

*На правах рукописи*

**Кирилочев Олег Олегович**

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

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Астрахань 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, доцент

**Умерова Аделя Равильевна**

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

**Сычев Дмитрий Алексеевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук **Мирошниченко Игорь Иванович**, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр психического здоровья", лаборатория фармакокинетики, руководитель лаборатории

доктор медицинских наук, профессор **Колбин Алексей Сергеевич**, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующий кафедрой

доктор медицинских наук, профессор **Ушкалова Елена Андреевна**, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра общей и клинической фармакологии медицинского института, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Духанин Александр Сергеевич**



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Актуальной задачей системы здравоохранения во всём мире является контроль эффективности и безопасности фармакотерапии, в том числе пациентов психиатрических стационаров [Hakkarainen K. M. et al., 2012; Lavan A. H. et al., 2016; Williams D., 2012]. Особое значение указанный аспект имеет для комбинированной лекарственной терапии в силу повышенного риска лекарственных осложнений [Brockhattingen K. K. et al., 2020; Gnjidic D. et al., 2012; Leelakanok N. et al., 2017]. Наличие психического заболевания подразумевает продолжительную фармакотерапию с высоким вероятностью развития и высокой частотой нежелательных побочных реакций [Lucca J. M. et al., 2016; Newcomer J. W. et al., 2013]. При этом у части психотропных препаратов имеется узкий терапевтический диапазон [Blix H. S. et al., 2010; Hiemke C. et al., 2018; Mitchell P. B., 2000] и высокий антихолинергический потенциал [Carrière I. et al., 2009; Lee M. S. et al., 2017], которые вносят негативный вклад в общую безопасность лечения. Одновременно с комбинированной фармакотерапией существует другой фактор риска неблагоприятных лекарственных реакций – полипрагмазия [Cadogan C. A. et al., 2016; Masnoon N. Et al, 2017; Molokhia M. et al., 2017]. Существует связь между смертностью пациентов с психическими расстройствами и полипрагмазией [Gören J. L. et al., 2013; Takeuchi H. et al., 2015; Windfuhr K. et al., 2011]. При вынужденной полипрагмазии не всегда возможно осуществить мониторинг её безопасности [Goff D. C. et al., 2004; Megna J. L. et al., 2007]. Ещё одной важной причиной нежелательных побочных реакций при осуществлении комбинированной психофармакотерапии является межлекарственное взаимодействие [Hefner G. et al., 2020; Nguyen T. et al., 2020], развитие которого может быть связано с недооценкой его возникновения лечащим врачом [Hahn M. et al., 2013].

Пожилой и старческий возраст является самостоятельным фактором риска развития неблагоприятных лекарственных реакций

ввиду физиологических особенностей, наличия мультиморбидности, сочетания соматической и психической коморбидности [Wimmer B. C. et al., 2017; Ушкалова Е. А. и др., 2016]. Большое значение имеет также безопасность лечения пациентов детского возраста [Wittich C.M. et al., 2012; Rapoport J. L., 2013; Southammakosane C. et al., 2015; Young S. L. et al., 2015].

Значимыми составляющими безопасности фармакотерапии психиатрических пациентов является антихолинергическая нагрузка, сопряжённая с выраженными когнитивными нарушениями [Gray S. L. et al., 2016] и соматической патологией [Сычев Д. А. и др., 2016], а также назначение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старших возрастных групп [Hung W. W. et al., 2020], в том числе у пациентов психиатрического профиля, что может явиться причиной развития неблагоприятных лекарственных реакций [Hefner G. et al., 2021; Hefner G. et al., 2015; Soerensen A. L. et al., 2016].

Таким образом, вышеперечисленные аспекты определяют поиск клиничко-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**

Обеспечение безопасности лекарственного лечения пациентов с психическими нарушениями направлено, прежде всего, на тщательное изучение механизмов развития неблагоприятных лекарственных реакций и профилактику их развития [Stroup T. S. et al., 2018]. Большинство научных работ сосредоточено либо на группоспецифических побочных эффектах [Divac N. et al., 2014, Miller D. D., 2004; Rummel-Kluge C. et al., 2010, Rummel-Kluge C. et al., 2012], либо на конкретной нежелательной лекарственной реакции [Bou Khalil R. et al., 2011; Cornett E. M. et al., 2017; Mittal S. et al., 2018; Pileggi D. J. et al., 2016; Shrivastava A. et al., 2010]. 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. Определение триггеров развития осложнений фармакотерапии должно повысить выявляемость побочных реакций, в том числе в психиатрической практике [Ivashchenko D. et al., 2020; Sajith S. G. et al., 2021]. Часть исследований сосредоточена либо на изучении лекарственных взаимодействий между психотропными препаратами [Nguyen T. et al., 2020; Spina E. et al., 2016], либо на определённой нозологической единице [Bosak M. et al., 2019; de Leon J. et al., 2018] или фармакологической группе лекарственных средств [Beovic B. et al., 2016]. Некоторые из них имеют отношение исключительно к антипсихотической полипрагмазии [Gallego J. A. et al., 2012; Galling V. et al., 2017]. При этом целостного подхода к изучению всех назначенных комбинаций лекарственных препаратов пациентам с психическими нарушениями, в том числе для лечения имеющейся соматической патологии, нет.

В последнее время появились исследования, посвящённые лекарственно-обусловленному удлинению интервала QT [Das V. et al., 2019; Hefner G. et al., 2021; Lambiase P. D. et al., 2019] и увеличению антихолинэргической нагрузки [Briet J. et al., 2017; Jaïdi Y. et al., 2018; López-Álvarez J. et al., 2019]. Стал использоваться перечень потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов больным старше 65 лет [Hefner G. et al., 2015; Soerensen A. L. et al., 2018; Soerensen A. L. et al., 2016]. Часть этих работ сосредоточены на использовании критериев Бирса (The American Geriatrics Society Beers Criteria®) [Fond G. et al., 2016; Gebara M. A. et al., 2015; Gerlach L. B. et al., 2017], часть – на применении критериев STOPP/START (Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) [Gers L. et al., 2018; Hannou S. et al., 2017; Lang P. O. et al., 2012]. Количество таких исследований в доступной научной литературе крайне мало, что открывает определённый потенциал в изучении не используемых до настоящего времени инструментов, которые позволят повысить общую безопасность фармакотерапии в условиях психиатрического стационара.

## **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<sup>®</sup>, 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 Международный 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).

### **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» и следующим направлениям исследований: «Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии», «Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции.», «Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний», «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)».

### **Внедрение полученных результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования используются в работе стационара ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», учебном процессе ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

## **Научные публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 16 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и 1 работа, входящая в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

## **Структура и объём диссертации**

Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 8 глав собственных исследований, 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

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 в исследование 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-терапевтической-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). 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 –  $7,43 \pm 2,30$ .

Основными нозологическими единицами, частота встречаемости которых составила более 3%, были следующие: «Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью» (31,02%), «Шизофрения» (28,76%), «Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках» (12,78%), «Сосудистая деменция» (6,77%).

Общеклинические методы: изучение осмотров пациента, заключений психиатров, терапевтов, неврологов, анализ листов назначений и выписных эпикризов. Лабораторные методы исследования: общий и биохимический анализы крови с изучением



показателей общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, глюкозы, мочевины, креатинина, холестерина, липопротеидов. Изучение показателей свёртывающей системы: протромбиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс, протромбиновое отношение. Оценка метаболизирующей функции печени проводилась по шкале Child-Turcotte-Pugh. Для оценки элиминирующей функции использовалась формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI). Электрокардиографическое исследование.

Специальные методы исследования.

Выявление триггеров неблагоприятных лекарственных явлений и нежелательных побочных реакций с помощью инструмента “Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting”. Степень достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» определялась с помощью алгоритма Наранжо. Степень достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – взаимодействие лекарственных средств» определялась с помощью шкалы Horn-Hansten в модификации А.С. Казакова.

Анализ риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии проводился с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan®.

Оценка риска потенциальных межлекарственных взаимодействий проводилась с помощью инструментов Drug Interaction Checker интернет-ресурсов для специалистов drugs.com и medscape.com.

Оценка антихолинергической нагрузки осуществлялась с помощью шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale и специализированного раздела критериев Бирса пересмотра «Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом».

Оценка риска неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет проводилась с помощью универсальной и адаптированной к условиям оказания психиатрической

медицинской помощи шкал The GerontoNet ADR Risk Score, а также шкалы ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons).

Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет был проведён с помощью критериев Бирса (The American Geriatrics Society Beers Criteria®) и STOPP/START критериев (Screening Tool of Older People's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment).

Методы статистической обработки данных. Количественные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова-Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. С целью проверки статистических гипотез при сравнении средних величин независимых совокупностей с нормальным распределением применялся параметрический t-критерий Стьюдента.

В случае распределения, отличного от нормального, применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. 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. Номинальные данные независимых совокупностей сравнивались с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) (при значениях ожидаемого явления более 10), и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Номинальные данные зависимых совокупностей сравнивались с помощью теста МакНемара.

Направление и теснота 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 исследования и их обсуждение**

На первом этапе 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.

Выявлено, что 58,2% взрослых пациентов психиатрического стационара 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 антихолинэргических лекарственных средств, нерациональному комбинированию препаратов, внезапной их отмене или резкому снижению дозы, а также их общее количество, чаще встречались у пациентов младше 65 лет ( $p < 0,05$ ).

Процент пациентов с неблагоприятным явлением (Percent of Admissions with an Adverse Drug Event) составил 10%, с нежелательной побочной реакцией (Percent of Admissions with an

Adverse Drug Reaction) – 4,2%. Глобальное положительное предиктивное значение (Positive Predictive Value) – 14,4%.

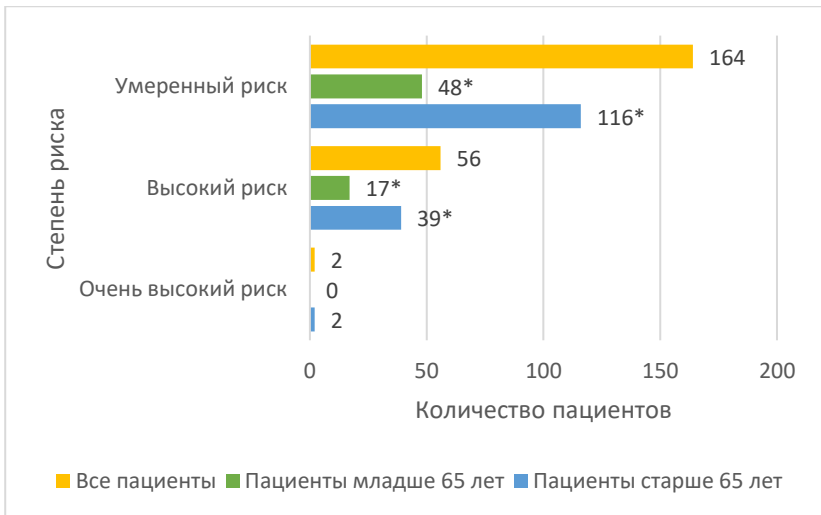
На следующем этапе исследования был оценён риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, как одной из важнейших неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов психиатрического стационара. Частота встречаемости факторов риска у группы пациентов старше 65 лет была выше за исключением изменённого интервала QT и печёночной дисфункции ( $p < 0,05$ ). 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 ( $p < 0,001$ ).

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 как в общей выборке (6,20%), так и у пациентов младше 65 лет, лидирующую позицию у пациентов старше 65 лет больных занял мемантин. Амитриптилин, имеющий условный риск, явился наиболее назначаемым средством данной категории (7,72%), в том числе у пациентов младше 65 лет. В то же время больным старше 65 лет чаще назначался рisperидон.

Значимым аспектом оценки изучаемого риска явился анализ назначенных комбинаций лекарственных средств, способных вступить в межлекарственные взаимодействия. 49,20% пациентов получала подобные комбинации с преобладанием у больных младше 65 лет ( $p < 0,001$ ). Анализ свидетельствует 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.

Ключевым аспектом изучения данного неблагоприятного лекарственного явления является 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 пациентов старше 65 лет (62,8%) над группой младше 65 лет (26,0%) ( $p < 0,001$ ). Распределение пациентов в зависимости от степени риска представлена на Рисунке 1.



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

Рисунок 1 – Количество пациентов в зависимости от степени риска удлинения интервала QT

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 ( $p < 0,001$ ).

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 старше 65 лет. 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%. 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 ( $p < 0,001$ ). Было отмечено, что у пациентов младше 65 лет частота встречаемости потенциальных “Serious” и “Monitor Closely” взаимодействий между нейротропными лекарственными препаратами была выше ( $p < 0,001$ ). 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.

Анализ частоты назначения лекарственных препаратов с антихолинергической активностью, общей антихолинергической нагрузки и риска развития антихолинергических побочных эффектов показал, что среди пациентов младше 65 лет 91,2% получали хотя бы один лекарственный препарат, обладающий антихолинергическими свойствами, старше 65 лет – 69,2%.

Общая частота назначения составила более 80%. Лекарственные средства с умеренной и выраженной антихолинергической нагрузкой чаще назначались пациентам младше 65 лет ( $p < 0,001$ ).

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 ( $p < 0,001$ ), как продемонстрировано на Рисунке 2.

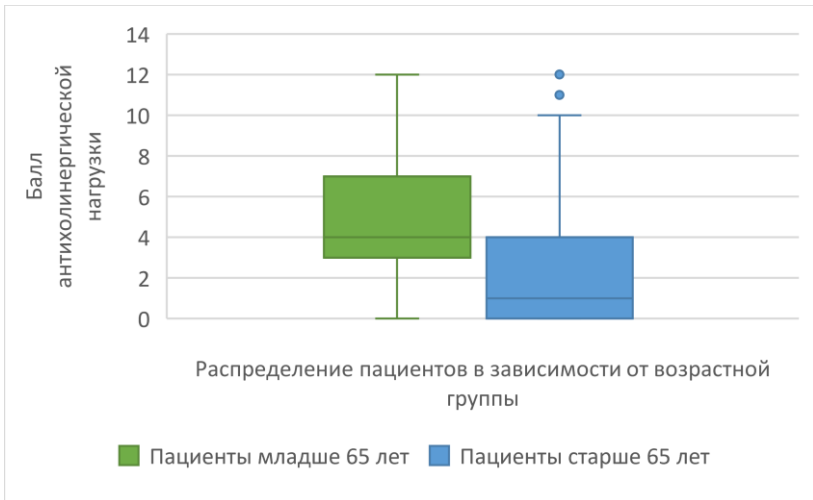


Рисунок 2 – Средний балл антихолинергической нагрузки у взрослых пациентов психиатрического стационара

Установлено превышение порогового значения и более высокий риск антихолинергических побочных эффектов у пациентов младше 65 лет.

Более 98% лекарственных средств с антихолинергическим потенциалом, представлены 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%. 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 ( $p < 0,001$ ).

На следующем этапе исследования проведена оценка рациональности лекарственной терапии у пациентов старше 65 лет с помощью универсальной шкалы The GerontoNet ADR Risk Score. Наибольшая частота встречаемости факторов риска была зафиксирована для «4 и более заболеваний и(или) состояний», составившая 94,0%, а также «Хроническая сердечная недостаточность», обнаруженная у 72,8% пациентов. 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 меньшей частотой были зафиксированы переменные, связанные с нарушением функции почек (36,4%) и печени (10,4%). 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, у пациентов старше 65 лет с использованием универсальной шкалы The GerontoNet ADR Risk Score, 70,8% 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, 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 психиатрического профиля старше 65 лет. Тщательное изучение

медицинской документации, анамнестических данных и дневников наблюдений позволило выявить у 44,0% пациентов фактор риска нежелательных побочных реакций «Помощь, необходимая для  $\geq 1$  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. Все лекарственные назначения больным изучаемой возрастной группы были сопоставлены с «ограничительными перечнями» – критериями Бирса, разработанные Американской гериатрической ассоциацией (The American Geriatrics Society Beers Criteria®), и STOPP/START критериями (Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment), разработанные экспертной группой из 13 стран Европейского союза.

Анализ показал, что использование лекарственных препаратов, не рекомендованных у пациентов старше 65 лет в соответствии с критериями Бирса, было зафиксировано у 30,4% пациентов, среди которых лидирующую позицию занял

центральный холиноблокатор тригексифенидил (18,4%), имеющий риск развития когнитивных нарушений, поздней дискинезии и зависимости у лиц пожилого и старческого возраста. 5,6% пациентов получали глибенкламид (риск развития тяжёлых гипогликемических состояний у больных старших возрастных групп) и дигоксин в качестве препарата первой линии для лечения фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности (риск дигиталисной интоксикации). С частотой 2% отмечено назначение нифедипина короткого действия, имеющего риск выраженной гипотонии и ишемии миокарда, а также нестероидных противовоспалительных средств (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.

В соответствии со вторым разделом критериев Бирса – лекарственных препаратов, использование которых нежелательно у пациентов старше 65 лет при определенных заболеваниях и состояниях, 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. С несколько меньшей частотой (4,4%) применялись препараты с подобными свойствами у пациентов с симптомами нарушения мочеиспускания. У 1,6% пациентов зафиксировано назначение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов и НПВС при хронической сердечной недостаточности ввиду риска развития декомпенсированных состояний. В одном случае (0,4%) назначался тиоридазин у пациента с обморочными состояниями в анамнезе.

Из раздела лекарственных препаратов, использовать которые у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью, у 90% больных были назначены антипсихотические лекарственные средства и

антидепрессанты, что может приводить к гипонатриемии или синдрому неадекватной секреции антидиуретического гормона. Однако очевидным является факт назначения указанных средств в условиях психиатрического стационара, объясняющий столь высокую частоту.

Поиск потенциальных межлекарственных взаимодействий, имеющих наиболее важное клиническое значение у больных старше 65 лет 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 коррективы дозового режима.

Частота назначения лекарственных препаратов с высоким антихолинергическим потенциалом, исходя из завершающего раздела критериев Бирса, составила 40,8%. Анализ фармакологической структуры этих назначений выявил лишь 3 группы лекарственных средств – антипсихотические, противопаркинсонические, антидепрессанты.

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 старше 65 лет ( $p = 0,003$ ).

Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам старше 65 лет с применением второго инструмента по борьбе с полипрагмазией STOPP/START критериев выявило высокую частоту подобных назначений, составившую 92,8% пациентов с выявлением 15 типов индикаторов из 81. Это обусловлено наличием в инструменте 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%). Данный аспект подчёркивает проблему лекарственно-индуцированных падений у пациентов старше 65 лет 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.

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 ( $p < 0,001$ ). 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.

Анализ рациональности комбинированной терапии у пациентов детской возрастной группы показал, что 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 – бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина детям от 12 до 15 лет. Трём пациентам от 5 до 14 лет был назначен лекарственный препарат хлорпротиксен и одному ребёнку 15 лет – зуклопентиксол. Однако абсолютных противопоказаний к назначению данных антипсихотических препаратов обнаружено не было. Все лекарственные препараты были назначены с соблюдением всех нормативно-правовых аспектов off-label.

Риск межлекарственных взаимодействий был оценён с помощью двух сервисов Drug Interaction Checker интернет-ресурсов для специалистов drugs.com и medscape.com. Все зафиксированные 10 комбинаций лекарственных препаратов, потенциально приводящих к изучаемым явлениям, относились к категории умеренной клинической значимости “Moderate”. Применение второго инструмента выявило 5 подобных комбинаций, среди которых также не было обнаружено ни одной опасной клинически значимой.

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 у пациентов детского возраста психиатрического стационара составила 2,0 [0,0; 3,0], что оказалось ниже клинически значимого значения.

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 клинико-anamnestические, клинико-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 удлинить 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.

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.

Для минимизации количества используемых инструментов с целью оптимизации затраченного рабочего времени практикующего врача 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 врача для мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара, сокращающая количество расчётов для определения интегрального риска развития неблагоприятных лекарственных реакций.

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.

Разработанная модель последовательности действий медицинского работника для мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара представлена на Рисунке 3.

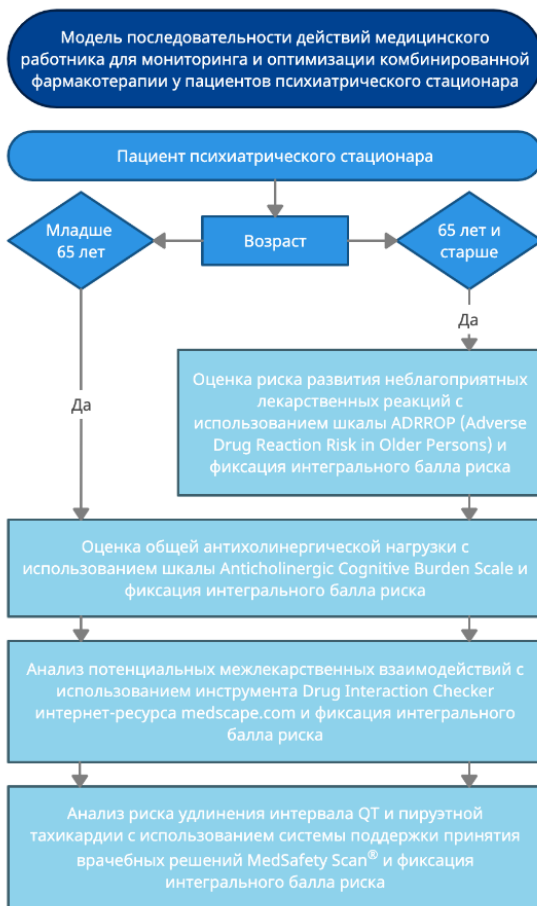


Рисунок 3 – Модель последовательности действий медицинского работника для мониторинга и оптимизации комбинированной фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара

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-anamnestических, 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 антихолинергических 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 мониторинга 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.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Разработанный в ходе исследования комплексный клинико-фармакологический подход к оптимизации комбинированной фармакотерапии в психиатрическом стационаре открывает новые перспективы для дальнейшего изучения возможностей профилактики развития неблагоприятных побочных реакций и своевременного выявления рисков осложнений лекарственной терапии.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Кирилочев О.О. Межлекарственное взаимодействие при лечении больных в условиях психиатрического стационара / О.О. Кирилочев, И.П. Дорфман, А.Р. Умерова, А.В. Хрящёв //



**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2017. – Т. 117, №5. – С. 26-30.

2. Кирилочев О.О. Прогнозирование риска развития неблагоприятных лекарственных реакций при комбинированной фармакотерапии: педиатрический аспект / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, Е.А. Денисова, И.П. Дорфман, О.К. Кирилочев // **Астраханский медицинский журнал.** – 2019. – Т.14, №1. – С.92-101.

3. Кирилочев О.О. Триггеры неблагоприятных лекарственных явлений в психиатрии как инструмент повышения безопасности фармакотерапии / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // **Уральский медицинский журнал.** – 2019. – Т. 180, №12. – С. 172-180.

4. Kirilochev O.O. Potential drug-drug interactions in the psychiatric hospital: Frequency analysis / O.O. Kirilochev, I.P. Dorfman, A.R. Umerova, S.E. Bataeva // **Research Results in Pharmacology.** – 2019. – Vol. 5, №4. – P. 1-6.

5. Кирилочев О.О. Безопасность фармакотерапии: клинико-фармакологический подход / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2019. – Т. 119, №10. – С. 127-133.

6. Кирилочев О.О. Фармакоэпидемиология потенциальных межлекарственных взаимодействий у больных с психическими заболеваниями / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // **Качественная клиническая практика.** – 2020. – №3. – С. 85-92.

7. Кирилочев О.О. Оценка фармакотерапии у пожилых пациентов психиатрического профиля с учётом критериев Бирса / О.О. Кирилочев // **Успехи геронтологии.** – 2020. – Т. 33, №2. – С. 325-330.

8. Кирилочев О.О. Некоторые аспекты безопасности фармакотерапии пожилых пациентов с психическими заболеваниями / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, И.П. Дорфман, С.Е. Батаева // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2020. – Т. 29, №1. – С. 80-84.

9. Кирилочев О.О. Рациональная антипсихотическая фармакотерапия – взгляд клинического фармаколога / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // **Уральский медицинский журнал.** – 2020. – Т. 185, №02. – С. 159-164.

10. Кирилочев О.О. Оценка риска осложнений лекарственной терапии геронтологических пациентов с психическими заболеваниями / О.О. Кирилочев, В.С. Тарханов // **Современные проблемы науки и образования.** – 2020. – №03. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29810> (дата обращения: 27.05.2020).

11. Кирилочев О.О. Неблагоприятные лекарственные реакции у пожилых пациентов психиатрического стационара и их прогнозирование – шкала ADRROP / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // **Уральский медицинский журнал.** – 2020. – Т. 190, №07. – С. 150-157.

12. Кирилочев О.О. Анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов психиатрического профиля / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // **Современные проблемы науки и образования.** – 2020. – №5. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30192> (дата обращения: 16.10.2020).

13. Кирилочев О.О. Контроль рациональности фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара с синдромом старческой астении / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // **Современные проблемы науки и образования.** – 2020. – №6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30449> (дата обращения: 19.01.2021).

14. Кирилочев О.О. Антихолинергическая активность лекарственных средств и возможности её контроля в условиях психиатрического стационара / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.** – 2021. – №3. – С. 58-64.

15. Кирилочев О.О. Безопасность фармакотерапии в психиатрическом стационаре и интервал QT / О.О. Кирилочев //

**Вестник российской академии медицинских наук.** – 2021. – Т. 76, №2. – С. 169-176.

16. Kirilochev O.O. Clozapine-induced myocarditis in Russia: animal studies but no clinical studies / O.O. Kirilochev, C.D. las Cuevas, J. de Leon // **Revista de Psiquiatria y Salud Mental.** – 2021. – Sep 17:S1888-9891(21)00100-2.

17. Kirilochev O.O. Assessment of Drug Therapy in Psychiatric Elderly Patients Based on the Beers Criteria of the American Geriatrics Society / O.O. Kirilochev // **Advances in Gerontology.** – 2020. – Vol. 10, №4. – P. 377-381.

18. Тарханов В.С. Эффективность применения ТТС Экселон у пациентов с деменцией / Тарханов В.С., Егорочкина Ю.В., Кирилочев О.О. // Астраханский госпитальный вестник. №1 – Астрахань. – 2015. – С. 76-77.

19. Кирилочев О.О. Безопасность лекарственной терапии детей с умственной отсталостью / О.О. Кирилочев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, №4. – С. 231-232.

20. Кирилочев О.О. Клинические особенности и возможности контроля антихолинэргической активности лекарственных средств / О.О. Кирилочев // Актуальные вопросы современной медицины: материалы II Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 5-6 октября 2017 г.). – Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ. – 2017. – С. 82-83.

21. Кирилочев О.О. Профилактика нежелательных межлекарственных взаимодействий как метод повышения безопасности фармакотерапии / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // Сборник Достижения профилактической медицины как основа сохранения здоровья и благополучия общества: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (г. Астрахань, 7-8 сентября 2017 г.) – Астрахань; Изд-во Астраханского ГМУ. – 2017. – С. 25-28.

22. Умерова А.Р. Фармакоэпидемиологический подход к оценке клинически значимых взаимодействий лекарственных средств / А.Р. Умерова, О.О. Кирилочев, И.П. Дорфман, Ю.В. Егорочкина // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2017. – Т. 5, №1. – С. 100-101.

23. Кирилочев О.О. Антихолинергическая нагрузка и финансовое бремя: есть ли точки соприкосновения? / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, И.П. Дорфман // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – Т. 6, №1. – С. 47.

24. Кирилочев О.О. Безопасная лекарственная терапия в психиатрическом стационаре – фокус на интервал QT / О.О. Кирилочев // XIII международный научный конгресс "Рациональная фармакотерапия". Октябрь 2018 года: сборник научных материалов / под общей редакцией Главного клинического фармаколога Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга А.К. Хаджидиса. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ. – 2018. – С. 69-73.

25. Кирилочев О.О. Возможности повышения безопасности терапии психических расстройств с позиций клинической фармакологии / О.О. Кирилочев // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакология разных стран». – 2018. – С. 16-17.

26. Кирилочев О.О. Клинико-фармакологический подход к анализу безопасности лекарственной терапии в психиатрическом стационаре / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 4-5 октября 2018 г.). – Астрахань: Издательство Астраханского ГМУ. – 2018. – С. 93-95.

27. Кирилочев О.О. Оценка риска нежелательных побочных реакций в системе оказания лекарственной помощи пожилым пациентам / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – Т. 5, №2. – С. 77-78.

28. Кирилочев О.О. Прогнозирование риска межлекарственных взаимодействий при лечении детей с психическими расстройствами / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, И.П. Дорфман // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, №4. – С. 278-279.

29. Кирилочев О.О. Прогнозирование риска неблагоприятных лекарственных реакций в психиатрическом стационаре / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // XIII международный научный конгресс "Рациональная фармакотерапия". Октябрь 2018 года: сборник научных материалов / под общей редакцией Главного клинического фармаколога Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга А.К. Хаджидиса. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ. – 2018. – С. 74-76.

30. Кирилочев О.О. Риски антихолинергических побочных эффектов и возможности их профилактики / О.О. Кирилочев // Сборник тезисов XXV Российского национального конгресса "Человек и лекарство". – 2018. – С. 31.

31. Кирилочев О.О. Фармакоэпидемиологические аспекты безопасности комбинированной фармакотерапии: взаимодействие лекарственных средств / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, И.П. Дорфман // Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 4-5 октября 2018 г.). – Астрахань: Издательство Астраханского ГМУ. – 2018. – С. 91-93.

32. Умерова А.Р. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты профилактики неблагоприятных лекарственных реакций / А.Р. Умерова, О.Р. Бузина, О.О. Кирилочев // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2018. – Т. 6, №1. – С. 75.

33. Кирилочев О.О. Частота потенциальных межлекарственных взаимодействий при комбинированном назначении антибактериальной и психотропной терапии / О.О. Кирилочев, И.П. Дорфман, А.Р. Умерова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20. – Приложение 1. – С. 23.

34. Кирилочев О.О. Off-label и психотропная терапия у детей / О.О. Кирилочев, Н.В. Сибирякова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, №4. – С. 320.
35. Кирилочев О.О. Риск удлинения интервала QT при оказании стационарной психиатрической помощи / О.О. Кирилочев // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – 2019. – С. 31-32.
36. Кирилочев О.О. Фармакоэпидемиологический анализ комбинированной психотропной терапии / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2019. – Т.7, №1. – С.41-42.
37. Кирилочев О.О. Синдром старческой астении у пациентов психиатрического стационара – взгляд клинического фармаколога / О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова // Сборник тезисов XVII Съезда психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15-18 мая 2021 года, Санкт-Петербург. – С. 317-318.