

ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕ РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ И МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кирилочев О.О.^{1,2}, Тарханов В.С.²

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница», Астрахань

Целью данного исследования явилась оценка частоты потенциально не рекомендованных лекарственных назначений и комбинаций лекарственных средств, потенциально приводящих к межлекарственным взаимодействиям, пациентам пожилого возраста с психическими расстройствами. Для достижения поставленной цели были применены следующие валидированные средства: два ограничительных перечня потенциально не рекомендованных лекарственных средств пациентам 65 лет и старше – критерии Бирса в редакции 2019 года и критерии STOPP/START, а также методология выявления потенциальных межлекарственных взаимодействий – Drug Interaction Checker интернет-ресурса для специалистов drugs.com. Зафиксирована высокая частота потенциально не рекомендованных лекарственных назначений пожилым пациентам психиатрического стационара, большая часть из которых имеет непосредственное отношение к профилю оказания медицинской помощи. Применение антипсихотических средств может сопровождаться повышенным риском гипонатриемии и падений, а сочетанное использование центрального холиноблокатора тригексифенидила – антихолинергических осложнений и когнитивных нарушений в данной возрастной категории. Выявление потенциальных межлекарственных взаимодействий, как правило, требует внимательного мониторингования состояния госпитализированных больных. Применение указанных инструментов должно повысить уровень безопасности пациентов психиатрического стационара и расширить методы профилактики развития неблагоприятных лекарственных реакций.

Ключевые слова: потенциально не рекомендованные лекарственные назначения, межлекарственные взаимодействия, неблагоприятные лекарственные реакции, безопасность фармакотерапии, лица пожилого возраста, критерии Бирса, STOPP/START критерии.

POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS AND DRUG-DRUG INTERACTIONS IN ELDERLY PATIENTS WITH MENTAL ILLNESS

Kirilochev O.O.^{1,2}, Tarkhanov V.S.²

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

² Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, Astrakhan

This study was aimed to investigate the frequency of prescribing potentially inappropriate medications and drug combinations that can lead to drug-drug interactions in elderly patients with mental illness. The following validated tools were used to achieve this aim: two restrictive lists of potentially inappropriate medications for patients over 65 years (2019 AGS Beers Criteria[®] and the STOPP/START criteria), as well as a methodology for identifying potential drug-drug interactions named Drug Interaction Checker at drugs.com, an Internet resource for specialists. There has been a high frequency of prescribing potentially inappropriate medications to elderly patients in psychiatric hospitals; most of these drugs are directly related to psychiatry. The use of antipsychotics may be accompanied by an increased risk of hyponatremia and falls, and the combined use of the central anticholinergic blocker trihexyphenidyl may cause an increased risk of anticholinergic complications and cognitive impairment in this age group. Identified potential drug-drug interactions usually require careful monitoring of hospitalized patients. The use of these tools should increase the safety of patients in psychiatric hospitals and expand the range of methods for preventing adverse drug reactions.

Keywords: potential inappropriate prescribing, drug-drug interactions, adverse drug reactions, drug safety, older adults, Beers Criteria, STOPP/START criteria.

Безопасность психофармакотерапии остаётся важнейшей задачей лечения пациентов психиатрического профиля. Особую актуальность данный аспект приобретает у лиц пожилого

возраста в силу того, что данная возрастная группа является наиболее уязвимой к негативному воздействию лекарственных препаратов. Указанное утверждение связано с комплексом взаимодействующих факторов, повышающих риск возникновения неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов старше 65 лет. Так, инволютивные процессы стареющего организма могут вносить значимые изменения в фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [1], а наличие мультиморбидности диктует необходимость назначения нескольких препаратов, часто перерастающую в полипрагмазию. Последнее является самостоятельным фактором развития неблагоприятных лекарственных реакций [2], а также увеличивает риск потенциально не рекомендованных лекарственных назначений [3] и возникновения межлекарственных взаимодействий [4].

Риск развития нежелательных побочных реакций у пациентов пожилого возраста психиатрического стационара с полипрагмазией может варьировать от 50 до 70% [5], но не всегда манифестирует в виде зафиксированного побочного действия лекарственных средств. Тем не менее заблаговременное представление о возможных лекарственных осложнениях является важнейшим аспектом рационального лечения госпитализированных пациентов [6]. Кроме того, клиницисту необходимо учитывать вероятность развития нежелательных побочных реакций, являющихся специфичными для условий оказания психиатрической медицинской помощи. К ним можно отнести возникновение экстрапирамидных расстройств, гематотоксические реакции, удлинение интервала QT или развитие антихолинергических побочных эффектов [7], риск возникновения которых у пожилых пациентов психиатрического профиля может достигать 45,4% [8].

Следуя клинико-фармакологическим принципам рациональной фармакотерапии, наиболее оптимальным инструментом для обеспечения безопасности лечения можно считать профилактику развития неблагоприятных лекарственных реакций [9]. Руководствуясь данным представлением, мы сформулировали основную цель исследования, достижение которой должно повысить уровень лекарственной безопасности в психиатрическом стационаре.

Цель исследования – проанализировать частоту потенциально не рекомендованных лекарственных назначений и комбинаций лекарственных средств, потенциально приводящих к межлекарственным взаимодействиям, пациентам пожилого возраста с психическими расстройствами.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 250 пациентов 65 лет и старше, находящихся на стационарном лечении в психиатрическом стационаре. Утверждёнными критериями включения в исследование явились полипрагмазия – назначение 5 и более лекарственных средств одному пациенту, и обязательное назначение психолептиков и психоаналептиков в

соответствии с международной классификацией АТХ, утверждённой Всемирной организацией здравоохранения.

Для достижения поставленной цели мы использовали три инструмента, применяемых для повышения безопасности фармакотерапии при оказании медицинской помощи пациентам разного профиля. К первым двум относятся ограничительные перечни потенциально не рекомендованных лекарственных назначений пациентам 65 лет и старше – “The American Geriatrics Society Beers Criteria[®]”, известные как критерии Бирса [10], а также критерии, именуемые как “Screening Tool of Older People’s Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment” и называемые в научной литературе критериями STOPP/START [11]. Третий инструмент представляет собой интернет-ресурс drugs.com для выявления потенциальных межлекарственных взаимодействий и его специализированный раздел для специалистов Drug Interaction Checker.

Статистическая обработка осуществлялась с предварительной оценкой нормальности распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова-Лиллиефорса. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями, в случае распределения, отличного от нормального, оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена при использовании программного обеспечения StatTech 2.1.0 © ООО «Статтех», Россия, 2020.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических и анамнестических сведений о включённых в исследование пожилых пациентах, продемонстрировал следующее. Средний возраст пациентов составил 75,14 ($\pm 6,88$) года, 72 больных мужского пола (28,8%), 178 женского (71,2%). Среднее количество назначенных лекарственных препаратов составило 8,07 ($\pm 2,30$). В таблице 1 представлена нозологическая структура исследуемых больных.

Таблица 1

Структура диагнозов у пациентов психиатрического профиля 65 лет и старше

Диагноз	Количество больных, n (%)
Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	97 (38,8)
Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках	53 (21,2)
Шизофрения	49 (19,6)
Сосудистая деменция	34 (13,6)
Шизоаффективные расстройства	4 (1,6)
Деменция при болезни Альцгеймера (G30.-†)	3 (1,2)
Деменция, неуточнённая	3 (1,2)

Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга	3 (1,2)
Хронические бредовые расстройства	1 (0,4)
Биполярное аффективное расстройство	1 (0,4)
Устойчивые расстройства настроения (аффективные расстройства)	1 (0,4)
Специфические расстройства личности	1 (0,4)

На первом этапе нами был проведён анализ медицинской документации на предмет поиска потенциально не рекомендованных лекарственных назначений, представленных в последней редакции критериев Бирса 2019 года. Полученные в ходе исследования результаты разделены на 6 разделов, которые соответствуют методологии применяемого инструмента, и представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота потенциально не рекомендованных назначений у пациентов психиатрического профиля 65 лет и старше на основании критериев Бирса

Класс лекарственных средств и лекарственные препараты	Количество больных с критерием, n (%)
1. Лекарственные препараты и фармакологические группы, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста	
Антипаркинсонические средства. Бензтропин (для перорального приёма). Тригексифенидил	46 (18,4)
Производные сульфанилмочевины, длительно действующие. Хлорпропамид. Глимепирид. Глибурид (также известный как глибенкламид)	14 (5,6)
Для лечения фибрилляции предсердий или сердечной недостаточности использование в качестве препарата первой линии дигоксина	14 (5,6)
Нифедипин короткого действия	5 (2,0)
НПВС, неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) для перорального приёма	5 (2,0)
Нитрофурантоин	1 (0,4)
Метоклопрамид	1 (0,4)
2. Лекарственные препараты и фармакологические группы, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста при определенных заболеваниях и состояниях, которые могут усугубить заболевание или синдром	
Антихолинергические средства. Бензодиазепиновые препараты. Небензодиазепиновые средства, снотворные (селективные агонисты бензодиазепиновых рецепторов). Антипсихотические лекарственные средства, длительный приём и приём по мере необходимости. Состояние или синдром: деменция и когнитивные расстройства	27 (10,8)
Лекарственные средства, обладающие высокой антимускариновой нагрузкой, за исключением антихолинергических лекарственных средств для лечения энуреза. Состояние или синдром: симптомы со стороны нижних мочевых путей, аденома простаты	11 (4,4)
Цилостазол. Дилтиазем. Верапамил. НПВС и ингибиторы ЦОГ-2. Тиазолидиндионы. Дронедарон.	4 (1,6)

Состояние или синдром: хроническая сердечная недостаточность	
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Неселективные альфа1-адреноблокаторы. Хлорпромазин. Оланзапин. Тиоридазин. Трициклические антидепрессанты. Состояние или синдром: обморочные состояния	1 (0,4)
3. Лекарственные средства и фармакологические группы, использовать которые у пациентов пожилого возраста следует с осторожностью	
Антипсихотические препараты. Карбамазепин. Диуретики. Миртазапин. Окскарбазепин. СИОЗСиН. СИОЗС. Трициклические антидепрессанты. Трамадол	225 (90,0)
Дабигатран. Ривароксабан	1 (0,4)
4. Потенциальные клинически значимые межлекарственные взаимодействия, которых следует избегать	
Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, СИОЗС и СИОЗСиН). Антипсихотические. Противозепилептические. Бензодиазепиновые и небензодиазепиновые лекарственные средства, снотворные (селективные агонисты бензодиазепиновых рецепторов) (т.е. «Z-препараты»). Опиоиды. Любая комбинация трёх лекарственных препаратов и более, влияющих на ЦНС	28 (11,2)
Антихолинергические лекарственные средства. 2 и более препаратов с антихолинергическим потенциалом	27 (10,8)
5. Лекарственные средства, использования которых следует избегать, или рекомендовано снижение доз при нарушении функции почек у пожилых пациентов	
Ривароксабан. Значения клиренса креатинина, при которых необходимы действия – <50 мл/мин	1 (0,4)
Ранитидин. Значения клиренса креатинина, при которых необходимы действия – <50 мл/мин	1 (0,4)
6. Лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом	
Антипсихотики первого поколения (тиоридазин, трифлуоперазин, хлорпромазин, перфеназин)	71 (28,4)
Центральные холиноблокаторы (тригексифенидил)	41 (16,4)
Антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, пароксетин)	23 (9,2)
Антипсихотики второго поколения (клозапин, оланзапин)	7 (2,8)

Вышеуказанная таблица состоит из шести разделов, каждый из которых представляет собой отдельный компонент критериев Бирса: лекарственные препараты и фармакологические группы, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста; использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста при определенных заболеваниях и состояниях; использовать которые у пациентов пожилого возраста следует с осторожностью; потенциальные клинически значимые межлекарственные взаимодействия, которых следует избегать; лекарственные средства, использования которых следует избегать, или рекомендовано снижение доз при нарушении функции почек; лекарственные средства с высоким антихолинергическим потенциалом.

Как видно из представленных в первом разделе таблицы данных, наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами, применение которых нежелательно у пациентов

65 лет и старше, явились антипаркинсонические средства, а именно центральный холиноблокатор тригексифенидил, получаемый почти каждым пятым пациентом. Цель подобных назначений обусловлена необходимостью применения указанного средства для купирования экстрапирамидных расстройств, возникающих на фоне антипсихотической терапии. Однако и клинические рекомендации, и инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата предписывают нерациональность использования тригексифенидила для профилактики «лекарственного паркинсонизма» и крайне осторожное применение в когорте пожилых больных. Назначение глибенкламида и дигоксина в качестве лечения первой линии хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, встретившееся у 5,6% пациентов, связано с повышенным риском гипогликемии и гликозидной интоксикации соответственно. Назначение нифедипина короткого действия, неселективных НПВС, нитрофурантоина и метоклопрамида было зафиксировано у 2% пациентов и менее.

Назначение антихолинергических лекарственных препаратов пациентам с деменцией было обнаружено у 10,8% пациентов, что может сопровождаться когнитивными нарушениями в уязвимой группе больных. В 4,4% случаев подобные препараты назначались пациентам с аденомой простаты, что может привести к острой задержке мочеиспускания.

Применять антипсихотические лекарственные препараты, антидепрессанты и карбамазепин, по мнению разработчиков критериев Бирса, у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью ввиду повышенного риска развития гипонатриемии. Из 250 пациентов 225 были назначены данные фармакологические группы лекарственных средств, что обусловлено профилем оказания медицинской помощи.

Выделение потенциальных клинически значимых взаимодействий для пожилых пациентов, являющееся самостоятельным разделом применяемого инструмента по борьбе с полипрагмазией, позволяет зафиксировать у десятой доли больных комбинирование трёх и более ЦНС-активных лекарственных средств, что может сопровождаться повышенным риском падений и переломов, а также двух и более препаратов с высоким антихолинергическим потенциалом, способным привести к когнитивным нарушениям.

У двух пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации обнаружено назначение двух препаратов – ранитидина и ривароксабана, требующее корректировки дозового режима.

Заключительный раздел критериев Бирса выявляет назначение тиоридазина, тригексифенидила, amitриптилина, трифлуоперазина, хлорпромазина, клозапина, оланзапина, перфеназина, кломипрамина, пароксетина, обладающих антимускариновыми свойствами, клинические последствия использования которых у пациентов пожилого возраста описаны выше. Обращает на себя внимание присутствие только двух классов лекарственных

препаратов – антипсихотиков и антидепрессантов, свидетельствующее о значимости основополагающей лекарственной терапии психиатрического стационара в формировании антихолинергического бремени.

Общая частота потенциально не рекомендованных лекарственных назначений в соответствии с критериями Бирса у пациентов психиатрического профиля старше 65 лет составила 30,4%. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи указанных назначений с количеством применяемых лекарственных препаратов у каждого пациента, однако обнаружил обратную слабую связь с возрастом пациентов ($p < 0,05$). Данный факт, по всей видимости, объясняется существенным вниманием клиницистов к безопасности фармакотерапии у больных старческого возраста, что несколько снижает риск развития нежелательных побочных реакций в обсуждаемой когорте.

На втором этапе нами были проанализированы лекарственные назначения с целью поиска потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов при сопоставлении с критериями STOPP/START. Результаты проведённого фармакоэпидемиологического исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота потенциально не рекомендованных назначений у пациентов психиатрического профиля 65 лет и старше на основании критериев STOPP/START

Класс лекарственных средств и лекарственные препараты	Количество больных, n (%)
Антипсихотики (риск паркинсонизма и падений)	207 (82,8)
Фенотиазиновые антипсихотики в качестве стартовой терапии (риск выраженной седации, антихолинергических побочных эффектов у пожилых лиц, за исключением применения хлорпромазина для лечения стойкой икоты, а также левомепромазина для лечения рвоты при оказании паллиативной помощи)	75 (30,0)
Анксиолитики бензодиазепинового ряда (риск седативного действия и падений)	71 (28,4)
Центральные холиноблокаторы для лечения «лекарственного паркинсонизма», связанного с приемом антипсихотиков (риск антихолинергических побочных эффектов)	61 (24,4)
Одновременное назначение двух или более препаратов с антихолинергическим потенциалом (риск антихолинергических побочных эффектов)	31 (12,4)
Гипогликемические производные сульфонилмочевины с длительной продолжительностью действия у пожилых при инсулиннезависимом сахарном диабете (риск длительной гипогликемии)	13 (5,2)
Диуретическая терапия для лечения артериальной гипертензии при недержании мочи (усиление симптоматики недержания)	8 (3,2)
Препараты с антихолинергическим потенциалом у больных с деменцией или делирием (риск усиления когнитивных расстройств)	6 (2,4)

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон) в комбинации с другими калийсберегающими препаратами без определения уровня калия в крови (риск развития гиперкалиемии)	5 (2,0)
Антихолинэстеразные препараты при брадикардии (<60 уд/мин), блокадах проводящей системы сердца или рецидивирующих обмороках или комбинация с препаратами, понижающими ЧСС (β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды, недигидропиридиновые БКК (риск нарушения проводимости сердца и синкопе)	4 (1,6)
H ₁ -гистаминоблокаторы первого поколения	4 (1,6)
β -адреноблокаторы при брадикардии (<50 уд/мин) и атриовентрикулярной блокаде II или III степени (риск полной блокады и остановки сердца)	2 (0,8)
Ацетилсалициловая кислота без сопутствующего назначения ингибиторов протонного насоса при анамнезе язвенной болезни (риск обострения язвенной болезни)	1 (0,4)
Совместное назначение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела для вторичной профилактики ОНМК, кроме пациентов с текущим ОКС, или с коронарным стентированием менее 12 месяцев назад, или с тяжелым симптомным стенозом сонной артерии	1 (0,4)
Совместное назначение НПВС с антиагрегантами без поддерживающей терапии ингибиторами протонного насоса (риск развития язвенной болезни желудка)	1 (0,4)

Приведённые в таблице 3 данные, в отличие от критериев Бирса, представлены единым разделом потенциально не рекомендованных назначений. Результаты данного анализа указывают на высокую частоту применения лекарственных средств, предсказуемо увеличивающих риск падений у пожилых лиц, представленных в критериях STOPP/START антипсихотиками и бензодиазепиновыми анксиолитиками. Очевидно, что на такую распространённость обсуждаемых назначений оказала специфика медицинской помощи. У трети пациентов в качестве терапии первой линии были назначены фенотиазиновые антипсихотики, обладающие высоким антимускариновым потенциалом и уровнем седации. Повышенный риск антихолинэргической нагрузки обнаружен у 12,4% пациентов в соответствии с критериями STOPP/START, назначение длительно действующих препаратов сульфонилмочевины у 5,2% больных. Частота остальных потенциально не рекомендованных назначений пациентам 65 лет и старше составила менее 5% для каждого из критериев.

Фармакоэпидемиологический анализ, проведённый на основании критериев STOPP/START, продемонстрировал, что 232 пациента (92,8%) получали лекарственные препараты, которые могут быть потенциально не рекомендованы в этой возрастной группе. Анализ структуры зафиксированных критериев указывает на психиатрический профиль оказания медицинской помощи как причину столь высокой частоты и согласуется с другими исследованиями обсуждаемой проблемы в условиях психиатрического стационара [12]. В ходе анализа выявлена обратная слабая связь между возрастом и количеством изучаемых назначений ($p < 0,05$), связи с общим количеством лекарственных средств у каждого пациента

обнаружить не удалось. Зафиксированные закономерности полностью коррелируют со статистически значимыми результатами, полученными при применении критериев Бирса.

Далее в работе был проведён комплексный анализ частоты применения комбинаций лекарственных препаратов, потенциально приводящих к межлекарственным взаимодействиям. Исследование показало, что у лиц пожилого возраста изучаемые комбинации были зафиксированы у 199 больных (79,6%). Всего в выборке было выявлено 700 случаев назначения комбинаций, имеющих риск межлекарственного взаимодействия (51,78%) у пациентов старше 65 лет. Изучение частоты встречаемости нерациональных комбинаций с учётом градации клинической значимости показало, что большинство потенциальных межлекарственных взаимодействий в психиатрическом стационаре имеет умеренную степень клинической значимости (80,43%). Количество малозначимых составило 13,43%, высокой клинической значимости – 6,14%.

Частота потенциальных межлекарственных взаимодействий с учётом структуры лекарственных назначений представлена в таблице 4.

Таблица 4

Частота потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от фармакологической группы лекарственных средств

Потенциальное межлекарственное взаимодействие по структуре назначаемых препаратов	Количество больных, n (%)
Клинически значимые взаимодействия	
Нейротропные + нейротропные	27 (64,29)
Нейротропные + соматические	5 (11,90)
Соматические + соматические	10 (23,81)
Взаимодействия умеренной клинической значимости	
Нейротропные + нейротропные	124 (21,99)
Нейротропные + соматические	200 (35,46)
Соматические + соматические	240 (42,55)
Клинически малозначимые взаимодействия	
Нейротропные + нейротропные	0 (0,00)
Нейротропные + соматические	10 (10,64)
Соматические + соматические	84 (89,36)

Представленные в таблице 4 данные указывают на более высокую частоту встречаемости клинически значимых потенциальных межлекарственных взаимодействий между нейротропными препаратами, а также умеренной и низкой клинической значимости между лекарственными средствами для лечения соматических заболеваний. Проведение данного анализа необходимо для понимания роли психофармакотерапии в формировании риска взаимодействия лекарственных средств. Так, было продемонстрировано, что

комбинированная психофармакотерапия в большей степени имеет риск клинически значимых взаимодействий.

Оценка частоты потенциальных межлекарственных взаимодействий с учётом тактики ведения пациента представлена в таблице 5. Клинически малозначимые взаимодействия не подразумевают градаций по тактике.

Таблица 5

Частота потенциальных межлекарственных взаимодействий в зависимости от тактики ведения пациента

Потенциальные межлекарственные взаимодействия по тактике ведения пациента	Количество больных, n (%)
Виды клинически значимых взаимодействий и их частота	
Опасные комбинации	11 (25,58)
Комбинации, которых, как правило, следует избегать	0 (0,00)
Комбинации, требующие внимательного мониторингования	32 (74,42)
Комбинации, требующие корректировки доз	0 (0,00)
Виды взаимодействий умеренной клинической значимости и их частота	
Комбинации, которых, как правило, следует избегать	7 (1,24)
Комбинации, требующие мониторингования	541 (96,09)
Комбинации, требующие корректировки доз	1 (0,18)
Комбинации, требующие корректировки интервала дозирования	14 (2,49)

Данные, представленные в таблице 5, указывают на тот факт, что большинство выявленных потенциальных межлекарственных взаимодействий требует мониторингования состояния пациента. Такие комбинации можно считать допустимыми. Тем не менее у 11 из 250 больных были зафиксированы комбинации, способные привести к опасным взаимодействиям. Действительно, используемый раздел для специалистов Drug Interaction Checker интернет-ресурса drugs.com предписывает высокую степень клинической значимости, что также подтверждается инструкциями по медицинскому применению каждого из лекарственных препаратов, однако не обнаруживает абсолютных противопоказаний к их совместному применению.

Частота встречаемости комбинаций, обнаруженных при проведении фармакоэпидемиологического анализа лекарственной терапии в психиатрическом стационаре, представлена в таблице 6. В таблице не указаны те комбинации, которые были зафиксированы менее чем в 1%.

Таблица 6

Частота комбинаций лекарственных средств, имеющих риск межлекарственного взаимодействия

Потенциальные межлекарственные взаимодействия по степени клинической значимости	Степень клинической значимости	Количество комбинаций лекарственных препаратов, n (%)
ацетилсалициловая кислота + эналаприл	взаимодействие умеренной клинической значимости	43 (6,14)
тиоридазин + эналаприл	взаимодействие умеренной клинической значимости	27 (3,86)
ацетилсалициловая кислота + метопролол	клинически малозначимое взаимодействие	22 (3,14)
ацетилсалициловая кислота + бисопролол	клинически малозначимое взаимодействие	20 (2,86)
ацетилсалициловая кислота + лизиноприл	взаимодействие умеренной клинической значимости	16 (2,29)
галоперидол + тригексифенидил	взаимодействие умеренной клинической значимости	14 (2,00)
тригексифенидил + трифлуоперазин	взаимодействие умеренной клинической значимости	13(1,86)
индапамид + эналаприл	взаимодействие умеренной клинической значимости	11 (1,57)
рисперидон + эналаприл	взаимодействие умеренной клинической значимости	11 (1,57)
мемантин + тиоридазин	взаимодействие умеренной клинической значимости	11 (1,57)
амитриптилин + тригексифенидил	взаимодействие умеренной клинической значимости	9 (1,29)
ацетилсалициловая кислота + спиронолактон	клинически малозначимое взаимодействие	9 (1,29)
амитриптилин + эналаприл	взаимодействие умеренной клинической значимости	8 (1,14)
ацетилсалициловая кислота + глибенкламид	взаимодействие умеренной клинической значимости	8 (1,14)
тригексифенидил + хлорпромазин	взаимодействие умеренной клинической значимости	8 (1,14)
рисперидон + тригексифенидил	взаимодействие умеренной клинической значимости	8 (1,14)
клозапин + тригексифенидил	взаимодействие умеренной клинической значимости	7 (1,00)
индапамид + метопролол	взаимодействие умеренной клинической значимости	7 (1,00)

Проиллюстрированные в таблице 6 данные свидетельствуют о высокой частоте потенциальных межлекарственных взаимодействий умеренной и низкой клинической значимости. Комбинации ацетилсалициловой кислоты с антигипертензивными препаратами, указанные в таблице, сигнализируют о риске декомпенсированных состояний и снижении гипотензивного эффекта последних на фоне приёма НПВС [13], однако это в значительно меньшей степени относится к низким дозам аспирина, назначаемого в качестве антиагреганта

пациентам, включённым в исследование. Совместное назначение антипсихотиков с ингибиторами АПФ может сопровождаться риском гипотензии, а с центральным холиноблокатором тригексифенидилом – антихолинергическими осложнениями, подробно описанными нами при использовании критериев Бирса и STOPP/START. То же имеет отношение и к применению трициклического антидепрессанта amitриптилина, также зафиксированному при фармакоэпидемиологическом анализе. Несмотря на лидирующие позиции в формировании риска межлекарственного взаимодействия препаратов, используемых для лечения соматических заболеваний, у пожилых больных, роль нейротропных лекарственных средств остаётся, на наш взгляд, довольно высокой, что также подтверждается другими исследованиями [14].

Заключение

Проведённое исследование продемонстрировало высокую частоту применения потенциально не рекомендованных лекарственных назначений пациентам психиатрического стационара 65 лет и старше. Большая часть подобных назначений имеет непосредственное отношение к профилю оказания медицинской помощи. Так, применение антипсихотических средств может сопровождаться риском гипонатриемии и падений, а сочетанное использование центрального холиноблокатора тригексифенидила – антихолинергических осложнений и когнитивных нарушений в данной возрастной категории. Выявление потенциальных межлекарственных взаимодействий, как правило, требует мониторинга состояния пациента на период приёма подобной комбинации.

Применение методологии потенциально не рекомендованных лекарственных назначений и анализ возможных межлекарственных взаимодействий должны повысить уровень безопасности пациентов психиатрического стационара и расширить методы профилактики развития неблагоприятных лекарственных реакций.

Список литературы

1. Ушкалова Е.А., Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К., Чухарева Н.А., Бевз А.Ю. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 1. С. 94-100. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100.
2. 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.
3. Hudhra K., Garcia-Caballos M., Casado-Fernandez E., Jucja B., Shabani D., Bueno-Cavanillas A. Polypharmacy and potentially inappropriate prescriptions identified by Beers and

STOPP criteria in co-morbid older patients at hospital discharge. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2016. vol. 22. no 2. P. 189-193. DOI: 10.1111/jep.12452.

4. Castilho E.C.D., Reis A.M.M., Borges T.L., Siqueira L.D.C., Miasso A.I. Potential drug-drug interactions and polypharmacy in institutionalized elderly patients in a public hospital in Brazil. *Journal of psychiatric and mental health nursing*. 2018. vol. 25. no. 1. P. 3-13. DOI: 10.1111/jpm.12431.

5. Кирилочев О.О., Тарханов В.С. Оценка риска осложнений лекарственной терапии геронтологических пациентов с психическими заболеваниями // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29810> (дата обращения: 22.10.2021). DOI: 10.17513/spno.29810.

6. 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.

7. Stroup T.S., Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World psychiatry*. 2018. vol. 17. no. 3. P. 341-356. DOI: 10.1002/wps.20567.

8. Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов психиатрического профиля // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30192> (дата обращения: 21.10.2021). DOI: 10.17513/spno.30192.

9. Petrovic M., van der Cammen T. Adverse drug reactions in older people: detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012. vol. 29. no. 6. P. 453-462. DOI: 10.2165/11631760-000000000-00000.

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. O'Mahony D/, O'Sullivan D/, Byrne S/, O'Connor M.N., Ryan C., Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing*. 2015. vol. 44. no 2. P. 213-218. DOI: 10.1093/ageing/afu145.

12. Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Контроль рациональности фармакотерапии у пациентов психиатрического стационара с синдромом старческой астении // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30449> (дата обращения: 22.10.2021). DOI: 10.17513/spno.30449.

13. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V-P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van

der Meer P., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2016. vol. 37. no 27. P. 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

14. Кирилочев О.О., А.Р. Умерова, И.П. Дорфман, А.В. Хрящёв. 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.