



БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств (по критериям STOPP/START) как фактор риска падений у пациентов старческого возраста с полипрагмазией

Е.С. Ильина¹, С.П. Бордовский, Н.И. Польшина², В.Э. Никулин²,
О.Т. Богова¹, С.В. Горбатенкова², Д.А. Сычев³

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО Сеченовский Университет Минздрава России, Москва

³ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ, Москва

Цель. Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ЛС) по критериям STOPP/START пациентам старческого возраста, находящимся в кардиологическом отделении, а также оценка эффективности использования данных критериев для предупреждения лекарственно-индуцированных падений.

Материал и методы. Были проанализированы истории болезни 966 пациентов старческого возраста с полипрагмазией. Пациенты были разделены на две группы: в группу “С падением” включали пациентов, перенесших лекарственно-индуцированное падение в стационаре, в группу “Без падений” — пациентов без падений в стационаре и в анамнезе. Для каждого пациента был составлен список международных непатентованных названий (МНН) ЛС из листа назначений. Далее оценивали наличие потенциально не рекомендованных ЛС по критериям STOPP/START.

Результаты. В среднем пациентам назначали по $8,95 \pm 2,44$ ЛС одновременно, что трактуется как полипрагмазия. В листах назначений было выявлено 862 потенциально не рекомендованных ЛС, применения которых следует избегать людям пожилого и старческого возраста. Сравнение наиболее часто назначаемых не рекомендованных ЛС у пациентов старческого возраста в обеих группах показало, что использование критериев STOPP/START является

эффективным для выявления ЛС, потенцирующих развитие падений.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о частом назначении пациентам старческого возраста в кардиологическом отделении стационара потенциально не рекомендованных препаратов, который повышают риск развития неблагоприятных лекарственных реакций, в частности лекарственно-индуцированных падений.

Ключевые слова. Полипрагмазия, потенциально не рекомендованные лекарственные препараты, пациенты старческого возраста, падения, лекарственно-индуцированные падения, неблагоприятные лекарственные реакции, критерии STOPP/START.

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 72-76.

Одной из тенденций современного здравоохранения является стремительное развитие фармацевтической индустрии, которое привело к многократному увеличению количества лекарственных средств (ЛС). В многочисленных руководствах и рекомендациях с высокой степенью доказательности предлагается назначение нескольких ЛС различных фармакологических групп для лечения одной нозологии, что неизбежно приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению пациенту 5 и более ЛС. Между тем установлено, что на фоне полипрагмазии

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

многократно повышается риск межлекарственных взаимодействий и развития неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) [1]. У пациентов старших возрастных групп увеличивается количество возраст-ассоциированных заболеваний (полиморбидность), что требует назначения большего количества ЛС для лечения каждого заболевания, поэтому у пациентов старше 65 лет выше риск развития НЛР.

Еще одной причиной значительного повышения частоты НЛР у пациентов старческого возраста является назначение потенциально не рекомендованных ЛС (ПНЛС) [2]. Применение таких ЛС снижает качество жизни пожилых людей и приводит к повышению их заболеваемости, частоты госпитализаций (в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии) и смертности. С целью оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов в разных странах создаются так называемые “ограничительные” перечни (*PIM – Potentially Inappropriate Medication*), включающие потенциально неуместные или не рекомендованные ЛС для людей старческого возраста. Одними из наиболее широко распространенных среди PIM-перечней являются критерии STOPP/START (*Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions – STOPP и Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment – START*), которые были разработаны ведущими мировыми экспертами в 2008 году [3]. После пересмотра критериев в 2015 году [4] их общее количество увеличилось до 114, включая 80 STOPP критериев и 34 START критерия. По мнению разработчиков, критерии STOPP/START предназначены для аудита лекарственных назначений во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у людей старше 65 лет. Использование данного инструмента при аудите лекарственных назначений может способствовать снижению риска развития НЛР у пациентов старческого возраста путем плановой отмены скомпрометированных ЛС.

По данным Всемирной организации здравоохранения, падения являются второй по значению причиной смерти у пациентов старших возрастных групп [5]. Ежегодно происходит 37,3 миллиона падений с серьезными последствиями, при которых требуется медицинская помощь [3], что делает проблему профилактики падений весьма актуальной. Падение, как маркер НЛР, у пациентов старших возрастных групп было выбрано нами, так как установлена взаимосвязь между применением ЛС и повышенным риском падения. В литературе описаны лекарственно-индуцированные падения, развитие которых связывают с применением определенных групп ЛС [6]. В англоязычной литературе ЛС с подобным эффектом обозначают как FRID (*fall-risk-increase-drug* – ЛС, повышающие риск падения – ЛСПРП). Согласно STOPP/START к ним относят бензодиазепины, антипсихотические препараты, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов первого поколения, небензодиазепиновые снотворные и вазодилататоры, селективные α -адреноблокаторы.

Целью исследования был анализ частоты назначения

потенциально не рекомендованных ЛС по критериям STOPP/START пациентам старческого возраста, находящимся в кардиологическом отделении многопрофильного стационара, а также оценка эффективности использования данных критериев для предупреждения лекарственно-индуцированных падений.

Материал и методы

Нами проведен анализ эффективности выявления ПНЛС у пациентов, перенесших НЛР в виде падения и без него, с использованием критериев STOPP/START. Как маркер развития НЛР рассматривалось падение (в том числе с развитием травмы), зафиксированное медицинским персоналом стационара.

Были проанализированы 966 историй болезней пациентов старше 75 лет, которые были распределены на 2 группы. Пациенты, перенесшие падение в стационаре, были обследованы на предмет наличия причин падения (нарушение статики, патология опорно-двигательного аппарата, наличие вестибулоатактического синдрома, развитие urgentных ситуаций). При отсутствии таких причин случаев падения рассматривали как падение, ассоциированное с приемом ЛСПРП, а данных пациентов включали в группу “С падением”. В группу “Без падений” отнесены пациенты без падений в стационаре и падений в анамнезе. Все пациенты находились на лечении в кардиологическом стационаре и получали в среднем $8,95 \pm 2,44$ препаратов. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями были выбраны в связи с тем, что для их лечения чаще всего применяют многочисленные ЛС.

Для каждого пациента был составлен список международных непатентованных названий (МНН) ЛС из листа назначений. В список были также внесены компоненты комбинированных ЛС, имеющих в своем составе несколько ЛС с различными МНН. Например, препарат “Беродуал” содержит два ЛС (ипратропия бромид и фенотерол), поэтому в список вносили названия ЛС, входящих в состав этого препарата. Далее был проведен анализ лекарственных препаратов из листа лекарственных назначений на предмет наличия ПНЛС по критериям STOPP/START. При использовании критериев STOPP/START мы применяли показатели только из части STOPP, выявляя неуместно назначенные ЛС.

Статистический анализ результатов проводился в приложении Statistica v.13.3. Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера, числовые переменные – с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Оценка непараметрических показателей проводилась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Достоверными считали значения $p \leq 0,05$.

Результаты

В группе “С падением” были проанализированы 160 историй болезни пациентов кардиологического отделения многопрофильного стационара, имевших эпизод падения в стационаре, который был расценен как лекарственно-индуцированное падение. Средний возраст пациентов составил 87 ± 5 лет (от 75 до 100; 35 мужчин и 125 женщин). В группу “Без падений” были включены 806 пациентов (табл. 1). Пациенты в группе “С падением” были достоверно старше ($p=0,0001$) и имели большее число сопутствующих заболеваний ($p=0,00001$), поэтому в данной группе наблюдался более высокий уровень полипрагмазии (среднее число выпи-

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	“С падением” (n=160)	“Без падений” (n=806)	p
Мужчины/женщины	31/129	301/505	0,0001
Средний возраст, годы	87,09±5,20	84,17±4,94	0,0001
Основное заболевание, n (%)			
ИБС	121 (75,6)	633 (78,5)	-
Артериальная гипертония	13 (8,1)	127 (15,8)	-
Другие	26 (16,3)	46 (5,7)	-
Количество сопутствующих заболеваний	8,58±2,31	7,27±1,56	0,00001
Количество фармакологических групп ЛС	5,42±1,85	3,28±1,40	0,001
Среднее число получаемых ЛС	9,55±2,55	8,85±2,39	0,000227
Среднее число получаемых ЛСПРП	1,23±0,97	0,89±0,88	0,000018
Среднее число ПНЛС	1,83±1,27	0,86±0,81	0,0001

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца, другие - хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий

санных ЛС одному пациенту составило 9,55±2,55 и 8,85±2,39 в двух группах, соответственно, $p=0,000227$). Следует отметить, что полипрагмазия у пациентов старческого возраста имела массовый характер, так как все 966 больных получали по крайней мере пять ЛС.

В листах назначений по критериям STOPP/START в группе “С падением” выявлено 328 назначений ПНЛС, которые применяли у 149 (93,1%) из 160 пациентов с лекарственно-индуцированными падениями. Обращало на себя внимание частое назначение ЛСПРП, в том числе вазодилаторов (96, или 27,3% от общего числа критериев в группе), блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов первого поколения (22, или 6,3%), нейролептиков (17, или 4,8%). Следует пояснить, что назначение одного препарата может быть нежелательным сразу по нескольким STOPP-критериям.

В группе “Без падений” в листах назначений по критериям STOPP/START выявлено 570 назначений ПНЛС, которые применяли у 418 (51,9%) из 806 больных. На первых местах по частоте назначения оказались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при сердечной недостаточности (140, или 16,2%) и умеренной или тяжелой артериальной гипертонии (129, или 14,9%), а также β -адреноблокаторы (92, или 10,6%) и препараты сульфонилмочевины длительного действия (79, или 9,1%) при сахарном диабете 2 типа (этот критерий был утвержден в 2015 г., учитывая повышение риска развития гипогликемии), НПВП совместно с антиагрегантами без профилактики ингибиторами протонной помпы (73, или 8,4%). Частота назначения ЛСПРП была выше в группе “С падениями” (среднее число ЛСПРП составило 1,23±0,97 и 0,89±0,88, соответственно; $p=0,000018$).

Применение ПНЛС ассоциировалось с увеличением риска падений (отношение рисков 12,57; 95% доверительный интервал [ДИ] 6,71-23,56; $p=0,00001$; табл. 2). Нами были рассчитаны следующие показатели для STOPP критериев, выявляющих ПНЛС: чувствительность – 93,12% (95% ДИ 88,03-96,52%), специфичность – 48,14% (95% ДИ 44,64-51,65%), отрицательная прогностическая ценность – 97,24% (95% ДИ 95,20-98,43%), положительная прогностическая ценность – 26,28% (95% ДИ 24,78-27,83%)

Общее количество STOPP критериев в группе “С

падением” составило 352, в группе “Без падений” – 867, среднее количество ПНЛС на 1 пациента – 1,82±1,25 и 0,86±0,80, соответственно ($p=0,001$). Среднее количество STOPP критериев и STOPP критериев, позволяющих выявить ЛСПРП, в группе “С падением” достоверно превышало таковое в группе “Без падений” ($p=0,000001$; табл. 3). Общее количество STOPP критериев в группах сравнения представлено в табл. 4. Необходимо пояснить, что три STOPP-критерия (вазодилаторы, антипсихотические и антигистаминные средства) в таблицу включены не были, так как они активизировались после факта падения и требовали отмены соответствующих препаратов в группе “С падением”. Соответственно, в группе “Без падений” данные препараты не считались нежелательными в связи с отсутствием падений в анамнезе. Данные критерии были выявлены только в группе “С падением”:

- Вазодилаторы могут вызвать гипотензию у пациентов с постуральной гипотензией (повышается риск синкопе, падений). Прекратить использование, если пациент падал в течение последних трех месяцев – 96 (27,3%).
- Антипсихотические средства при падениях в последние 3 месяца (могут вызвать диспраксию походки, паркинсонизм) – 17 (4,8%).

ТАБЛИЦА 2. Сравнение количества пациентов старческого возраста с ПНЛС и без ПНЛС по STOPP критериям в группах “С падением” и “Без падений”

	“С падением”, n (%)	“Без падений”, n (%)	p
Есть ПНЛС	149 (93,1)	418 (51,9)	0,00001
Без ПНЛС	11 (6,9)	388 (48,1)	

ОР 12,57; 95% ДИ 6,71-23,56

ТАБЛИЦА 3. Среднее количество STOPP критериев в расчете на одного пациента в группах сравнения

	“С падением”	“Без падений”	p
STOPP критерии на 1 пациента	2,20±1,62	1,08±1,45	0,000001
STOPP критерии, выявляющие ЛСПРП, на 1 пациента	1,18±1,12	0,14±0,44	0,000001

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ТАБЛИЦА 4. Частота наиболее распространенных STOPP-критериев у пациентов старческого возраста в группах “С падением” и “Без падений”, n (% от общего числа критериев в данной группе)

STOPP критерий - потенциально не рекомендованные ЛС	“С падением”	“Без падений”	p
НПВП при сердечной недостаточности (риск обострения сердечной недостаточности)	35 (9,94)	140 (16,15)	0,1765
НПВП при умеренной и тяжелой артериальной гипертензии (риск повышения АД)	33 (9,38)	129 (14,88)	0,153
Пероральные железосодержащие препараты в дозе более 200 мг/сут (нет доказательств улучшения всасывания железа при превышении этих доз)	28 (7,95)	59 (6,81)	0,00001
Блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов 1 поколения для длительного использования (более 1 недели), такие как хлорфенамин, цидизин, прометазин (повышается риск развития седации и антихолинэргических побочных эффектов)	22 (6,25)	42 (4,84)	0,0001
Бета-адреноблокаторы при диабете 2 типа (риск маскировки гипогликемических симптомов)	18 (5,11)	92 (10,61)	0,952
Препараты сульфонилмочевины длительного действия при сахарном диабете 2 типа (повышается риск длительной гипогликемии)	14 (3,98)	79 (9,11)	0,68
НПВП совместно с антиагрегантами без профилактики ингибиторами протонной помпы (повышенный риск язвенной болезни)	7 (1,99)	73 (8,42)	0,049
Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) в сочетании с калийсберегающими препаратами без контроля калия плазмы (риск опасной гиперкалиемии – более 6,0 ммоль/л)	10 (2,84)	19 (2,19)	0,0084

- Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов первого поколения (обладают седативным эффектом, могут ухудшить сенсорикку). Прекратить прием, если у пациента отмечались падения в течение последних трех месяцев – 17 (4,8%).

Таким образом, STOPP критерии будут более эффективными для предупреждения повторных падений у пациентов, в то время как у больных без падений в анамнезе говорить о высокой эффективности STOPP критериев для предупреждения падений не представляется возможным.

Приведенные в табл. 4 данные свидетельствуют о наличии статистически значимой связи между назначением некоторых ЛС, в частности блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и пероральных железосодержащих препаратов, и развитием такой НЛР, как падение. Назначение пероральных железосодержащих препаратов само по себе не провоцирует падения, однако указывает на наличие сопутствующей анемии, при которой часто отмечаются падения [7]. Таким образом, более частое назначение этих препаратов пациентам группы “С падением”, а также их выявление по STOPP/START критериям позволяет сделать вывод о том, что данные критерии являются эффективным PIM-перечнем для выявления ПНЛС, в частности ЛСПРП, а их применение должно способствовать снижению риска развития НЛР у пациентов старческого возраста и оптимизации лекарственной терапии.

Обращает на себя внимание, что пациенты из группы “С падением” чаще принимали антагонисты альдостерона в сочетании с препаратами калия без контроля его уровня, что может быть причиной развития гиперкалиемии. Таким образом, у пациентов в группе “С падением” могли быть случаи незарегистрированной гиперкалиемии, способной привести к аритмиям, которые, в свою очередь, являются фактором риска развития падений [8].

Обсуждение

Учитывая высокую частоту назначения ПНЛС пациентам старческого возраста, приводящих к развитию опасных НЛР (в том числе падений), повышению частоты

госпитализации пациентов и существенно увеличивающих стоимость лечения [9], оптимизация фармакотерапии становится важным и необходимым компонентом лечения. Фармакотерапия у пациентов старших возрастных групп должна включать аудит листа назначения для выявления потенциально не рекомендуемых ЛС с использованием PIM-перечней. Одним из таких перечней являются STOPP/START критерии, которые были разработаны для предотвращения ненадлежащего и необоснованного назначения ПНЛС пациентам старческого возраста. В нашем исследовании STOPP/START критерии показали высокую эффективность в выявлении ЛСПРП.

1. Kurian J, Mathew J, Sowjanya K, et al. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients: a prospective observational study. *Ind J Pediatrics* 2016;83(5): 414–9.
2. Cabré M, Elias L, Garcia M, et al. Hospitalizaciones evitables por reacciones adversas a medicamentos en una unidad geriátrica de agudos. *Análisis de 3.292 pacientes. Medicina Clínica* 2017;150(6):209–14.
3. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2):72–83.
4. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2014;44(2): 213–8.
5. Информационный бюллетень ВОЗ “Падения” №344 октябрь 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/ru/>
6. Rojas-Fernandez C, Dadfar F, Wong A, Brown SG. Use of fall risk increasing drugs in residents of retirement villages: a pilot study of long term care and retirement home residents in Ontario, Canada. *BMC Research Notes* 2015;8(1):568.
7. Скрипникова И.А. Падения – важный фактор риска переломов: причины и способы профилактики. *Consilium Medicum* 2014;6:28–33
8. Damián J, Pastor-Barriuso R, Valderrama-Gama E, de Pedro-Cuesta J. Factors associated with falls among older adults living in institutions. *BMC Geriatrics* 2013;13(1):6.
9. Campins L, Serra-Prat M, Palomera E, et al. Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). *Gaceta Sanitaria* 2017; <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.002>

Prescription of potentially inappropriate medications defined by STOPP /START criteria as a fall risk factor in the elderly patients with polypharmacy

E. Ilina, S. Bordovsky, N. Polshina, V. Nikulin, O. Bogova, S. Gorbotenkova, D. Sychev

Aim. To evaluate the prevalence of STOPP-listed potentially inappropriate medicines (PIMs) in the elderly patients treated in the cardiology department and their association with avoid-

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

able adverse drug events, i.e. drug-related falls.

Material and methods. We studied 966 case records. The patients' data was divided into 2 groups with and without a history of drug-related falls during current hospitalization. PIMs were evaluated using STOPP/START criteria.

Results. On average the patients were prescribed 8.95 ± 2.44 medications. 862 PIMs were identified in the medication records, the usage of which should be avoided in the elderly patients. The use of STOPP criteria was very effective for

identification of medicines, potentiating the risk of falls.

Conclusion. The results of our study indicated a frequent prescription of PIMs to the elderly patients, which increase the risk of adverse drug events, in particular, drug-related falls.

Key words. *Polypharmacy, potentially inappropriate medications, older patients, falls, drug-related falls, adverse drug events, STOPP/START criteria.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 72-76.