изучаемых препаратов составила более 80%. Ввиду разной клинической значимости антихолинергического потенциала, нами было установлено, что лекарственные препараты с умеренной и выраженной

антихолинергической нагрузкой чаще назначались пациентам младше 65 лет ($p < 0,001$), в то время назначение средств с низким антиму斯卡риновым потенциалом было сопоставимым в обеих группах. Высокая распространённость назначения антихолинергических лекарственных препаратов у пациентов психиатрического профиля может быть связана как с наличием антихолинергического потенциала у большинства психофармакологических препаратов, так и с дизайном исследования, включающим полипрагмазию и обязательное наличие нейротропного препарата в листе назначений, а также широкое распространение комбинированной антипсихотической терапии и применения корректоров экстрапирамидных расстройств в условиях психиатрического стационара. Последний аспект, по всей видимости, предопределил более высокую частоту назначения изучаемых лекарственных препаратов у пациентов младше 65 лет и, в частности, средств с доказанными в клинических исследованиях антихолинергическими свойствами в больших дозах и с выраженной антихолинергической активностью, соответствующие 2 и 3 баллам по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale.

Далее для каждого пациента была рассчитана общая антихолинергическая нагрузка с подсчётом среднего балла, медиана и интерквартильный размах которого составила 3,0 [1,0; 6,0], у пациентов младше 65 лет – 4,0 [3,0; 7,0], старше 65 лет – 1,0 [0,0; 4,0], разница статистически значима ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что при сравнении результатов с клинически значимым пороговым значением, утверждённым разработчиками шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale, было установлено превышение данного значения и более высокий риск антихолинергических побочных эффектов у пациентов младше 65 лет, а также значение среднего балла меньше порогового для пациентов старше 65 лет, которое, однако, не исключает потенциальную антихолинергическую нагрузку у лиц пожилого и старческого возраста.

Изучение фармакологической структуры назначения лекарственных средств, проявляющих антихолинергические свойства, а также роли отдельных препаратов в формировании указанной нагрузки продемонстрировало следующие результаты.

Более 98% лекарственных средств с антихолинергическим потенциалом, назначенных пациентам психиатрического стационара, представлены лишь двумя классами фармакологических средств – «Препараты для лечения заболеваний нервной системы» и «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» с высокой долей назначения первой группы, составившей 84,58%, что подтверждает полученную высокую частоту назначения изучаемых препаратов в условиях оказания психиатрической помощи. В пользу данного тезиса также свидетельствует тот факт, что среди первых пяти препаратов по частоте встречаемости были зафиксированы тригексифенидил, тиоридазин, галоперидол, хлорпромазин, амитриптилин. Анализ риска развития антихолинергических побочных эффектов показал преобладание пациентов младше 65 лет с клинически значимой антихолинергической нагрузкой и старше 65 лет с потенциальным риском и без такового ($p < 0,001$). Следует отметить, что нередкое комбинирование антипсихотического препарата с антидепрессантом или двух антипсихотических лекарственных средств в сочетании с корректором экстрапирамидных нарушений способно увеличить общую антихолинергическую нагрузку и повысить риск как антихолинергических побочных эффектов, так и отсроченных последствий.

На следующем этапе исследования нами была предпринята попытка оценки рациональности лекарственной терапии у пациентов старше 65 лет с помощью специализированных для этой категории больных инструментов. Так, применение универсальной шкалы The GerontoNet ADR Risk Score позволило оценить риск развития неблагоприятных лекарственных реакций и выявить основные факторы их развития. Среди них наибольшая частота встречаемости была зафиксирована для фактора «4 и более заболеваний и(или) состояний», составившая 94,0% и дающая 1 балл к суммированному баллу риска, а также «Хроническая сердечная недостаточность», обнаруженная у 72,8% пациентов, также дающая 1 балл. Третью и четвертую позиции заняли факторы «Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более» (54,0%) и «Количество назначенных лекарственных средств: 5-7» (46,0%) с соответствующими весами в 4 и 1 балл, что подчёркивает значимость роли полипрагмазии в формировании риска неблагоприятных лекарственных

реакций. Данные факторы получили столь высокую распространённость в нашем исследовании ввиду поставленных задач: оценить рациональность комбинированной фармакотерапии при условии назначения пациентам пяти и более лекарственных препаратов, то есть в условиях полипрагмазии. Переменные, связанные с нарушением функции почек (36,4%) и печени (10,4%), могут являться предикторами нарушения биотрансформации и элиминации лекарственных средств и, как следствие, повышению их плазменных концентраций и увеличению риска развития побочных реакций, что особенно актуально для пациентов пожилого и старческого возраста ввиду физиологического снижения указанных функций. Фактор «Неблагоприятная лекарственная реакция в анамнезе» был зафиксирован у 5,6% больных старше 65 лет.

Медиана суммарного балла и интерквартильный размах по шкале The GerontoNet ADR Risk Score составила 5,0 [3,0; 6,0], 67,2% пациентов имели балл от 4 до 7, 3,6% пациентов – 8 баллов и выше. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между зафиксированным баллом и возрастом обнаружено не было, однако была выявлена прямая высокая связь с количеством назначенных лекарственных препаратов ($p < 0,001$).

Таким образом, в соответствии с рекомендациями разработчиков шкалы оценки риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет с использованием универсальной шкалы The GerontoNet ADR Risk Score, 70,8% пациентов имели указанный риск.

Применение адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкалы The GerontoNet ADR Risk Score показало меньшую частоту встречаемости фактора риска «Синдром старческой астении», пришедшего на смену фактору «4 и более заболеваний и(или) состояний», составившую 65,6%. В данном случае коморбидность, предшествующая развитию старческой астении, может быть в большей степени ассоциирована с риском развития неблагоприятных лекарственных реакций, нежели наличие нескольких нозологий у одного пациента, возможно не связанных друг с другом. Также меньшая частота была зафиксирована для фактора «Назначение потенциально не рекомендованных лекарственных

препаратов», пришедшего на смену «Хронической сердечной недостаточности», составившая 30,4%.

Медиана суммарного балла и интерквартильный размах по адаптированной шкале The GerontoNet ADR Risk Score составила 5,00 [2,25; 6,00]. Корреляционный анализ выявил прямую слабую связь между возрастом больных и зафиксированным суммарным баллом ($p < 0,001$). Оценка риска неблагоприятных лекарственных реакций после замены универсальной шкалы The GerontoNet ADR Risk Score на адаптированную к условиям оказания психиатрической медицинской помощи показала, что 48,8% пациентов имели балл от 5 до 7, а 2% пациентов – более 8. Таким образом 50,8% пациентов имели значение суммарного балла выше порогового, что в соответствии с адаптированной шкалой может сопровождаться повышенным риском развития нежелательных побочных реакций. Сравнение суммарных баллов двух используемых шкал показало статистически значимую разницу ($p < 0,001$).

Третьим инструментом оценки риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет, применённым в нашем исследовании, явилась методология Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons, представляющая собой валидированную шкалу ADRROP. Самыми распространёнными факторами риска нежелательных побочных реакций были «Женский пол» (71,6%), «Возраст старше 70 лет» (68,8%), «Наличие в листе назначений двух и более потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов из перечня STOPP-START критериев» (60,8%). Данный фактор риска, а также присутствие у 32,0% пациентов фактора «Наличие в листе назначений одного потенциально не рекомендованного лекарственного препарата из перечня STOPP-START критериев» свидетельствует о высокой частоте назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет психиатрического профиля. Данный аспект требует некоторых пояснений, которые были получены в ходе анализа получаемой пациентами фармакотерапии методом сопоставления листов назначений STOPP-критериям методологии Screening Tool of Older Persons' Prescriptions. Большинство выявленных критериев

соответствуют разделам, связанным с повышенным риском седации и падений у пожилых пациентов, а также повышенной лекарственно-обусловленной антихолинергической нагрузке. Обнаруженные критерии сопряжены с приёмом фенотиазиновых антипсихотических средств, трициклических антидепрессантов, бензодиазепиновых анксиолитиков, применяемых в психиатрическом стационаре. Несмотря на клиническую необходимость использования подобных препаратов и превалирование пользы от фармакотерапии над риском лекарственных осложнений, подобные назначения должны проводиться с обязательным мониторингом состояния здоровья пациента с целью своевременной диагностики потенциальных неблагоприятных лекарственных реакций. Тщательное изучение медицинской документации, анамнестических данных и дневников наблюдений позволило выявить у 44,0% пациентов фактор риска нежелательных побочных реакций «Помощь, необходимая для ≥ 1 суточной активности» и у 35,2% «4 и более сопутствующих заболеваний», а также «Нарушение функции печени» и «Расчётную СКФ < 30 мл/мин/площадь поверхности тела» у 10,8% и 3,2% соответственно. Медиана суммарного балла и интерквартильный размах по шкале ADRROP составила 11,0 [9; 14]. При проведении корреляционного анализа нами была выявлена прямая умеренная связь между возрастом и зафиксированным суммарным баллом ($p < 0,001$), взаимосвязи с количеством назначенных лекарственных препаратов обнаружить не удалось. Связь количества баллов с развитием нежелательных побочных реакций показало наличие лекарственных осложнений у пациентов с 11 и более баллами и отсутствие таковых у пациентов, суммированный балл которых был равен 10 и менее. Статистически значимых различий, искомых с помощью точного критерия Фишера, установить не удалось ($p = 0,054$), тем не менее полученный p -уровень значимости может свидетельствовать о тенденции к различиям, приближающимся к существенным.

С целью осуществления поиска путей решения оптимизации лекарственной терапии в психиатрическом стационаре нами была проанализирована фармакотерапия на предмет назначения потенциально не рекомендованных

лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет. Для этого все лекарственные назначения больным изучаемой возрастной группы, включённым в наше исследование, были сопоставлены с «ограничительными перечнями», представляющими собой наиболее авторитетные клинические инструменты в области геронтологии и фармакотерапии – критерии Бирса, разработанные Американской гериатрической ассоциацией (The American Geriatrics Society Beers Criteria[®]), и STOPP/START критерии (Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment), разработанные экспертной группой из 13 стран Европейского союза.

Использование первого инструмента по борьбе с полипрагмазией, критериев Бирса, состояло из шести этапов, каждый из которых соответствует разделу применяемому ограничительному перечню.

Прежде всего все лекарственные назначения пациентам психиатрического стационара старше 65 лет были сопоставлены с 30 индикаторами назначений лекарственных препаратов, использование которых не рекомендовано в данной возрастной когорте. Анализ показал, что данные лекарственные средства присутствовали в листах назначений 30,4% пациентов, среди которых лидирующую позицию занял центральный холиноблокатор тригексифенидил (18,4%). Информация о клинических предпосылках назначения данного корректора «лекарственного паркинсонизма» уже обсуждалась в предыдущих главах нашего исследования, однако в свете оценки фармакотерапии у пациентов старше 65 лет отметим не только нерациональный характер использования тригексифенидила для профилактики и лечения экстрапирамидных расстройств на фоне антипсихотической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста в соответствии с критериями Бирса, но и согласованность с российскими клиническими рекомендациями и официальными инструкциями по медицинскому применению данного препарата в связи с риском развития когнитивных нарушений, поздней дискинезии и зависимости. Анализ комбинированной терапии должен учитывать все лекарственные препараты, получаемые пациентом вне зависимости от профиля оказания медицинской помощи. Применение первого

раздела критериев Бирса позволило зафиксировать у 5,6% пациентов назначение глибенкламида, имеющего риск развития тяжёлых гипогликемических состояний у пожилых больных, а также дигоксина в качестве препарата первой линии для лечения фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности с высоким риском дигиталисной интоксикации. С частотой 2% от всей группы пациентов старше 65 лет отмечено назначение нифедипина короткого действия, имеющего риск выраженной гипотонии и ишемии миокарда, а также НПВС длительно без антисекреторной поддержки. С меньшей частотой (0,4%) пациентам старше 65 лет были назначены нитрофурантоин и метоклопрамид, применение которого способно увеличить риск экстрапирамидных нарушений, что является особенно актуальным для пациентов психиатрического стационара ввиду возможного фармакодинамического межлекарственного взаимодействия с антипсихотическими препаратами и усиления проявлений обсуждаемой нежелательной побочной реакции.

Во вторую очередь был осуществлён анализ назначений лекарственных препаратов, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, которые могут усугубить заболевание или синдром. В соответствии с критериями Бирса из 10 индикаторов было обнаружено 4, что составило 13,6%. Наиболее частым назначением (10,8%) явилось применение лекарственных средств с выраженным антихолинергическим действием у пациентов с деменцией, что может усугубить состояние лиц пожилого и старческого возраста, а в некоторых случаях может являться предиктором развития данного заболевания. С несколько меньшей частотой (4,4%) применялись препараты с подобными свойствами у пациентов с симптомами нарушения мочеиспускания и, в частности, с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, что может осложниться острой задержкой мочи. У 1,6% пациентов зафиксировано назначение недигидропиридиновых БКК и НПВС при хронической сердечной недостаточности ввиду риска развития декомпенсированных состояний. Наконец в одном случае (0,4%) назначался тиоридазин у пациента с обморочными состояниями в анамнезе.

Перечень лекарственных препаратов, использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью, представляет собой третий раздел критериев Бирса. Лишь 2 индикатора из 6 было зафиксировано в нашем исследовании, однако частота встречаемости одного из них оказалась очень высокой. Данный факт имеет непосредственное отношение к профилю оказания медицинской помощи – у 90% пациентов старше 65 лет были назначены антипсихотические лекарственные средства и антидепрессанты, что может приводить к гипонатриемии или синдрому неадекватной секреции антидиуретического гормона у лиц пожилого и старческого возраста. Однако очевидным является факт назначения указанных препаратов в условиях психиатрического стационара, объясняющий столь высокую частоту. Тем не менее, как и отражено в названии раздела используемых критериев Бирса, назначать данные лекарственные средства у больных старше 65 лет следует с осторожностью, мониторируя состояние пациента.

Поиск потенциальных межлекарственных взаимодействий, имеющих наиболее важное клиническое значение у больных пожилого и старческого возраста и представленных в виде 17 индикаторов, обнаружил у 18% пациентов 2 основных типа: назначение комбинации трёх и более ЦНС-активных лекарственных средств, включая бензодиазепиновые производные, что может сопровождаться риском падений и переломов (11,2%), а также комбинирование двух и более лекарственных препаратов с высоким антихолинергическим потенциалом, сопровождающееся риском когнитивных нарушений (10,8%).

Назначения ривароксабана и ранитидина у двух пациентов (0,84%) явились двумя зафиксированными индикаторами из 23, посвящёнными нерациональному применению определённых препаратов у пациентов со сниженной СКФ (<50 мл/мин/площадь поверхности тела) и требующими корректировки дозового режима.

Шестым и завершающим разделом инструмента по выявлению потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет явилось изучение частоты назначения лекарственных средств с высоким

антихолинергическим потенциалом. Несмотря на схожесть данного подхода с применением шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale, указанный пункт критериев Бирса сосредоточен на рисках антихолинергических осложнений у лиц старше 65 лет. Частота назначения лекарственных препаратов с указанными свойствами у пациентов данной возрастной группы психиатрического стационара составила 40,8%. Анализ фармакологической структуры этих назначений выявил лишь 3 группы лекарственных средств – антипсихотические, противопаркинсонические, антидепрессанты, что в очередной раз подчёркивает значимость психиатрического профиля оказания медицинской помощи в формировании антихолинергической нагрузки у больных старше 65 лет, возможно уже имеющих возраст-ассоциированное снижение холинергической передачи в ЦНС.

Проведение корреляционного анализа не выявило взаимосвязи количества потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет в соответствии с критериями Бирса с общим количеством назначенных лекарственных препаратов каждому больному, однако обнаружило обратную слабую связь с возрастом пациентов ($p < 0,001$). Те же статистически значимые особенности были характерны и для ведущего раздела критериев Бирса – перечня лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов изучаемой группы ($p = 0,003$).

Таким образом, использование методологии потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет в виде критериев Бирса продемонстрировало большую частоту назначения лекарственных препаратов, использовать которые у пациентов пожилого и старческого возраста следует с осторожностью, и обладающих антихолинергическим потенциалом, и меньшую частоту назначения лекарственных средств, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет, потенциальных межлекарственных взаимодействий и применения препаратов, использование которых нежелательно у изучаемой возрастной группы при определенных заболеваниях и состояниях. Тем не менее, одновременное

присутствие нескольких индикаторов из разных разделов критериев Бирса у одного пациента должно инициировать организацию внимательного мониторинга проводимой фармакотерапии и рассмотрения возможностей её оптимизации.

Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет с применением второго инструмента по борьбе с полипрагмазией STOPP/START критериев (Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) выявило высокую частоту подобных назначений, составившую 92,8% пациентов с выявлением 15 типов индикаторов из 81. Столь высокая частота обусловлена наличием в инструменте следующего раздела – «Раздел К. Препараты, которые предсказуемо увеличивают риск падений у пожилых людей», включающего как назначение бензодиазепиновых производных (28,4%), так и антипсихотических средств (82,8%), являющихся основополагающей лекарственной терапией в психиатрическом стационаре. Отметим, что данный аспект подчёркивает проблему лекарственно-индуцированных падений у пожилых пациентов и диктует необходимость дальнейшего её изучения. У 30,0% пациентов в качестве терапии первой линии были назначены фенотиазиновые производные, что может являться дополнительным фактором риска развития излишней седации, антихолинергических осложнений и экстрапирамидных побочных симптомов. Четвёртый (24,4%) и пятый (12,4%) по частоте встречаемости STOPP-критерии имеют отношение к антихолинергической нагрузке и связаны с применением центральных холиноблокаторов на фоне антипсихотической терапии, а также одновременным применением двух и более лекарственных препаратов с обсуждаемыми свойствами. Последствия подобной фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста обсуждены выше. Частота встречаемости критериев «Препараты сульфонилмочевины с длительной продолжительностью действия при сахарном диабете 2-го типа (риск длительной гипогликемии)», «Терапия диуретиками для лечения артериальной гипертензии при недержании мочи», «Антихолинергические/антимускариновые препараты у больных с делирием или деменцией», «Антагонисты альдостерона в комбинации с

калийсберегающими препаратами без контроля уровня калия в сыворотке», «Ингибиторы ацетилхолинэстеразы при одновременном применении с препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений», «Антигистаминные препараты первого поколения», «Бета-адреноблокатор при брадикардии (<50 уд/мин), атриовентрикулярной блокаде 2-й или 3-й степени (риск полной блокады, асистолии)», а также критериев, связанных с риском лекарственно-индуцированной язвенности была невелика.

Следует отметить, что пациентам мужского пола чаще назначались потенциально не рекомендованные в соответствии с критериями STOPP/START лекарственные препараты, что оказалось статистически значимым ($p = 0,027$). Также была выявлена обратная слабая связь между возрастом и количеством подобных назначений ($p < 0,001$), в то же время связи с общим количеством назначенных лекарственных средств каждому пациенту обнаружить не удалось.

Таким образом, обнаруженная высокая частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов в соответствии с критериями STOPP/START носит в большей степени превентивный характер для профилактики лекарственно-индуцированных падений, антихолинергических и экстрапирамидных побочных эффектов. Выявленные особенности не отменяют клинической необходимости назначения как фенотиазиновых антипсихотических препаратов или бензодиазепиновых транквилизаторов, так и центральных холиноблокаторов. Однако полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют об обязательности контроля безопасности лекарственной терапии у пожилых больных с психическими заболеваниями. Необходимость данного подхода к оценке комбинированной терапии в психиатрическом стационаре подчёркивается фактом обнаружения нескольких STOPP-критериев, имеющих отношение к терапии соматических заболеваний, сопутствующих основной психической патологии.

Завершающим этапом проведённого исследования явился анализ рациональности комбинированной терапии у пациентов детской возрастной группы. Выделение данной категории пациентов в отдельный этап исследования

связан как с особенностями лекарственной терапии у детей, так и с ограничением применимости большинства существующих методологических подходов к оценке эффективности и безопасности лечения в обсуждаемой когорте. Так, ввиду значительной актуальности проблемы нерегламентированного (off-label) применения лекарственных препаратов у пациентов детского возраста, нами был осуществлён анализ получаемой детьми фармакотерапии на предмет присутствия подобных назначений. Отсутствия показаний для применения лекарственного препарата, назначений лекарственных препаратов при наличии противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, нерегламентированного пути введения лекарственного препарата, а также нарушений дозового режима обнаружено не было. Тем не менее, в 21 случае были зафиксированы расхождения с официальными инструкциями в отношении возрастных ограничений применения лекарственных препаратов. В результате анализа зафиксировано 14 назначений лекарственного препарата левомепромазин детям от 4 до 11 лет, 3 назначения бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина детям от 12 до 15 лет при возрастных ограничениях 12 лет для первого препарата и 18 лет для второго. Для всех указанных назначений было проведено полноценное обоснование, а также подтверждение возможностей такого применения в Российском национальном педиатрическом формуляре. Трём пациентам от 5 до 14 лет был назначен лекарственный препарат хлорпротиксен и одному ребёнку 15 лет – зуклопентиксол при ограничениях применения указанных лекарственных средств в детском возрасте. Однако абсолютных противопоказаний к назначению данных антипсихотических препаратов обнаружено не было, обсуждаемые рекомендации присутствуют в инструкциях по медицинскому применению в разделе «с осторожностью». Несмотря на клиническую обоснованность указанных назначений, полученные данные свидетельствуют о необходимости тщательной оценки безопасности подобной фармакотерапии с соотношением пользы и риска от лечения, соблюдением всех нормативно-правовых аспектов off-label применения лекарственных средств и организацией мониторинга состояния пациента во время фармакотерапии.

Риск межлекарственных взаимодействий был оценён с помощью двух сервисов Drug Interaction Checker интернет-ресурсов для специалистов drugs.com и medscape.com. Зафиксированная в ходе анализа информация полностью коррелировала с Государственным реестром лекарственных средств. При использовании первого инструмента ни одного клинически значимого “Major” и клинически малозначимого “Minor” потенциального межлекарственного взаимодействия обнаружено не было. Все 10 комбинаций лекарственных препаратов, потенциально приводящим к изучаемым явлениям, относились к категории умеренной клинической значимости “Moderate”, и требовали организации мониторинга состояния пациента во время фармакотерапии, что и было осуществлено в ходе нахождения пациентов детского возраста в стационаре. Применение второго инструмента выявило 5 подобных комбинаций, среди которых также не было обнаружено ни одной опасной клинически значимой. Большинство найденных потенциальных межлекарственных взаимодействий связаны с потенциальным синергизмом нейротропных препаратов с последующим возможным депрессирующим воздействием на ЦНС, однако данные комбинации не являются противопоказанными. Ни одна из комбинаций не привела к клинической манифестации межлекарственного взаимодействия, однако позволила получить больше информации о потенциальных рисках лекарственной терапии и повысить его безопасность.

Наконец, оценка антихолинергической нагрузки у пациентов психиатрического стационара детского возраста показала, что частота применения лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами составила 68,75%, причём при росте клинической значимости антихолинергического потенциала у применяемых препаратов она также возрастала. Медиана среднего балла и интерквартильный размах антихолинергической нагрузки, рассчитанной по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, у пациентов детского возраста психиатрического стационара составила 2,0 [0,0; 3,0], что оказалось ниже клинически значимого значения и результата, полученного у пациентов от 18 до 65 лет ($p < 0,001$). Лекарственным средством, лидером по частоте назначения,

оказался противоэпилептический препарат с нормотимическими свойствами карбамазепин, имеющим 2 балла по шкале антихолинергической нагрузки Anticholinergic Cognitive Burden Scale. Сопоставление всех выявленных препаратов с изучаемым потенциалом с АТХ-классификацией показало принадлежность исключительно к группе АТХ-N «Препараты для лечения заболеваний нервной системы», что в очередной раз подчёркивает роль профиля оказания медицинской помощи в формировании антихолинергического бремени.

Распределение пациентов по группам отсутствия риска, потенциального риска и клинически значимой антихолинергической нагрузки не показало статистически значимой разницы, однако, при сопоставлении со взрослыми больными младше и старше 65 лет было зафиксировано статистически значимое меньшее значение для клинически значимой антихолинергической нагрузки, и большее для потенциального риска и его отсутствия в сравнении с пациентами от 18 до 65 лет ($p < 0,001$). Учитывая несколько большую толерантность к антихолинергической нагрузке у пациентов детского возраста и невысокий средний балл, можно говорить о меньших рисках лекарственных осложнений у данной возрастной категории, что не отменяет контроля подобных назначений с целью повышения рациональности фармакотерапии в условиях психиатрического стационара.

Заключительным итогом проведённого научного исследования явилась разработка алгоритма мониторинга и оптимизации фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара и модели последовательности действий медицинского работника для минимизации затраченного времени на анализ рациональности лекарственной терапии. Алгоритм включил в себя 4 раздела, каждый из которых является самостоятельным этапом анализа лекарственной терапии. На первом этапе практикующий врач оценивает клиничко-anamnestические, клиничко-лабораторные и инструментальные данные пациента. На втором осуществляется анализ рациональности назначенной фармакотерапии, включающий в себя количество назначенных лекарственных препаратов, наличие потенциальных межлекарственных взаимодействий, наличие

нерегламентированных “off-label” назначений, наличие лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, и обладающих антихолинергическим потенциалом, а также наличие потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов в листах назначений пациентов старше 65 лет и расчёт балла риска развития нежелательной побочной реакции в данной возрастной группе. Информация, необходимая для решения задач, указанных на первом и втором этапах алгоритма, основывается на данных, полученных при рутинном обследовании пациента психиатрического профиля, поступающего на стационарное лечение. На третьем этапе клиницисту рекомендуется установить определённый интегральный уровень риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, формируемый в зависимости от результатов, полученных в ходе применения инструментов, описанных в диссертационном исследовании. Уровень риска устанавливается по наличию самого опасного из 3-х уровней после применения всех указанных в алгоритме инструментов и может быть низким, умеренным и высоким. На четвёртом этапе выбирается тактика ведения пациента в зависимости от выявленного интегрального риска и решается вопрос о возможности оптимизации лекарственной терапии.

Ввиду необходимости применения немалого количества инструментов и шкал по выявлению уровня интегрального риска в соответствии с разработанным алгоритмом и, несмотря на их доступность и простоту применения, нами осознаётся возможная невысокая приверженность практикующих врачей к предлагаемому средству анализа лекарственной терапии. Более того, внимательное изучение каждого используемого инструмента демонстрирует определённое количество единых «пересекающихся» факторов, что с одной стороны подчёркивает важность данных переменных для безопасности фармакотерапии в условиях психиатрического стационара, а с другой указывает на возможность поиска общих закономерностей, при которых между применяемыми инструментами может существовать статистически значимая зависимость. Указанные аспекты явились значимыми предпосылками для совершенствования

разработанного алгоритма и минимизации количества используемых инструментов с целью оптимизации затраченного рабочего времени практикующего врача.

Для достижения поставленной цели нами были выявлены статистически значимые закономерности между определёнными инструментами алгоритма в зависимости от наличия того или иного уровня интегрального риска, что позволило сократить их количество, что может быть использовано для первичной оценки рациональности фармакотерапии. В результате исследования было подтверждено, что для получения статистически значимых показателей наличия высокого и умеренного риска у всей когорты пациентов старше 65 лет необходимо и достаточно суммарно применить 4 инструмента из 10-ти, а у пациентов младше 65 лет – 3 из 5-ти, причём данные инструменты аналогичны применяемым у лиц старше 65 лет. На основании вышеуказанного была разработана модель последовательности действий медицинского работника для мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара, сокращающая количество расчётов для определения интегрального риска развития неблагоприятных лекарственных реакций.

В соответствии с разработанной моделью практикующему врачу первоначально предлагается отнести пациента к одной из двух возрастных групп: младше 65 лет и 65 лет и старше.

Для пациентов первой группы с целью определения уровня интегрального риска необходима оценка общей антихолинергической нагрузки с помощью шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale, анализ потенциальных межлекарственных взаимодействий с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com и анализ риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®]. В зависимости от типа клинической значимости выявленных потенциальных межлекарственных взаимодействий и суммированного балла риска других двух инструментов, пациент должен быть отнесён к соответствующей группе интегрального риска. Данные утверждения основываются на том, что обнаруженная в соответствующей выборке доля

пациентов младше 65 лет с высоким уровнем риска с помощью указанных первых двух инструментов, а также доля пациентов младше 65 лет с умеренным уровнем риска с применением третьего инструмента, статистически не отличается от доли, если бы были применены все используемые для данной возрастной категории и описанные в диссертационном исследовании инструменты.

Для пациентов старше 65 лет в первую очередь необходимо применение шкалы прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов ADRROP. В случае отсутствия у пациента высокого интегрального риска на данном этапе, рекомендуется последовательное применение инструментов, рекомендуемых для идентификации степени риска у больных младше 65. Обнаруженная в соответствующей выборке доля пациентов с высоким уровнем риска с помощью описанных четырёх инструментов, а также с умеренным уровнем риска с помощью вышеуказанной шкалы ADRROP, статистически не отличается от доли, если бы были применены все 10 используемых в исследовании методологий по оценке рисков лекарственных осложнений.

Следует отметить, что при разработке модели учитывалась не только статистически обоснованная минимизация применяемых инструментов, но и количество затраченных практикующим врачом расчётов степени риска для каждого пациента. Проработанная последовательность шагов применения модели обеспечивает оптимальное сокращение затраченного времени и усилий клинициста для анализа возможности развития неблагоприятных лекарственных реакций в психиатрическом стационаре и основана на приоритетном выявлении высокого интегрального уровня риска с таким порядком использования обсуждаемых инструментов, которые наиболее часто выявляют указанный риск в конкретной возрастной категории, и последующей дифференцировкой умеренного и низкого уровней.

Крайне необходимо подчеркнуть целостность разработанного алгоритма мониторинга и оптимизации фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара и предлагаемой модели последовательности действий медицинского

работника. Данное утверждение основано на том факте, что модель является составной частью алгоритма, и для её работы необходима информация о пациенте, собираемая с помощью первых двух этапов алгоритма, а именно клинико-анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также оценки рациональности фармакотерапии. Более того, в случае наличия необходимых ресурсов при оказании медицинской помощи пациенту психиатрического профиля, нами рекомендуется использование полноценного алгоритма мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для обеспечения комплексной и всесторонней оценки рациональности лечения стационарного больного.

Таким образом, в результате проведённого научного исследования был разработан не только алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии, но и модель последовательности действий медицинского работника, минимизирующая количество необходимых для анализа инструментов. Алгоритм и модель являются доступными, бесплатными и простыми в использовании средствами, способными оказать существенную помощь практикующему врачу в оценке безопасности фармакотерапии. Разработанный комплексный клинико-фармакологический подход к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре способен оказать существенное положительное влияние на профилактику развития неблагоприятных побочных реакций и своевременное выявление рисков осложнений лекарственной терапии, а также позволит выработать правильную тактику ведения пациента психиатрического профиля с учётом полученных данных.

ВЫВОДЫ

1. Триггеры неблагоприятных лекарственных явлений, зафиксированные с помощью инструмента “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”, встречались более, чем у половины госпитализированных в психиатрический стационар взрослых пациентов с преобладанием в группе больных младше 65 лет ($p = 0,033$). Наибольшая частота была зарегистрирована для триггеров, связанных с нерациональной комбинированной терапией, назначением антихолинэргических препаратов, снижением доз и внезапной отменой лекарственных средств. Глобальное положительное предиктивное значение составило 14,4%.

2. Лекарственная терапия в условиях психиатрического стационара у 44,4% пациентов сопровождалась риском удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии. Лекарственные препараты, проявляющие электрофизиологические свойства, были назначены у 93,6% пациентов, комбинации лекарственных средств, способные привести к нарушениям ритма, у 49,2% больных. В формировании суммарного балла риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии для пациентов младше 65 лет более значимую роль играет структура лекарственных назначений и комбинирование препаратов ($p < 0,001$), для пациентов старше 65 лет – патология сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$).

3. Проведение фармакотерапии более, чем у 70% пациентов психиатрического стационара сопровождается назначением комбинаций лекарственных средств, способных привести к межлекарственным взаимодействиям преимущественно умеренной степени клинической значимости. Структура изучаемых комбинаций зависела от возраста пациентов и продемонстрировала большую частоту потенциальных межлекарственных взаимодействий высокой клинической значимости преимущественно между нейротропными препаратами у пациентов младше 65 лет, а также умеренной и

низкой клинической значимости преимущественно между препаратами для лечения соматических заболеваний у больных старше 65 лет ($p < 0,05$).

4. Частота назначения лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами у пациентов психиатрического стационара составила 80,2% с преобладанием использования лекарственных средств, обладающих умеренным и выраженным антихолинергическим потенциалом, у пациентов младше 65 лет ($p < 0,001$). Средний балл антихолинергической нагрузки у данной возрастной группы был выше, чем у пациентов старше 65 лет ($p < 0,001$). Ведущую роль в формировании антихолинергического бремени играют препараты для лечения заболеваний нервной системы. Оценка риска развития антихолинергических побочных эффектов продемонстрировала превалирование пациентов младше 65 лет с клинически значимой антихолинергической нагрузкой и пациентов старше 65 лет без риска и с потенциальным риском ($p < 0,001$).

5. Мультиморбидность, хроническая сердечная недостаточность, полипрагмазия и почечная дисфункция, а также старческая астения и применение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов в соответствии с универсальной и адаптированной к условиям оказания психиатрической медицинской помощи шкалами The GerontoNet ADR Risk Score принимают значимое участие в формировании риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет. Частота встречаемости таких пациентов составила 70,8% и 50,8% при использовании указанных шкал. Применение инструмента ADRROP выявляет высокую частоту таких факторов, как женский пол и возраст старше 70 лет, способных повысить риск неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста, а также обнаруживает тенденцию к подтверждению статистической значимости связи между высоким суммарным баллом и выявлением нежелательных побочных реакций ($p = 0,054$).

6. Пациентам психиатрического стационара старше 65 лет назначаются лекарственные препараты, которые могут быть потенциально не рекомендованы в данной возрастной группе: 30,4% больных получали лекарственные средства,

использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет, 13,6% – использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, которые могут усугубить заболевание или синдром, 90,0% – использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью, 18,0% – комбинации, способные привести к клинически значимому межлекарственному взаимодействию, которых следует избегать, 0,8% – использования которых следует избегать, или рекомендовано снижение доз при нарушении функции почек, 40,8% – с высоким антихолинергическим потенциалом в соответствии с критериями Бирса. Применение методологии критериев STOPP/START демонстрирует очень высокую частоту назначения изучаемых лекарственных препаратов (92,8%), обусловленную профилактикой лекарственно-индуцированных падений, экстрапирамидных и антихолинергических побочных эффектов, а также некоторых потенциальных осложнений, связанных с применением лекарственных средств для фармакотерапии соматических заболеваний.

7. У пациентов психиатрического стационара детского возраста не зафиксированы противопоказанные назначения препаратов в структуре off-label использования лекарственных средств. Частота встречаемости потенциальных межлекарственных взаимодействий достигала 25%, однако все обнаруженные комбинации носили умеренную степень клинической значимости, требующие мониторингования состояния пациента. Противопоказанных и опасных комбинаций не обнаружено. Частота назначения лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом оказалась высокой, в то время как средний балл антихолинергической нагрузки низким.

8. Разработаны алгоритм мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии для пациентов психиатрического стационара и модель последовательности действий медицинского работника, позволяющая минимизировать затраченное время на анализ рациональности лекарственной терапии. Вследствие работы алгоритма стационарному больному может быть присвоен определённый уровень интегрального риска развития неблагоприятных

лекарственных реакций (низкий, умеренный, высокий) и определена тактика ведения пациента и оптимизации фармакотерапии. В основе предлагаемой модели лежит оценка общей антихолинергической нагрузки с помощью шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale, потенциальных межлекарственных взаимодействий с использованием инструмента Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов medscape.com и анализ риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®] для пациентов младше 65 лет, а также дополнительно применение шкалы прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций ADRROP для пациентов 65 лет и старше.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется применение методологии триггеров неблагоприятных лекарственных явлений с помощью специализированного для условий оказания психиатрической помощи инструмента “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting” с целью повышения выявляемости нежелательных побочных реакций у пациентов психиатрического стационара.

2. Для идентификации групп риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии в условиях психиатрического стационара необходимо учитывать наличие всех факторов риска указанного осложнения с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®].

3. При осуществлении комбинированной психофармакотерапии необходимо проводить анализ потенциальных межлекарственных взаимодействий с определением степени клинической значимости и тактики ведения пациента.

4. Предлагается оценка общей антихолинергической нагрузки и риска развития антихолинергических побочных эффектов у всех пациентов психиатрического профиля.

5. С целью прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов с психическими заболеваниями старше 65 лет рекомендуется применение универсальной и адаптированной к условиям оказания психиатрической медицинской помощи шкал The GerontoNet ADR Risk Score и инструмента ADRROP.

6. У пациентов психиатрического стационара старше 65 лет предлагается анализ назначенной фармакотерапии на предмет выявления потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов с применением критериев Бирса и STOPP/START.

7. У пациентов детского возраста психиатрического стационара предложена оценка рациональности комбинированной фармакотерапии на основании идентификации потенциальных межлекарственных взаимодействий,

лекарственных препаратов с антихолинергическим потенциалом и нерегламентированных off-label назначений.

8. С целью оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара рекомендуется применение разработанных алгоритма и модели, что должно уменьшить риски развития неблагоприятных лекарственных реакций и повысить безопасность лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент
АТХ- классификация	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БКК	Блокаторы кальциевых каналов
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВТЭ	Венозная тромбоэмболия
ДН	Дыхательная недостаточность
ДЭ	Диагностическая эффективность
МНО	Международное нормализованное отношение
НВПС	Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства
РФ	Российская Федерация
СИОЗС	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСиН	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СНсФВ	Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
США	Соединённые Штаты Америки
ЦНС	Центральная нервная система
ЦОГ	Циклооксигеназа
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиография

ADRROP	Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons (шкала прогнозирования риска неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов с мультиморбидностью)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (Сотрудничество по эпидемиологии хронического заболевания почек)
CYP	Cytochromes P450 (цитохром P450)
FDA	Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
NPV	Negative Predictive Value (отрицательная прогностическая значимость)
PPV	Positive Predictive Value (положительная прогностическая значимость)
Se	Sensitivity (чувствительность)
Sp	Specificity (специфичность)
STOPP/START	Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment (инструмент по выявлению потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль Раджави А. М. Ассоциация антихолинергической когнитивной нагрузки с назначением потенциально не рекомендованных лекарственных средств и частотой госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста / А. М. Аль Раджави, С. К. Зырянов, Е. А. Ушкалова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 2. – С. 85-94.
2. Астапова О. Оценка рациональности комбинированной фармакотерапии / О. Астапова, Р. Сюбаев, М. Журавлева [и др.] // Врач. – 2014. – № 5. – С. 31-36.
3. Астапова О. Прогнозирование риска лекарственных взаимодействий при комбинированной фармакотерапии / О. Астапова, Р. Сюбаев, М. Журавлева [и др.] // Врач. – 2014. – № 1. – С. 31-34.
4. Бурашникова И. С. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2015. – 25 с.
5. Бурашникова И. С. Сравнительный анализ нежелательных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков / И. С. Бурашникова, К. А. Миннекеева, Д. А. Сычев [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 5. – С. 109-113.
6. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения 21.07.2021).
7. Гуськова Т. А. Влияние комбинаторного фактора на достоверность теоретического прогноза эффектов многокомпонентного токсикологического взаимодействия / Т. А. Гуськова, Р. Д. Сюбаев // Токсикологический вестник. – 2003. – № 4. – С. 2-11.
8. Данилина К. С. Частота назначения потенциально нереконмендованных лекарственных препаратов (по критериям «STOPP START») пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях стационара: результаты

фармакоэпидемиологического исследования / К. С. Данилина, Д. А. Сычев, О. В. Головина [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 13. – С. 25-28.

9. Деримедведь Л. В. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова [и др.] – Харьков: «Мегаполис», 2002 – 784 с.

10. Дорофейкова М. В. Антипсихотическая полипрагмазия при шизофрении в клинической практике / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 3. – С. 16-19.

11. Дробижев М. Ю. Кардиологические и психопатологические аспекты безопасности комбинированной кардио- и психотропной терапии / М. Ю. Дробижев, А. В. Добровольский, А. А. Долецкий // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 132-137.

12. Ильина Е. С. Назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств (по критериям STOPP/START) как фактор риска падений у пациентов старческого возраста с полипрагмазией / Е. С. Ильина, С. П. Бордовский, Н. И. Польшина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 4. – С. 72-76.

13. Казаков А. С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств» / А. С. Казаков // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 38-43.

14. Кирилочев О. О. Межлекарственное взаимодействие при лечении больных в условиях психиатрического стационара / О. О. Кирилочев, А. Р. Умерова, И. П. Дорфман, А. В. Хрящёв // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 5. – С. 26-30.

15. Кобалава Ж. Д. Особенности фармакокинетики и подбора доз лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции печени / Ж. Д. Кобалава, Е. К. Шаварова, И. П. Малая // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, № 2. – С. 40-47.

16. Козловский В. Л. Основы адекватного применения препаратов в психиатрии / В. Л. Козловский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2004. – № 4. – С. 3-6.
17. Лазебник Л. Б. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, В. Н. Дроздов, Л. И. Ефремов // Consilium Medicum. – 2007. – № 12. – С. 29-34.
18. Лепяхин В. К. Фармакоэпидемиологическое исследование нежелательных реакций, связанных с взаимодействием лекарственных средств / В. К. Лепяхин, А. С. Казаков, А. В. Астахова // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 4. – С. 92-96.
19. Малин Д. И. Лекарственные взаимодействия психотропных средств (Часть I) / Д. И. Малин // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2000. – Т. 2, № 6. – С. 172-176.
20. Малин Д. И. Лекарственные взаимодействия психотропных средств (Часть II) / Д. И. Малин // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 20-25.
21. Манешина О. А. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов / О. А. Манешина, Ю. Б. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 3. – С. 90-93.
22. Мареев В. Ю. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158.
23. Марцевич С. Ю. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. А. Комкова // Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 667-674.
24. Методические рекомендации. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция –

лекарственное средство» (классификация и методы). Утверждены Росздравнадзором 02.10.2008. – Москва, 2008. – 10 с.

25. Мосолов С. Н. Современный этап развития психофармакотерапии / С. Н. Мосолов // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 12-13. – С. 45-49.

26. Назаренко Г. И. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре / Г. И. Назаренко, Е. Б. Клейменова, В. А. Отделенов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, № 4. – С. 55-62.

27. Остроумова О. Д. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTc / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 10. – С. 95-106.

28. Остроумова О. Д. Лекарственно-индуцированная тахикардия типа «пируэт» / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 9. – С. 11-20.

29. Остроумова О. Д. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией / О. Д. Остроумова, М. И. Куликова, Д. А. Сычѳв [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 246-257.

30. Отделенов В. Автоматизация прогнозирования межлекарственных взаимодействий на основе анализа лекарственных назначений / В. Отделенов, Д. Сычѳв, Е. Клейменова [и др.] // Врач. – 2013. – № 11. – С. 78-82.

31. Отделенов В. А. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре / В. А. Отделенов, А. И. Новакова, А. В. Карасев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21, № 5. – С. 81-85.

32. Павличенко С. Н. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мультиморбидностью: критерии Бирса / С. Н. Павличенко, М. В. Леонова, А. А. Упницкий // Лечебное дело. – 2017. – № 2. – С. 18-26.

33. Петрова Н. Н. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против / Н. Н. Петрова, М. В. Дорофейкова // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 1. – С. 11-16.
34. Полищук Ю. И. Синдром старческой астении в геронтологии и гериатрии с точки зрения геронтопсихиатрии / Ю. И. Полищук, З. В. Летникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 71-74.
35. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.11.2012 г. № 575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»».
36. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
37. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.01.2014 г. № 36н "Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ медицинского образования по специальности «Гериатрия»».
38. Российские клинические рекомендации «Шизофрения». Российское общество психиатров. – 2021. – 133 с.
39. Российский национальный педиатрический формуляр / Под ред. А. А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
40. Сидоров П. И. Социально-психологические аспекты качества жизни больных сахарным диабетом / П. И. Сидоров, А. Г. Соловьёв, И. А. Новикова // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 9-13.
41. Сычев Д. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача / Д. Сычев, В. Отделенов, К. Данилина [и др.] // Врач. – 2013. – № 5. – С. 5-9.
42. Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / Д. А. Сычев. – СПб: ЦОП «Профессия», 2018. – 272 с.
43. Сычев Д. А. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии / Д. А.

Сычев, С. П. Бордовский, К. С. Данилина, Е. С. Ильина // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 2. – 76-81.

44. Сычев Д. А. Частота назначения потенциально не рекомендованных препаратов (по критериям Бирса) пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях многопрофильного стационара / Д. А. Сычев, К. С. Данилина, О. В. Головина // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 1. – С. 27-30.

45. Сычев Д. А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара / Д. А. Сычев, К. С. Данилина, В. А. Отделенов // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 87-92.

46. Сычев Д. А. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста / Д. А. Сычев, Р. Е. Орехов // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 4. – С. 81-84.

47. Сычѐв Д. А. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии / Д. А. Сычѐв, В. А. Отделенов, Н. П. Денисенко, В. В. Смирнов // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – № 2. – С. 4-11.

48. Сычев Д. А. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. М. Краснова, Е. С. Ильина // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 94-102.

49. Титова А. Р. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы / А. Р. Титова, И. Л., Асецкая С. К. Зырянов, В. А. Поливанов // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 304-308.

50. Ткачева О. Н. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11-46.

51. Ушкалова Е. А. Лекарственные средства и интервал QT / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2001. – № 7. – С. 45-53.

52. Ушкалова Е. А. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, Н. А. Чухарева, А. Ю. Бевз // Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 94-100.
53. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
54. Фомин Е. Фармакотерапия больных с коморбидностью: возможности взаимодействия лекарственных препаратов на уровне метаболизма / Е. Фомин, И. Байчоров, Е. Ших, Ж. Сизова // Врач. – 2014. – № 1. – С. 13-17.
55. Фурман Н. В. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов / Н. В. Фурман, С. С. Шматова // Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 311-315.
56. Фурса О. О. Роль цитохром Р450-зависимой биотрансформации в метаболизме антипсихотиков / О. О. Фурса, В. Л. Козловский // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 51-55.
57. Шалыгин В. А. Клинико-фармакологические подходы к прогнозированию риска падений у пожилых / В. А. Шалыгин, И. И. Синицина, В. А. Савельева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 75-79.
58. Ших Е. В. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста / Е. В. Ших, А. Д. Исмагилов, Ж. М. Сизова, О. А. Демидова // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 47-54.
59. Abarca J. Evaluation of the Performance of Drug-Drug Interaction Screening Software in Community and Hospital Pharmacies / J. Abarca, L. R. Colon, V. S. Wang [et al.] // J Manag Care Pharm. – 2006. – Vol. 12, № 5. – P. 383-389.
60. Abarca J. Concordance of Severity Ratings Provided in Four Drug Interaction Compendia / J. Abarca, D. C. Malone, E. P. Armstrong [et al.] // J Am Pharm Assoc. – 2004. – Vol. 44, № 2. – P. 136-141.

61. Abdelhafiz A. H. Hypoglycemia in Older People – A Less Well Recognized Risk Factor for Frailty / A. H. Abdelhafiz, L. Rodríguez-Mañas, J. E. Morley, A. J. Sinclair // *Aging Dis.* – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 156.
62. Abdelmawla N. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms / N. Abdelmawla, A. J. Mitchell // *Adv Psychiatr Treat.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 35-44.
63. Aizenberg D. Anticholinergic Burden and the Risk of Falls Among Elderly Psychiatric Inpatients: A 4-Year Case-Control Study / D. Aizenberg, M. Sigler, A. Weizman, Y. Barak // *Int Psychogeriatrics.* – 2002. – Vol. 14, № 3. – P. 307-310.
64. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults / American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel // *J Am Geriatr Soc.* – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 616-631.
65. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians / American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity // *J Am Geriatr Soc.* – 2012. – Vol. 60, № 10. – P. E1-E25.
66. Ancelin M. L. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study / M. L. Ancelin, S. Artero, F. Portet [et al.] // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332, № 7539. – P. 455-459.
67. Andersson M. L. Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care / M. L. Andersson, Y. Böttiger, J. D. Lindh [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 69, № 3. – P. 565-571.
68. Anticholinergic Cognitive Burden Scale. URL: http://www.idhca.org/wp-content/uploads/2018/02/DESAI_ACB_scale_-_Legal_size_paper.pdf (дата обращения 21.07.2021).
69. Antimisiaris D. Managing Polypharmacy in the 15-Minute Office Visit / D. Antimisiaris, T. Cutler // *Prim Care Clin Off Pract.* – 2017. – Vol. 44, № 3. – P. 413-428.

70. Arana G.W. An overview of side effects caused by typical antipsychotics / G. W. Arana // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, № Suppl 8. – P. 5-11.
71. Aronson J. K. Classifying drug interactions / J. K. Aronson // *Br J Clin Pharmacol*. – 2004. – Vol. 58, № 4. – P. 343-344.
72. Astrand B. Avoiding Drug-Drug Interactions / B. Astrand // *Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 55, № 4. – P. 215-220.
73. Bala S. S. Determinants of prescribing potentially inappropriate medications in a nationwide cohort of community dwellers with dementia receiving a comprehensive geriatric assessment / S. S. Bala, H. A. Jamieson, P. S. Nishtala // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 153-161.
74. Balan S. Two decades of off-label prescribing in children: a literature review / S. Balan, M. A. A. Hassali, V. S. L. Mak // *World J Pediatr*. – 2018. – Vol. 14, № 6. – P. 528-540.
75. Barber N. Reducing prescribing error: competence, control, and culture / N. Barber // *Qual Saf Heal Care*. – 2003. – Vol. 12, № 90001. – P. 29i-32.
76. Becker M. L. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review / M. L. Becker, M. Kallewaard, P. W. Caspers [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2007. – Vol. 16, № 6. – P. 641-651.
77. Beijer H. J. M. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies / H. J. M. Beijer, C. J. de Blaey // *Pharm world Sci PWS*. – 2002. – Vol. 24, № 2. P. 46-54.
78. Beovic B. Antibiotic Prescribing in Psychiatric Hospitals and Interactions between Antibiotics and Psychotropic Drugs: A Prospective Observational Study / B. Beovic, B. K. Plesnicar, M. Potocan [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 233-235.
79. Bertsche T. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system / T. Bertsche, J. Pfaff, P. Schiller [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 665-672.

80. Blix H. S. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients / H. S. Blix, K. Viktil, T. A. Moger, A. Reikvam // *Pharm Pract.* – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 50-55.
81. Bosak M. Co-medication and potential drug interactions among patients with epilepsy / M. Bosak, A. Słowik, A. Iwańska [et al.] // *Seizure.* – 2019. – Vol. 66. – P. 47-52.
82. Böttiger Y. SFINX – a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems / Y. Böttiger, K. Laine, M. L. Andersson [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65, № 6. – P. 627-633.
83. Bou Khalil R. Thyroid Adverse Effects of Psychotropic Drugs / R. Bou Khalil, S. Richa // *Clin Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34, № 6. – P. 248-255.
84. Boustani M. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application / M. Boustani, N. Campbell, S. Munger [et al.] // *Aging health.* – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 311-320.
85. Brenner S. Signal and noise: applying a laboratory trigger tool to identify adverse drug events among primary care patients / S. Brenner, A. Detz, A. López [et al.] // *BMJ Qual Saf.* – 2012. – Vol. 21, № 8. – P. 670-675.
86. Brewer L. Clinically Relevant Drug-Drug and Drug-Food Interactions / L. Brewer, D. Williams // *Pharmaceut Med.* – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 9-23.
87. Briet J. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings / J. Briet, H. Javelot, E. Heitzmann [et al.] // *Therapies.* – 2017. – Vol. 72, № 4. – P. 427-437.
88. Brockhattingen K. K. Association between number of medications and mortality in geriatric inpatients: a Danish nationwide register-based cohort study / K. K. Brockhattingen, P. L. Anru, T. Masud [et al.] // *Eur Geriatr Med.* – 2020. – Vol. 11, № 6. – P. 1063-1071.
89. Buckley P. F. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management / P. F. Buckley, C. U. Correll // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69, № Suppl 1. P. 4-17.

90. Bulloch M. N. Instruments for evaluating medication use and prescribing in older adults / M. N. Bulloch, J. L. Olin // *J Am Pharm Assoc.* – 2014. – Vol. 54, № 5. – P. 530-537.
91. Bushardt R. Polypharmacy: Misleading, but manageable / R. Bushardt // *Clin Interv Aging.* – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 383-389.
92. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults / By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel // *J Am Geriatr Soc.* – 2019. – Vol. 67, № 4. – P. 674-694.
93. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults / By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel // *J Am Geriatr Soc.* – 2015. – Vol. 63, № 11. – P. 2227-2246.
94. Cadogan C. A. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many / C. A. Cadogan, C. Ryan, C. M. Hughes // *Drug Saf.* – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 109-116.
95. Carnahan R. M. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations with Serum Anticholinergic Activity / R. M. Carnahan, B. C. Lund, P. J. Perry [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2006. – Vol. 46, № 12. – P. 1481-1486.
96. Carnevali L. Performance of the Adverse Drug Event Trigger Tool and the Global Trigger Tool for Identifying Adverse Drug Events: Experience in a Belgian Hospital / L. Carnevali, B. Krug, F. Amant [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2013. – Vol. 47, № 11. – P. 1414-1419.
97. Carrière I. Drugs with Anticholinergic Properties, Cognitive Decline, and Dementia in an Elderly General Population / I. Carrière, A. Fourrier-Reglat, J-F. Dartigues [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2009. – Vol. 169, № 14. – P. 1317.

98. Cebron Lipovec N. Anticholinergic Burden in Children, Adults and Older Adults in Slovenia: A Nationwide Database Study / N. Cebron Lipovec, J. Jazbar, M. Kos // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 9337.
99. Centorrino F. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics / F. Centorrino, G. A. Masters, A. Talamo [et al.] // *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 521-526.
100. Chahine L. M. The Elderly Safety Imperative and Antipsychotic Usage / L. M. Chahine, D. Acar, Z. Chemali // *Harv Rev Psychiatry.* – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 158-172.
101. Charlesworth C. J. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010 / C. J. Charlesworth, E. Smit, D. S. H. Lee [et al.] // *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* – 2015. – Vol. 70, № 8. – P. 989-995.
102. Chatterjee S. Anticholinergic burden and risk of cognitive impairment in elderly nursing home residents with depression / S. Chatterjee, V. Bali, R. M. Carnahan // *Res Soc Adm Pharm.* – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 329-335.
103. Child C. G. Surgery and portal hypertension / C. G. Child, J. G. Turcotte // *Major Probl Clin Surg.* – 1964. – № 1. – P. 1-85.
104. Classen D. C. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system / D. C. Classen, S. L. Pestotnik, R. S. Evans, J. P. Burke // *Hosp Pharm.* – 1992. – Vol. 27, № 9. – P. 774, 776-779, 783.
105. Classen D. C. ‘Global Trigger Tool’ Shows That Adverse Events in Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured / D. C. Classen, R. Resar, F. Griffin [et al.] // *Health Aff.* – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 581-589.
106. Cohen M. M. Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital / M. M. Cohen // *Qual Saf Heal Care.* – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 169-174.
107. Cooper J. A. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review / J. A. Cooper, C. A. Cadogan, S. M. Patterson [et al.] // *BMJ Open.* – 2015. – Vol. 5, № 12. – P. e009235.

108. Cornett E. M. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update / E. M. Cornett, M. Novitch, A. D. Kaye [et al.] // *Ochsner J.* – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 162-174.
109. Correll C. U. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / C. U. Correll, C. Rummel-Kluge, C. Corves [et al.] // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 443-457.
110. Coupland C. A. C. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia / C. A. C. Coupland, T. Hill, T. Denning [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2019. – Vol. 179, № 8. – P. 1084.
111. Cresswell K. M. Adverse drug events in the elderly / K. M. Cresswell, B. Fernando, B. McKinstry, A. Sheikh // *Br Med Bull.* – 2007. – Vol. 83, № 1. – P. 259-274.
112. Cross A. J. Potentially Inappropriate Medications and Anticholinergic Burden in Older People Attending Memory Clinics in Australia / A. J. Cross, J. George, M. C. Woodward [et al.] // *Drugs Aging.* – 2016. – Vol. 33, № 1. – P. 37-44.
113. Cruciol-Souza J. M. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital / J. M. Cruciol-Souza, J. C. Thomson // *J Pharm Pharm Sci.* – 2006. – Vol. 9, № 3. – P. 427-433.
114. Dalleur O. Reduction of Potentially Inappropriate Medications Using the STOPP Criteria in Frail Older Inpatients: A Randomised Controlled Study / O. Dalleur, B. Boland, C. Losseau [et al.] // *Drugs Aging.* – 2014. – Vol. 31, № 4. – P. 291-298.
115. Dalleur O. Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Frail Older Persons According to the STOPP and START Criteria / O. Dalleur, A. Spinewine, S. Henrard [et al.] // *Drugs Aging.* – 2012. – Vol. 29, № 10. – P. 829-837.
116. Das B. Frequency, characteristics and nature of risk factors associated with use of QT interval prolonging medications and related drug-drug interactions in a cohort of psychiatry patients / B. Das, V. S. Rawat, S. K. Ramasubbu, B. Kumar // *Therapies.* – 2019. – Vol. 74, № 6. – P. 599-609.
117. Davenport M.C. Measuring adverse events in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool / M.C. Davenport, P.A. Dominguez, J.P. Ferreira [et al.] // *Arch Argent Pediatr.* – 2017. – Vol. 115, № 04. – P. 357-363.

118. Davies E.C. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes / E. C. Davies, C. F. Green, S. Taylor [et al.] // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. e4439.
119. Davis T. P. P-glycoprotein Trafficking as a Therapeutic Target to Optimize CNS Drug Delivery / T. P. Davis, L. Sanchez-Covarubias, M. E. Tome // *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif.). – Vol. 71. – P. 25-44.
120. Dedhiya S. D. Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults / S. D. Dedhiya, E. Hancock, B. A. Craig [et al.] // *Am J Geriatr Pharmacother*. – 2010. – Vol. 8, № 6. – P. 562-570.
121. Deilkås E. T. Exploring similarities and differences in hospital adverse event rates between Norway and Sweden using Global Trigger Tool / E. T. Deilkås, M. B. Risberg, M. Haugen [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. e012492.
122. Delafuente J. C. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients / J. C. Delafuente // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2003. – Vol. 48, № 2. – P. 133-143.
123. Divac N. Second-Generation Antipsychotics and Extrapyrimalidal Adverse Effects / N. Divac, M. Prostran, I. Jakovcevski, N. Cerovac // *Biomed Res Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-6.
124. Dookeeram D. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in emergency department patients in the Caribbean / D. Dookeeram, S. Bidaisee, J. F. Paul [et al.] // *Int J Clin Pharm*. – 2017. – Vol. 39, № 5. – P. 1119-1127.
125. Doupi P. Use of the Global Trigger Tool in patient safety improvement efforts: Nordic experiences / P. Doupi, H. Svaar, B. Bjørn [et al.] // *Cogn Technol Work*. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 45-54.
126. Drimer T. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients / T. Drimer, B. Shahal, Y. Barak // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 27-29.
127. Durán C. E. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults / C. E. Durán, M. Azermai, R. H. Vander Stichele // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2013. – Vol. 69, № 7. – P. 1485-1496.

128. Edwards I. R. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management / I. R. Edwards, J. K. Aronson // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356, № 9237. – P. 1255-1259.
129. Élie D. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder / D. Élie, M. Poirier, J. Chianetta [et al.] // *J Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24, № 7. – P. 1037-1044.
130. Elliott A. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy / A. Elliott, T. J. Mørk, M. Højlund [et al.] // *CNS Spectr*. – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 278-283.
131. Elliott R. Anticholinergic load and adverse outcomes in older people / R. Elliott, C. Y. Lee // *Aust Pharm*. – 2009. – Vol. 28, № 11. – P. 970-975.
132. Endres H. G. Which factors are associated with the use of potentially inadequate medications (PIM) in the elderly? : Results from the German health interview and examination survey (DEGS1) / H. G. Endres, P. Kaufmann-Kolle, H. Knopf, P. A. Thürmann // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. – 2018. – Vol. 61, № 1. – P. 40-51.
133. von Euler M. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization / M. von Euler, E. Eliasson, G. Öhlén, U. Bergman // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2006. – Vol. 15, № 3. – P. 179-184.
134. Eum S. Cognitive burden of anticholinergic medications in psychotic disorders / S. Eum, S. K. Hill, L. H. Rubin [et al.] // *Schizophr Res*. – 2017. – Vol. 190. – P. 129-135.
135. Fallis A. Drugs with anticholinergic effects and risk of cognitive impairment, falls and all-cause mortality / A. Fallis // *J Chem Inf Model*. – 2013. – Vol. 53, № 9. – P. 1689-1699.
136. Farrell B. Methodology for Developing Deprescribing Guidelines: Using Evidence and GRADE to Guide Recommendations for Deprescribing / B. Farrell, K. Pottie, C. H. Rojas-Fernandez [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. 0161248.

137. Fiss T. Frequency of inappropriate drugs in primary care: analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits / T. Fiss, A. Dreier, C. Meinke [et al.] // *Age Ageing*. – 2011. – Vol. 40, № 1. – P. 66-73.
138. Fond G. Potentially inappropriate psychotropic prescription at discharge is associated with lower functioning in the elderly psychiatric inpatients. A cross-sectional study / G. Fond, C. Fajula, D. Dassa [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 233, № 13. – P. 2549-2558.
139. Food and Drug Administration. Clinical Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-interactions-relevant-regulatory-guidance-and-policy-documents> (дата обращения 21.07.2021).
140. Fox C. Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study / C. Fox, K. Richardson, I. D. Maidment [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2011. – Vol. 59, № 8. – P. 1477-1483.
141. Franck L. Systematic review of interventions addressing social isolation and depression in aged care clients / L. Franck, N. Molyneux, L. Parkinson // *Qual Life Res*. – 2016. – Vol. 25, № 6. – P. 1395-1407.
142. Fried L. P. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype / L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston [et al.] // *Journals Gerontol Ser a Biol Sci Med Sci*. – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. M146–M157.
143. Fried T. R. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review / T. R. Fried, J. O’Leary, V. Towle [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2014. – Vol. 62, № 12. – P. 2261-2272.
144. Frois C. Perceptions and prescribing considerations among US psychiatrists regarding drug-drug interactions associated with oral atypical antipsychotics / C. Frois, A. Guerin, A. Saraogi [et al.] // *Curr Med Res Opin*. – 2010 – Vol. 26, № 12. – P. 2735-2744.
145. Gallagher P. STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation / P.

Gallagher, C. Ryan, S. Byrne [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 46, № 02. – P. 72-83.

146. Gallagher P. F. Prevention of Potentially Inappropriate Prescribing for Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial Using STOPP/START Criteria / P. F. Gallagher, M. N. O'Connor, D. O'Mahony // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 89, № 6. – P. 845-854.

147. Gallego J. A. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 / J. A. Gallego, J. Bonetti, J. Zhang [et al.] // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 138, № 1. – P. 18-28.

148. Gallego J. A. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy / J. A. Gallego, J. Nielsen, M. De Hert [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 527-542.

149. Galling B. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis / B. Galling, A Roldán, K. Hagi [et al] // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16, № 1. P. 77-89.

150. Galvin R. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA) / R. Galvin, F. Moriarty, G. Cousins [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70, № 5. – P. 599-606.

151. Garfinkel D. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people / D. Garfinkel, S. Zur-Gil, J. Ben-Israel // *Isr Med Assoc J.* – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 430-434.

152. Gebara M. A. Cause or Effect? Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Falls in Older Adults: A Systematic Review / M. A. Gebara, K. L. Lipsey, J. F. Karp [et al.] // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2015. – Vol. 23, № 10. – P. 1016-1028.

153. Gerlach L. B. Opioids and Other Central Nervous System-Active Polypharmacy in Older Adults in the United States / L. B. Gerlach, M. Olfson, H. C. Kales, D. T. Maust // *J Am Geriatr Soc.* – 2017. – Vol. 65, № 9. – P. 2052-2056.

154. Gers L. Antidepressant use in older inpatients: current situation and application of the revised STOPP criteria / L. Gers, M. Petrovic, S. Perkisas, M. Vandewoude // *Ther Adv Drug Saf.* – 2018. – Vol. 9, № 8. – P. 373-384.
155. Gillespie U. Effects of Pharmacists' Interventions on Appropriateness of Prescribing and Evaluation of the Instruments' (MAI, STOPP and STARTs') Ability to Predict Hospitalization – Analyses from a Randomized Controlled Trial / U. Gillespie, A. Alassaad, M. Hammarlund-Udenaes [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e62401.
156. Gillette C. A new lexicon for polypharmacy: Implications for research, practice, and education / C. Gillette, L. Prunty, J. Wolcott, K. Broedel-Zaugg // *Res Soc Adm Pharm.* – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 468-471.
157. Di Giorgio C. Potentially inappropriate drug prescribing in elderly hospitalized patients: an analysis and comparison of explicit criteria / C. Di Giorgio, A. Provenzani, P. Polidori // *Int J Clin Pharm.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 462-468.
158. Glassman A. H. Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death / A. H. Glassman, J. T. Bigger // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158, № 11. – P. 1774-1782.
159. Glassman P. A. The Utility of Adding Retrospective Medication Profiling to Computerized Provider Order Entry in an Ambulatory Care Population / P. A. Glassman, P. Belperio, A. Lanto [et al.] // *J Am Med Informatics Assoc.* – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 424-431.
160. Glassman P. A. Improving Recognition of Drug Interactions / P. A. Glassman, B. Simon, P. Belperio, A. Lanto // *Med Care.* – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 1161-1171.
161. Gnjidic D. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes / D. Gnjidic, S. N. Hilmer, F. M. Blyth [et al.] // *J Clin Epidemiol.* – 2012. – Vol. 65, № 9. – P. 989-995.
162. Goff D. C. Focus on Polypharmacy in schizophrenia: does anyone truly benefit? / D. C. Goff, O. Freudenreich // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7, № 2. – P. 109-111.

163. Goldberg R. M. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population / R. M. Goldberg, J. Mabee, L. Chan, S. Wong // *Am J Emerg Med.* – 1996. – Vol. 14, № 5. – P. 447-450.
164. Goltz L. Potentially inappropriate prescribing for elderly outpatients in Germany: a retrospective claims data analysis / L. Goltz, G. A. Kullak-Ublick, W. Kirch // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 50, № 03. P. 185-194.
165. Gören J. L. Psychotropics and sudden cardiac death / J. L. Gören, T. A. Dinh // *R I Med J* (2013). – 2013. – Vol. 96, № 3. – P. 38-41.
166. Gorup E. Anticholinergic burden and most common anticholinergic-acting medicines in older general practice patients / E. Gorup, J. Rifel, M. Petek šter // *Slov J Public Heal.* – 2018. – Vol. 57, № 3. – P. 140-147.
167. Gray S. L. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia / S. L. Gray, M. L. Anderson, S. Dublin [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2015. – Vol. 175, № 3. – P. 401.
168. Gray S. L. Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications / S. L. Gray, J. T. Hanlon // *Ther Adv Drug Saf.* – 2016. – Vol. 7, № 5. – P. 217-224.
169. Greenhill L. L. Review of Safety Assessment Methods Used in Pediatric Psychopharmacology / L. L. Greenhill, E. Shockey, M. Davies [et al.] // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2003. – Vol. 42, № 6. – P. 627-633.
170. Griebing T. L. Re: Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures / T. L. Griebing // *J Urol.* – 2016. – Vol. 195, № 3. – P. 668-669.
171. Gundert-Remy U. Extrahepatic metabolism at the body's internal-external interfaces / U. Gundert-Remy, U. Bernauer, B. Blömeke [et al.] // *Drug Metab Rev.* – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 291-324.
172. Guo J. J. Exposure to Potentially Dangerous Drug-Drug Interactions Involving Antipsychotics / J. J. Guo, J. Wu, C. M. L. Kelton [et al.] // *Psychiatr Serv.* – 2012. – Vol. 63, № 11. – P. 1080-1088.

173. Guthrie B. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010 / B. Guthrie, B. Makubate, V. Hernandez-Santiago, T. Dreischulte // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 74.
174. Guthrie B. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity / B. Guthrie, K. Payne, P. Alderson [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345, № Oct 4. – P. e6341-e6341.
175. Haertter S. Recent examples on the clinical relevance of the CYP2D6 polymorphism and endogenous functionality of CYP2D6 / S. Haertter // *Drug Metabol Drug Interact.* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 209-216.
176. Hahn M. Drug-Drug-Interactions in Psychiatry / M. Hahn, J. Reiff, C. Hiemke, D. Braus // *Psychiatr Prax.* – 2013. – Vol. 40, № 03. – P. 154-158.
177. Hakkarainen K. M. Methods for Assessing the Preventability of Adverse Drug Events / K. M. Hakkarainen, K. Andersson Sundell, M. Petzold, S. Hägg // *Drug Saf.* – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 105-126.
178. Halli-Tierney A. D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing / A. D. Halli-Tierney, C. Scarbrough, D. Carroll // *Am Fam Physician.* – 2019. – Vol. 100, № 1. – P. 32-38.
179. Hamilton H. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients / H. Hamilton, P. Gallagher, C. Ryan [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2011. – Vol. 171, № 11. – P. 1013-1019.
180. Hamilton H. J. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people / H. J. Hamilton, P. F. Gallagher, D. O'Mahony // *BMC Geriatr.* – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 5.
181. Han L. Use of Medications with Anticholinergic Effect Predicts Clinical Severity of Delirium Symptoms in Older Medical Inpatients / L. Han, J. McCusker, M. Cole [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2001. – Vol. 161, № 8. – P. 1099.
182. Hanlon J. T. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults / J. T. Hanlon, S. Perera, A. B. Newman [et al.] // *J Clin Pharm Ther.* – 2017. – Vol. 42, № 2. – P. 228-233.

183. Hanlon J. T. Adverse drug events in high risk older outpatients / J. T. Hanlon, K. E. Schmader, M. J. Koronkowski [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 1997. – Vol. 45, № 8. – P. 945-948.
184. Hanlon J. T. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures / J. T. Hanlon, T. P. Semla, K. E. Schmader // *J Am Geriatr Soc.* – 2015. – Vol. 63, № 12. – P. e8-e18.
185. Hannou S. Pharmacist intervention acceptance for the reduction of potentially inappropriate drug prescribing in acute psychiatry / S. Hannou, P. Voirol, A. Pannatier, [et al.] // *Int J Clin Pharm.* – 2017. – Vol. 39, № 6. – P. 1228-1236.
186. Hasan S. S. An Evaluation of the Central Nervous System Medication Use and Frailty among Residents of Aged Care Homes in Malaysia / S. S. Hasan, C. S. Kow, K. Thiruchelvam [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2017. – Vol. 49, № 1-2. – P. 82-90.
187. Haugaa K. H. Institution-Wide QT Alert System Identifies Patients with a High Risk of Mortality / K. H. Haugaa, J. M. Bos, R. F. Tarrell [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88, № 4. – P. 315-325.
188. Hedna K. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study / K. Hedna, K. M. Hakkarainen, H. Gyllensten [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, № 12. – P. 1525-1533.
189. Hefner G. Pharmacodynamic Drug-Drug interactions of QT-prolonging drugs in hospitalized psychiatric patients / G. Hefner, M. Hahn, C. Hiemke [et al.] // *J Neural Transm.* – 2021. – Vol. 128, № 2. – P. 243-252.
190. Hefner G. QTc Time Correlates with Amitriptyline and Venlafaxine Serum Levels in Elderly Psychiatric Inpatients / G. Hefner, M. Hahn, M. Hohner [et al.] // *Pharmacopsychiatry.* – 2019. – Vol. 52, № 01. – P. 38-43.
191. Hefner G. Application of the GerontoNet ADR Risk Score in a Psychiatric Setting / G. Hefner, M. Hahn, S. C. Roll [et al.] // *Int J Clin Med Res.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 7-14.

192. Hefner G. Potentially inappropriate medication in older psychiatric patients / G. Hefner, M. Hahn, S. Toto [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 77, № 3. – P. 331-339.
193. Hefner G. Side effects related to potentially inappropriate medications in elderly psychiatric patients under everyday pharmacotherapy / G. Hefner, V. Stieffenhofer, S. Gabriel [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, № 2. – P. 165-172.
194. Hefner G. Prevalence and sort of pharmacokinetic drug-drug interactions in hospitalized psychiatric patients / G. Hefner, J. Wolff, M. Hahn [et al.] // *J Neural Transm.* – 2020. – Vol. 127, № 8. – P. 1185-1198.
195. Hiemke C. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 / C. Hiemke, N. Bergemann, H. Clement [et al.] // *Pharmacopsychiatry.* – 2018. – Vol. 51, № 01/02. – P. 9-62.
196. Hill-Taylor B. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact / B. Hill-Taylor, I. Sketris, J. Hayden [et al.] // *J Clin Pharm Ther.* – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 360-372.
197. Hines L. E. Potentially Harmful Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Review / L. E. Hines, J. E. Murphy // *Am J Geriatr Pharmacother.* – 2011. – Vol. 9, № 6. – P. 364-377.
198. Hohl C. M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department / C. M. Hohl, J. Dankoff, A. Colacone, M. Afilalo // *Ann Emerg Med.* – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 666-671.
199. Holt S. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly / S. Holt, S. Schmiedl, P. A. Thürmann // *Dtsch Aerzteblatt Online.* – 2010. – Vol. 107, № 31-32. – P. 543-551.
200. Horen B. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients / B. Horen, J-L. Montastruc, M. Lapeyre-Mestre // *Br J Clin Pharmacol.* – 2002. – Vol. 54, № 6. – P. 665-670.

201. Hovstadius B. Increasing polypharmacy – an individual-based study of the Swedish population 2005-2008 / B. Hovstadius, K. Hovstadius, B. Åstrand, G. Petersson // *BMC Clin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 16.
202. Hu S. H. Medication Discrepancy and Potentially Inappropriate Medication in Older Chinese-American Home-Care Patients After Hospital Discharge / S. H. Hu, E. Capezuti, J. B. Foust [et al.] // *Am J Geriatr Pharmacother.* – 2012. – Vol. 10, № 5. – P. 284-295.
203. Hudhra K. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria / K. Hudhra, M. García-Caballos, B. Jucja [et al.] // *Int J Clin Pharm.* – 2014. – Vol. 36, № 3. – P. 596-603.
204. Hug B. L. The Costs of Adverse Drug Events in Community Hospitals / B. L. Hug, C. Keohane, D. L. Seger [et al.] // *Jt Comm J Qual Patient Saf.* – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 120-126.
205. Hukins D. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: a systematic review / D. Hukins, U. Macleod, J. W. Boland // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2019. – Vol. 75, № 4. – P. 467-481.
206. Hung W. W. Optimizing Medication Use in Older Adults / W. W. Hung, S. Chow // *Clin Ther.* – 2020. – Vol. 42, № 4. – P. 556-558.
207. Ingelman-Sundberg M. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects / M. Ingelman-Sundberg, S. C. Sim, A. Gomez, C. Rodriguez-Antona // *Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 116, № 3. – P. 496-526.
208. Inouye S. K. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept / S. K. Inouye, S. Studenski, M. E. Tinetti, G. A. Kuchel // *J Am Geriatr Soc.* – 2007. – Vol. 55, № 5. – P. 780-791.
209. Ivashchenko D. Global trigger tool in child psychiatry: Treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode / D. Ivashchenko, N. Buromskaya, L. Savchenko [et al.] // *Int J Risk Saf Med.* – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 25-35.

210. Jaïdi Y. Reduction of the Anticholinergic Burden Makes It Possible to Decrease Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia / Y. Jaïdi, V. Nonnonhou, L. Kanagaratnam [et al.] // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 280-288.
211. James J. T. A New, Evidence-based Estimate of Patient Harms Associated with Hospital Care / J. T. James // *J Patient Saf*. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 122-128.
212. Javed M. A. Antipsychotic Medication and QT Prolongation / M. A. Javed // *Pakistan J Med Sci*. – 2015. – Vol. 31, № 5. – P. 1269-1271.
213. Jessen F. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention / F. Jessen, H. Kaduszkiewicz, M. Daerr [et al.] // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2010. – Vol. 260, № S2. – P. 111-115.
214. Jha A. K. Identifying Adverse Drug Events: Development of a Computer-based Monitor and Comparison with Chart Review and Stimulated Voluntary Report / A. K. Jha, G. J. Kuperman, J. M. Teich [et al.] // *J Am Med Informatics Assoc*. – 1998. – Vol. 5, № 3. – P. 305-314.
215. Jick H. Drugs – Remarkably Nontoxic / H. Jick // *N Engl J Med*. – 1974. – Vol. 291, № 16. – P. 824-828.
216. Johnell K. Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults / K. Johnell, G. Jonasdottir Bergman, J. Fastbom [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 414-420.
217. Jones G. R. Estimating renal function for drug dosing decisions / G. R. Jones // *Clin Biochem Rev*. – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 81-88.
218. Jyrkkä J. Polypharmacy Status as an Indicator of Mortality in an Elderly Population / J. Jyrkkä, H. Enlund, M. J. Korhonen [et al.] // *Drugs Aging*. – 2009. – Vol. 26, № 12. – P. 1039-1048.
219. Kasper S. Cognitive effects and antipsychotic treatment / S. Kasper, E. Resinger // *Psychoneuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 28, № S1. – P. 27-38.
220. Kaufmann C. P. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol* / C. P. Kaufmann, R. Tresp, K. E. Hersberger, M. L. Lampert // 2014. – Vol. 70, № 1. – P. 1-11.

221. Kennerly D. A. Description and Evaluation of Adaptations to the Global Trigger Tool to Enhance Value to Adverse Event Reduction Efforts / D. A. Kennerly, M. Saldaña, R. Kudyakov [et al.] // *J Patient Saf.* – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 87-95.
222. Kersten H. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain – How well is it Measured? / H. Kersten, T. B. Wyller // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2014. – Vol. 114, № 2. – P. 151-159.
223. Khan Q. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug-drug interactions in a cohort of medical inpatients / Q. Khan, M. Ismail, I. Haider, Z. Ali // *J Formos Med Assoc.* – 2019. – Vol. 118, № 1. – P. 109-115.
224. Khan Q. Prevalence of QT interval prolonging drug-drug interactions (QT-DDIs) in psychiatry wards of tertiary care hospitals in Pakistan: a multicenter cross-sectional study / Q. Khan, M. Ismail, I. Haider, F. Khan // *Int J Clin Pharm.* – 2017. – Vol. 39, № 6. – P. 1256-1264.
225. Kok R. M. Management of Depression in Older Adults / R. M. Kok, C. F. Reynolds // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, № 20. – P. 2114.
226. Kouladjian L. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues / L. Kouladjian, D. Gnjidic, T. Chen [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. 1503.
227. Laberge S. A Literature Review of Psychotropic Medications and Alcohol as Risk Factors for Falls in Community Dwelling Older Adults / S. Laberge, A. M. Crizzle // *Clin Drug Investig.* – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 117-139.
228. Lambert T. J. Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes / T. J. Lambert // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, № Suppl 6. – P. 10-13.
229. Lambiase P. D. British Heart Rhythm Society Clinical Practice Guidelines on the Management of Patients Developing QT Prolongation on Antipsychotic Medication / P. D. Lambiase, J. P. de Bono, R. J. Schilling [et al.] // *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 161-165.

230. Landrigan C. P. Temporal Trends in Rates of Patient Harm Resulting from Medical Care / C. P. Landrigan, G. J. Parry, C. B. Bones [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363, № 22. – P. 2124-2134.
231. Lang P. O. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities / P. O. Lang, Y. Hasso, M. Drame [et al.] // *Age Ageing.* – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 373-381.
232. Lang P. O. Interdisciplinary Geriatric and Psychiatric Care Reduces Potentially Inappropriate Prescribing in the Hospital: Interventional Study in 150 Acutely Ill Elderly Patients with Mental and Somatic Comorbid Conditions / P. O. Lang, N. Vogt-Ferrier, Y. Hasso [et al.] // *J Am Med Dir Assoc.* – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 406.e1-406.e7.
233. Längle G. Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment / G. Längle, T. Steinert, P. Weiser [et al.] // *Acta Psychiatr Scand.* – 2012. – Vol. 125, № 5. – P. 372-381.
234. Laursen T. M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia / T. M. Laursen, T. Munk-Olsen, M. Vestergaard // *Curr Opin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 83-88.
235. Lavan A. H. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults / A. H. Lavan, P. Gallagher // *Ther Adv Drug Saf.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 11-22.
236. Lavan A. H. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation / A. H. Lavan, P. Gallagher, C. Parsons, D. O'Mahony // *Age Ageing.* – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 600-607.
237. Leckman-Westin E. Validation of a claims-based antipsychotic polypharmacy measure / E. Leckman-Westin, E. Kealey, N. Gupta [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2014. – Vol. 23, № 6. – P. 628-635.
238. Lee M. S. Anticholinergic burden in older inpatients on psychotropic medication: do we care? / M. S. Lee, S. Kisely, B. Zolotarev [et al.] // *Australas Psychiatry.* – 2017. – Vol. 25, № 6. – P. 566-570.
239. Lee M. S. S. Audit of anticholinergic medication changes in older hospitalised patients using the Anticholinergic Drug Scale / M. S. S. Lee, H. C. Hanger // *Intern Med J.* – 2017. – Vol. 47, № 6. – P. 689-694.

240. Leelakanok N. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis / N. Leelakanok, A. L. Holcombe, B. C. Lund [et al.] // *J Am Pharm Assoc.* – 2017. – Vol. 57, № 6. – P. 729-738.e10.
241. Leger D. Y. Polypharmacy, potentially inappropriate medications and drug-drug interactions in geriatric patients with hematologic malignancy: Observational single-center study of 122 patients / D. Y. Leger, S. Moreau, N. Signal [et al.] // *J Geriatr Oncol.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 60-67.
242. Leiss W. Polypharmacy is Associated with an Increased Risk of Bleeding in Elderly Patients with Venous Thromboembolism / W. Leiss, M. Méan, A. Limacher [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 17-24.
243. Lelliott P. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients / P. Lelliott, C. Paton, M. Harrington [et al.] // *Psychiatr Bull.* – 2002. – Vol. 26, № 11. – P. 411-414.
244. de Leon J. Why Do You Keep Telling Me That Drug-Drug Interactions Are Important in Psychopharmacology When I Do Not See Them in My Clinical Practice? / J. de Leon // *J Clin Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 1-4.
245. de Leon J. Possible Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions That Are Likely to Be Clinically Relevant and/or Frequent in Bipolar Disorder / J. de Leon, E. Spina // *Curr Psychiatry Rep.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 17.
246. Leonard C. Antipsychotics and the Risks of Sudden Cardiac Death and All-Cause Death: Cohort Studies in Medicaid and Dually Eligible Medicaid-Medicare Beneficiaries of Five States / C. Leonard // *J Clin Exp Cardiol.* – 2012. – Vol. 01, № S10. – P. 1-9.
247. Leone R. Identifying Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions / R. Leone, L. Magro, U. Moretti [et al.] // *Drug Saf.* – 2010. – Vol. 33, № 8. – P. 667-675.
248. Lertxundi U. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results / U. Lertxundi, S. Domingo-Echaburu, R. Hernandez [et al.] // *Psychogeriatrics.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 17-24.
249. Levey A. S. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604.

250. Levy H. B. Polypharmacy Reduction Strategies / H. B. Levy // *Clin Geriatr Med.* – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 177-187.
251. Lieberman J. A. Managing anticholinergic side effects / J. A. Lieberman // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 6, № Suppl 2. – P. 20-23.
252. Liperoti R. Antipsychotic Drug Interactions and Mortality Among Nursing Home Residents with Cognitive Impairment / R. Liperoti, F. Sganga, F. Landi [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 78, № 01. – P. e76-e82.
253. López-Álvarez J. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology / J. López-Álvarez, J. Sevilla-Llewellyn-Jones, L. Agüera-Ortiz // *Front Neurosci.* – 2019. – № 13. – P. 1309.
254. Lu W-H. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study / W-H. Lu, Y-W. Wen, L-K. Chen, F-Y. Hsiao // *Can Med Assoc J.* – 2015. – Vol. 187, № 4. – P. E130-E137.
255. Lucca J. M. A Prospective Surveillance of Pharmacovigilance of Psychotropic Medicines in a Developing Country / J. M. Lucca, M. Ramesh, G. Parthasarathi, D. Ram // *Psychopharmacol Bull.* – 2016. – Vol. 46, № 1. – P. 54-66.
256. Madden K. Anticholinergic Medication Burden in Pediatric Prolonged Critical Illness / K. Madden, K. Hussain, R. C. Tasker // *Pediatr Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 917-924.
257. Magro L. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions / L. Magro, U. Moretti, R. Leone // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 83-94.
258. Maher R. L., Hanlon J., Hajjar E. R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly / R. L. Maher, J. Hanlon, E. R. Hajjar // *Expert Opin Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 57-65.
259. Manevski N. Phase II Metabolism in Human Skin: Skin Explants Show Full Coverage for Glucuronidation, Sulfation, N-Acetylation, Catechol Methylation, and Glutathione Conjugation / N. Manevski, P. Swart, K. K. Balavenkatraman [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 126-139.

260. Marder S. R. Physical Health Monitoring of Patients with Schizophrenia / S. R. Marder, S. M. Essock, A. L. Miller [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, № 8. – P. 1334-1349.
261. Marengoni A. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature / A. Marengoni, S. Angleman, R. Melis [et al.] // *Ageing Res Rev*. – 2011. – Vol. 10, № 4. – P. 430-439.
262. Marengoni A. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity / A. Marengoni, G. Onder // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – P. h1059.
263. Masnoon N. What is polypharmacy? A systematic review of definitions / N. Masnoon, S. Shakib, L. Kalisch-Ellett, G. E. Caughey // *BMC Geriatr*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 230.
264. Matlow A. G. Adverse events among children in Canadian hospitals: the Canadian Paediatric Adverse Events Study / A. G. Matlow, G. R. Baker, V. Flintoft [et al.] // *Can Med Assoc J*. – 2012. – Vol. 184, № 13. – P. E709-E718.
265. Mattappalil A. Neurotoxicity with Antimicrobials in the Elderly: A Review / A. Mattappalil, K. A. Mergenhagen // *Clin Ther*. – 2014. – Vol. 36, № 11. – P. 1489-1511.e4.
266. Mattsson T. O. Assessment of the global trigger tool to measure, monitor and evaluate patient safety in cancer patients: reliability concerns are raised / T. O. Mattsson, J. L. Knudsen, J. Lauritsen [et al.] // *BMJ Qual Saf*. – 2013. – Vol. 22, № 7. – P. 571-579.
267. MedSafety Scan[®]. URL: <https://medsafetyscan.org/> (дата обращения 21.07.2021).
268. Megna J. L. A Study of Polypharmacy with Second Generation Antipsychotics in Patients with Severe and Persistent Mental Illness / J. L. Megna, A. R. Kunwar, K. Mahlotra [et al.] // *J Psychiatr Pract*. – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 129-137.
269. Meulendijks D. Antipsychotic-Induced Hyponatraemia / D. Meulendijks, C. K. Mannesse, P. A. F. Jansen [et al.] // *Drug Saf*. – 2010. – Vol. 33, № 2. – P. 101-114.
270. Miller D. D. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy / D. D. Miller // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 6, № Suppl 2. – P. 3-7.

271. Misawa F. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study / F. Misawa, K. Shimizu, Y. Fujii [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 118.
272. Mitchell P. B. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications / P. B. Mitchell // *Br J Clin Pharmacol*. – 2000. – Vol. 49, № 4. – P. 303-312.
273. Mittal S. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: case studies and review / S. Mittal, S. Prasad, A. Ghosh // *Postgrad Med J*. – 2018. – Vol. 94, № 1110. – P. 226-229.
274. Molinari E. The Role of Psychogeriatrics in Healthy Living and Active Ageing / E. Molinari, C. Spatola, G. Pietrabissa [et al.] // *Stud Health Technol Inform*. – 2014. – Vol. 203. – P. 122-133.
275. Molokhia M. Current and future perspectives on the management of polypharmacy / M. Molokhia, A. Majeed // *BMC Fam Pract*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 70.
276. Mortaro A. Adverse Events Detection Through Global Trigger Tool Methodology / A. Mortaro, F. Moretti, D. Pascu [et al.] // *J Patient Saf*. – 2017. – № Jun 9.
277. Mortazavi S. S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol / S. S. Mortazavi, M. Shati, A. Keshtkar [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. e010989.
278. Motter F. R. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria / F. R. Motter, J. S. Fritzen, S. N. Hilmer [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2018. – Vol. 74, № 6. – P. 679-700.
279. Moura C. S. Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization / C. S. Moura, F. A. Acurcio, N. O. Belo // *J Pharm Pharm Sci*. – 2009. – Vol. 12, № 3. – P. 266.
280. Mulsant B. H. Serum Anticholinergic Activity in a Community-Based Sample of Older Adults / B. H. Mulsant, B. G. Pollock, M. Kirshner [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60, № 2. – P. 198.
281. Murtaza G. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients / G. Murtaza, M. Y. G. Khan, S. Azhar [et al.] // *Saudi Pharm J*. – 2016. – Vol. 24, № 2. – P. 220-225.

282. Nakham A. Interventions to Reduce Anticholinergic Burden in Adults Aged 65 and Older: A Systematic Review / A. Nakham, P. K. Myint, C. M. Bond [et al.] // *J Am Med Dir Assoc.* – 2020. – Vol. 21, № 2. – P. 172-180.e5.
283. Nam Y-S. Prescription of potentially inappropriate medication in Korean older adults based on 2012 Beers Criteria: a cross-sectional population based study / Nam Y-S., Han J. S., Kim J. Y. [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 118.
284. Naples J. G. Concordance Between Anticholinergic Burden Scales / J. G. Naples, Z. A. Marcum, S. Perera [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2015. – Vol. 63, № 10. – P. 2120-2124.
285. Newcomer J. W. Switching Antipsychotic Medications to Reduce Adverse Event Burden in Schizophrenia: Establishing Evidence-Based Practice / J. W. Newcomer, P. J. Weiden, R. W. Buchanan // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, № 11. – P. 1108-1120.
286. Nguyen T. Quality of Evidence Supporting Major Psychotropic Drug-Drug Interaction Warnings: A Systematic Literature Review / T. Nguyen, X. Liu, W. Abuhashem [et al.] // *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 455-468.
287. Nilsson L. Adverse events are common on the intensive care unit: results from a structured record review / L. Nilsson, A. Pihl, M. Tågsjö, E. Ericsson [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2012. – Vol. 56, № 8. – P. 959-965.
288. Novaes P. H. The “iatrogenic triad”: polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults / P. H. Novaes, da Cruz D. T., Lucchetti A. L. G. [et al.] // *Int J Clin Pharm.* – 2017. – Vol. 39, № 4. – P. 818-825.
289. O’Connor M. N. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? / M. N. O’Connor, P. Gallagher, S. Byrne, D. O’Mahony // *Age Ageing.* – 2012. – Vol. 41, № 6. – P. 771-776.
290. O’Connor M. N. Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons’ Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria: A Cluster Randomized Controlled Trial / M. N. O’Connor, D. O’Sullivan, P. F. Gallagher [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2016. – Vol. 64, № 8. – P. 1558-1566.

291. O'Mahony D. Optimizing Pharmacotherapy in Older Patients / D. O'Mahony, A. Cherubini, M. Petrovic // *Drugs Aging*. – 2012. – Vol. 29, № 6. – P. 423-425.
292. O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity / D. O'Mahony, P. Gallagher, A. Lavan // *Clin Interv Aging*. – 2016. – Vol. 11. – P. 857.
293. O'Mahony D. The adverse drug reaction risk in older persons (ADRROP) prediction scale: derivation and prospective validation of an ADR risk assessment tool in older multi-morbid patients / D. O'Mahony, M. N. O'Connor, J. Eustace [et al.] // *Eur Geriatr Med*. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 191-199.
294. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 / D. O'Mahony, D. O'Sullivan, S. Byrne [et al.] // *Age Ageing*. – 2014. – Vol. 44, № 2. – P. 213-218.
295. Oertle M. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Swiss primary and secondary acute care hospital / M. Oertle // *Swiss Med Wkly*. – 2012. – Vol. 142. – P. w13522.
296. Oliveira M. G. A comparison of the Beers and STOPP criteria for identifying the use of potentially inappropriate medications among elderly patients in primary care / M. G. Oliveira, W. W. Amorim, S. R. de Jesus [et al.] // *J Eval Clin Pract*. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 320-325.
297. Onder G. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults / G. Onder, T. J. M. van der Cammen, M. Petrovic [et al.] // *Age Ageing*. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 284-291.
298. Onder G. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older / G. Onder, M. Petrovic, B. Tangiisuran [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2010. – Vol. 170, № 13. – P. 1142-1148.
299. Page A. T. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis / A. T. Page, R. M. Clifford, K. Potter [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2016. – Vol. 82, № 3. – P. 583-623.

300. Payne R. A. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population / R. A. Payne, A. J. Avery, M. Duerden // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70, № 5. – P. 575-581.
301. Petrovic M. Predicting the Risk of Adverse Drug Reactions in Older Inpatients: External Validation of the GerontoNet ADR Risk Score Using the CRIME Cohort / M. Petrovic, B. Tangiisuran, C. Rajkumar [et al.] // *Drugs Aging.* – 2017. – Vol. 34, № 2. – P. 135-142.
302. Pham C. B. Minimizing adverse drug events in older patients / C. B. Pham, R. L. Dickman // *Am Fam Physician.* – 2007. – Vol. 76, № 12. – P. 1837-1844.
303. Pileggi D. J. Neuroleptic Malignant Syndrome / D. J. Pileggi, A. M. Cook // *Ann Pharmacother.* – 2016. – Vol. 50, № 11. – P. 973-981.
304. Pirmohamed M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients / M. Pirmohamed, S. James, S. Meakin [et al.] // *BMJ.* – 2004. – Vol. 329, № 7456. – P. 15-19.
305. Pirmohamed M. Adverse drug reactions: back to the future / M. Pirmohamed, B. K. Park // *Br J Clin Pharmacol.* – 2003. – Vol. 55, № 5. – P. 486-492.
306. Pollock M. Appropriate prescribing of medications: an eight-step approach / M. Pollock, O. V. Bazaldua, A. E. Dobbie // *Am Fam Physician.* – 2007. – Vol. 75, № 2. – P. 231-236.
307. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129-2200.
308. Pont L. G. Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: a comparison of four different measures / L. G. Pont, J. T. H. Nielen, A. J. McLachlan [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 80, № 5. – P. 1169-1175.
309. Price S. D. Impact of Specific Beers Criteria Medications on Associations between Drug Exposure and Unplanned Hospitalisation in Elderly Patients Taking High-Risk Drugs: A Case-Time-Control Study in Western Australia / S. D. Price, C. D. J. Holman, F. M. Sanfilippo, J. D. Emery // *Drugs Aging.* – 2014. – Vol. 31, № 4. – P. 311-325.

310. Prudent M. Potentially Inappropriate Use of Psychotropic Medications in Hospitalized Elderly Patients in France / M. Prudent, M. Dramé, D. Jolly [et al.] // *Drugs Aging*. – 2008. – Vol. 25, № 11. – P. 933-946.
311. Pugh R. N. H. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices / R. N. H. Pugh, I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson [et al.] // *Br J Surg*. – 2005. – Vol. 60, № 8. – P. 646-649.
312. Rapoport J. L. Pediatric psychopharmacology: too much or too little? / J. L. Rapoport // *World Psychiatry*. – 2013. – Vol. 12, № 2. – P. 118-123.
313. Ravyn D. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence / D. Ravyn, V. Ravyn, R. Lowney, H. A. Nasrallah // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 149, № 1-3. – P. 1-14.
314. Renom-Guiteras A. Potentially inappropriate medication among people with dementia in eight European countries / A. Renom-Guiteras, P. A. Thürmann, R. Miralles [et al.] // *Age Ageing*. – 2018. – Vol. 47, № 1. – P. 68–74.
315. Roblek T. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review / T. Roblek, T. Vaupotic, A. Mrhar, M. Lainscak // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2015. – Vol. 71, № 2. – P. 131-142.
316. Rongen S. Potentially inappropriate prescribing in older patients admitted to psychiatric hospital / S. Rongen, C. Kramers, D. O'Mahony [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 137-145.
317. Rose O. Effect evaluation of an interprofessional medication therapy management approach for multimorbid patients in primary care: a cluster-randomized controlled trial in community care (WestGem study protocol) / O. Rose, C. Schaffert, K. Czarnecki [et al.] // *BMC Fam Pract*. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 84.
318. Rudolph J. L. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons / J. L. Rudolph // *Arch Intern Med*. – 2008. – Vol. 168, № 5. – P. 508.
319. Ruggiero C. Potentially Inappropriate Drug Prescriptions and Risk of Hospitalization among Older, Italian, Nursing Home Residents / C. Ruggiero, G. Dell'Aquila, B. Gasperini [et al.] // *Drugs Aging*. – 2010. – Vol. 27, № 9. – P. 747-758.

320. Rummel-Kluge C. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis / C. Rummel-Kluge, K. Komossa, S. Schwarz [et al.] // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 123, № 2-3. – P. 225-233.
321. Rummel-Kluge C. Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons / C. Rummel-Kluge, K. Komossa, S. Schwarz [et al.] // *Schizophr Bull.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 167-177.
322. Ruxton K. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis / K. Ruxton, R. J. Woodman, A. A. Mangoni // *Br J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 80, № 2. – P. 209-220.
323. Sajith S. G. The Mental Health Trigger Tool: Development and Testing of a Specialized Trigger Tool for Mental Health Settings / S. G. Sajith, D. S. S. Fung, H. C. Chua // *J Patient Saf.* – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. e360-e366.
324. Salahudeen M. S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review / M. S. Salahudeen, S. B. Duffull, P. S. Nishtala // *BMC Geriatr.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 31.
325. San-José A. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: A comparison of different tools of misprescribing and underprescribing / A. San-José, A. Agustí, X. Vidal [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 710-716.
326. San-José A. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors / San-José A., Agustí A., Vidal X. [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 42.
327. Saum K-U. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study / K-U. Saum, B. Schöttker, A. D. Meid [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. e27-e32.
328. Saverno K. R. Ability of pharmacy clinical decision-support software to alert users about clinically important drug-drug interactions / K. R. Saverno, L. E. Hines, T. L. Warholak [et al.] // *J Am Med Informatics Assoc.* – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 32-37.

329. Schildmeijer K. Assessment of adverse events in medical care: lack of consistency between experienced teams using the global trigger tool / K. Schildmeijer, L. Nilsson, K. Årestedt, J. Perk // *BMJ Qual Saf.* – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 307-314.
330. Scott I. A. Reducing Inappropriate Polypharmacy / I. A. Scott, S. N. Hilmer, E. Reeve [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2015. – Vol. 175, № 5. – P. 827.
331. Seddon M. E. The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm / M. E. Seddon, A. Jackson, C. Cameron [et al.] // *N Z Med J.* – 2012. – Vol. 126, № 1368. – P. 9-20.
332. Seppala L. J. EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research / L. J. Seppala, N. van der Velde, T. Masud [et al.] // *Drugs Aging.* – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 299-307.
333. Seppala L. J. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics / L. J. Seppala, A. M. A. T. Wermelink, M. de Vries [et al.] // *J Am Med Dir Assoc.* – 2018. – Vol. 19, № 4. P. 371.e11-371.e17.
334. Shenoy A. Evaluation of adverse drug reactions in HIV positive patients in a tertiary care hospital / A. Shenoy, M. Chowta, A. Gadgade [et al.] // *Perspect Clin Res.* – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 34.
335. Shrivastava A. Weight-Gain in Psychiatric Treatment: Risks, Implications, and Strategies for Prevention and Management / A. Shrivastava, M. Johnston // *Mens Sana Monogr.* – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 53.
336. van der Sijs H. Overriding of Drug Safety Alerts in Computerized Physician Order Entry / H. van der Sijs, J. Aarts, A. Vulto, M. Berg // *J Am Med Informatics Assoc.* – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 138-147.
337. Smith S. M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings / S. M. Smith, E. Wallace, T. O'Dowd, M. Fortin // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 3, № 3. – P. CD006560.
338. Smithburger P. L. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions / P. L. Smithburger, M. S. Buckley, S. Bejian [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* – 2011. – Vol. 10, № 6. – P. 871-882.

339. Soerensen A. L. Improving Medication Safety in Psychiatry – A Controlled Intervention Study of Nurse Involvement in Avoidance of Potentially Inappropriate Prescriptions / A. L. Soerensen, M. Lisby, L. P. Nielsen [et al.] // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2018. – Vol. 123, № 2. – P. 174-181.
340. Soerensen A. L. Potentially inappropriate prescriptions in patients admitted to a psychiatric hospital / A. L. Soerensen, L. P. Nielsen, B. K. Poulsen [et al.] // *Nord J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 70, № 5. – P. 365-373.
341. Soiza R. L. The SENATOR project: developing and trialling a novel software engine to optimize medications and nonpharmacological therapy in older people with multimorbidity and polypharmacy / R. L. Soiza, S. Subbarayan, C. Antonio [et al.] // *Ther Adv Drug Saf.* – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. 81-85.
342. Solmi M. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects / M. Solmi, M. Fornaro, E. G. Ostinelli [et al.] // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 214-232.
343. Southammakosane C. Pediatric Psychopharmacology for Treatment of ADHD, Depression, and Anxiety / C. Southammakosane, K. Schmitz // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. 351-359.
344. Soysal P. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis / P. Soysal, N. Veronese, T. Thompson [et al.] // *Ageing Res Rev.* – 2017. – Vol. 36. – P. 78-87.
345. Sperling R. Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment / R. Sperling, D. Greve, A. Dale [et al.] // *Proc Natl Acad Sci.* – 2002. – Vol. 99, № 1. – P. 455-460.
346. Spina E. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics / E. Spina, C. Hiemke, J. de Leon // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 407-422.

347. Stegemann S. Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority / S. Stegemann, F. Ecker, M. Maio [et al.] // *Ageing Res Rev.* – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 384-398.
348. Steinman M. A. Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People / M. A. Steinman, C. Seth Landefeld, G. E. Rosenthal [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 1516-1523.
349. van der Stelt C. A. K. The Association Between Potentially Inappropriate Prescribing and Medication-Related Hospital Admissions in Older Patients: A Nested Case Control Study / C. A. K. van der Stelt, A. M. A. Vermeulen Windsant-van den Tweel, A. C. G. Egberts [et al.] // *Drug Saf.* – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 79-87.
350. Stockwell D. C. A Trigger Tool to Detect Harm in Pediatric Inpatient Settings / D. C. Stockwell, H. Bisarya, D. C. Classen [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 135, № 6. – P. 1036-1042.
351. van Strien A. M. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly / A. M. van Strien, H. L. Koek, R. J. van Marum, M. H. Emmelot-Vonk // *Maturitas.* – 2013. – Vol. 74, № 4. – P. 357-362.
352. Stroup T. S. Management of common adverse effects of antipsychotic medications / T. S. Stroup, N. Gray // *World Psychiatry.* – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 341-356.
353. Sun A. Y. Safety considerations in the psychopharmacology of pediatric bipolar disorder / A. Y. Sun, S. Woods, R. L. Findling, E. Stepanova // *Expert Opin Drug Saf.* – 2019. – Vol. 18, № 9. – P. 777-794.
354. Takata G. S. Development, Testing, and Findings of a Pediatric-Focused Trigger Tool to Identify Medication-Related Harm in US Children's Hospitals / G. S. Takata, W. Mason, C. Taketomo [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 121, № 4. – P. e927-e935.
355. Takeuchi H. Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic Review / H. Takeuchi, T. Suzuki, G. Remington, H. Uchida // *Can J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 60, № 5. – P. 215-222.

356. Talal A. H. Assessment of Hepatic Impairment and Implications for Pharmacokinetics of Substance Use Treatment / A. H. Talal, C. S. Venuto, I. Younis // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 206-212.
357. Teixeira J. J. V. Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients over 45 Years of Age in Primary Care, Southern Brazil / J. J. V. Teixeira, M. T. L. Crozatti, C. A. dos Santos, N. S. Romano-Lieber // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e47062.
358. Thompson W. Deprescribing: What Is It and What Does the Evidence Tell Us? / W. Thompson, B. Farrell // *Can J Hosp Pharm.* – 2013. – Vol. 66, № 3. – P. 201-202.
359. Thong B. Y-H. Epidemiology and risk factors for drug allergy / B. Y-H. Thong, T-C. Tan // *Br J Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 71, № 5. – P. 684-700.
360. Tjia J. Studies to Reduce Unnecessary Medication Use in Frail Older Adults: A Systematic Review / J. Tjia, S. J. Velten, C. Parsons [et al.] // *Drugs Aging.* – 2013. – Vol. 30, № 5. – P. 285-307.
361. Tommelein E. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review / E. Tommelein, E. Mehuys, M. Petrovic [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, № 12. – P. 1415-1427.
362. Tommelein E. Community pharmacists' evaluation of potentially inappropriate prescribing in older community-dwelling patients with polypharmacy: observational research based on the GheOP³S tool / E. Tommelein, E. Mehuys, I. Van Tongelen [et al.] // *J Public Health.* – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 583-592.
363. Tora H. Potential drug related problems detected by electronic expert support system in patients with multi-dose drug dispensing / H. Tora, H. Bo, L. Bodil [et al.] // *Int J Clin Pharm.* – 2014. – Vol. 36, № 5. – P. 943-952.
364. Tranulis C. Benefits and Risks of Antipsychotic Polypharmacy / C. Tranulis, L. Skalli, P. Lalonde [et al.] // *Drug Saf.* – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 7-20.
365. Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting. URL: <http://www.ihi.org/resources/Pages/Tools/TriggerToolMeasuringADEsinMentalHealthSetting.aspx> (дата обращения 21.07.2021).

366. Ubeda A. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria / A. Ubeda, M. L. Ferrándiz, N. Maicas [et al.] // *Pharm Pract.* – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 83-91.
367. Üçok A. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview / A. Üçok, W. Gaebel // *World Psychiatry.* – 2008. – Vol. 7, № 1. P. 58-62.
368. Uhlig K. A Framework for Crafting Clinical Practice Guidelines that are Relevant to the Care and Management of People with Multimorbidity / K. Uhlig, B. Leff, D. Kent [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 670-679.
369. Uttaro T. Reduction of Concurrent Antipsychotic Prescribing Practices Through the Use of PSYCKES / T. Uttaro, M. Finnerty, T. White [et al.] // *Adm Policy Ment Heal Ment Heal Serv Res.* – 2007. – Vol. 34, № 1. – P. 57-61.
370. Vetrano D. L. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity / D. L. Vetrano, A. D. Foebel, A. Marengoni [et al.] // *Eur J Intern Med.* 2016. – Vol. 27. – P. 62-67.
371. Vidal X. Elderly patients treated with psychotropic medicines admitted to hospital: associated characteristics and inappropriate use / X. Vidal, A. Agustí, A. Vallano [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 72, № 6. – P. 755-764.
372. Walckiers D. Factors associated with excessive polypharmacy in older people / D. Walckiers, J. Van der Heyden, J. Tafforeau // *Arch Public Heal.* – 2015. – Vol. 73, № 1. – P. 50.
373. Walsh K. A. Patterns of psychotropic prescribing and polypharmacy in older hospitalized patients in Ireland: the influence of dementia on prescribing / K. A. Walsh, N. A. O'Regan, S. Byrne [et al.] // *Int Psychogeriatrics.* – 2016. – Vol. 28, № 11. – P. 1807-1820.
374. Weeke P. E. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality / P. E. Weeke, J. S. Kelleman, C. B. Jespersen [et al.] // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40, № 37. – P. 3110-3117.
375. Williams D. Monitoring medicines use: the role of the clinical pharmacologist / D. Williams // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 74, № 4. – P. 685-690.

376. Williams J. A. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios / J. A. Williams, R. Hyland, B. C. Jones [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 2004. – Vol. 32, № 11. – P. 1201-1208.
377. Wimmer B. C. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review / B. C. Wimmer, A. J. Cross, N. Jokanovic, [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2017. – Vol. 65, № 4. – P. 747-753.
378. Windfuhr K. The incidence and associated risk factors for sudden unexplained death in psychiatric in-patients in England and Wales / K. Windfuhr, P. Turnbull, D. While [et al.] // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25, № 11. – P. 1533-1542.
379. Wiśniowska B. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect – comprehensive overview of clinical trials / B. Wiśniowska, Z. Tylutki, G. Wyszogrodzka, S. Polak // *BMC Pharmacol Toxicol.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 12.
380. Wittich C. M. Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use / C. M. Wittich, C. M. Burkle, W. L. Lanier // *Mayo Clin Proc.* – 2012. – Vol. 87, № 10. – P. 982-990.
381. Woosley R. L. CredibleMeds.org: What does it offer? / R. L. Woosley, K. Black, C. W. Heise, K. Romero // *Trends Cardiovasc Med.* – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 94-99.
382. Woosley R. L. Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA): A Process for Evaluating Evidence and Assigning Drugs to Risk Categories for Sudden Death / R. L. Woosley, K. Romero, C. W. Heise [et al.] // *Drug Saf.* – 2017. – Vol. 40, № 6. – P. 465-474.
383. Wright R. M. Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: Results of a cross-sectional analysis of data from the Geriatric Evaluation and Management Drug Study / R. M. Wright, R. Sloane, C. F. Pieper [et al.] // *Am J Geriatr Pharmacother.* – 2009. – Vol. 7, № 5. – P. 271-280.
384. Yackey K. Off-label Medication Prescribing Patterns in Pediatrics: An Update / K. Yackey, K. Stukus, D. Cohen [et al.] // *Hosp Pediatr.* – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 186-193.

385. Young S. L. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects / S. L. Young, M. Taylor, S. M. Lawrie // *J Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 353-362.
386. Yu K. H. Drug interaction alerts in software – what do general practitioners and pharmacists want? / K. H. Yu, M. Sweidan, M. Williamson, A. Fraser // *Med J Aust.* – 2011. – Vol. 195, № 11-12. – P. 676-680.
387. Zarowitz B. J. Medication Overuse and Misuse / B. J. Zarowitz // *Geriatric Nursing.* – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 204-206.
388. Zhan C. Administrative data based patient safety research: a critical review / C. Zhan // *Qual Saf Heal Care.* – 2003. – Vol. 12, № Suppl 2. – P. 58ii-63.
389. Zhang X. Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria versus the 2012 criteria / X. Zhang, S. Zhou, K. Pan [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. 1697-1703.