

# Эволюция полипрагмазии: соответствующая и проблемная полипрагмазия, выбор правильной стратегии и тактики

**М.В. Леонова**, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, [anti23@mail.ru](mailto:anti23@mail.ru)

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

## Резюме

Эволюция полипрагмазии, которая в течение многих лет заключалась в количественном измерении одновременно назначаемых лекарственных средств (ЛС), привела к появлению качественного описания: соответствующая полипрагмазия, которая может быть полезной для некоторых пациентов, и проблемная полипрагмазия, приносящая вред. Концепция соответствующей полипрагмазии предполагает назначение нескольких ЛС на основании лучших доказательств, клинического состояния пациентов, потенциальных межлекарственных взаимодействий. С возрастом увеличивается распространенность гериатрических синдромов, коморбидности/мультиморбидности, ограничение продолжительности жизни, что уменьшает положительное соотношение пользы/риска для большинства ЛС. Проблемная полипрагмазия имеет повышенный риск нежелательных реакций, межлекарственных взаимодействий, снижения комплаентности пациентов к лечению. Для улучшения полипрагмазии применяются различные методологии, оптимизирующие использование ЛС для максимальной пользы и наименьшего вреда. К таким вмешательствам относятся профессиональное консультирование пациентов, использование дополнительных инструментов (включая критерии Бирса, STOPP/START, индекс MAI и др.), электронные системы принятия решений, образовательные программы. Эффективность вмешательств по уменьшению полипрагмазии оценивалась в нескольких Кокрейновских метаанализах (2012, 2014, 2018), в которых показано уменьшение ненадлежащего использования ЛС и риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР), но не было влияния на смертность, в единичных исследованиях обнаружено уменьшение количества госпитализаций. Методология депрескрайбинга особенно актуальна в условиях проблемной полипрагмазии и рассматривается в качестве неотъемлемого компонента континуума практики правильного назначения лекарств (Good Prescribing Practice), продвигается как стратегия уменьшения полипрагмазии и улучшения результатов для пациентов. Среди других вмешательств депрескрайбинг имеет наибольшее количество доказательств полезности для предотвращения связанных с приемом лекарств осложнений, улучшения клинических исходов и снижения затрат. Международной группой по сокращению ненадлежащего использования лекарств и полипрагмазии (IGRIMUP) в 2018 г. разработано 10 рекомендаций по снижению полипрагмазии и сокращению потенциально несоответствующих ЛС. Таким образом, концепция соответствующей полипрагмазии является рациональным подходом к оптимизации полипрагмазии, ее следует продвигать вместо пороговых числовых значений.

**Ключевые слова:** полипрагмазия, соответствующая полипрагмазия, проблемная полипрагмазия, мультиморбидность, вмешательства, депрескрайбинг

**Для цитирования:** Леонова М.В. Эволюция полипрагмазии: соответствующая и проблемная полипрагмазия, выбор правильной стратегии и тактики. *Медицинский совет*. 2021;(14):150–157. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-150-157>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# The evolution of polypharmacy: appropriate and problematic polypharmacy, choosing the right strategy and tactics

**Marina V. Leonova**, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, [anti23@mail.ru](mailto:anti23@mail.ru)

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

## Abstract

The evolution of polypharmacy, which for many years consisted of quantifying concurrently prescribed drugs, has led to an qualitative description: "appropriate polypharmacy", which may be beneficial for some patients, and "problematic polypharmacy", which is harmful. The concept of "appropriate polypharmacy" is to prescribe multiple drugs based on the best evidence, taking into account the patient's clinical condition and potential drug-drug interactions. With age, the prevalence of geriatric syndromes, comorbidity/multimorbidity, and limitation of life expectancy increase, which reduces the positive benefit/risk ratio for most drugs. The problem with polypharmacy is associated with an increased risk of adverse reactions, drug-drug interactions, and decreased patient compliance. To improve polypharmacy, various methodologies are used to optimize drug use for maximum benefit and least harm. Such interventions include professional patient counseling, the use of additional tools (including Bierce's criteria, STOPP/START, MAI index, etc.), electronic decision-making systems, educational programs. The effectiveness of interventions to reduce polypharmacy has been evaluated in several Cochrane meta-analyses (2012, 2014, 2018) and showed a decrease in drug misuse and the risk of ADR, but there was no effect on mortality, and few studies found a decrease in the number of

hospitalizations. The deprescribing methodology is especially relevant in the context of problematic polypharmacy and is considered an integral component of the continuum of good prescribing practice, promoted as a strategy to reduce polypharmacy and improve patient outcomes. Among other interventions, deprescribing has the most evidence for its utility in preventing drug-related complications, improving clinical outcomes, and reducing costs. The International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP) in 2018 developed 10 recommendations to reduce polypharmacy and potentially inappropriate drugs. Thus, the concept of “appropriate polypharmacy” is a rational approach to optimizing polypharmacy; it should be promoted to replace existing thresholds.

**Keywords:** polypharmacy, appropriate polypharmacy, problematic polypharmacy, multimorbidity, interventions, deprescribing

**For citation:** Leonova M.V. The evolution of polypharmacy: appropriate and problematic polypharmacy, choosing the right strategy and tactics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):150–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-150-157>.

**Conflict of interest:** author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Полипрагмазия – это глобальная мультидисциплинарная проблема, которая уже много лет обсуждается в медицине. Полипрагмазия широко распространена и все чаще встречается в рамках первичной и специализированной медико-санитарной помощи. Это вызвано старением населения, увеличением доли пациентов пожилого и старческого возрастов, а также высокой распространенностью multimorbidity, когда пациенты одновременно могут иметь два и более хронических состояния (заболевания, фактора риска, симптома) [1, 2]. Поэтому высокий уровень полипрагмазии отчасти является следствием увеличения доли multimorbidity среди стареющего населения во всем мире.

## ЭВОЛЮЦИЯ ПОНЯТИЯ ПОЛИПРАГМАЗИИ

Под полипрагмазией понимается применение нескольких лекарственных средств (ЛС) у одного пациента [3, 4]. Термин «полипрагмазия» со временем эволюционировал. В последние годы он может рассматриваться как положительно: соответствующая полипрагмазия, которая может быть полезной для некоторых пациентов, так и отрицательно: проблемная полипрагмазия, приносящая вред [3, 5]. Соответствующая полипрагмазия определяется как назначение нескольких ЛС сложным пациентам или при множественных заболеваниях, когда использование лекарств оптимизировано в соответствии с наилучшими доказательствами. Цель комбинации нескольких ЛС должна заключаться в поддержании хорошего качества жизни, увеличении ее продолжительности и минимизации вреда от лекарств. Проблемная полипрагмазия определяется как неправильное или ненадлежащее назначение нескольких ЛС, при этом предполагаемая польза от лекарств не реализуется. Таким образом, соответствующая полипрагмазия для многих пациентов может увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество; но если нет доказательств пользы от назначенных препаратов, полипрагмазии следует избегать.

Несмотря на существование термина «полипрагмазия» на протяжении более двух десятков лет, нет ее единого универсального определения [2, 4, 6]. Наиболее распространенным подходом является количественное

измерение полипрагмазии, которое заключается в определении числового порога для количества одновременно назначаемых ЛС. Зачастую эти пороговые значения выбираются произвольно, например более четырех или пяти ЛС. Но со временем в условиях меняющейся клинической практики полезность определенного порогового значения может меняться, а числовой порог возрастать вплоть до 10 и более ЛС. Так, по данным систематического обзора, включавшего 110 публикаций с 2000 г., количественное определение полипрагмазии было использовано в 73,6% случаев исследований, причем выявлен широкий диапазон пороговых значений: от  $\geq 2$  до  $\geq 11$  ЛС [4]. Более того, наряду с термином «полипрагмазия» использовались дополнительные термины, характеризующие разные количественные значения: малая полипрагмазия (2–4 ЛС), умеренная полипрагмазия (4–5 ЛС), основная полипрагмазия (5–11 ЛС), гиперполипрагмазия или чрезмерная полипрагмазия ( $\geq 10$  ЛС). Но наиболее часто используемым определением полипрагмазии был прием пяти или более ЛС в день (46,4% исследований). Этот факт также признан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в частности сказано: «Полипрагмазия – это одновременное употребление нескольких лекарств. Хотя стандартного определения нет, полипрагмазия часто определяется как рутинное использование пяти или более лекарств»<sup>1</sup>.

При этом именно количество ЛС, назначенных пациенту, становится неблагоприятным прогностическим фактором, увеличивающим частоту госпитализаций и других исходов. Прагматический подход к проблеме полипрагмазии на практике состоит в том, чтобы сосредоточить внимание на пациентах с особенно высоким риском, получающих 10 или более ЛС, и на тех, кто получает от 4 до 9 ЛС, имеющих неблагоприятные факторы (противопоказанный препарат, риск лекарственного взаимодействия и др.).

Альтернативный подход к определению полипрагмазии предполагает описательную характеристику полипрагмазии и включает качественную оценку ЛС или их комбинаций, выявляя неподходящие лекарства, случаи неблагоприятных межлекарственных взаимодей-

<sup>1</sup> World Health Organization. *Medication Safety in Polypharmacy*. Geneva; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>.

ствий или риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на основе использования дополнительных инструментов (например, ограничительные критерии Бирса или списки ЛС) [4, 6]. Такой подход специально не предназначен измерять полипрагмазию. Но именно при нем появился термин «соответствующая», или «рациональная», полипрагмазия. Применение описательной характеристики полипрагмазии предусматривает и анализ клинической целесообразности применения нескольких ЛС в контексте сопутствующих заболеваний пациента, в частности при мультиморбидности.

В большинстве случаев назначение ЛС проводится в рамках лечения одного заболевания, при этом у пациента не учитываются другие множественные заболевания. Наличие нескольких хронических заболеваний увеличивает сложность терапевтического лечения, что ассоциируется с вынужденной полипрагмазией и требует анализа клинической целесообразности применения нескольких ЛС. На этом фоне возникают предпосылки для взаимодействия между препаратами, назначенными для лечения каждой из патологий, что вносит свой вклад в ухудшение качества жизни; при этом риск смерти может быть значительно выше, чем в результате простой суммации рисков каждого заболевания. У пожилых людей с возрастом увеличиваются количество и распространенность возрастных заболеваний и гериатрических синдромов, а также неизлечимых сопутствующих заболеваний. Положительное соотношение пользы/риска для большинства ЛС уменьшается или становится отрицательным в зависимости от возраста, особенно в случаях старческого возраста, наличия коморбидности/мультиморбидности, а также ограниченной продолжительности жизни.

Полипрагмазия связана с целым рядом проблем, включая повышение риска развития нежелательных реакций, наличия фармакодинамических и фармакокинетических межлекарственных взаимодействий, несоблюдение режима приема нескольких ЛС и снижение комплаентности пациентов к лечению. Поэтому результатом полипрагмазии является плохой контроль симптомов или тяжести заболевания, терапевтическая неэффективность, нарушение функциональности и более частое обращение за медицинской помощью (амбулаторной или госпитализацией), что повышает бремя на систему здравоохранения [6].

## ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО УМЕНЬШЕНИЮ И (ИЛИ) ОПТИМИЗАЦИИ ПОЛИПРАГМАЗИИ

Для контроля и снижения бремени полипрагмазии и ненадлежащего использования лекарств применяются различные методологии, оптимизирующие использование ЛС для максимальной пользы и наименьшего вреда. К таким вмешательствам относятся профессиональное консультирование пациентов для выявления, предотвращения и решения проблем, связанных с ЛС, а также содействие правильному использованию лекарств, применение дополнительных инструментов (включая критерии, шкалы, алгоритмы, клинический аудит), электронные

и информационные системы принятия решений, позволяющие проводить контроль назначения ЛС, образовательные программы для обучения специалистов, которые включают разные подходы: пассивные, интерактивные и междисциплинарные методы, алгоритмы уменьшения полипрагмазии и депрескрайбинга.

Большинство разработанных инструментов, направленных на снижение полипрагмазии, предназначены для применения в популяции пожилых пациентов, к ним относятся различные критерии и оценочные методики [7]. Критерии обычно сосредоточены на конкретных потенциально ненадлежащих лекарствах, которых следует избегать ввиду повышения риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Наиболее хорошо известными и признанными инструментами регулирования ненадлежащего применения ЛС у пожилых пациентов являются критерии Бирса, принятые Американским гериатрическим обществом, и критерии STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions/ Screening Tool to Alert to Right Treatment), принятые Европейским сообществом. Критерии, или списки, Бирса для надлежащего применения ЛС у пожилых пациентов с коморбидностью были разработаны в 2001 г. [8]. К настоящему времени список Бирса обновлялся неоднократно: в 1997, 2003, 2012, 2015 г. и включает 53 фармакологических класса или препарата, относящихся к потенциально неприемлемым, которых следует избегать или использовать с осторожностью у пожилых людей [9]. Кроме того, списки Бирса были модифицированы в разных странах (например, Германии, Франции, Норвегии, Канаде, Австралии). Критерии Бирса не оценивались в рандомизированных контролируемых исследованиях, поэтому степень их влияния на снижение НЛР, госпитализации, смертности и затрат остается неопределенной. Критерии STOPP/START были разработаны в Ирландии в 2008 г., последнее обновление проведено в 2015 г. [10]. Критерии STOPP включают список 80 потенциально неприемлемых ЛС, которые нельзя прописывать, нужно избегать при определенных обстоятельствах и использовать с осторожностью. Критерии START включают список из 34 также правильных назначений ЛС. Проведено 2 метаанализа исследований по оценке эффективности применения критериев STOPP/START (2013 и 2016), результаты которых показали улучшение целесообразности назначения ЛС, уменьшение частоты назначения потенциально неприемлемых ЛС и полипрагмазии, снижение НЛР (примерно на 25%) и затрат на лекарства [11, 12]. Также в сравнении с критериями Бирса данный инструмент оказался более чувствительным к выявлению НЛР. Влияние использования критериев STOPP/START на отдаленные исходы (госпитализации, смертность) в настоящее время активно изучается в рамках нескольких продолжающихся крупных рандомизированных контролируемых исследований (SENATOR, OPERAM, OPTICA) [13], а предварительные результаты SENATOR доказали рентабельность данного вмешательства.

Другие инструменты представляют клиническую оценку целесообразности применения ЛС, основанную

на тщательном анализе использования каждого препарата и косвенно могут способствовать снижению полипрагмазии. Среди них наибольшую популярность имеет индекс соответствия лекарственных средств (MAI), который оценивает целесообразность назначения ЛС по 10 элементам: показаниям, эффективности, дозе, межлекарственным взаимодействиям, дублированию, продолжительности, стоимости [14]. Примеры других оценочных технологий: оценка CGA (Comprehensive Geriatric Assessment), инструмент SMART (Specific, Measurable, Acceptable, Realistic and Time-framed), критерии CRIME (CRITERIA to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients), программу PATH (Palliative and Therapeutic Harmonization), алгоритм GP-GP (Garfinkel Good Palliative Geriatric Practice) и др. [15]. Из них только один инструмент, GP-GP, доказал, что эффективное снижение полипрагмазии путем одновременной отмены назначения максимально возможного количества не спасающих жизнь препаратов приводит к значительному улучшению клинических результатов: снижению смертности, заболеваемости и госпитализаций в отделения неотложной помощи, а также снижению затрат [16, 17].

В большинстве случаев описанные инструменты применяются с помощью электронного программного обеспечения и используются в компьютеризированных системах поддержки принятия решений.

Компьютеризированные системы поддержки принятия решений и контроля назначения ЛС нацелены на выявление потенциально несоответствующих ЛС, обнаружение неблагоприятных (потенциально тяжелых) межлекарственных взаимодействий и снижения лекарственной нагрузки [18]. Внедрение и применение компьютеризированных систем для контроля назначения ЛС возможны только в лечебных учреждениях с налаженным компьютерным программным обеспечением, например в форме электронных медицинских карт пациентов с полной информацией о лекарствах. Эти системы содержат полную историю болезни и историю назначения лекарств и могут подавать сигналы тревоги при назначении нового ЛС, предупреждая врачей о потенциальных межлекарственных взаимодействиях или других ограничениях.

Систематические обзоры исследований свидетельствуют, что внедрение компьютеризированных систем поддержки принятия решений может улучшить качество и уменьшить количество потенциально несоответствующих ЛС при назначении в медицинских учреждениях, особенно в стационарных условиях [18, 19], а также снизить частоту предсказуемых НЛР [20]. Однако имеются ограниченные данные по влиянию этих подходов на клинические исходы, такие как смертность, заболеваемость, функциональный статус [16].

## ДЕПРЕСКРАЙБИНГ И ПОЛИПРАГМАЗИЯ

Наряду с уже описанными инструментами еще одним подходом в снижении полипрагмазии и ненадлежащего использования ЛС, особенно в популяции пациентов

пожилого и старческого возрастов, является депрескрайбинг [21, 22]. Депрескрайбинг является одним из способов противодействия полипрагмазии и неправильному использованию ЛС. Сокращение общего количества лекарств и прекращение применения препаратов, которые больше не требуются, снижают риск потенциального вреда, связанного с полипрагмазией. Депрескрайбинг направлен на прекращение/отмену/остановку применения препарата, при этом используется термин «процесс», что предполагает алгоритм выполнения, включая не только отмену препарата, но и уменьшение дозы с мониторингом результатов и исходов. Таким образом, депрескрайбинг – это процесс отмены неподходящего ЛС, контролируемый медицинским работником с целью управления полипрагмазией и улучшения результатов лечения [23]. Депрескрайбинг это не отказ в назначении эффективного ЛС, а позитивное, ориентированное на пациента, вмешательство, которое требует совместного принятия решений, информированного согласия пациента и тщательного мониторинга эффектов на основе принципов качественного назначения ЛС. Зачастую депрескрайбинг направлен на уменьшение частоты побочных эффектов, связанных с использованием ЛС, улучшение функционального состояния и предупреждение преждевременной смертности. Кроме того, проведение депрескрайбинга позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на пациента и улучшить приверженность к фармакотерапии [24].

В крупный метаанализ 2016 г. было включено 116 клинических исследований по оценке результатов применения депрескрайбинга у пожилых пациентов ( $n = 34\,143$ ) [25]. В исследованиях депрескрайбинг применялся в отношении широкого спектра фармакологических классов препаратов: антигипертензивных, психотропных, ингибиторов протонной помпы, гликозидов, бисфосфонатов, препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и прочего; в большинстве исследований проводилась отмена одного ЛС, в небольшой части – двух или более. Результаты метаанализа показали, что депрескрайбинг при полипрагмазии значимо снижал смертность в нерандомизированных исследованиях ( $OR = 0,32$ , 95% ДИ: 0,17–0,60), но в рандомизированных снижение риска смертности не достигло статистической достоверности ( $OR = 0,82$ , 95% ДИ: 0,61–1,11), только в подгруппе пациентов до 80 лет риск смертности снижался на 36% ( $OR = 0,64$ ,  $p = 0,07$ ).

В метаанализе 2019 г. проводилось изучение влияния депрескрайбинга на клинические исходы у пожилых пациентов в домах престарелых [26]. Включено 41 рандомизированное клиническое исследование у пациентов старше 60 лет ( $n = 18\,408$ ). В большинстве исследований проводился депрескрайбинг психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, снотворных), в небольшой части – диуретиков. В качестве клинических исходов учитывали смертность от всех причин, частоту госпитализаций, а также количество потенциально несоответствующих ЛС с использованием критериев Бирса или STOPP/START. Применение депрескрайбинга сопро-

вождалось значимым уменьшением доли пациентов с потенциально несоответствующими ЛС на 59% (OR = 0,41, 95% ДИ: 0,19–0,89,  $p = 0,02$ ), а также снижением общей смертности на 10% (OR = 0,90, 95% ДИ: 0,82–0,99,  $p = 0,05$ ) и снижением частоты госпитализаций на 28% (OR = 0,72, 95% ДИ: 0,31–1,66).

Депрескрайбинг в стационарных условиях также может уменьшить нежелательную полипрагмазию. В 2018 г. проведен систематический обзор 9 исследований ( $n = 2\,522$ ), в которых применялся депрескрайбинг для уменьшения полипрагмазии не только в период госпитализации, но и в течение последующего после выписки периода наблюдения [27]. В качестве первичного исхода оценивали снижение несоответствующих ЛС по индексу MAI, критериям Бирса, STOPP и аналогам; вторичные исходы включали оценку смертности, повторных госпитализаций, качества жизни, функциональные нарушения; период наблюдения после госпитализации составил до 1 года. Результаты показали, что при поступлении число неподходящих ЛС варьировалось от 0,29 до 1,4 на пациента в основной группе и от 0,35 до 1,5 – в контрольной, а при выписке – 0,03–0,9 и 0,04–1,7 соответственно; уменьшение числа неподходящих ЛС в половине исследований было статистически значимым. Важным результатом депрескрайбинга было отсутствие значимого влияния на смертность и частоту повторных госпитализаций, но при этом в отдельных исследованиях депрескрайбинг достоверно уменьшал частоту падений и улучшал функциональное состояние пациентов. Таким образом, заметного вреда в результате проведения депрескрайбинга у пожилых пациентов не наблюдалось, а госпитальные условия представляются оптимальными для применения данного вмешательства по снижению полипрагмазии.

К настоящему времени выполнены несколько метаанализов исследований, посвященных изучению эффективности вмешательств по улучшению надлежащего использования ЛС и полипрагмазии у пожилых людей. Большинство исследований описывали вмешательства, направленные на улучшение целесообразности применения ЛС и полипрагмазии за счет отказа от неподходящих препаратов. В них проводилась оценка различных подходов, включая монодисциплинарные и комплексные междисциплинарные (клиническое/фармацевтическое консультирование) с использованием критериев Бирса и аналогов, STOPP/START, индекса MAI, а также компьютеризированных систем принятия решений. Обобщение результатов этих исследований нашло отражение в ряде метаанализов и систематических обзоров.

В первый Кокрейновский метаанализ 2012 г. было включено 10 исследований ( $n = 21\,911$ ) с применением различных вмешательств [28]. Объединенные результаты оценки полипрагмазии показали исходное количество ЛС – 7,72; после вмешательства показан более низкий суммарный балл MAI (средняя разница –3,88, 95% ДИ: от –5,40 до –2,35) в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой, но недостоверное снижение количества ЛС по критериям Бирса на –0,06 (95% ДИ:

от –0,16 до 0,04) на пациента. Клинические исходы применения вмешательств по госпитализациям не получили доказанности ввиду неоднородности исследований, но сократили частоту НЛР на 35%. Обновленный Кокрейновский метаанализ 2014 г. был основан на 12 исследованиях ( $n = 22\,438$ ) и также показал, что вмешательства привели к сокращению ненадлежащего использования ЛС [29]. Последующий метаанализ 2016 г. включал 25 исследований по оценке эффективности вмешательств, направленных на снижение полипрагмазии [30]. Исходно пациенты принимали в среднем 7,4 препарата как в экспериментальной, так и в контрольной группах; при последующем наблюдении среднее количество препаратов было снижено на –0,2 в группе вмешательства, но увеличилось на +0,2 в контрольной группе. Вместе с тем вмешательства по снижению полипрагмазии не повлияли на смертность от всех причин (OR = 1,02; 95% ДИ: 0,84–1,23), и только в единичных исследованиях было обнаружено уменьшение количества госпитализаций в группе вмешательства. В последний Кокрейновский метаанализ 2018 г. было включено 32 исследования с разными вмешательствами [31]. Объединенные результаты показали снижение среднего индекса MAI после вмешательства по сравнению с контрольной группой (на –4,76, 95% ДИ: от –9,20 до –0,33), а количество потенциально несоответствующих лекарств было достоверно меньше после вмешательства на –0,22 (95% ДИ: от –0,38 до –0,05) по сравнению с контрольной группой. Снижение доли пациентов с потенциально неприемлемыми ЛС составило 21% (OR = 0,79, 95% ДИ: 0,61–1,02). При этом доля пациентов с потенциально неприемлемыми ЛС уменьшилась с 421 до 333 на 1000 случаев по критериям STOPP, и доля пациентов, которым были назначены ЛС с упущениями, сократилась с 387 до 155 на 1000 случаев по критериям START.

Еще в одном, самом современном (2020) систематическом обзоре исследований по оценке эффективности вмешательств для снижения полипрагмазии у пожилых внимание было сосредоточено на исследованиях с применением метода депрескрайбинга и критериев STOPP/START [32]. Основной целью анализа было изучение результатов вмешательств по предупреждению или снижению НЛР по данным 26 исследований. Во многих исследованиях применение вмешательств сопровождалось уменьшением частоты НЛР, что подтверждало эффективность метода депрескрайбинга и критериев STOPP/START в различных условиях оказания медицинской помощи. Вместе с тем авторы отметили недостаточность данных по оценке клинических исходов применения вмешательств, что, возможно, связано с относительно коротким (не более 18 мес.) периодом наблюдения.

## РЕКОМЕНДАЦИИ И РУКОВОДСТВА ПО УПРАВЛЕНИЮ ПОЛИПРАГМАЗИЕЙ

Клиническая значимость проблемы полипрагмазии активизирует поиск приемлемых организационных решений для систем здравоохранения в разных странах.

В связи с этим разрабатываются руководства по полипрагмазии для специалистов. Так, в Европейском сообществе в рамках Программы здравоохранения на 2014–2020 гг. создан европейский проект SIMPATHY (Стимулирование инновационного управления полипрагмазией и приверженностью пожилым людям), цель которого – стимулировать и поддерживать инновации в управлении полипрагмазией и соблюдении режима лечения у пожилых людей с особым акцентом на устранение несоответствующей полипрагмазии [33]. В рамках проекта проводятся исследования, сбор и сравнительный анализ разных практик управления полипрагмазией, а также разработка стратегии управления полипрагмазией и приверженностью лечению в ЕС, планируется создание европейского справочника по полипрагмазии и инструментам управления ею, которые помогут странам с различным уровнем здравоохранения.

Международная группа по сокращению ненадлежащего использования лекарств и полипрагмазии (International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy, IGRIMUP) в 2018 г. разработала рекомендации по снижению полипрагмазии, которые основаны не только на ограничительных списках ЛС, но и на прекращении назначения потенциально несоответствующих ЛС, что фактически соответствует депрескрайбину [15]. Рекомендации предназначены не только для ведения пожилых пациентов, но для субпопуляции мультиморбидных пациентов или с ограниченной продолжительностью жизни. Краеугольным камнем этой позиции является использование ЛС меньше – лучше, но с учетом доказательств определенной или значимой пользы при назначении многим пожилым пациентам (*pus.*). Руководящими принципами являются: оценка ЛС на соответствие ограничительным спискам; возможность сокращения применения ЛС, особенно при полипрагмазии; приоритизация ЛС на основе целесообразности. Однако остается проблемным вопрос доказательности пользы для пожилых пациентов, пациентов с мультиморбидностью и гериатрическими синдромами в рамках большинства контролируемых клинических исследований. Вместе с тем важно понимать кривую «доза – эффект» и соотношение пользы/риска эффектов ЛС у данных категорий, что может позволить в качестве альтернативы использовать результаты наблюдательных исследований. Большое внимание уделено вопросам медицинского обучения по методам преодоления полипрагмазии и основам депрескрайбинга. Для пациентов с мультиморбидностью выбор ЛС для каждого заболевания должен быть переоценен, что особенно относится к препаратам для профилактического применения по мере уменьшения продолжительности жизни. Все эти подходы полностью соответствуют современной тенденции персонализированной медицины.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема полипрагмазии уже не воспринимается как негативное явление в связи с ростом мультиморбидности среди населения.

● **Рисунок.** 10 рекомендаций IGRIMUP по снижению полипрагмазии (2018) [15]

● **Figure.** 10 IGRIMUP recommendations to reduce polypharmacy (2018) [15]

1	Пересмотрите лекарственные препараты пожилых людей с точки зрения отказа от их назначения, особенно для тех, кто уязвим к побочным эффектам лекарств.
2	Прежде чем назначить потенциально подходящее лекарство, рассмотрите достоверность доказательств, основанных на характеристиках и предпочтениях пациента.
3	Рассмотрите каждое лекарство на предмет потенциальной отмены, выходящее за рамки стандартных ограничительных списков.
4	Используйте смешанные явные и неявные методы к оценке полипрагмазии.
5	Решите проблему недостаточной представленности пожилых пациентов в клинических испытаниях.
6	Признание и устранение коммерческого влияния на полипрагмазию. Перед лицензированием показаний, включающих пожилых пациентов, должны потребоваться соответствующие критерии результатов.
7	Уделяйте больше внимания ненадлежащему использованию лекарств и полипрагмазии в рамках медицинского образования, особенно в вопросах мультиморбидности.
8	Медицинское обучение должно пересматривать методы прекращения лечения, уделяя равное внимание побочным эффектам и преимуществам ЛС.
9	Для пациентов с мультиморбидностью не приемлема модель одного заболевания.
10	При принятии решений у пожилых пациентов следует регулярно учитывать ожидаемую выживаемость и качество жизни, уделяя первоочередное внимание предпочтениям пациента/семьи.

Концептуализация полипрагмазии исключительно на основе количества прописанных ЛС часто бесполезна, поскольку не учитывает того, что соответствующее количество лекарств может варьироваться в зависимости от клинических потребностей отдельных пациентов, особенно при мультиморбидности. Трудно сделать вывод о том, много ли (соответствующая полипрагмазия) или слишком много (проблемная полипрагмазия) ЛС назначено пациенту. Сложность клинической ситуации, а также индивидуальность назначения препаратов сложным или пожилым пациентам представляют проблемы.

Наибольшее внимание необходимо уделять проблемной полипрагмазии, которая не обеспечивает пользу и не оправдывает риски применения большого числа ЛС. Разработаны различные вмешательства для уменьшения проблемной полипрагмазии, эффективность которых изучалась в многочисленных исследованиях. Проведенные метаанализы и систематические обзоры этих исследований показали, что наилучшие результаты наблюдаются при использовании комплексного или мультидисциплинарного подхода с личным участием специалистов, инструментов и технологий. Именно в таком комплексе удается безопасно уменьшать не просто общее количество ЛС, но применение потенциально несоответствующих препаратов, что снижает общее бремя полипрагмазии и улучшает некоторые клинические аспекты, такие

как нежелательные последствия или НЛР. Оценка отдельных клинических исходов применения вмешательств не показала значимого снижения смертности, хотя имеются свидетельства уменьшения частоты повторных госпитализаций или обращений за медицинской помощью. Вместе с тем уменьшение бремени полипрагмазии не сопровождалось повышением риска неблагоприятных исходов, что может быть важным подтверждением рациональности подходов, направленных на уменьшение числа потенциально несоответствующих ЛС.

Методология депрескрайбинга особенно актуальна в условиях проблемной полипрагмазии и является пациент-ориентированным структурированным процессом отмены ЛС. Депрескрайбинг рассматривается как неотъемлемый компонент континуума практики правильного назначения лекарств (Good Prescribing Practice) и продвигается как стратегия уменьшения полипрагма-

зии и улучшения результатов для пациентов. Среди других вмешательств по оптимизации полипрагмазии депрескрайбинг имеет наибольшее количество доказательств полезности для предотвращения связанных с приемом лекарств осложнений, улучшения клинических исходов и снижения затрат.

Сегодня оправдана концепция соответствующей полипрагмазии, при которой пациенты могут получить пользу от нескольких ЛС, если их назначение основано на лучших доступных доказательствах, отражает клиническое состояние пациентов и учитывает потенциальные межлекарственные взаимодействия. Эту концепцию следует продвигать вместо существующих пороговых числовых значений полипрагмазии.



Поступила / Received 17.05.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2021  
Принята в печать / Accepted 12.07.2021

## Список литературы / References

- Willadsen T.G., Bebe A., Køster-Rasmussen R., Jarbøl D.E., Guassora A.D., Waldorff F.B. et al. The Role of Diseases, Risk Factors and Symptoms in the Definition of Multimorbidity – a Systematic Review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):112–121. <https://doi.org/10.3109/02813432.2016.1153242>.
- Pazan F., Wehling M. Polypharmacy in Older Adults: A Narrative Review of Definitions, Epidemiology and Consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):443–452. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00479-3>.
- Duerden M., Avery T., Payne R. *Polypharmacy and Medicines Optimisation: Making It Safe and Sound*. London: The King's Fund; 2013. 56 p.
- Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What Is Polypharmacy? A Systematic Review of Definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>.
- Cadogan C.A., Ryan C., Hughes C.M. Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many Is not Too Many. *Drug Saf*. 2016;39(2):109–116. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0378-5>.
- Khezrian M., McNeil C. J., Murray A.D., Myint P.K. An Overview of Prevalence, Determinants and Health Outcomes of Polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620933741. <https://doi.org/10.1177/2042098620933741>.
- Clyne B., Fitzgerald C., Quinlan A., Hardy C., Galvin R., Fahey T., Smith S.M. Interventions to Address Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(6):1210–1222. <https://doi.org/10.1111/jgs.14133>.
- Beers M.H., Ouslander J.G., Rollingher I., Reuben D.B., Brooks J., Beck J.C. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825–1832. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400090107019>.
- Павличенко С.Н., Леонова М.В., Упницкий А.А. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мультиморбидностью: критерии Бирса. *Лечебное дело*. 2017;(2):18–26. Режим доступа: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=7&issueid=412&artid=4958>.
- Pavlichenko S.N., Leonova M.V., Upnitskiy A.A. Pharmacotherapy in Elderly Patients with multimorbidity: Beers Criteria. *Lechebnoe delo = Medical Business*. 2017;(2):18–26. (In Russ.) Available at: <http://www.atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=7&issueid=412&artid=4958>.
- 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;44(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>.
- Hill-Taylor B., Sketris I., Hayden J., Byrne S., O'Sullivan D., Christie R. Application of the STOPP/START Criteria: A Systematic Review of the Prevalence of Potentially Inappropriate Prescribing in Older Adults, and Evidence of Clinical, Humanistic and Economic Impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):360–372. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12059>.
- Hill-Taylor B., Walsh K.A., Stewart S., Hayden J., Byrne S., Sketris I.S. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) Criteria: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(2):158–169. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12372>.
- O'Mahony D. STOPP/START Criteria for potentially Inappropriate Medications/Potential Prescribing Omissions in Older People: Origin and Progress. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):15–22. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1697676>.
- Samsa G.P., Hanlon J.T., Schmadre K.E., Weinberger M., Clipp E.C., Uttech K.M. et al. A Summated Score for the Medication Appropriateness Index: Development and Assessment of Clinimetric Properties Including Content Validity. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(8):891–896. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90192-9](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90192-9).
- Mangin D., Bahat G., Golomb B.A., Mallery L.H., Moorhouse P., Onder G. et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging*. 2018;35(7):575–587. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0554-2>.
- Garfinkel D., Zur-Gil S., Ben-Israel J. The War Against Polypharmacy: A New Cost-Effective Geriatric-Palliative Approach for Improving Drug Therapy in Disabled Elderly People. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(6):430–434. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17642388/>.
- Garfinkel D., Ilhan B., Bahat G. Routine Deprescribing of Chronic Medications to Combat Polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(6):212–233. <https://doi.org/10.1177/2042098615613984>.
- Scott I.A., Pillars P.L., Barras M., Morris C. Using EMR-Enabled Computerized Decision Support Systems to Reduce Prescribing of Potentially Inappropriate Medications: A Narrative Review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(9):559–573. <https://doi.org/10.1177/2042098618784809>.
- Vélez-Díaz-Pallarés M., Pérez-Menéndez-Conde C., Bermejo-Vicedo T. Systematic Review of Computerized Prescriber Order Entry and Clinical Decision Support. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(23):1909–1921. <https://doi.org/10.2146/ajhp170870>.
- Wolfstadt J.L., Gurwitz J.H., Field T.S., Lee M., Kalkar S., Wu W., Rochon P.A. The Effect of Computerized Physician Order Entry with Clinical Decision Support on the Rates of Adverse Drug Events: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2008;23(4):451–458. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0504-5>.
- Woodward M. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People Through Reducing Medications. *J Pharm Pract Res*. 2003;33:323–328. <https://doi.org/10.1002/jppr2003334323>.
- Page A.T., Potter K., Clifford R., Etherton-Beer C. Deprescribing in Older People. *Maturitas*. 2016;91:115–134. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.006>.
- Scott I.A., Hilmer S.N., Reeve E., Potter K., Le Couteur D., Rigby D. et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy: The Process of Deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827–834. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324>.
- Ulley J., Harrop D., Ali A., Alton S., Davis S.F. Deprescribing Interventions and Their Impact on Medication Adherence in Community-Dwelling Older Adults with Polypharmacy: A Systematic Review. *BMC Geriatrics*. 2019;19(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1031-4>.

25. Page A.T., Clifford R.M., Potter K., Schwartz D., Etherton-Bear C.D. The Feasibility and the Effect of Deprescribing in Older Adults on Mortality and Health: A Systematic Review. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):583–623. <https://doi.org/10.1111/bcp.12975>.
26. Kua C.H., Mak V.S. L., Huey Lee S.W. Health Outcomes of Deprescribing Interventions among Older Residents in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(3):362.e11–372.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.10.026>.
27. Thillainadesan J., Gnjidic D., Green S., Hilmer S.N. Impact of Deprescribing Interventions in Older Hospitalised Patients on Prescribing and Clinical Outcomes: A Systematic Review of Randomised Trials. *Drugs Aging.* 2018;35(4):303–319. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0536-4>.
28. Patterson S.M., Hughes C., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C. Interventions to Improve the Appropriate Use of Polypharmacy for Older People. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub2>.
29. Patterson S.M., Cadogan C.A., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C., Ryan C., Hughes C. Interventions to Improve the Appropriate Use of Polypharmacy for Older People. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub3>.
30. Johansson T., Abuzahra M.E., Keller S., Mann E., Faller B., Sommerauer C. et al. Impact of Strategies to Reduce Polypharmacy on Clinically Relevant Endpoints: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):532–548. <https://doi.org/10.1111/bcp.12959>.
31. Rankin A., Cadogan C.A., Patterson S.M., Kerse N., Cardwell C.R., Bradley M.C. et al. Interventions to Improve the Appropriate Use of Polypharmacy for Older People. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>.
32. Earl T.R., Katapodis N.D., Schneiderman S.R., Shoemaker-Hunt S.J. Using Deprescribing Practices and the Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions Criteria to Reduce Harm and Preventable Adverse Drug Events in Older Adults. *J Patient Saf.* 2020;16(3S Suppl 1):S23–S35. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000747>.
33. Mair A., Fernandez-Llimos F. Polypharmacy Management Programmes: the SIMPATHY Project. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(1):5–6. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001044>.

### Информация об авторе:

**Леонова Марина Васильевна**, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Московское региональное отделение; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; Scopus Author ID: 7004151126; [anti23@mail.ru](mailto:anti23@mail.ru)

### Information about the author:

**Marina V. Leonova**, Corr. Member RANS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Clinical Pharmacologist, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Moscow Regional Branch; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; Scopus Author ID: 7004151126; [anti23@mail.ru](mailto:anti23@mail.ru)