

## ОЦЕНКА РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>Кирилочев О.О., <sup>2</sup>Тарханов В.С.

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, e-mail: kirilochev@gmail.com;

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница», Астрахань

---

Целью проведённого исследования явилась оценка риска осложнений лекарственной терапии геронтологических пациентов с психическими заболеваниями. Для этого был применён специальный инструмент по прогнозированию неблагоприятных лекарственных реакций – The GerontoNet ADR Risk Score и его адаптированный к условиям оказания психиатрической медицинской помощи вариант. К наиболее часто встречающимся факторам риска можно отнести «4 и более заболеваний и (или) состояний», «Хроническая сердечная недостаточность», «Синдром старческой астении», «Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более», «Количество назначенных лекарственных средств: от 5 до 7». В соответствии с универсальной и адаптированной шкалами 70,8% и 50,8% пациентов имели риск развития неблагоприятных лекарственных реакций. Полученные результаты связаны как с дизайном исследования, так и со сложным взаимодействием между собой различных факторов риска, к которым прежде всего необходимо отнести мультиморбидность и вынужденную полипрагмазию. Оценка риска неблагоприятных лекарственных реакций с помощью шкалы The GerontoNet ADR Risk Score способна оказать поддержку практикующим врачам в выявлении подверженных осложнениям фармакотерапии пожилых пациентов психиатрического профиля и повышении безопасности их лечения.

---

Ключевые слова: неблагоприятные лекарственные реакции, шкала GerontoNet, полипрагмазия, мультиморбидность, психические заболевания, лица пожилого возраста, старческая астения

## THE ADVERSE DRUG REACTION RISK ASSESSMENT OF PHARMACOTHERAPY COMPLICATIONS IN ELDERLY PATIENTS WITH MENTAL DISORDERS

<sup>1</sup>Kirilochev O.O., <sup>2</sup>Tarkhanov V.S.

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: kirilochev@gmail.com;

<sup>2</sup>Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, Astrakhan

---

The aim of the reported study was to assess the risk of complications of drug therapy in elderly patients with mental disorders. To do this, a special tool for predicting adverse drug reactions was used, the GerontoNet ADR Risk Score and its version adapted to the psychiatric care setting. The most common risk factors include "4 or more diseases and/or conditions", "Chronic heart failure", "Frailty syndrome", "Number of prescribed drugs: 8 or more", and "Number of prescribed drugs: 5 to 7". According to the universal and adapted scale, 70.8% and 50.8% of patients, respectively, were at risk of developing adverse drug reactions. The results obtained are due both to the design of the study and to the complex interaction of various risk factors, most importantly comorbidity and unavoidable polypharmacy. Assessing the risk of adverse drug reactions using the GerontoNet ADR Risk Score can help practitioners in identifying elderly psychiatric patients susceptible to complications of pharmacotherapy and in improving the safety of their treatment.

---

Keywords: adverse drug reactions, The GerontoNet ADR Risk Score, polypharmacy, multimorbidity, mental disorders, elderly, frailty syndrome

Осложнения лекарственной терапии в современной медицине являются одной из значимых проблем и требуют сосредоточения внимания многих специалистов здравоохранения. Под данными осложнениями подразумеваются неблагоприятные лекарственные явления, совпадающие по срокам с приёмом препарата, и неблагоприятные лекарственные реакции в случае установления причинно-следственной связи между таким приёмом и побочной реакцией. Следует подчеркнуть, что нежелательные побочные

эффекты, возникающие на фоне лечения, не носят ятрогенный характер, так как возникают при применении лекарственных средств в рекомендуемых дозах и рациональным курсом. Именно о таких реакциях пойдёт речь в данном исследовании. Неблагоприятные лекарственные реакции несут дополнительную нагрузку на здравоохранение: часто требуют продления госпитализации пациентов и применения для купирования осложнений других лекарственных препаратов, приводят к нетрудоспособности и иногда инвалидности, повышают финансовые затраты.

Наиболее чувствительной группой риска развития осложнений фармакотерапии являются пожилые пациенты как вследствие инволюционных изменений, так и ввиду наличия хронической и сопутствующей патологии. Существенный вклад в возникновении нежелательных побочных эффектов вносит полипрагмазия, как частое явление при лечении пожилых. На риск развития неблагоприятных лекарственных явлений могут оказать влияние и «психиатрические факторы»: узкая широта терапевтического действия психотропных препаратов, длительность курсовой фармакотерапии, высокая частота потенциальных межлекарственных взаимодействий.

Однако большинство нежелательных лекарственных реакций, вне зависимости от их степени тяжести, являются предсказуемыми и, следовательно, предотвратимыми [1, 2]. Для их профилактики были разработаны и валидированы определённые инструменты, представляющие из себя шкалы стратификации риска в зависимости от наличия определённых факторов, имеющих разные веса. К таким шкалам можно отнести The GerontoNet ADR Risk Score [3] и ADRROP (Adverse Drug Reaction Risk in Older Persons) [4]. Подобные инструменты могут быть полезны в скрининге выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных лекарственных явлений. К таким больным могут быть применены различные мероприятия по профилактике осложнений лечения: усиленный мониторинг за клиническим состоянием и переносимостью терапии, снижение дозового режима, смена лекарственного препарата или даже методология депрескрайбинга – обоснованная отмена определённых лекарственных средств.

Целью нашего исследования явилась оценка риска осложнений лекарственной терапии геронтологических пациентов с психическими заболеваниями.

### **Материалы и методы исследования**

Для анализа были отобраны прямой выборкой 250 карт стационарных больных старше 65 лет. Каждый из включённых в исследование пациент получал 5 и более лекарственных препаратов с обязательным наличием в листе назначений психолептиков и психоаналептиков в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией (коды N05 и N06). Включённые в исследование пациенты имели следующие диагнозы:

«Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью» более чем у трети пациентов – 38,8%, «Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках» – 21,2% пациентов, «Шизофрения» – 19,6%, «Сосудистая деменция» – 13,6% и некоторые другие с частотой встречаемости менее 2%.

Для оценки риска развития неблагоприятных лекарственных реакций была использована шкала The GerontoNet ADR Risk Score [3, 5]. Данный инструмент состоит из восьми факторов, каждому из которых присвоен определённый балл. Переменные риска перечислены в табл. 1.

**Таблица 1**

Шкала оценки риска неблагоприятных лекарственных реакций GerontoNet

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

Следует подчеркнуть, что факторы 4, 5 и 6 являются не последовательными, а взаимоисключающими. В связи с этим максимальное количество баллов, которое может быть присвоено одному пациенту составляет 10. При разработке данная шкала показала высокую чувствительность и специфичность, что в последующем было подтверждено и в других исследованиях [6].

Медицинские карты стационарных больных были проанализированы ретроспективно, что подчёркивает полноту охвата всего лекарственного лечения каждого пациента. Данный факт имеет значение в связи с тем, что разработчиками шкалы GerontoNet фактор количества одновременно назначенных лекарственных препаратов признан ведущим в риске развития побочных реакций (4 балла). Также на основании медицинской документации оценивались переменные «4 и более заболеваний и (или) состояний», «наличие или отсутствие хронической сердечной недостаточности», «неблагоприятная лекарственная реакция в анамнезе». Фактор «заболевания печени», подразумевающий метаболизирующую функцию

данного органа для лекарственных препаратов, был оценён по шкале Чайлда – Пью, рекомендованной ведущими организациями системы здравоохранения с этой целью [7]. Фактор риска «почечная дисфункция», в соответствии с авторами инструмента, необходимо оценивать по сниженной скорости клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин). Нами данный показатель был оценён с помощью формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI) [8].

В связи с универсальностью применения данной шкалы в медицинских учреждениях разными исследователями была дана оценка применимости GerontoNet в разных условиях оказания медицинской помощи. Нами было найдено, по-видимому, единственное исследование прогнозирования риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов с помощью шкалы GerontoNet в условиях оказания психиатрической помощи [9], о чём свидетельствуют и заявления самих авторов. Чувствительность и специфичность подобного инструмента у больных с психическими заболеваниями составили 71% и 84%, зафиксирована корреляция между высокими показателями по шкале GerontoNet и наличием нежелательных побочных реакций.

Однако авторами была предпринята попытка адаптации шкалы риска осложнений лекарственной терапии GerontoNet к условиям психиатрической помощи. С этой целью шкала была скорректирована следующим образом: переменные «заболевания печени» и «почечная дисфункция» были заменены переменной «повышенные концентрации психотропных препаратов в сыворотке крови», переменная «хроническая сердечная недостаточность» заменена на «назначение потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов», переменная «4 и более заболеваний и (или) состояний» на «синдром старческой астении». Данные корректировки были предложены ввиду значимости терапевтического лекарственного мониторинга, как альтернативы оценки функции элиминирующих органов. Также авторами показана роль качественной оценки назначенных препаратов (потенциально не рекомендованных), а не только количественной, и наличия синдрома старческой астении, а не изолированных, возможно не связанных, сопутствующих состояний.

В связи с данными изменениями, разработанными для пациентов с психическими заболеваниями, в нашем исследовании также была осуществлена попытка оценки роли потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов и синдрома старческой астении. С этой целью все лекарственные назначения были сопоставлены с ведущим компонентом инструмента по борьбе с полипрагмазией, разработанным Американской гериатрической ассоциацией – критериями Бирса пересмотра 2019 г. – «Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста» [10].

Наличие синдрома старческой астении оценивалось скрининговой методикой валидированного опросника «Возраст не помеха» [11].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью методов описательной статистики с проверкой нормальности распределения методом Колмогорова – Смирнова – Лиллифорса с определением медианы и значений нижнего и верхнего квартилей (или 25% и 75% перцентилей), а также непараметрического критерия U-критерия Манна – Уитни при использовании программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus Pro Версия 7.0.1.0.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате проведённого исследования были ретроспективно проанализированы 250 медицинских карт пациентов, получавших медицинскую помощь в условиях стационара. Общую выборку составили 178 женщин и 72 мужчины в возрасте от 65 до 92 лет, средний возраст  $75,14 \pm 6,88$ . Среднее количество назначенных препаратов каждому пациенту составило  $8,07 \pm 2,30$ . В исследование были включены только те больные, которым было назначено одновременно не менее 5 лекарственных средств.

С помощью шкалы оценки риска неблагоприятных лекарственных реакций GerontoNet каждый пациент был проанализирован на наличие факторов с присвоением определённых баллов за каждый фактор и единым результирующим баллом. Самой распространённой переменной явилась «4 и более заболеваний и (или) состояний», которая встретилась у 235 пациентов (167 женщин и 68 мужчин), что составило 95% от всех больных. Вторым по частоте встречаемости был фактор «Хроническая сердечная недостаточность», имеющийся у 182 больных (126 женщин и 56 мужчин) – 72,8% пациентов. Третьим по распространённости фактором явился фактор «Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более», встретившийся у 135 обследуемых (94 женщины и 41 мужчина), что составило 54% от общего числа. 115 пациентам (84 женщины и 31 мужчина) были назначены от 5 до 7 лекарственных препаратов, доля которых была равна 46%. Фактор риска развития нежелательных побочных реакций «Почечная дисфункция» был обнаружен у 91 пациента (79 женщин и 12 мужчин) с общей долей 36,4%, «Заболевание печени» – у 27 пациентов (11 мужчин и 16 женщин) – 10,8%, «Неблагоприятная лекарственная реакция в анамнезе» – у 14 пациентов (2 мужчин и 12 женщин) – 5,6%. Ввиду особенностей дизайна исследования и указанного выше критерия включения пациентов «наличие полипрагмазии» переменная «Количество назначенных лекарственных средств: менее 5» не зафиксирована.

Медиана суммарного балла по шкале GerontoNet составила 5 баллов с интерквартильным размахом от 3,0 до 6,0. Суммарный балл риска развития неблагоприятных лекарственных реакций в соответствии со шкалой GerontoNet для каждого из пациентов указан в табл. 2.

**Таблица 2**

Суммарный балл риска развития неблагоприятных лекарственных реакций  
в соответствии со шкалой GerontoNet

Количество баллов у пациентов	Количество пациентов (n)	Процент от общего количества (%)
0 баллов	0	0,00%
1 балл	6	2,40%
2 балла	18	7,20%
3 балла	49	19,60%
4 балла	32	12,80%
5 баллов	31	12,40%
6 баллов	63	25,20%
7 баллов	42	16,80%
8 баллов	7	2,80%
9 баллов	2	0,80%
10 баллов	0	0,00%
Итого	250	100,00%

Оценка факторов риска шкалы GerontoNet, адаптированной для условий оказания психиатрической помощи, показала следующие результаты. Синдром старческой астении, пришедший на смену фактору «4 и более заболеваний и (или) состояний», был зафиксирован у меньшего количества пациентов – 165, что составило 65,6%. То же самое можно сказать и о факторе назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов у пациентов пожилого возраста в соответствии с критериями Бирса. В отличие от наличия хронической сердечной недостаточности, данный фактор наблюдался менее чем у трети пациентов – 76 больных. Медиана суммарного балла по шкале GerontoNet составила 5 баллов с интерквартильным размахом от 2,25 до 6,0. Пороговое значение для адаптированной шкалы авторами определено между 4 и 5 баллами. Пересчитанный суммарный балл, соответствующий методике, предложенной G. Nefner и соавт. [9], указан в табл. 3.

**Таблица 3**

Суммарный балл риска развития неблагоприятных лекарственных реакций в соответствии с адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкалой GerontoNet

Количество баллов у пациентов	Количество пациентов (n)	Процент от общего количества (%)
0 баллов	0	0,00%
1 балл	18	7,20%
2 балла	45	18,00%
3 балла	38	15,20%
4 балла	22	8,80%
5 баллов	54	21,60%
6 баллов	53	21,20%
7 баллов	15	6,00%
8 баллов	5	2,00%
9 баллов	0	0,00%
10 баллов	0	0,00%
Итого	250	100,00%

Описанное исследование было направлено на выявление пациентов пожилого возраста с психическими заболеваниями с высоким риском развития неблагоприятных лекарственных реакций на фоне фармакотерапии. По данным разработчиков шкалы GerontoNet G. Onder и соавт. [3] 8 и более баллов может сопровождаться нежелательными побочными реакциями в 21,7% случаев, а наилучшие показатели чувствительности и специфичности прогнозирования были в диапазоне от 3 до 4 баллов, то есть мы можем говорить о повышенном риске возможных осложнений. В нашем исследовании только 3,6% пациентов имели балл 8 и выше. 67,2% пациентов имели суммарный балл от 4 до 7. Напомним, что 95% пациентов имели переменную «4 и более заболеваний и (или) состояний», дающую 1 балл к суммированному. Данный факт свидетельствует о высокой распространённости сопутствующей патологии у пациентов старше 65 лет, что может являться одним из факторов развития нежелательных побочных реакций. Вторым по распространённости был зафиксирован фактор «Хроническая сердечная недостаточность», дающий также 1 балл. Вес фактора «Количество назначенных лекарственных средств: 8 и более» составляет 4 балла, что подтверждает мнение разработчиков шкалы GerontoNet о приоритетной значимости количества одновременно назначенных препаратов в развитии неблагоприятных лекарственных реакций. В нашем исследовании таких пациентов было чуть более половины. Очевидно, что в большинстве случаев имеющаяся полипрагмазия носила вынужденный характер, что было продиктовано указанными выше сопутствующими заболеваниями, имеющейся психической патологией, возможными резистентными формами,

желанием клиницистов воздействовать сразу на несколько патогенетических звеньев. Тем не менее большое количество одновременно назначенных лекарственных средств имеет риск как возникновения побочных реакций на отдельно взятый препарат, так и в результате межлекарственного взаимодействия, потенциальный риск которого в условиях психиатрического стационара довольно высок [12]. 46% пациентов было назначено от 5 до 7 лекарственных препаратов, однако подчёркиваем, что изначальным критерием включения было наличие как минимум 5 средств в листе назначений. Именно этот факт оказал наибольшее влияние на распространённость указанных выше двух факторов риска развития осложнений терапии и суммарный балл в силу их значимости. Нарушение функции почек, наблюдающееся у 36,4% пациентов, и нарушение функции печени у 10,4%, оценённые по скорости клубочковой фильтрации и шкале Чайлда – Пью соответственно, имеют непосредственное отношение к метаболизму и элиминации лекарственных препаратов. Нарушения биотрансформации и выведения лекарственных препаратов приводят к повышению их концентрации в сыворотке крови и увеличению риска побочных эффектов. Однако следует отметить, что почечная дисфункция по рекомендациям авторов шкалы GerontoNet оценивается по снижению скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин. Ввиду возрастного снижения данной функции, частота встречаемости данного фактора риска подчёркивает клиническую значимость мониторингов состояния элиминирующих органов у пациентов пожилого возраста.

Большой интерес представляет анализ риска неблагоприятных лекарственных явлений после замены универсальной шкалы GerontoNet на адаптированную к условиям оказания психиатрической медицинской помощи. 8 и более баллов было обнаружено у 2% пациентов, 48,8% пациентов имели балл от 5 до 7, что в соответствии с адаптированной шкалой может сопровождаться повышенным риском развития нежелательных побочных реакций. Данные показатели оказались несколько меньше, чем при использовании универсальной шкалы. При сравнении суммарных баллов с помощью U-критерия Манна – Уитни универсальной и адаптированной к психиатрическим условиям шкал GerontoNet разница оказалась статистически значимой.

Для того, чтобы объяснить снижение суммарного балла при применении адаптированной шкалы необходимо проанализировать частоту встречаемости заменённых переменных. В сравнении с фактором риска «4 и более заболеваний и (или) состояний», зафиксированный у 95% больных, переменная «Синдром старческой астении» встретилась реже — в 65,6% случаев. Старческая астения может быть сопряжена с повышенным риском нежелательных побочных реакций, в том числе падений [13]. По мнению G. Hefner и соавт., наличие нескольких, возможно не связанных, сопутствующих заболеваний не всегда будет



клинически ассоциировано с развитием лекарственных осложнений, в то время как коморбидность является фактором риска развития синдрома старческой астении, что может являться предиктором побочного действия лекарств [9]. Довольно высокая распространённость наличия данного синдрома у пациентов психиатрического профиля в целом коррелирует с другими исследованиями и имеет отношение к сложным патогенетическим связям между психической, неврологической и соматической патологиями [14, 15], что требует дальнейшего изучения данного синдрома у изучаемой категории пациентов.

Заменённый фактор «Хроническая сердечная недостаточность» на переменную риска «Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста», также был значительно снижен в частоте своей встречаемости с 72,8% до 30,4%. Подчеркнём, что назначение потенциально не рекомендованных препаратов пациентам старше 65 лет в соответствии с критериями Бирса пересмотра 2019 г., не является ошибочным клиническим решением, а несёт рекомендательный характер для усиления бдительности врача в отношении безопасности терапии. Анализ листов назначений обследуемых пациентов выявил следующие потенциально не рекомендованные пожилым препараты по частоте убывания: тригексифенидил для коррекции экстрапирамидных расстройств, глибенкламид, дигоксин в качестве препарата первой линии для лечения фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности, нифедипин и некоторые НПВП длительно у больных старше 75 лет без сопутствующей антисекреторной терапии. Особого внимания заслуживает самый часто встречаемый критерий – назначение тригексифенидила. Бесспорно, применение антипаркинсонических препаратов является неотъемлемой частью психиатрической практики, однако данный критерий подтверждается как российскими клиническими рекомендациями, так и инструкцией к медицинскому применению тригексифенидила с целью снижения риска развития поздней дискинезии, зависимости и когнитивных нарушений, особенно у пожилых пациентов, что должно определять его использование у таких больных как осторожное. Такие же выводы можно сделать и о других выявленных потенциально не рекомендованных препаратах, назначенных пациентам, включённым в наше исследование.

### **Заключение**

Таким образом, проведённое исследование показало, что в соответствии с универсальной и адаптированной к условиям оказания психиатрической помощи шкалами 70,8% и 50,8% пациентов имели риск развития неблагоприятных лекарственных реакций. Однако, по нашему мнению, такой процент связан прежде всего с дизайном исследования, критериям включения в которое была полипрагмазия и вытекающим из него фактом, что

54% больных было назначено 8 и более лекарственных средств, что в свою очередь является фактором с самым высоким весом значимости – 4 балла. Во-вторых, анализ показал, что в большинстве случаев пациенты имели несколько сопутствующих заболеваний, что является отдельным фактором риска и предопределяет вышеупомянутую полипрагмазию. В-третьих, следует напомнить, что рекомендованный G. Nefner и соавт. терапевтический лекарственный мониторинг в нашем исследовании не проводился. Определение концентрации лекарственных препаратов в крови является хорошим методом прогнозирования неблагоприятных побочных реакций и, по-видимому, могло бы внести коррективы в полученные нами результаты. Дальнейшие исследования в этом направлении должны дать новую информацию по изучаемой проблеме. Тем не менее оценка риска неблагоприятных лекарственных реакций с помощью шкалы GerontoNet способна оказать поддержку практикующим врачам в выявлении подверженных осложнениям фармакотерапии пожилых пациентов и повышении безопасности их лечения.

### Список литературы

1. Ferner R.E., Aronson J.K. Preventability of drug-related harms - part I: a systematic review. *Drug Safety*. 2010. vol. 33. no. 11. P. 985-994. DOI: 10.2165/11538270-000000000-00000.
2. Умерова А.Р., Дорфман И.П., Островерхов О.П., Бузина О.Р., Скулкова Р.С. Изучение частоты и контроль неблагоприятных побочных реакций на лекарственные препараты в Астраханской области // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11. № 3. С. 94–107.
3. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B., Meinardi, M.C., Markito-Notenboom W.P., Somers A., Rajkumar C., Bernabei R., van der Cammen T.J.M. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Archives of internal medicine*. 2010. vol. 170. no. 13. P. 1142-1148. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.153.
4. O'Mahony D., O'Connor M.N., Eustace J., Byrne S., Petrovic M., Gallagher P. The adverse drug reaction risk in older persons (ADRROP) prediction scale: derivation and prospective validation of an ADR risk assessment tool in older multi-morbid patients. *European Geriatric Medicine*. 2018. vol. 9. no. 2. P. 191–199. DOI: 10.1007/s41999-018-0030-x.
5. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 12. С. 94–102. DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102.
6. Petrovic M., Tangiisuran B., Rajkumar C., van der Cammen T.J.M., Onder G. Predicting the Risk of Adverse Drug Reactions in Older Inpatients: External Validation of the GerontoNet ADR

Risk Score Using the CRIME Cohort. *Drugs & Aging*. 2017. vol. 34. no 2. P. 135–142. DOI: 10.1007/s40266-016-0428-4.

7. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Малая И.П. Особенности фармакокинетики и подбора доз лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции печени // *Клиническая фармакология и терапия*. 2010. Т. 19. № 2. С. 40–47.

8. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F., Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Annals of Internal Medicine*. 2009. vol. 150. no 9. P. 604-612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

9. Hefner G., Hahn M., Roll S.C., Klimke A., Hiemke C. Application of the GerontoNet ADR Risk Score in a Psychiatric Setting Application of the GerontoNet ADR Risk Score in a Psychiatric Setting. *International Journal of Clinical Medicine Research*. 2018. vol. 5. no 1. P. 7–14.

10. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019. vol. 67. no. 4. P. 674–694. DOI: 10.1111/jgs.15767.

11. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Клинические рекомендации. Старческая астения. 2018. // ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. [Электронный ресурс]. URL: [http://rgnkc.ru/images/pdf\\_documents/Asteniya\\_final\\_2018.pdf](http://rgnkc.ru/images/pdf_documents/Asteniya_final_2018.pdf) (дата обращения: 12.05.2020).

12. Кирилочев О.О., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Хрящёв А.В. Межлекарственное взаимодействие при лечении больных в условиях психиатрического стационара // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 5. С. 26–30. DOI: 10.17116/jnevro20171175126-30.

13. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001. vol. 56. no 3. P. M146-M157. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.

14. Soysal P., Veronese N., Thompson T., Kahl K.G., Fernandes B.S., Prina A.M., Solmi M., Schofield P., Koyanagi A., Tseng P.-T., Lin P.-Y., Chu C.-S., Cosco T.D., Cesari M., Carvalho A.F., Stubbs B. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2017. vol. 36. Jul. P. 78-87. DOI: 10.1016/j.arr.2017.03.005.

15. Полищук Ю.И., Летникова З.В. Синдром старческой астении в геронтологии и гериатрии с точки зрения геронтопсихиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28. № 4. С. 71-74.