

Обзорная статья / Лекция
УДК 615.03, 616-053.9

ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ И ЛЕКАРСТВА — КАК ПОВЫСИТЬ БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е. Н. Саверская

Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский Биотехнологический Университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Прогрессирующее старение населения, множественные сопутствующие заболевания, нерациональная фармакотерапия и недостаточные знания медицинских работников в области безопасности лекарств создают высокие риски для пациентов пожилого возраста, получающих медицинскую помощь на уровне амбулаторного и госпитального сегментов здравоохранения. Развитию нежелательных реакций на лекарства у пожилых пациентов способствуют влияния физиологических особенностей стареющего организма на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, мультиморбидность и полипрагмазия, медицинские ошибки при назначении и применении препаратов, особенности неблагоприятного взаимодействия одновременно назначаемых лекарств и сложность схем лечения. Тесное взаимодействие врачей различных специальностей, клинических фармакологов, пациентов и их семей, повышение уровня знаний и подход, ориентированный на пациента, будут способствовать минимизации рисков фармакотерапии, повышению качества и продолжительности жизни данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пожилые пациенты, неблагоприятные побочные реакции, мультиморбидность, полипрагмазия, медицинские ошибки, лекарственные взаимодействия

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Саверская Елена Николаевна, e-mail l.saverskaya@mail.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Саверская Е.Н. Пожилые пациенты и лекарства — как повысить безопасность фармакотерапии в клинической практике // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2024. — Т. 4. — № 4. — С. 58–66. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-4-58-66.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ: Данные текущего исследования можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ELDERLY PATIENTS AND MEDICINES — HOW TO IMPROVE THE SAFETY OF PHARMACOTHERAPY IN CLINICAL PRACTICE

E.N. Saverskaya

Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

ABSTRACT

Progressive aging of the population, multiple comorbidities, irrational pharmacotherapy and insufficient knowledge of medical workers in the field of drug safety create high risks for elderly patients receiving medical care at the outpatient and hospital segments of health care. The development of adverse drug reactions in elderly patients is facilitated by the influence of the physiological characteristics of the aging body on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, multimorbidity and polypharmacy, medical errors in prescribing and administering medicines, the characteristics of adverse interactions of simultaneously prescribed drugs and the complexity of treatment regimens. Close interaction between doctors of various specialties, clinical pharmacologists, patients and their families, increasing the level of knowledge and a patient-oriented approach will help minimize the risks of pharmacotherapy, improve the quality and length of life of elderly patients.

KEYWORDS: elderly patients, adverse reactions, multimorbidity, polypharmacy, medical errors, drug interactions

CORRESPONDENCE: Elena N. Saverskaya, e-mail l.saverskaya@mail.ru

FOR CITATIONS: Saverskaya E.N. Elderly Patients and Medicines — How to Improve the Safety of Pharmacotherapy in Clinical Practice // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education — 2024. — V. 4. — No. 4. — P. 58–66. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-4-58-66.

FUNDING SOURCE: The author declares no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The author declares no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data from the current study are available on reasonable request from the corresponding author.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известный каждому медицинскому работнику основной принцип «Прежде всего — не навреди» (лат. «Primum non nocere»), дошедший до нас еще со времен Гиппократов, приобретает особую актуальность в век современной фармакотерапии. Разработка новых молекул и рост числа торговых наименований (ТН) лекарственных препаратов (ЛП) в арсенале врача клинической практики, с одной стороны, повышает возможности использования современных эффективных лекарств, с другой — создает повышенные риски безопасности фармакотерапии для пациентов, особенно уязвимых групп, к которым относятся дети, беременные и кормящие женщины, пожилые пациенты [1–4]. Именно они не участвуют в клинических исследованиях I–III фаз во время разработки лекарств и вывода их на фармацевтический рынок, и до момента использования в широкой клинической практике сведения о безопасности применения тех или иных ЛП недостаточны. Вместе с тем именно пожилые пациенты составляют существенную долю потребителей лекарств, и в развитых странах около 30–40% людей в возрасте старше 65 лет принимают 5 и более ЛП, а 12% пациентов данной возрастной группы используют ежедневно более десяти наименований лекарств [5]. Исследования последних лет показали, что неблагоприятные побочные реакции (НПР) на ЛП встречаются у пожилых пациентов в 4 раза чаще, чем в общей популяции, как в амбулаторной практике, так и в госпитальной [6, 7]. Вместе с повышением социального уровня закономерно увеличивается и продолжительность жизни, однако большая численность пожилых людей во всем мире делает проблему безопасного применения ЛП еще более актуальной. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2050-му году население в возрасте старше 65 лет будет составлять около 1,5 миллиардов, и все они будут являться потенциальными потребителями лекарств, а значит, находиться в зоне повышенного риска [8].

Ряд факторов способствуют развитию НПР у пациентов пожилого возраста, и на них необходимо остановиться более подробно, чтобы впоследствии минимизировать возможные риски фармакотерапии. Среди них основными являются влияния физиологических особенностей стареющего организма на фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику (ФД) лекарств, мультиморбидность и полипрагмазия, медицинские ошибки при назначении и применении ЛП у пожилых людей, особенности неблагоприятного взаимодействия одновременно назначаемых ЛП и сложность схем лечения [9].

Влияние возрастных изменений организма на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств

В стареющем организме происходят изменения структуры и функций всех органов, но с точки зрения безопасности фармакотерапии это в большей степени касается систем, которые играют существенную роль в распределении, метаболизме и клиренсе лекарственных средств (ЛС), что может приводить к увеличению периода полувыведения, повышению токсичности лекарств и развитию НПР [10]. Основными причинами изменения ФК лекарств у пожилых пациентов являются возрастные изменения массы органов и кровообращения, а также изменения состава тела. Возрастные изменения фармакокинетических параметров ЛС приведены в таблице 1 [11].

Атрофические изменения печени обуславливают большую вариабельность реакций пожилых людей на лекарства. С возрастом размеры печени уменьшаются примерно на 20–40%, а кровоток через портальную систему снижается на 40–60%, что приводит к снижению клиренса ЛС. Кроме того, у пожилых людей в возрасте старше 70 лет активность микросомальных ферментных систем (оксидазы цитохрома Р-450) может снижаться до 30% по сравнению с пациентами молодого возраста [12].

Возрастные изменения почек и особенно снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) могут оказывать влияние на клиренс ряда ЛС (например, диуретики, литий, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), водорастворимые антибиотики и бета-адреноблокаторы). Клиническое значение такого снижения почечной экскреции зависит от вероятной токсичности лекарств, а препараты с узким терапевтическим индексом будут оказывать серьезные побочные эффекты, если они накапливаются лишь незначительно больше, чем предполагалось. В исследованиях было показано, что снижение функции почек может существенно влиять не только на ЛП, которые выводятся почками, но и на лекарства, подвергающиеся интенсивному метаболизму в печени. Так, снижение активности цитохрома Р-450 печени, вторичное по отношению к снижению экспрессии генов, наблюдалось при почечной недостаточности, а следовательно, возрастное снижение функции почек может потенциально влиять на метаболизм лекарств в печени [10].

На СКФ существенное влияние могут оказывать сами заболевания, которыми страдают пожилые люди, например, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. Несмотря на то, что устойчивое ухуд-

Таблица 1. Основные фармакокинетические изменения ЛС, связанные с пожилым возрастом (Lavan A.H. et al., 2016)

Всасывание	Распределение
↓ Выделение слюны ↑ рН желудка ↓ Секреция желудочного сока ↑ Время опорожнения желудка ↓ Площадь поверхности желудка ↓ Моторика ЖКТ ↓ Активные транспортные механизмы	↓ Сердечный выброс ↑ Периферическое сосудистое сопротивление ↓ Печеночный кровоток ↓ Почечный кровоток ↓ Содержание воды в организме ↑ Жировая ткань ↓ Сывороточный альбумин ↑ Распределение жирорастворимых ЛП ↓ Распределение водорастворимых ЛП
Метаболизм	Экскреция
↓ Микросомальное печеночное окисление ↓ Клиренс ↑ Стационарные уровни ↑ Период полувыведения ↑ Уровни активных метаболитов ↓ Первичный метаболизм	↓ Почечная перфузия ↓ Размер почки ↓ Скорость клубочковой фильтрации ↓ Канальцевая секреция ↓ Канальцевая реабсорбция, экскреция

шение функции почек с возрастом вполне вероятно связано с заболеваниями, исследования показали, что в 60–70 лет СКФ лишь немного ниже у пожилых людей с нормальным артериальным давлением (АД) и нормальным потреблением белка с пищей. Однако все же наблюдается снижение массы почек и кровотока на протяжении всей взрослой жизни, что приводит к 40%-му снижению количества доступных нефронов к 80-ти годам [13].

С возрастом в организме происходит увеличение жировой массы с одновременным снижением мышечной массы и воды. У пожилых мужчин старше 70 лет содержание жира составляет около 25%, у женщин оно достигает 40%, что в целом в 1,5 раза выше, чем у молодых людей в возрасте до 30 лет. Такие изменения у пациентов пожилого возраста способствуют увеличению объема распределения липофильных ЛС. В свою очередь, прогрессивное снижение воды в организме будет приводить к уменьшению объема гидрофильных ЛС. У мужчин с периода раннего взросления и до 80 лет происходит постепенное снижение общего количества воды в организме на 0,3 кг/год, у женщин с периода юности до 70 лет общее количество воды относительно постоянно, и затем наблюдается более интенсивное снижение на 0,7 кг ежегодно [14, 15].

Известно, что в транспорте большинства ЛС принимают участие белки плазмы крови, включая альбумин и кислый гликопротеин альфа-1, концентрация которых с возрастом изменяется, при этом уровень альбумина у пожилых людей в среднем на 19% ниже, чем у молодых. Повышенная концентрация ЛС, связанных с альбумином, может быть потенциально токсичной, даже если общая концентрация лекарства находится в терапевтических пределах. Небольшое повышение уровня кислого гликопротеина альфа-1, наблюдаемое у здоровых пожилых людей, но менее выраженное при наличии заболевания, может вызывать повышение концентрации некоторых веществ [16]. Также в исследованиях было показано наличие более низких концентраций р-гликопротеина в тканях головного мозга и кишечника у пожилых пациентов, особенно страдающих деменцией. Этот мембранный белок участвует в транспорте различных ЛП (например, стероиды и сердечные гликозиды) через клеточные мембраны [17]. У пожилых людей также отмечается снижение клеточного метаболизма, что может существенно снижать активность ЛП в форме пролекарств [18].

Изменения ФД лекарств у пожилых пациентов встречаются довольно часто и обычно связаны с изменением чувствительности к ЛП, уменьшением количества рецепторов в органах и их функциональным истощением. Это приводит к тому, что одни и те же концентрации лекарств у разных пациентов могут давать как большие, так и меньшие эффекты по сравнению с людьми молодого возраста, что может иметь проявления в виде токсических реакций и развития трудно прогнозируемых НПР. Так, например, с возрастом снижается чувствительность сердечно-сосудистой системы к агонистам и антагонистам бета-адренорецепторов, а частота ортостатической гипотензии в ответ на препараты, снижающие АД, увеличивается. Центральная нервная система с возрастом также становится более восприимчивой к ЛП, которые

влияют на функции головного мозга (например, к психотропным ЛП, бензодиазепинам и опиоидам) [19].

Мультиморбидность и полипрагмазия

Мультиморбидность является глобальной проблемой здравоохранения, особенно для пожилых людей, находящихся в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, поскольку увеличивает вероятность госпитализаций, продолжительность пребывания и повторную госпитализацию, повышает затраты на здравоохранение, снижает качество жизни, увеличивает полипрагмазию и смертность. По прогнозам экспертов к 2035 году увеличится число пожилых людей в возрасте 65 лет и старше как с отдельными заболеваниями, так и с мультиморбидностью, особенно с четырьмя и более диагнозами, число которых удвоится. Наиболее распространенными нозологиями будут рак, респираторные заболевания и сахарный диабет [20].

Под мультиморбидностью понимают наличие двух и более хронических заболеваний у одного человека, и ее распространенность одинаково велика как среди мужчин, так и женщин. По данным канадского исследования среди взрослых пациентов, наблюдаемых врачами семейной практики, наличие двух или более заболеваний в возрастных группах от 18 до 44 лет, от 45 до 64 лет и от 65 лет и старше составляет соответственно 68%, 95% и 99% среди женщин и 72%, 89% и 97% среди мужчин [21, 22].

Наличие нескольких заболеваний одновременно и полифармакотерапия создают для пожилых пациентов дополнительные трудности при использовании ЛП, особенно при наличии когнитивных и зрительных нарушений, инсультов, деменции, болезни Паркинсона, а также затруднений глотания при заболеваниях пищевода [23].

Под полипрагмазией понимают длительное применение пяти и более ЛП, а среди медико-социальных и экономических последствий наиболее опасны для пожилых пациентов лекарственные взаимодействия, когнитивные нарушения, падения и переломы костей, снижение веса, повторные госпитализации и смерть [24–26].

Необходимо отметить, что полипрагмазия среди пациентов женского пола преобладает, поскольку женщины живут дольше, относятся к лекарствам иначе, чем мужчины, чаще обращаются к врачу со своими проблемами и более ответственны в плане соблюдения комплаенса. При этом женщинам чаще назначают потенциально неподходящие лекарства, фармакокинетика многих препаратов в женском организме иная, чем в мужском, и в целом они становятся чаще жертвами НПР на лекарственную терапию [27].

Полипрагмазия является одним из провоцирующих факторов несоблюдения пожилыми пациентами приверженности к лечению, и по данным исследований 30–50% пациентов этой группы нарушают предписания врача. Нон-комплаенс, кроме возраста, также способствуют когнитивные и физические нарушения, а одновременное назначение нескольких лекарств может вызывать у пожилых людей нарушения походки и увеличивать риск падений, также имеется вероятная связь между депрессией и количеством принимаемых ЛП [28].

Полипрагмазия, с одной стороны, может быть уместна при мультиморбидности, продлевая продолжительность жизни и улучшая ее качество, но с дру-

гой — около 40% пациентов, принимающих 5 и более ЛП в день, считают себя обремененными фармакотерапией и страдают от проблемной полипрагмазии. По современным представлениям проблемная полипрагмазия — это использование одновременно нескольких ЛП на долгосрочной основе, при этом предполагаемая польза фармакотерапии не достигается, или потенциальный риск превышает предполагаемую пользу [29].

Медицинские ошибки при назначении лекарств у пожилых людей

Сложность фармакотерапии пожилых пациентов заключается в том, что одни факторы влекут за собой другие. Так, мультиморбидность является основной причиной полипрагмазии, а она, в свою очередь, является фактором несоблюдения комплаенса и риска медицинских ошибок при назначении и применении ЛП. Неправильное назначение лекарств особенно связано с пожилыми людьми, поскольку, по оценкам экспертов, от него страдают 58% гериатрических пациентов, и на него приходится 25% НПР [30]. Причинами ошибок назначений лекарств могут быть как недостаточные знания у врачей относительно особенностей физиологии старения и гериатрической фармакотерапии, так и чрезмерное назначение препаратов разными врачами узких специальностей, ведущими одного пациента, каждый из которых выписывает необходимые лекарства от «своего» заболевания. Lavan A.N. и соавт. (2019) представили классификацию ошибок назначения лекарств [11]:

- Ошибка пропуска — удаление ранее применявшегося лекарства;
- Ошибка дополнения — добавление ранее не применявшегося препарата;
- Ошибка дозирования — неправильная доза;
- Ошибка частоты — неправильная частота/кратность применения;
- Ошибка формы — неправильная лекарственная форма препарата;
- Ошибка замены — препарат одного класса заменяет ранее не использовавшийся препарат того же класса;
- Ошибка дублирования — назначение двух препаратов одного класса.

Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что ошибки в назначении ЛП чаще встречаются в стационарах (70%) по сравнению с амбулаторной практикой, и чаще среди взрослых госпитализированных пациентов, чем у детей (18% и 4% соответственно), составляя, в среднем, 8,8 случаев на 100 назначений, при этом потенциально серьезные ошибки чаще связаны с назначением парентеральных ЛС, особенно при лечении сердечно-сосудистых или эндокринных заболеваний. Пожилые пациенты старше 65 лет и дети наиболее часто подвержены риску ошибок назначения ЛП в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, из них каждый восьмой сталкивается с этой проблемой. Пятью наиболее распространенными терапевтическими областями, которые связаны с медицинскими ошибками при назначении лекарств, оказались заболевания сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, дыхательных путей, эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта, на их долю приходилось 73,1% всех лекарств, в которых были допущены ошибки.

Среди всех ошибок 41,1% являлись незначительными, 51,6% — значительными, остальные 7,3% — серьезными или потенциально опасными для жизни. Врачи 1-го и 2-го курсов обучения в ординатуре имели в два раза больше шансов назначать ошибочные рецепты по сравнению с уровнем ошибок опытных врачей. Тем не менее, врачи всех категорий совершают ошибки при назначении лекарств, а не только молодые специалисты после окончания университета. В связи с этим недостатки высшего медицинского образования могут рассматриваться лишь как часть причин совершения ошибок при назначении лекарств. Авторы исследования подчеркивают, что если образование должно стать средством уменьшения медицинских ошибок, оно должно включать в себя не только высшую специальную подготовку, но и непрерывное профессиональное развитие всех медицинских специалистов, назначающих ЛП [31].

Риск возникновения врачебных ошибок при фармакотерапии усугубляется также показателями самого назначаемого ЛС. Так, препараты с узким терапевтическим диапазоном, лекарства, имеющие в анамнезе подтвержденные тяжелые побочные эффекты, препараты, имеющие специфические составы, например, депо-препараты, интратекальные ЛС, будут потенциально опасными. Соответственно, ошибки, допущенные с лекарствами высокого риска, могут привести к серьезным последствиям для пациента. Различные регулирующие органы и международные организации составили списки потенциально опасных ЛП, и у взрослых пациентов они включают антикоагулянты, гепарины, НПВП, антибактериальные препараты, диуретики, бета-блокаторы, химиотерапевтические средства, опиоиды и психолептики. Кроме того, потенциальный риск врачебных ошибок назначения имеют ЛП со схожими упаковками, созвучными ТН или названиям активного вещества [9].

Неблагоприятные взаимодействия одновременно назначаемых лекарств

Назначение нерациональных комбинаций ЛС довольно распространено в клинической практике, и по данным исследований в европейских странах с этой проблемой сталкиваются 9,8–38,5% пациентов, в США — 21,3–28,8%, в странах Ближнего Востока — 45–62%, в Китае — 71–73,4% [32–35].

Взаимодействие ЛС в настоящее время является серьезной проблемой, которую часто недооценивают. Поскольку число пожилых мультиморбидных пациентов с полипрагмазией постоянно увеличивается, связанное с этим экспоненциальное увеличение возможного числа лекарственных взаимодействий практически неуправляемо [36]. Нерациональные комбинации ЛП у пожилых пациентов могут существенно снижать качество их жизни, физическую работоспособность и когнитивные функции, являться причиной повторных госпитализаций и иметь высокий риск смертельных исходов. Систематический обзор и мета-анализ когортных исследований, сообщающих о связи потенциально ненадлежащего приема лекарств со смертностью и сердечно-сосудистыми событиями, показал увеличение риска смерти в 1,6 раза [37].

Назначаемые одновременно лекарства могут взаимодействовать фармацевтически, фармакокинетически и фармакодинамически, усиливая или ослабляя свое

воздействие, а также оказывая токсические реакции. При фармацевтическом происходит химическое или физическое взаимодействие между несколькими ЛС до их проникновения в организм. Например, при смешивании в одном шприце некоторые комбинации могут быть менее эффективными или потенциально опасными, поскольку в присутствии одного вещества может измениться концентрация другого.

Наиболее опасными являются фармакокинетические взаимодействия между лекарствами, которые метаболизируются с участием ферментных систем цитохрома Р-450 (СYP). ЛП, а также продукты питания и другие вещества могут модулировать эту систему в виде торможения (ингибиторы) или повышения активности (индукторы), что приводит к развитию различных НПР. Сложность ферментной системы цитохрома Р-450 обусловлена присутствием различных изоферментов СYP (СYP3A4, СYP2D6, СYP2C19, СYP2C9, СYP1A2), каждый из которых имеет свой собственный спектр субстратов, ингибиторов и индукторов, что приводит к почти непредсказуемому богатству вариантов лекарственных взаимодействий. Около 50% всех ЛП метаболизируется через СYP3A4. Например, комбинация статинов и некоторых макролидных антибиотиков (кларитромицин, эритромицин) представляет серьезные лекарственные взаимодействия, которые могут привести к тяжелым миопатиям и рабдомиолизу [36]. Нежелательные лекарственные взаимодействия (НЛВ) особенно актуальны для ЛП с узким терапевтическим диапазоном. Так, например, варфарин, теофиллин и циклоsporин метаболизируются цитохромами Р-450, и все они имеют узкий терапевтический индекс, поэтому небольшие изменения метаболизма могут приводить к развитию тяжелых нежелательных реакций. К ЛП, ингибирующим цитохром Р-450, относятся некоторые антибактериальные препараты (эритромицин, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин) и антимикотические ЛС (кетоканазол, флуконазол), а сочетание данных групп ЛП может быть потенциально опасным.

Мощным ингибитором СYP3A4 является нарингин, содержащийся в цитрусовых (особенно в грейпфрутах), и употребление стакана грейпфрутового сока приводит к необратимому ингибированию всего пула СYP3A4 в кишечнике на 24–48 часов, тем самым увеличивая биодоступность и концентрацию в плазме перорально принимаемых субстратов СYP3A4 (симвастатин, буспирон) до 9 раз [38].

В настоящее время накапливается все больше данных, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), например, циталопрам, флуоксетин и пароксетин могут вызывать повышенный риск кровотечений, который обусловлен взаимодействием с переносчиком серотонина в тромбоцитах. Мета-анализ 16 исследований показал, что терапия этими препаратами увеличивала риск внутричерепного кровоизлияния примерно на 50%, одновременный прием антикоагулянтов повышал кровоизлияния в мозг еще на 56% по сравнению с монотерапией антикоагулянтами, что было сопоставимо с увеличением риска кровоизлияний вследствие взаимодействия ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела или других тромбоцитоактивных препаратов с пероральными антикоагулянтами [39]. Кроме того, одновременный прием СИОЗС и НПВП создает повы-

шенный риск желудочно-кишечных кровотечений. Мета-анализ 4 обсервационных исследований показал, что риск желудочно-кишечного кровотечения был в два раза выше при терапии СИОЗС, в 3 раза — при монотерапии НПВП и в 6 раз — при комбинации СИОЗС и НПВП [40].

При назначении лекарств пожилым пациентам необходимо проводить анализ возможных лекарственных взаимодействий, принимая во внимание также самолечение, фитотерапию и продукты питания, которые могут оказать влияние на безопасность фармакотерапии.

Сложность схем лечения как фактор низкой приверженности пожилых пациентов

Плохая приверженность лечению является серьезной проблемой, с которой сталкиваются пожилые пациенты, что тесно связано с неблагоприятными клиническими исходами их заболеваний. Основными факторами здесь могут выступать как сами пациенты, так и медицинские работники, лекарства и сложные схемы их применения [41].

Под сложной схемой лечения понимают количество одновременно назначенных ЛП, лекарственные формы, режим дозирования и особенности применения каждого препарата. Использование сложных схем лечения вызывает трудности как у самих пожилых пациентов, так и у членов семьи, медицинских работников, осуществляющих уход за больными, снижает приверженность к терапии, удовлетворенность лечением, качество жизни, и является дополнительным фактором риска развития НПР. Кроме того, у пожилых людей часто наблюдается снижение ловкости рук и координации, что может способствовать более высокому риску медицинских ошибок и проблем, связанных с приемом различных лекарственных форм (например, самостоятельное закапывание глазных капель, сложности при открывании флаконов с системой защиты от детей, блистеры с таблетками маленького размера, в частности, требующими деления по риске). Сложные схемы лечения могут увеличить когнитивную нагрузку у пожилых пациентов, затрудняя понимание всех инструкций по приему ЛП из-за ухудшения когнитивных функций, а путаница в режимах приема лекарств будет способствовать низкому комплаенсу [42, 43].

Для оценки политерапии за рубежом используют специальный индекс сложности схемы приема лекарств (Medication Regimen Complexity Index — MRCI), разработанный George J. и соавт. (2004), который измеряет и количественно определяет сложность общего режима лечения пациента. Этот индекс включает три компонента: раздел А — лекарственная форма, раздел В — частота приема, раздел С — дополнительные инструкции (например, раздавливать или ломать таблетки, когда их принимать, и как они взаимодействуют с едой и жидкостями). Совокупность трех разделов (А+В+С) дает индекс MRCI с критериями оценки: низкая сложность — <15 баллов, средняя — от 15,5 до 20 баллов, высокая — >20,5 баллов. Минимальный показатель индекса MRCI для человека, принимающего лекарства, составляет 1,5 балла, что соответствует одной таблетке/капсуле, принимаемой 1 раз/сут по мере необходимости, при этом установленного максимума не существует, поскольку балл повышается с увеличением количества назначенных лекарств [44, 45].

Позднее McDonald M. и соавт. (2013) адаптировали и автоматизировали исходную версию индекса MRCI для медицинских работников, создав надежный инструмент количественной оценки сложности режима лечения с использованием информации, содержащейся в картах пациентов и рецептах для исследовательских и практических приложений. Авторы интегрировали его в структуру базы данных ЛП в условиях оказания медицинской помощи пациентам на дому. Для валидации автоматизированной версии MRCI были использованы данные 89 645 случаев госпитализации пациентов (возраст 18–110 лет, медиана 71 год, женщины 62%), которые включали 679 327 записей о назначенных ЛП, среди которых были как рецептурные, так и препараты безрецептурного отпуска. Необходимо отметить, что безрецептурные ЛП, особенно в виде самолечения, довольно часто используются пациентами и могут значительно усложнять соблюдение схем терапии, вызывать непреднамеренное дублирование или потенциальное взаимодействие лекарств. Общий балл по индексу MRCI в данном исследовании варьировал от 1,5 до 88,5, в среднем — 16,1 (средняя сложность схем лечения). Также существовала сильная корреляция между количеством принимаемых лекарств и показателем MRCI, однако авторы наблюдали большие различия показателей индекса в рамках схем с одинаковым количеством препаратов (например, у пациентов, принимавших 7 ЛП, показатели MRCI составили 6,5–42,0 балла). Большинство пациентов (55%) принимали ЛП только одним способом, и почти все — в форме таблеток/капсул, однако 16% пациентов получали схемы с тремя и более препаратами. Большую часть лекарств (63%) рекомендовали принимать однократно, 17% — дважды, 10% — три и более раз в сутки, из них 4% — в определенные промежутки времени. Частота приема представляла наибольшие сложности для пациентов, и средний балл компонента В составлял 11,9 (от 0,5 при одном режиме дозирования до 64,5 при приеме нескольких ЛП с несколькими схемами). Также было установлено, что 65% пациентов должны были следовать хотя бы одной специальной инструкции по применению, 49% — принимать ЛП в определенное время или несколько таблеток одного и того же лекарства одновременно (21%), 36% пациентов должны были запомнить две или более специальные инструкции (например, принимать через день, растворять и т.п.) [46].

Сложные схемы лечения являются предотвратимым фактором, однако простой подсчет количества принимаемых пациентом препаратов может быть недостаточным для снижения риска НПР и повышения комплаенса. Данный индекс может использоваться практикующими врачами для принятия рациональных решений по сокращению и упрощению схем долгосрочной терапии пожилых пациентов.

Профилактические меры снижения риска нерациональной фармакотерапии у пожилых пациентов

Потенциально неподходящие лекарства (ПНЛ), полипрагмазию и нежелательные лекарственные взаимодействия при назначении фармакотерапии в гериатрической практике в настоящее время рассматривают как ятрогенную триаду. Именно пожилой возраст наиболее связан с наличием всех элементов триады, что подчеркивает важность бдительного медикаментозного лече-

ния в этой популяции [47]. В исследованиях показано, что 80% серьезных НПР обусловлены неправильным назначением ЛП, при этом 87,9% из них предсказуемы и предотвратимы, а значит, их можно было избежать, и главную роль здесь играют, безусловно, медицинские работники, назначающие терапию [33].

Buajordet I. и соавт. (2001) проанализировали фатальные побочные эффекты от приема лекарств у пожилых пациентов в стационарах норвежской окружной больницы, умерших в отделении за двухлетний период, и установили, что частота смертельных исходов от НПР составила 18,2% (133/732). Пациенты были достоверно более старшего возраста, использовали больше ЛП как при поступлении, так и в момент смерти, и имели большее число сопутствующих заболеваний. ЛС, предположительно вызывающие или способствующие летальному исходу, в основном применялись для лечения хронических заболеваний легких (тербуталин, теофиллин), ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности (диуретики, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, антигиперлипидемические препараты — аспирин, варфарин, гепарины). На долю бронхолитических, антигиперлипидемических и сердечно-сосудистых препаратов приходилось 26, 31 и 30 случаев НПР со смертельным исходом соответственно. У пациентов, умирающих от желудочно-кишечных заболеваний, наблюдался самый высокий относительный уровень серьезных НПР (42%), у онкологических — самый низкий (4%). Частыми причинами развития серьезных НПР являлись НЛВ, в 50% случаев наблюдалась разная степень несоответствия в выборе препарата, дозы или пути введения. Эти данные еще раз подчеркивают важность рассматриваемой проблемы и необходимость систематического стратегического подхода, позволяющего избежать НПР при приеме лекарств [48].

В качестве стратегий снижения рисков нерациональной фармакотерапии у пожилых пациентов в клинической практике целесообразно использовать [33, 49]:

- **согласование лекарств** (сравнение ЛП, которые назначены пациенту разными специалистами для выявления упущений, дублирования, ошибок дозирования, нежелательных лекарственных взаимодействий);
- **мониторинг нежелательных явлений**, связанных с приемом лекарств (электронные медицинские записи, системы спонтанных сообщений и другие методы наблюдения);
- **программы мониторинга рецептурных препаратов** (электронные базы данных, в которых отслеживаются рецепты на сильнодействующие и наркотические вещества, они помогают выявить потенциальное злоупотребление или поведение «похода к врачу»);
- **комплексные обзоры лекарств** (включают тщательную оценку режима лечения пациента, поиск потенциальных проблем с приемом ЛП, таких как взаимодействие, ненадлежащее использование или побочные эффекты);
- **компьютеризированные системы поддержки принятия решений** (различные алгоритмы и базы данных, предоставляющие медицинским работникам предупреждения, напоминания и рекомендации в режиме реального времени относительно потенциальных проблем приема ЛП);

- **консультации клинических фармакологов** (их участие в консультировании по вопросам приема лекарств, управления медикаментозной терапией, обучении пациентов и медицинского персонала может способствовать раннему выявлению и предотвращению потенциальных проблем фармакотерапии);
- **инструменты поддержки клинических решений** (компьютеризированные инструменты, интегрированные в электронные медицинские записи, которые предоставляют предупреждения и рекомендации, основанные на научно обоснованных руководствах, взаимодействии лекарств или специфичных для пациента факторах).

В настоящее время во многих странах используются различные стандартизированные инструменты, помогающие врачу-клиницисту подбирать персонализированную фармакотерапию для пожилых пациентов. Среди них наиболее известны Критерии Бирс (Beers Criteria®) Американского общества гериатров (American Geriatrics Society, AGS) — это подробный список ПНЛ, которых пожилым людям лучше избегать в большинстве случаев или в определенных ситуациях, например, при определенных заболеваниях и состояниях. Список ПНЛ регулярно обновляется, и его последняя версия была утверждена AGS в 2023 году. Критерии Бирс широко используются врачами, преподавателями, исследователями, управленцами в сфере здравоохранения, регуляторными органами и предназначены для пожилых пациентов старше 65 лет, получающих лечение во всех амбулаторных, госпитальных и научных учреждениях, за исключением хосписов и домов престарелых. Эксперты, AGS отмечают, что Критерии Бирс следует применять обдуманно и таким образом, чтобы они поддерживали, а не заменяли принятие клинических решений [50].

Также существуют известные Критерии STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) — инструмент проверки потенциально неподходящих назначений пожилым людям и START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) — инструмент проверки, позволяющий предупредить врачей о правильном лечении. Критерии STOPP/START были впервые опубликованы в 2008 г. и обновлены в 2015 г. Они созданы в качестве контрольного списка ЛП и часто применяются не только в клинической работе, но и в протоколах клинических исследований. Доказано, что использование Критериев STOPP/START во время госпитализации по поводу острого заболевания у пожилых людей значительно повышает целесообразность лечения, и этот эффект сохраняется в течение 6 месяцев после вмешательства. Кроме того, STOPP/START как вмешательство, применяемое в течение 72 часов после госпитализации, значительно снижают частоту развития НПР (с абсолютным снижением риска на 9,3%) и среднюю продолжительность пребывания в стационаре на 3 дня у пожилых пациентов [51, 52].

В качестве решения проблемы полипрагмазии при мультиморбидности пожилых пациентов потенциальную важность имеет деприскрайбинг — отмена ПНЛ, используемых на долгосрочной основе, когда предполагаемая польза от них не достигается или потенциальные риски перевешивают предполагаемую пользу. Это важный компонент оптимизации использования ЛП, однако деприскрайбинг должен быть адаптирован к индивидуальным

обстоятельствам каждого пациента, поскольку известно, что они оценивают пользу от терапии иначе, чем врачи. То, что с медицинской точки зрения рассматривается как эффективное или оптимальное лечение, может восприниматься пациентами как обременительное, и зачастую они отдают приоритет влиянию лечения (включая использование лекарств) на их дальнейшую повседневную жизнь, а не на терапию самого заболевания. С практической точки зрения особая проблема деприскрайбинга может заключаться в том, чтобы знать, как и когда прекратить прием препаратов, которые могут рассматриваться как «подходящие» с клинической точки зрения, но потенциально «неподходящие для данного человека» по мнению пациента или его врача. И здесь необходим компромисс между целью врача по оптимизации фармакотерапии и выбором пациента, основанным на индивидуальных обстоятельствах. Этот компромисс Denford S. и соавт. (2014) определили как процесс балансирования пользы и вреда от применения лекарств посредством взаимно согласованной адаптации фармакотерапии [29, 53].

Довольно частыми предотвратимыми ошибками фармакотерапии являются пренебрежение мерами предосторожности при использовании лекарств, ошибочное назначение ЛП с похожим звучанием или использование просроченных препаратов. Уменьшить количество таких ошибок позволяют системы штрих-кодирования для идентификации пациентов и лекарств, стандартизированные единицы измерения, дозирование с учетом массы тела, участие фармацевта, который поможет рассчитать правильную дозу, перепроверка названий и дозировок лекарств перед их введением. Использование электронных персональных цифровых сервисов повышает безопасность приема лекарств, предоставляя врачу и медицинским сестрам в режиме реального времени информацию о пациенте, его лабораторные показатели, подробную информацию о препаратах, которые назначены, отменены или заменены. Медицинский персонал при письменном общении с пожилыми пациентами должен избегать нестандартных сокращений и неразборчивого почерка, поощряя пациентов задавать вопросы, когда они не уверены, что им понятны рекомендации относительно приема лекарств. Все эти меры также будут способствовать минимизации ошибок при приеме ЛП [54, 55].

Среди мер повышения безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов непрерывное медицинское образование является важным инструментом, позволяющим врачам быть в курсе новых разработок лекарств, научных достижений в клинической медицине и повышения знаний в области фармаконадзора. За рубежом в письмах уважаемому врачу публикуется важная информация об одобрении новых ЛП, ненадлежащем использовании лекарств в группах высокого риска и НПР. В нашей стране информация о безопасности ЛС публикуется в общедоступном ресурсе «Государственный реестр лекарственных средств» (<https://grls.rosminzdrav.ru/>), а также в журнале «Безопасность и риск фармакотерапии» (<https://www.risksafety.ru/>). Семинары и конференции для врачей различных специальностей с участием клинических фармакологов по вопросам рационального использования ЛС и фармаконадзору способствуют повышению знаний о безопасности фармакотерапии пациентов уязвимых групп [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующее старение населения, множественные сопутствующие заболевания, нерациональная фармакотерапия и недостаточные знания медицинских работников в области безопасности лекарств создают высокие риски для пациентов пожилого возраста, получающих медицинскую помощь на уровне амбулаторного и госпитального сегментов здравоохранения. Опросы врачей, проведенные за рубежом, свидетельствуют об их ограниченной способности распознавать потенциально неподходящие лекарства и их взаимодействия, которые могут нанести существенный вред здоровью пациентов [56].

Имеющиеся данные о высокой частоте нерациональных комбинаций ЛС, применяемых в схемах лечения пожилых пациентов, настораживают и заставляют задуматься о негативных последствиях медицинских вмешательств, а также привлечь внимание медицинского сообщества к проблеме повышения безопасности фармакотерапии. Тесное взаимодействие врачей различных специальностей, клинических фармакологов, пациентов и их семей, повышение уровня знаний и подход, ориентированный на пациента, будут способствовать минимизации рисков развития неблагоприятных лекарственных реакций у данной группы пациентов, повышению качества и продолжительности их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smyth R.M. et al. Adverse drug reactions in children — a systematic review // PLoS One. 2012;7(3):e24061. doi: 10.1371/journal.pone.0024061.
2. Thomsen L. A. et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care // Annals of Pharmacotherapy. — 2007. — Т. 41. — № 9. — С. 1411–1426. doi: 10.1345/aph.1H658.
3. Радзинский В. Е. Фармакологическая агрессия в репродуктивной медицине. Беременность и лекарства (авторский взгляд) // Безопасность и риск фармакотерапии. — 2024. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-434>
4. Сычев Д. А. и др. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний // Безопасность и риск фармакотерапии. — 2021. — Т. 9. — № 1. — С. 15–24. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>
5. Kim J., Parish A. L. Polypharmacy and medication management in older adults // Nursing Clinics. — 2017. — Т. 52. — № 3. — С. 457–468. doi: 10.1016/j.cnur.2017.04.007
6. Alhawassi T. M. et al. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting // Clinical interventions in aging. — 2014. — С. 2079–2086. doi: 10.2147/CIA.S71178.
7. Beijer H. J., de Blaey C. J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies // Pharmacy World and Science. — 2002. — Т. 24. — № 2. — С. 46–54. doi: 10.1023/a:1015570104121.
8. Suzman R., Beard J. Global health and aging // NIH Publ. — 2011. — Т. 1. — № 4. — С. 273–277. https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-06/global_health_aging.pdf
9. Laatikainen O, Sneek S, Turpeinen M. Medication-related adverse events in health care—what have we learned? A narrative overview of the current knowledge // Eur J Clin Pharmacol. 2022 Feb;78(2):159–170. doi: 10.1007/s00228-021-03213-x.
10. Mangoni A. A., Jackson S. H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications // British journal of clinical pharmacology. — 2004. — Т. 57. — № 1. — С. 6–14. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x.
11. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity // Clin Interv Aging. — 2016 Jun. — Т. 23. — № 11. — С. 857–66. doi: 10.2147/CIA.S80280.
12. Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy // Drugs Aging. — 2015 Dec. — Т. 32. — № 12. — С. 999–1008. doi: 10.1007/s40266-015-0318-1
13. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly // Br J Clin Pharmacol. — 2015 Oct. — Т. 80. — № 4. — С. 796–807. doi: 10.1111/bcp.12596. Epub 2015 May 22.
14. Meeuwse S, Horgan GW, Elia M. The relationship between BMI and percent body fat, measured by bioelectrical impedance, in a large adult sample is curvilinear and influenced by age and sex // Clin Nutr. — 2010 Oct. — Т. 29. — № 5. — С. 560–6. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.011.
15. Schoeller DA. Changes in total body water with age // Am J Clin Nutr. — 1989 Nov. — Т. 50. — № 5 Suppl. — С. 1176–81; discussion 1231–5. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1176.
16. Bteich M. An overview of albumin and alpha-1-acid glycoprotein main characteristics: highlighting the roles of amino acids in binding kinetics and molecular interactions // Heliyon. — 2019 Nov. — Т. 5 — № 11:e02879. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02879.
17. Haran J. P. et al. Alzheimer's disease microbiome is associated with dysregulation of the anti-inflammatory P-glycoprotein pathway // MBio. — 2019. — Т. 10. — № 3. — С. 10.1128/mbio.00632–19. doi: 10.1128/mbio.00632–19.
18. Huttunen K. M., Raunio H., Rautio J. Prodrugs from serendipity to rational design // Pharmacological reviews. — 2011. — Т. 63. — № 3. — С. 750–771. doi: 10.1124/pr.110.003459.
19. ELDesoky E. S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly // American journal of therapeutics. — 2007. — Т. 14. — № 5. — С. 488–498. doi: 10.1097/01.mjt.0000183719.84390.4d.
20. Kingston A. et al. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model // Age and ageing. — 2018. — Т. 47. — № 3. — С. 374–380. doi: 10.1093/ageing/afx201.
21. Glynn L. G. et al. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost // Family practice. — 2011. — Т. 28. — № 5. — С. 516–523. doi: 10.1093/fampra/cmr013.
22. Fortin M. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // The Annals of Family Medicine. — 2005. — Т. 3. — № 3. — С. 223–228. doi: 10.1370/afm.272.
23. Gnjdic D., Husband A., Todd A. Challenges and innovations of delivering medicines to older adults // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2018. — Т. 135. — С. 97–105. doi: 10.1016/j.addr.2018.08.003.
24. Jyrkkä J. et al. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population // Pharmacoepidemiology and drug safety. — 2011. — Т. 20. — № 5. — С. 514–522. doi: 10.1002/pds.2116.
25. Shinohara M, Yamada M. [Drug-induced Cognitive Impairment] // Brain Nerve. — 20 16 Apr. — Т. 68. — № 4. — С. 421–428. Japanese. doi: 10.11477/mf.1416200415.
26. Lai S. W. et al. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study // Medicine. — 2010. — Т. 89. — № 5. — С. 295–299. doi: 10.1097/MD.0b013e318181f15efc.
27. Hofer-Dückelmann C. Gender and polypharmacotherapy in the elderly: a clinical challenge // Sex and Gender Differences in Pharmacology. — Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2012. — С. 169–182. doi: 10.1007/978-3-642-30726-3_9.
28. Nivatti J. et al. Elderly Population Has Higher Prevalence of Polypharmacy Associated with Poor Quality of Life and Low Compliance after Recovery from COVID-19 // Journal of Mid-life Health. — 2022. — Т. 13. — № 4. — С. 288–293. doi: 10.4103/jmh.jmh_146_22.

29. Reeve J. et al. Deprescribing medicines in older people living with multimorbidity and polypharmacy: the TAILOR evidence synthesis // *Health Technology Assessment* (Winchester, England). — 2022. — Т. 26. — №. 32. — С. 1–148. doi: 10.3310/AAFO2475.
30. Barry P. J. et al. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients // *Age and ageing*. — 2007. — Т. 36. — №. 6. — С. 632–638. doi: 10.1093/ageing/afm118.
31. Ashcroft D. M. et al. Prevalence, nature, severity and risk factors for prescribing errors in hospital inpatients: prospective study in 20 UK hospitals // *Drug safety*. — 2015. — Т. 38. — С. 833–843. doi: 10.1007/s40264-015-0320-x.
32. Simon S. R. et al. Potentially inappropriate medication use by elderly persons in US Health Maintenance Organizations, 2000–2001 // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2005. — Т. 53. — №. 2. — С. 227–232. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53107.x.
33. Błęszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological Interactions in the Elderly // *Medicina* (Kaunas). — 2020 Jun. — Т. 56. — № 7:320. doi: 10.3390/medicina56070320.
34. Tian F. et al. The prevalence and risk factors of potentially inappropriate medication use in older Chinese inpatients with multimorbidity and polypharmacy: a cross-sectional study // *Annals of translational medicine*. — 2021. — Т. 9. — №. 18. doi: 10.21037/atm-21-4238.
35. Jabri F. F. et al. Potentially inappropriate medications in older adults—prevalence, trends and associated factors: a cross-sectional study in Saudi Arabia // *Healthcare*. — MDPI, 2023. — Т. 11. — №. 14. — С. 2003. doi: 10.3390/healthcare11142003.
36. Voigt N., Ort K., Sossalla S. Arzneimittelinteraktionen, die man kennen muss! // *Notfallmedizin up2date*. — 2019. — Т. 14. — №. 02. — С. 173–185. doi: 10.1055/a-0894-9924.
37. Muhlack D. C. et al. The association of potentially inappropriate medication at older age with cardiovascular events and overall mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Journal of the American Medical Directors Association*. — 2017. — Т. 18. — №. 3. — С. 211–220. doi: 10.1016/j.jamda.2016.11.025.
38. Cascorbi I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences // *Deutsches Ärzteblatt International*. — 2012. — Т. 109. — №. 33–34. — С. 546. doi: 10.3238/arztebl.2012.0546.
39. Hackam D. G., Mrkobra M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis // *Neurology*. — 2012. — Т. 79. — №. 18. — С. 1862–1865. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f848.
40. Loke Y. K., Trivedi A. N., Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2008. — Т. 27. — №. 1. — С. 31–40. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03541.x
41. Al Haqimy Mohammad Yunus M. A., Akkawi M. E., Fata Nahas A. R. Investigating the association between medication regimen complexity, medication adherence and treatment satisfaction among Malaysian older adult patients: a cross-sectional study // *BMC geriatrics*. — 2024. — Т. 24. — №. 1. — С. 447. doi: 10.1186/s12877-024-05016-y. PMID: 38778251; PMCID: PMC11110348.
42. Herson M. et al. Factors associated with medication regimen complexity in residents of long-term care facilities // *European Geriatric Medicine*. — 2015. — Т. 6. — №. 6. — С. 561–564. doi: 10.1016/j.eurger.2015.10.003.
43. Advinha AM, Lopes M., De Oliveira-Martins S. Оценка функциональной способности пожилых людей управлять своим лечением: систематический обзор литературы // *Int. J. Clin. Pharm.* 2016; 39 :1–15. doi: 10.1007/s11096-016-0409-z.
44. George J. et al. Development and validation of the medication regimen complexity index // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2004. — Т. 38. — №. 9. — С. 1369–1376. doi: 10.1345/aph.1D479.
45. Hirsch J. D. et al. Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. — 2014. — Т. 34. — №. 8. — С. 826–835. doi: 10.1002/phar.1452.
46. McDonald M. V. et al. Automating the medication regimen complexity index // *Journal of the American Medical Informatics Association*. — 2013. — Т. 20. — №. 3. — С. 499–505. doi:10.1136/amiajnl-2012-001272
47. Mugada V. et al. Analyzing the Iatrogenic Triad: Discovering Strategies for Preventing Harm in the Elderly // *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2024. — Т. 21. — №. 2. — С. 159. doi: 10.4274/tjps.galenos.2023.89457.
48. Buajordet I. et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment // *Journal of internal medicine*. — 2001. — Т. 250. — №. 4. — С. 327–341. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00892.x.
49. Ruiz-Ramos J. et al. Drug-Related Problems in Elderly Patients Attended to by Emergency Services // *Journal of clinical medicine*. — 2023. — Т. 13. — №. 1. — С. 3. doi: 10.3390/jcm13010003.
50. Samuel M. J. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2023. — Т. 71. — С. 2052–2081. doi:10.1111/jgs.18372
51. O'Mahony D. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 // *Age and ageing*. — 2014. — Т. 44. — №. 2. — С. 213–218. doi: 10.1093/ageing/afu145.
52. Sallevelt B. T. G. M. et al. Evaluation of clarity of the STOPP/START criteria for clinical applicability in prescribing for older people: a quality appraisal study // *BMJ open*. — 2020. — Т. 10. — №. 2. — С. e033721. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033721.
53. Denford S. et al. Individualisation of drug treatments for patients with long-term conditions: a review of concepts // *BMJ open*. — 2014. — Т. 4. — №. 3. — С. e004172. doi:10.1136/bmjopen-2013-004172
54. Sameera V., Bindra A., Rath G. P. Human errors and their prevention in healthcare // *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. — 2021. — Т. 37. — №. 3. — С. 328–335. doi: 10.4103/joacp.JOACP_364_19.
55. Rodziewicz TL, Houseman B, Vaqar S, et al. Medical Error Reduction and Prevention. [Updated 2024 Feb 12] // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. — 2024 Jan. — Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499956/>
56. Nabovati E. et al. A survey of attitudes, practices, and knowledge regarding drug–drug interactions among medical residents in Iran // *International journal of clinical pharmacy*. — 2017. — Т. 39. — С. 560–568. doi: 10.1007/s11096-017-0453-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Саверская Елена Николаевна — д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996> Scopus Author ID: 57203154837, SPIN-код: 4318-0724

ПОСТУПИЛА:	28.06.2024
ПРИНЯТА ПОСЛЕ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ:	10.08.2024
ОПУБЛИКОВАНА:	17.12.2024