Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2023;19(3):254-263
DOI:10.20996/1819-6446-2023-2924
ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции

Марцевич С. Ю.*, Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Драпкина О. М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Обзор посвящен современной проблеме – полифармации. Универсальное определение и четкие критерии для этого понятия до сих пор не сформированы, но считается, что это назначение 5 и более лекарственных препаратов (ЛП). В статье обсуждаются частота и основные причины полифармации, продемонстрирована ее четкая связь с возрастом, а наличие избыточного веса и ожирения, мультиморбидность, низкая физическая активность, хрупкость четко ассоциированы с полифармацией. Также предрасполагают к полифармации когнитивные нарушения, инвалидность, длительный болевой синдром и злокачественные заболевания. Отсутствие постоянного лечащего врача, проживание в доме престарелых, консультирование несколькими специалистами, плохое ведение медицинской документации ассоциированы с полифармацией. Считается, что полифармация приводит к целому ряду неблагоприятных последствий: увеличивает риск падений, побочных эффектов ЛП, госпитализаций и даже смерти. Основной причиной этого считают возникновение различных неблагоприятных взаимодействий между ЛП, в том числе непредсказуемых, однако причинно-следственная связь этих явлений с полифармацией доказана далеко не всегда. Изучение приверженности к назначенной терапии при полифармации является непростой задачей, на сегодняшний день четкого ответа на вопрос, влияет ли полифармация на приверженность к лекарственной терапии, не получено. В статье подробно представлены проблемы потенциально нерациональных назначений, рассматриваются основные методы предупреждения и борьбы с полифармацией. Очевидно, что наиболее приемлемыми методами являются отмена ЛП, которые не показаны или противопоказаны больному, и назначение тех ЛП, для которых имеются прямые показания, но которые больной не получает. Терапия пациента должна быть максимально индивидуализирована с учетом многочисленных факторов, связанных с особенностями течения болезни, прогнозом, образом жизни больного, его физическим и ментальным состоянием.

CC BY 4.0

Ключевые слова: полифармация, лечение, лекарственный препарат, мультиморбидность.

Для цитирования: Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Драпкина О. М. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(3):254-263. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2924. EDN ULZCTC

Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction

Martsevich S. Yu.*, Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The review is devoted to a modern problem of polypharmacy. A universal definition and clear criteria for this concept have not yet been formed, but it is believed that this is the prescribing of at least 5 medications (M). The article discusses the frequency and main causes of polypharmacy, demonstrates its clear relationship with the age. The presence of overweight and obesity, multimorbidity, low physical activity, fragility are clearly associated with polypharmacy. Cognitive impairment, disability, long-term pain syndrome and malignant diseases also predispose to polypharmacy. The absence of a permanent attending physician, living in a nursing home, consulting with several specialists, poor management of medical records are associated with polypharmacy. It is believed that polypharmacy leads to a following number of adverse consequences: it increases the risk of falls, side effects of M, hospitalizations and even death. The main reason for this is the occurrence of various adverse interactions between M, including unpredictable ones, but the causal relationship of these phenomena with polypharmacy is not always proven. To study of adherence to prescribed therapy with polypharmacy is not an easy task, to date, there is no clear answer to the question whether polypharmacy affects adherence to drug therapy. The article presents in detail the problems of potentially irrational prescriptions, discusses the main methods of preventing and combating polypharmacy. Obviously, the most acceptable methods are the cancellation of drugs that are not indicated or contraindicated to the patient, and the prescribing of those drugs for which there are direct indications, but which the patient does not receive. The patient's therapy should be individualized as much as possible, taking into account numerous factors related to the peculiarities of the disease course, the prognosis, the patient's lifestyle, his physical and mental status.

Keywords: polypharmacy, treatment, medicine, multimorbidity.

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Drapkina O. M. Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(3):254-263. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2924. EDN ULZCTC

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Sergeymartsevich@mail.ru

Received/Поступила: 28.06.23
Review received/Рецензия получена: 03.07.2022
Accepted/Принята в печать: 04.07.2023

Введение

Назначение большого количества лекарств, или полифармация, длительно рассматривалось как отрицательная сторона фармакотерапии. С ней связывали возникновение побочных действий и даже отрицательное влияние на исходы болезни, в том числе на показатели смертности. Вместе с тем с позиций современных клинических рекомендаций до сих пор не существует ни четкого определения, что такое полифармация, ни однозначной оценки необходимости коррекции этого явления. Цель данной работы – проанализировать основные данные доказательной медицины о прогностической роли полифармации, необходимости ее коррекции и существующих способах ее устранения.

Терминология и определение полифармации

Под полифармацией или полифармакотерапией традиционно понимают назначение большого количества лекарственных препаратов (ЛП). Для обозначения данного явления также используется термин «полипрагмазия». Несмотря на то, что термины «полифармация» и «полипрагмазия» рассматриваются как синонимы, между ними есть определенное различие[1]. Полипрагмазия более широкий термин и подразумевает избыточное использование всех медицинских назначений: ЛП, медицинских обследований, процедур и вмешательств, в то время как полифармация оценивает назначение только ЛП. В разных источниках количество ЛП для определения полифармации различно, но чаще всего считают, что это назначение 5 и более ЛП[2]. Иногда используются термины «полифармация» (более 5 лекарств) и «выраженная полифармация» (более 10 лекарств).

В последнее время стало понятно, что только количественное определение полифармации не может полностью отражать ее сущность. Поэтому все чаще появляются качественные определения полифармации, связывающие назначение большого количества ЛП с необходимостью их применения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) достаточно давно предлагает менее конкретное определение полифармации, как «одновременное назначение многих лекарств или назначение избыточного количества лекарств» [1].

Кроме термина «полифармация» для определения избыточного количества назначаемых ЛП в медицинской литературе могут использоваться и другие термины. В систематическом обзоре [2] было показано, что из проанализированных статей в 54% употреблялся термин «полифармация», в 17% статей – термин «политерапия» (polytherapy), в небольшом количестве статей – термины «совместное назначение» (co-prescribing), «использование большого количества лекарств» (multiple medication use), «комедикация» (co-medication), «полимедикация» (poly-medication), «одновременное применение» (concomitant use) [2].

Считается, что более уместно пользоваться терминами «нерациональная и рациональная (или необходимая) полифармация». В отечественной литературе впервые термин «рациональная и нерациональная фармакотерапия» при полиморбидности и полипрагмазии у пожилых больных были использованы Л. Б. Лазебником и соавт. [3].

Точного определения рациональной полифармации не существует. Разные авторы вкладывают в этот термин разные понятия, но чаще – это несоответствие тем или иным критериям нерационального назначения ЛП (например, критериям Бирса, индексу MAI) [4]. Также считается, что целесообразно использовать клинически ориентированные определения полифармации, т. е. в каждом конкретном случае сопоставлять количество назначенных ЛП с особенностями течения заболеваний у конкретного больного и реальной потребностью в этих ЛП [3, 5].

Анализ 110 статей, в которых обсуждалась проблема полифармации, показал, что в общей сложности этот термин имел 138 определений [4]. 111 (80,4%) определений включали только цифровое определение (от 2 до 11 и более лекарств), 15 включали цифровое определение и длительность терапии, 12 давали только качественное определение. Только 6,4% статей в классификации учитывали различие между рациональной и нерациональной полифармацией. Цифровые определения полифармации не включали специфические виды коморбидности, следствием этого была сложность оценки полифармации в конкретных клинических ситуациях [4].

На сегодняшний день стало очевидным, что цифровое определение полифармации ни в коем случае не может отражать ее сущности и часто вступает в прямое противоречие с современными клиническими рекомендациями. Так, например, согласно современным клиническим рекомендациям больной ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесший инфаркт миокарда, страдающий артериальной гипертонией, стенокардией и хронической сердечной недостаточностью, а также страдающий сахарным диабетом должен получать не менее 10-12 ЛП, что, согласно цифровому определению, классифицируется как «выраженная полифармация» [6].

[1] Словари и энциклопедии на Академике (активен 30.06.2023). Доступен на: https://dic.academic.ru/dic.nsf/medic/5675

[2] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2012 г. №575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология» (активен 30.06.2023). Доступен на: https://minzdrav.gov.ru/documents/9146-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-2-noyabrya-2012-g-575n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilyu-klinicheskaya-farmakologiya

Частота, причины и способы оценки полифармации

Нередко наличие одного заболевания (например, стабильно протекающей ИБС) требует назначения нескольких ЛП. Даже для снижения артериального давления у больных артериальной гипертензией (АГ) высокого риска современные клинические рекомендации предлагают назначение 2-3 препаратов [7]. При наличии нескольких заболеваний количество ЛП увеличивается. Считается, что полифармация особенно распространена у пожилых больных. В некоторых странах более 50% пожилых больных старше 60 лет принимают 5 или более ЛП, как правило, вследствие мультиморбидности. В исследовании С. В. Батюкиной и соавт. при анализе историй болезни пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП), проходивших лечение в терапевтическом отделении многопрофильного стационара, показано, что одновременное назначение пяти и более ЛП являлось обычным явлением и присутствовало в 100% случаев у больных с ФП и ХБП IIIа стадии и у 95% пациентов с ФП и ХПБ IIIб-IV стадии [8].

Увеличению частоты полифармации в популяции способствует также увеличение продолжительности жизни [4]. Однако она может встречаться и у молодых больных, имеющих одно заболевание, протекающее с осложнениями, или при наличии нескольких факторов риска, требующих медикаментозной коррекции.

В значительной степени частота полифармации зависит от того, какие критерии использовались для ее выявления. Кроме того, далеко не во всех исследованиях возможно определить, какое количество лекарств реально принимали больные. По данным систематического анализа M. Delara и соавт. [2], оценивавших частоту полифармации в 94 наблюдательных исследованиях различного типа (кросс-секционных, случай-контроль, проспективных когортных), в которые включались больные старше 19 лет, она колебалась от 20 до 85%, составив в среднем 37%. Была отмечена прямая связь полифармации с возрастом. Не было выявлено связи с полом, годом проведения исследования, дизайном исследования и его географической локализацией [2].

По данным одного из исследований, между 1995 и 2010 гг. доля больных, которым были выписаны ⩾5 препаратов, удвоилась и достигла 20,8%; доля больных, которым были выписаны ⩾10 препаратов утроилась и составила 5,8% [9]. Выписка ⩾10 препаратов четко ассоциировалась с пожилым возрастом, она также чаще наблюдалась в регионах, где проживает более бедное население, в домах для престарелых. Доля больных, у которых выявлялись потенциально опасные лекарственные взаимодействия, увеличилась вдвое и составила 13% в 2010 г. [9].

Способы оценки полифармации не всегда так просты, как может показаться. Использование крупных баз данных, на основании которых строятся выводы многих исследований, дает значительно искаженную информацию, так как при этом не учитываются по крайней мере 2 важных факта: ничего не известно о том, принимал ли больной выписанный ему ЛП и ничего не известно о приеме безрецептурных ЛП, которые пожилые больные принимают достаточно часто. Регистры позволяют оценить полифармацию, но только в том случае, если они предполагают непосредственный контакт с больным и при условии применения специальных подходов к оценке, реально получаемой больным терапии (анкеты, опросники). Больные также не всегда способны дать точную информацию о принимаемых ими ЛП. Показано, что лишь сочетание двух методов – анализа всех назначений и опроса больного способно дать истинную картину реально принимаемых ЛП [10].

Факторы, предрасполагающие к полифармации

Факторы, способствующие полифармации, достаточно многочисленны, причем разные исследователи по-разному оценивают их значимость. По данным одного из исследований, принадлежность к женскому полу снижала риск полифармации и одновременно уменьшала риск проблем, связанных с ЛП. Наличие избыточного веса и ожирения, мультиморбидность, низкая физическая активность, хрупкость ассоциировались с повышенной частотой полифармации [11].

Авторы другого исследования среди факторов, предрасполагающих к полифармации, выделяют связанные с пациентом (к ним относят возраст старше 62 лет, наличие когнитивных нарушений, наличие инвалидности, хрупкость, отсутствие постоянного лечащего врача, множественные хронические заболевания – болевой синдром, сахарный диабет, ИБС, злокачественные заболевания, проживание в доме престарелых, консультирование несколькими специалистами), а также факторы, связанные с организацией системы здравоохранения (к ним относят плохое ведение медицинской документации, плохое исполнение назначений врача, отсутствие надлежащего учета специфических проявлений болезни, использование автоматической системы выписки рецептов) [12].

Отсутствие единообразия в списке факторов, предрасполагающих к полифармации, в значительной степени объясняется тем, что в разных исследованиях для анализа были доступны разные факторы. Использовавшиеся опросники в разных исследованиях также значительно отличались.

Логично предположить, что существует прямая связь между полифармацией и мультиморбидностью. Некоторые исследователи даже считают, что полифармация прямо указывает на наличие мультиморбид-

ности [13]. Однако нередко полифармацию можно встретить и при наличии одного заболевания, например у больного с ИБС, перенесшего острый инфаркт миокарда. Клинические рекомендации в таком случае предлагают назначение не менее 5 ЛП, что, безусловно, нельзя рассматривать как полифармацию.

Нередко у больного, получающего несколько ЛП, появляются побочные эффекты. Для их купирования иногда назначают другие препараты, которые не только увеличивают степень полифармации, но и сами по себе могут давать побочные эффекты. Данный вариант полифармации называется каскадом назначений. Такая ситуация, например, встречается у пожилых больных с мультиморбидностью, которым назначают одновременно несколько психотропных препаратов, часто дающие побочные эффекты [12].

Мультиморбидность и приверженность к терапии

Изучение приверженности к назначенной терапии при полифармации является непростой задачей. В первую очередь это связано с тем, что большинство исследований используют крупные базы данных или регистры, оценка реальной приверженности в которых в принципе невозможна. Очевидно, что адекватная оценка приверженности возможна только в клинических исследованиях, когда врач непосредственно контактирует с больным. В такие исследования обычно включается относительно небольшое количество больных, однако их результаты намного более информативны. При этом изучение приверженности далеко не всегда входит в задачи таких исследований. Так, по данным одного из систематических обзоров, только в 13 исследованиях из 22 сообщалось о приверженности к лечению, 5 из них являлись рандомизированными контролируемыми исследованиями [14].

Следует иметь в виду, что выявление факторов, ассоциированных с неприверженностью, в значительной степени зависит от того, какие показатели доступны исследователям. Как известно, точнее всего приверженность больного к назначенному лечению можно определить либо с помощью прямого опроса больного, либо с помощью специальных опросников (либо с помощью и того, и другого). От того, насколько подробен используемый опросник, какие вопросы в него включены, в значительной степени зависит полученный результат о факторах, ассоциированных с неприверженностью.

Традиционно принято считать, что у пожилых больных неприверженность к назначенной терапии встречается особенно часто вследствие целого ряда факторов, связанных в первую очередь с возрастом больных и количеством принимаемых ЛП как результатом мультиморбидности.

Однако, существующие доказательства свидетельствуют о том, что возраст как таковой не следует рассматривать как независимый фактор риска неприверженности. Среди факторов, ассоциированных с неприверженностью, называют низкий образовательный уровень, невысокий экономический статус, умственные или физические нарушения, некоторые хронические заболевания, такие, как хроническая почечная недостаточность [15]. Вклад в неприверженность могут вносить такие факторы, как снижение сообразительности, нарушения зрения, отсутствие понимания больным важности назначенного лекарства, которые могут быть связаны и с возрастом, и с мультиморбидностью [15]. В одной из работ показано, что у пожилых больных с мультиморбидностью покупка ЛП за наличный расчет, а также отсутствие медицинской страховки являются одними из главных факторов плохой приверженности к терапии [16].

В исследовании, проводившемся в одном из центров оказания первичной медицинской помощи в Португалии, в которое включались пожилые больные с мультиморбидностью, приверженность оценивали с помощью специального и достаточно подробного опросника. Из 1089 больных 47,7% были расценены как неприверженные. Анализ показал, что факторами, ассоциированными с неприверженностью, были забывчивость, сложности с проглатыванием лекарств, опасение побочных эффектов, цена лекарств, сомнения в отношении необходимости приема лекарства и отсутствие веры в то, что лекарство поможет. Возраст и наличие мультиморбидности сами по себе не ассоциировались с неприверженностью [17].

Многоцентровое одномоментное исследование было проведено в 12 территориальных клиниках в Китае, в которое включали больных 65 лет и старше с мультиморбидностью и полифармацией [18]. Потенциально нерациональные назначения оценивали с помощью критериев Бирса [19]. Приверженность к лечению оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы. Всего включено 773 больных. Показано, что частота неприверженности составила 31,8%. Она ассоциировалась с полом, когнитивными нарушениями, перенесенным инсультом, посещением одного и того же врача, самолечением, высокой стоимостью лекарств. Прямой ассоциации между полифармацией и неприверженностью отмечено не было [18].

В другом одномоментном исследовании, выполненном у 93 пожилых больных с мультиморбидностью и полифармацией, частота неприверженности была выше и составила 79,6%. Факторами, связанными с неприверженностью, были побочные действия, удобство применения, а также предшествующий опыт применения ЛП [20].

В ретроспективное когортное исследование на основе крупной базы данных были включены 122655 пожилых больных, у которых регистрировалась по-

лифармация при вновь назначенной терапии [21]. В этом исследовании было введено понятие «ежедневный коэффициент обладания полифармацией» (daily polypharmacy possession ratio, DPPR). Чаще всего назначались антигипертензивные препараты (89%). Принадлежность к женскому полу, возраст старше 85 лет и мультиморбидность ассоциировались со сниженной приверженностью к назначениям. В то же время высокая приверженность к терапии ассоциировалась с улучшенной выживаемостью [21].

Многоцентровое одномоментное исследование у больных с сахарным диабетом 2-го типа показало, что приверженность к лечению в целом была невысокой. Плохая приверженность ассоциировалась с плохим контролем уровня гликемии. Количество заболеваний и количество принимаемых ЛП было обратно связано с приверженностью к терапии [22].

Таким образом, плохая приверженность к терапии ассоциировалась с разными факторами. Очевидно, что все перечисленные выше факторы просто не могут быть одновременно зарегистрированы в одном исследовании, соответственно, судить о том, какие факторы являются наиболее важными, связанными с неприверженностью, не представляется возможным. Кроме того, ни в одном из перечисленных выше исследователей не ставилась цель напрямую сравнить неприверженность и полифармацию. Этим можно объяснить противоречивость результатов.

Одно из немногих исследований, где ставилась конкретная задача изучить ассоциацию между коморбидностью и приверженностью к терапии, проводилось в Иране [23]. Включены 280 последовательно поступавших больных (возраст более 18 лет) с АГ. Коморбидность оценивали по числу сопутствующих заболеваний. У всех больных оценивали приверженность к медикаментозной терапии с помощью 8-вопросной анкеты Мориски-Грина (MMAS-8, валидированной в Иране) [24]. Наиболее частыми коморбидными состояниями были ИБС (23,2%), сахарный диабет (19,6%) и дислипидемия (18,2%). Средний показатель MMAS-8 score в группе больных с коморбидностью составил 5,68, а у больных без коморбидности – 5,83 (различия статистически незначимы). Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний отчетливо не влияло на приверженность больных к назначенной терапии. Следует признать, что методический уровень этого исследования был невысоким, поэтому его выводы надо воспринимать с осторожностью.

Таким образом, четкого ответа на вопрос, влияет ли полифармация на приверженность к лекарственной терапии, на сегодняшний день нет. Возможно, этот вопрос и не требует четкого ответа, в первую очередь потому, что как полифармация, так и приверженность, является относительными понятиями, которые не имеют четкого количественного определения и разными исследователями определяются по-разному.

Клинические последствия полифармации

Считается, что полифармация приводит к целому ряду неблагоприятных последствий: увеличивает риск падений, побочных эффектов ЛП, госпитализаций и даже смерти [11]. Основной причиной этого считают возникновение различных неблагоприятных взаимодействий между ЛП, в том числе непредсказуемых. Часто приводят конкретные клинические состояния и исходы заболевания, которые напрямую связывают с полифармацией, особенно у пожилых больных. Однако причинно-следственная связь этих явлений с полифармацией доказана далеко не всегда.

Хрупкость (frailty)

Несмотря на то, что хрупкость часто присутствует у пожилых больных и часто сочетается с полифармацией, прямых доказательств о причинно-следственной связи этих состояний не существует. Есть ряд наблюдательных исследований, продемонстрировавших, что в течение длительного наблюдения (около 8 лет) частота хрупкости была в 2,5 раза выше у больных, принимавших 7 и более ЛП [24]. Некоторые полагают, что эта связь может быть обратной: повышенная хрупкость приводит к увеличению числа назначаемых лекарств [25].

Падения (falls)

Целый ряд исследований показал наличие ассоциации между полифармацией и падениями. Например, наличие такой связи подтвердило основанное на регистре исследование, выполненное в Швеции [26]. Однако введение поправки на ЛП, увеличивающие риск падений, значительно ослабило выраженность этой ассоциации. В длительном исследовании у пожилых больных, проводившемся в Англии, было продемонстрировано, что частота падений у лиц с полифармацией (назначение 5 и более ЛП) была на 21% выше, чем у лиц без полифармации [27]. Гиперполифармация или выраженная полифармация (назначение 10 и более ЛП) ассоциировалась с увеличением риска падений на 50%. В другом исследовании только число назначенных ЛП, увеличивающих риск падений, ассоциировалось с повышенным риском госпитализаций, на основании чего был сделан вывод, что полифармация сама по себе не может считаться независимым фактором риска падений [28].

Следует учитывать, что падения могут вызывать конкретные ЛП (нейролептики, транквилизаторы и ряд других), поэтому рассматривать связь падений с полифармацией без учета, какие именно препараты назначались, вряд ли корректно.

Физическое состояние

По данным систематического обзора, оценивавшего влияние полифармации на физическое состояние больного в пожилом возрасте, выявлена тесная ассоциация между этими двумя факторами, однако не было установлено, какой из них является причиной, а какой – следствием [29]. Очевидно, что на се-

годняшний день нет прямых доказательств того, что полифармация сама по себе способствует ухудшению физического состояния больного.

Госпитализации

В ряде исследований, проводившихся у пожилых, показано, что существует ассоциация между выраженностью полифармации и частотой госпитализаций [30, 31]. В большом наблюдательном когортном исследовании, которое проводилось на базе гериатрического госпиталя, было показано, что полифармация (назначение 6-9 ЛП в последние 3 месяца) и выраженная полифармация (назначение более 10 ЛП в последние 3 месяца) ассоциировались с увеличенным риском повторных госпитализаций [32].

Когнитивные расстройства

Полифармация, включавшая назначение психотропных и антихолинергических ЛП ассоциировалась с когнитивными нарушениями в нескольких исследованиях [33]. Так, в 12-летнем исследовании на базе регистра, которое проводилось в Южной Корее, было показано, что полифармация ассоциировалась с увеличением риска развития деменции [34]. Однако и в этих исследованиях о причинно-следственной связи между полифармацией и когнитивными расстройствами судить не представляется возможным.

Показатели смертности

Известно, что полифармация увеличивает риск нерациональных назначений, развития побочных эффектов и даже смертельных исходов [4, 35, 36]. О связи полифармации с повышенным риском смертности, особенно у пожилых больных, упоминается в нескольких недавних систематических обзорах. Однако, говоря о смертельных исходах как результате полифармации, как правило, ссылаются на исследования невысокого качества [9, 37]. Об этом же свидетельствуют ряд исследований, использовавших крупные базы данных. Так, в недавно проведенном когортном исследовании с длительным наблюдением (более 3000000 больных, данные получены из базы данных) в Корее, полифармация ассоциировалась с повышенным риском общей смертности, даже после введения поправки на коморбидность [38]. Похожие данные были получены на основании анализа так называемого Датского регистра [39]. Это исследование включило 1,338,058 лиц старше 65 лет. Полифармация оценивалась в момент включения. Связь между полифармацией и смертностью оценивалась через 5 лет после включения с помощью регрессии Кокса. Вводилась поправка для устранения искажения в зависимости от показаний (confounding by indication). Анализ показал, что полифармация может включать самые разнообразные сочетания ЛП, которые могут оказывать влияние на полученный результат. После введения поправок в методике *propensity score* было обнаружено, что полифармация и избыточная полифармация оказывают значимое отрицательное влияние на показатели смертности.

Следует учитывать, однако, что все эти исследования, построенные на анализе крупных баз данных, страдают очень многими недостатками и за счет этого невысокой доказательностью. Даже существующие современные статистические методы борьбы со смещающими факторами не позволяют полностью их контролировать. Кроме того, есть очевидные факторы, понятные любому клиницисту, которые делают малоубедительными результаты, полученные при анализе баз данных. Во-первых, в таких базах данных далеко не всегда учитывается тяжесть заболевания и упоминаются данные о сопутствующих заболеваниях, наличием которых может объясняться назначение избыточного количества ЛП. Во-вторых, в этих базах нет никаких сведений о реальной приверженности больных к назначенному лечению. О нем судят по выписанным рецептам, но на самом деле неизвестно, принимал ли больной выписанный ЛП, и если принимал, то соблюдал ли он назначенный режим приема. В-третьих, базы данных не позволяют судить о мотивах выбора ЛП врачом, наличии показаний и противопоказаний к его назначению. В-четвертых, в базах данных никак не учитывается прием безрецептурных ЛП, которые могут оказать существенное влияние на полифармацию. Кроме того, при анализе баз данных не учитываются индивидуальные данные больного, поэтому отсутствуют сведения о нерациональных взаимодействиях ЛП и побочных действиях.

Поэтому есть намного больше оснований доверять относительно небольшим клиническим исследованиям, которые, хотя и не являются рандомизированными, но предполагают непосредственный контакт с больным и дают возможность выявить те показатели, о которых говорилось выше. Есть только одно серьезное клиническое исследование, изучавшее ассоциацию между полифармацией и смертностью. B. Schöttker с соавт. [40] изучали ассоциацию между полифармацией и показателями смертности от неонкологических заболеваний. При этом вводились поправки на «смещение результатов по показаниям» (confounding by indication). В это исследование включены 2687 больных (средний возраст 70 лет), выбранных из популяции в 2008–2010. Полифармацию определяли как назначение ⩾5 препаратов, гиперполифармацию – как назначение ⩾10 препаратов. Мультиморбидность выявлена у 10,7%, полифармация – у 47,4% (8,6% принимали ⩾10 препаратов). За 4,4 года наблюдения умерли 87 больных от причин, не связанных с раком. При полифармации и особенно при гиперполифармации наблюдали значимое увеличение смертности более чем в 2 раза.

Однако эта связь теряла статистическую значимость при введении дополнительной поправки на полифармацию. Наблюдалось значимое взаимодействие между гиперполифармацией и мультиморбидностью. Авторы исследования считают, что поли-

фармация может представлять опасность лишь при отсутствии мультиморбидности [40].

Таким образом, непосредственная связь полифармации и показателей смертности с позиций доказательной медицины не может считаться строго доказанной. Необходимы грамотно спланированные клинические проспективные исследования, которые могут доказать наличие или отсутствие такой связи.

Полифармация и побочные действия ЛП

Существует вероятность того, что ЛП, назначенные для длительного лечения одного заболевания (например, глюкокортикоиды для лечения полимиалгии при ревматоидном артрите), могут способствовать появлению других хронических заболеваний, например, диабета, катаракты, остеопороза, способствуя тем самым появлению мультиморбидности [5]. Это происходит за счет отсроченных побочных действий ЛП. Совместное назначение некоторых препаратов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов и некоторых антидепрессантов) может привести к желудочно-кишечному кровотечению [11]. Однако приведенные выше примеры совсем не обязательно предполагают наличие полифармации.

Развитие побочных действий ЛП на фоне полифармации может парадоксально приводить к еще большей степени полифармации за счет того, что для купирования побочных эффектов назначаются другие лекарства (так называемый «каскад назначений», см. выше).

Полифармация и потенциально нерациональные назначения. Только ли полифармация виновата?

Под нерациональным назначением понимают применение ЛП, которое несет в себе повышенный риск побочных действий, более частое или более длительное назначение ЛП, чем клинически показано, применение ЛП, взаимодействующих между собой, применение противопоказанных ЛП, неприменение или недостаточное назначение ЛП с доказанным действием, которые показаны, но не назначаются по иррациональным причинам, назначение ЛП при отсутствии показаний [41]. Как видно из определения, полифармация напрямую не входит в понятие потенциально нерационального назначения ЛП, ни один из его критериев не включает полифармацию как таковую, однако она может быть следствием некоторых видов нерационального назначения, в первую очередь, назначения нерациональных комбинаций ЛП.

Длительное исследование у 1791 больных пожилого возраста показало, что полифармация, которая была выявлена в 45,2% случаев, ассоциировалась с возникновением проблем, связанных с ЛП, которые оценивали по опроснику медикаментозного риска (Medication Risk Questionnaire) [11]. С полифармацией были ассоциированы демографические факторы, образ жизни, питание, уровень оказания медицинской помощи, а также ряд немедицинских факторов. Поэтому выраженность полифармации должна оцениваться индивидуально, с учетом выраженности мультиморбидности и ряда других факторов [11].

Многие критерии потенциально нерационального назначения ЛП включают недостаточное использование ЛП (underuse) и неправильное назначение ЛП (misuse). В проспективном когортном исследовании у 503 больных старше 80 лет частота полифармации составила 58%, частота неправильного назначения ЛП (оценивали по STOPP-критериям) – 56%, частота недостаточного использования ЛП (оценивали по START-критериям) – 67%. Недостаточное назначение ЛП ассоциировалось с повышенным риском госпитализаций и смертности, даже при введении поправок на полифармацию и неправильное назначение ЛП [42]. При этом избыточное назначение ЛП (фактически, полифармация) не приводило к статистически значимому ухудшению прогноза заболевания. Как следует из результатов этого исследования, полифармация не являлась самой частой проблемой при назначении ЛП у пожилых больных при назначении лекарственной терапии.

Борьба с полифармацией

Полифармацию ни в коем случае нельзя рассматривать в отрыве от мультиморбидности, особенностей течения заболевания и конкретных ЛП, назначенных больному. Только после этого можно рассматривать вмешательства, направленные на уменьшение выраженности полифармации и проблем, связанных с ЛП [11]. Поэтому борьбу с полифармацией нельзя рассматривать как самоцель. Фактически, борьба с полифармацией в современных исследованиях сводится к борьбе с нерациональными назначениями ЛП [3].

Существует документ, принятый международной группой борьбы за уменьшение нерациональных назначений и полифармапции (International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy – IGRIMUP), в котором приводятся основные последствия нерациональных назначений и полифармации и предлагаются методы борьбы с этими явлениями [43]. В этом документе также предлагаются основные методы борьбы с нерациональными назначениями и полифармацией, которые в основном носят декларативный характер и являются типичным «соглашением экспертов». Кроме того, в этом документе намечены основные направления дальнейших исследований, посвященных данной

проблеме [43]. В отсутствие строго доказательных данных о возможности предотвращения этих явлений, данный документ, по-видимому, можно рассматривать только как руководство к действию.

Отмена лекарственных препаратов (deprescribing)

Поскольку длительное время полифармацию рассматривали как фактор риска осложнений и даже смертности больных, одним из первых способов борьбы с ней был так называемый депрескрайбинг, или отмена лекарств. Однако четко принципы депрескрайбинга разработаны лишь для некоторых категорий больных (пожилых пациентов с АГ, больных с сахарным диабетом). Причем и в этих случаях депрескрайбинг рассматривается не как способ борьбы с полифармацией как таковой, а как способ борьбы с побочными действиями и нерациональными назначениями [44]. Однако до сих пор не существует строгих доказательств того, что депрескрайбинг как таковой способен улучшить приверженность больных к лечению и повлиять на исходы заболевания [14]. Также не существует доказательств того, что депрескрайбинг терапии способен улучшить клиническое состояние больного [45].

Принимая решение о депрескрайбинге терапии, врач всегда должен соотносить пользу и риск конкретного ЛП. При необходимости отмены какого-то конкретного препарата следует разъяснять больному и его родственникам важность депрескрайбинга терапии, так как больные не всегда охотно отказываются от приема препарата, который они длительно принимали [12, 46]. В отечественной литературе основные принципы депрескрайбинга терапии были впервые изложены Л. Б. Лазебником и соавт. [47].

Увлечение процессом депрескрайбинга с целью снижения выраженности полифармации может привести к обратному эффекту: больной не будет получать согласно клиническим рекомендациям необходимых ему ЛП, что может оказаться намного более опасным с точки зрения исходов болезни, чем полифармация как таковая. Поэтому одновременно с депрескрайбингом терапии часто ставится вопрос о необходимости эскалации, т.е. назначения показанных больному и ранее отмененных препаратов. В итоге авторы призывают к соблюдению принципа «отменять ненужные лекарства — назначать необходимые лекарства» (appropriate drugs in, inappropriate drugs out) [45].

В систематическом обзоре было продемонстрировано, что четких доказательств того, что депрескрайбинг терапии у пожилых больных улучшает приверженность к лечению не существует. Возможно, это связано с тем, что в большинстве проанализированных исследований отсутствовала четкая оценка приверженности, поскольку ни в одном исследовании приверженность не являлась конечной точкой [14]. Авторы другого систематического обзора приходят к выводу, что депрескрайбинг у пожилых хрупких больных является возможным, безопасным, легко переносится и может в определенной степени улучшать самочувствие больных [48]. Данным этого исследования противоречат недавно опубликованные данные ретроспективного исследования, в котором с помощью методики *propensity score* изучали безопасность отмены статинов у 29 047 пожилых больных с полифармацией. Мотивы отмены статинов были неизвестны. Анализ показал, что прекращение приема статинов было ассоциировано с увеличением вероятности несмертельных и смертельных сердечно-сосудистых осложнений [49].

Следует учитывать, что нередко депрескрайбинг терапии происходит «автоматически», когда один врач отменяет назначения другого. Теоретически это может приводить к нежелательным явлениям, в связи с чем депрескрайбинг должен осуществляться по единому для больного плану [12].

Необходимо помнить о том, что целый ряд ЛП, относящихся к самым различным классам (бета-блокаторы, ряд антидепрессантов и др.), могут давать так называемый синдром отмены. К сожалению, ни одни из существующих критериев нерационального назначения ЛП не указывают, как конкретно должен проводиться депрескрайбинг терапии. По-видимому, принимая решение о необходимости отмены того или иного препарата, особенно у больных пожилого возраста, врач должен проявлять максимальную осторожность и стараться выяснить, присущ ли данному ЛП синдром отмены.

Другие методы борьбы с полифармацией

До сих пор непонятно, насколько другие вмешательства, направленные на снижение полифармации, такие, например, как тщательный анализ назначений и соответственно его коррекция, приведут к клиническому улучшению. Более того, теоретически снижение количества принимаемых ЛП в результате депрескрайбинга терапии может привести к увеличению «ошибок неназначения». Несмотря на все увеличивающееся количество исследований, изучающих воздействие на полифармацию, до сих пор отсутствует доказанные подход в борьбе с этим явлением.

Использование критериев нерационального назначения ЛП (критерии Бирса, критерии STOPP/START) снижает вероятность ненужных назначений. Д. А. Сычев и соавт. предлагают использовать для борьбы с полифармацией индекс нерационального назначения (так называемый индекс MAI) [50]. Однако использование ни одного из этих критериев четко не продемонстрировало положительного влияния на исходы заболевания и снижения риска полифармации. В последней версии американских критериев Бирса содержится рекомендация об уменьшении числе антихолинергических препаратов у пожилых больных (таких препаратов должно быть не более одного), что, также скорее, является не борьбой с полифармацией как таковой, а борьбой с потенциально нерациональными назначениями [51].

Как уже отмечалось, методы борьбы с полифармацией фактически сочетаются с методами борьбы

с нерациональными назначениями ЛП. В исследовании Spire (The Supporting Prescribing in Older Adults with Multimorbidity in Irish Primary Care) у пожилых больных с мультиморбидностью изучали возможности врача общей практики провести индивидуализированную оценку принимаемой больным терапии и скорректировать ее в отношении потенциально нерациональных назначений [52]. Это вмешательство привело к незначительному, но статистически значимому уменьшению количества назначенных ЛП, однако при этом не наблюдалось снижения потенциально нерациональных назначений. Авторы этого исследования считают, что борьба с полифармацией может дать эффект только на популяционном, а не на индивидуальном уровне [52].

Следует упомянуть о попытке использования IT-технологий в борьбе с нерациональными назначениями и полифармацией. Такой подход был изучен в прагматическом рандомизированном контролируемом исследовании PRIMA-eDS (Polypharmacy in chronic diseases: Reduction of Inappropriate Medication and Adverse drug events in older populations by electronic Decision Support) [53]. В исследование были включены 3904 больных 75 лет и старше, регулярно принимавших 8 и более ЛП, наблюдавшихся их лечащим врачом. Больные были случайным образом разделены на 2 группы (при этом они продолжали наблюдаться у своих лечащих врачей): одна группа (1953 больных) получала лечение, основанное на предложенном компьютером варианте терапии, другая группа (1951 больной) была контрольной. Компьютерный алгоритм, предлагавший назначение ЛП, был основан на множестве параметров: клинических рекомендациях, данных литературы о побочных действиях ЛП, базе данных о лекарственных взаимодействиях (INXBASE database), списка потенциально нерациональных препаратах для пожилых больных (так называемый PIM list) [54]. Проспективное наблюдение за больными продолжалось около 2 лет. В конце исследования общее количество назначаемых лекарств несколько снизилось в обеих группах, в большей степени — в основной группе. Однако никакого различия в частоте достижения первичной конечной точки (внеплановая госпитализация или смерть) выявлено не было. Поскольку различия между двумя группами больных по окончании исследования были относительно небольшими, думается, что мощность этого исследования была просто недостаточной, чтобы выявить возможные различия между двумя тактиками лечения. Таким образом, вопрос о возможности и целесообразности использования IT-технологий для оптимизации терапии и уменьшения полифармации является крайне важным, но на сегодняшний день остается открытым.

Заключение

Полифармация — достаточно условное понятие, не имеющее единого определения. Она может быть связана с многочисленными факторами — демографическими, клиническими, образом жизни, питанием, качеством медицинской помощи, мультиморбидностью. При полифармации увеличивается риск потенциально нерациональных назначений. Убедительных данных о том, что полифармация сама по себе увеличивает смертность больных, не существует. Борьба с полифармацией как таковой не должна быть самоцелью. Необходимо отменять те ЛП, которые не показаны или противопоказаны больному, и одновременно назначать те ЛП, к назначению которых имеются прямые показания, но которые больной не получает. При этом очень важно максимально индивидуализировать терапию, учитывать многочисленные факторы, связанные с особенностями течения болезней, их прогнозом, образом жизни больного, его физическим и ментальным состоянием.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References/Литература

1. Monégat M, Sermet C, Perronnin M, Rococo E. Polypharmacy: defnitions, measure-ment and stakes involved — review of the literature and measurement tests. Quest d'économie la Santé. 2014;204:1-8.
2. Delara M, Murray L, Jafari B, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics. 2022;22:601. DOI:10.1186/s12877-022-03279-x.
3. Lazebnik LB, Konev YV, Drozdov VN, Efremov LI. Polipragmaziya: geriatricheskiy aspekt problem. Consilium Medicum. 2007;9(12):29-34 (In Russ.) [Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Дроздов В. Н., Ефремов Л. И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. Consilium Medicum. 2007;9(12):29-34].
4. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey G. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatrics. 2017;17(1):230. DOI:10.1186/s12877-017-0621-2.
5. Pazan F, Martin W. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, ep-iology and consequences. Eur Geriatr Med. 2021;12(3):443-452. DOI:10.1007/s41999-021-00479-3.
6. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J. 2018;39(2):119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
7. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Batyukina SV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, et al. Aspects of practical application of 'STOPP/START' criteria in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in therapeutic department of multispeciality hospital. Medical Alphabet. 2021;(1):57-65 (In Russ.) [Батюкина С. В., Остроумова О. Д., Кочетков А. И. и др. Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. Медицинский алфавит. 2021;(1):57-65]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-1-57-65.
9. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. BMC Medicine. 2015;13:74. DOI:10.1186/s12916-015-0322-7.
10. Van der Heyden J, Berete F, Renard F, et al. Assessing polypharmacy in the older population: comparison of a self-reported and prescription based method. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021;30(12):1716-1726. DOI:10.1002/pds.5321.
11. Ye L, Yang Huang J, Franse CB, et al. Factors associated with polypharmacy and the high risk of medication-related problems among older community-

dwelling adults in European countries: a longitudinal study. BMC Geriatrics. 2022;7;22(1):841. DOI:10.1186/s12877-022-03536-z.
12. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. Am Fam Physician. 2019;100(1):32-38.
13. Brilleman SL, Salisbury C. Comparing measures of multimorbidity to predict out-comes in primary care: a cross sectional study. Fam Pract. 2013;30(2):172-178. DOI:10.1093/fampra/cms060.
14. Ulley J, Harrop D, Ali A, et al. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. BMC Geriatrics. 2019;19(1):15. DOI:10.1186/s12877-019-1031-4.
15. Corsonello A, Pedone C, Garasto S, et al. The impact of comorbidity on medication ad-herence and therapeutic goals. BMC Geriatrics. 2010;10(Suppl 1):L21. DOI:10.1186/1471-2318-10-S1-L21.
16. Allaham K, Feyasa MB, Govender RD, et al. Medication adherence among patients with multimorbidity in the United Arab Emirates. Patient Pref Adherence. 2022;16:1187-120. DOI: 10.2147/PPA.S355891.
17. Gomes D, Ana Isabel Placido AI, Mó R, et al. Daily medication management and adherence in the polymedicated elderly: a cross-sectional study in Portugal. Int J Environ Res Public Health. 2019;17(1):200. DOI:10.3390/ijerph17010200.
18. Liu J, Yu Y, Yan S et al. Risk factors for self-reported medication adherence in community-dwelling older patients with multimorbidity and polypharmacy: a multicenter cross-sectional study. BMC Geriatrics. 2023;23(1):75.
19. 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. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674–94. DOI:10.1111/jgs.15767.
20. González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juvanteny E. Factors associated with medication non-adherence among patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021;18(18);9606. DOI:10.3390/ijerph18189606.
21. Franchi C, Ludergnani M, Merlino L, et al. Multiple medication adherence and related outcomes in community-dwelling older people on chronic polypharmacy: a retrospective cohort study on administrative claims data. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022;19(9);5692. DOI:10.3390/ijerph19095692.
22. Sendekie AK, Netere AK, Kasahun AE, Belachew EA. Medication adherence and its impact on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients with comorbidity: A multicenter cross-sectional study in Northwest Ethiopia. PLoS ONE. 2022;17(9):e0274971. DOI:10.1371/ journal.pone.0274971.
23. Saadat Z, Nikdoust F, Aerab-Sheibani H, et al. Adherence to antihypertensives in patients with comorbid condition. Nephrourol Mon. 2015;7(4):e29863. DOI:10.5812/numonthly.29863.
24. Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. Eur Geriatr Med. 2019;10(1):9-36. DOI:10.1007/s41999-018-0124-5.
25. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(7):1432-1444. DOI:10.1111/bcp.13590.
26. Laflamme L, Monárrez-Espino J, Johnell K, et al. Type, number or both? A population-based matched case-control study on the risk of fall injuries among older people and number of medications beyond fall-inducing drugs. PLoS One. 2015;10(3):e0123390. DOI:10.1371/journal.pone.0123390.
27. Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, et al. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. BMJ Open. 2017;7(10):e016358. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016358.
28. Ryan-Atwood TE, Hutchinson-Kern M, Ilomäki J, et al. Medication Use and Fall-Related Hospital Admissions from Long-Term Care Facilities: A Hospital-Based Case-Control Study. Drugs Aging. 2017;34(8):625-633. DOI:10.1007/s40266-017-0472-8.
29. Katsimpris A, Linseisen J, Meisinger C, Volaklis K. The Association Between Polypharmacy and Physical Function in Older Adults: a Systematic Review. J Gen Intern Med. 2019;34(9):1865-1873. DOI:10.1007/s11606-019-05106-3.
30. Beer C, Hyde Z, Almeida OP, et al. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(4):592-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03875.x.
31. Lalic S, Sluggett JK, Ilomäki J, et al. Polypharmacy and Medication Regimen Complexity as Risk Factors for Hospitalization Among Resi-dents of Long-Term Care Facilities: A Prospective Cohort Study. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(11):1067.e1-1067.e6. DOI:10.1016/j.jamda.2016.08.019.
32. Salvi F, Rossi L, Lattanzio F, Cherubini A. Is polypharmacy an independent risk factor for adverse outcomes after an emergency department visit? Intern Emerg Med. 2017;12(2):213-220. DOI:10.1007/s11739-016-1451-5.
33. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(12):1185-1196. DOI:10.1080/14740338.2018.1546841.
34. Park HY, Park JW, Song HJ et al. The Association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. PLoS One. 2017;12(1):e0169463. DOI:10.1371/journal.pone.0169463.
35. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, et al. Association between polypharmacy and death: a systematic review and metaanalysis. J Am Pharm Assoc. 2017;57(6):729-738. e710. DOI:10.1016/j.japh.2017.06.002.
36. Davies LE, Spiers G, Kingston A, et al. Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. J Am Med Dir Assoc. 2020;21(2):181-7. DOI:10.1016/j.jamda.2019.10.022.
37. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, et al. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(5):514-22. DOI:10.1002/pds.2116.
38. Chang TI, Park H, Kim DW, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. Sci Rep. 2020;10(1):18964. DOI:10.1038/s41598-020-75888-8.
39. Brockhattingen KK, Anru PL, Masud T, et al. Association between number of medications and mortality in geriatric inpatients: a Danish nationwide register-based cohort study. Eur Geriatr Med. 2020;11(6):1063-1071. DOI:10.1007/s41999-020-00390-3.
40. Schöttker B, Saum K, Muhlack DC, et al. Polypharmacy and mortality: new insights from a large cohort of older adults by detection of effect modification by multi-morbidity and comprehensive correction of confounding by indication. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:1041-1048. DOI:10.1007/s00228- 017-2266-7.
41. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. BMJ Open. 2018;8(5):e019101. DOI:10.1136/bmjopen-2017-019101. Erratum in: BMJ Open. 2019;9(5):e019101corr1.
42. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of in-appropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(5):1382-1392. DOI:10.1111/bcp.13055.
43. Mangin D, Bahat G, Beatrice A, 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. DOI:10.1007/s40266-018-0554-2.
44. Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Sychev DA. Deprescribing Antihypertensive Drugs in Patients of Older Age Groups. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):82-93 (in Russ.) [Остроумова О. Д., Черняева М. С., Сычев Д. А. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(1):82-93]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-14.
45. Wehling M, Petrovic M. Deprescribing or represcribing: not just a semantic dilemma. European Geriatric Medicine. 2022;13(3):529-530. DOI:10.1007/s41999-021-00583-4.
46. Chock YL, Wee YL, Gan SL, et al. How Willing Are Patients or Their Caregivers to Deprescribe: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med. 2021;36(12):3830-40. DOI:10.1007/s11606-021-06965-5.
47. Lazebnik LB, Konev IuV. Geriatric pharmacotherapy. Adv Gerontol. 2009;22(1):139-149 (In Russ.) Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Гериатрическая фармакотерапия. Успехи геронтологии 2009;22(1):139-149.
48. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, et al. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. BMC Geriatrics. 2021;21:258 DOI:10.1186/s12877-021-02208-8.
49. Rea F, Biffi A, Ronco R, et al. Cardiovascular outcomes and mortality associated with discontinuing statins in older patients receiving polypharmacy. JAMA Network Open. 2021;4(6):e2113186. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.13186.
50. Sychev D, Sosnovsky E, Otdelenov V. Medical appropriateness index as a method for polypharmacy control. Clin. Pharmacol. Ther., 2016;25(3):79-82 (In Russ.) [Сычев Д. А., Сосновский Е. Е., Отделенов В. А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(3):79-82.
51. by the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adultsJ Am Geriatr Soc. 2023. DOI:10.1111/jgs.18372. Epub ahead of print.
52. McCarthy C, Clyne B, Boland F, et al. GP-delivered medication review of polypharmacy, deprescribing, and patient priorities in older people with multimorbidity in Irish primary care (SPPiRE Study): A cluster randomised controlled trial. PLoS Med. 2022;19(1):e1003862. DOI:10.1371/journal.pmed.1003862.
53. Rieckert A, Reeves D, Altiner A, et al. Use of an electronic decision support tool to reduce polypharmacy in elderly people with chronic diseases: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2020;369:m1822. DOI:10.1136/bmj.m1822.
54. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(7):861-75. DOI:10.1007/s00228-015-1860-9.

Сведения об Авторах/About the Authors
Марцевич Сергей Юрьевич *[Sergey Yu. Martsevich]*
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362
Кутишенко Наталья Петровна *[Natalia P. Kutishenko]*
eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584
Лукина Юлия Владимировна *[Yulia V. Lukina]*
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099
Драпкина Оксана Михайловна *[Oksana M. Drapkina]*
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430