

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Методические рекомендации



Российский
геронтологический
научно-клинический
центр

ISBN 978-5-907166-57-8



9 785907 166578

ИЗДАТЕЛЬСТВО
Прометей

ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»
ФГБОУ ВО РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КООРДИНАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СУБЪЕКТОВ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО РАЗВИТИЮ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕРИАТРИЯ» ОСП РГНКЦ
ФГБОУ ВО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Методические рекомендации

ИЗДАТЕЛЬСТВО
Прометей

Обособленное структурное подразделение
«Российский геронтологический научно-клинический центр»
ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова
Минздрава России

Федеральный центр координации деятельности субъектов
Российской Федерации по развитию организации оказания
медицинской помощи по профилю «гериатрия» ОСП РГНКЦ
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Методические рекомендации

Под ред. доктора медицинских наук,
профессора *О. Н. Ткачевой*

ИЗДАТЕЛЬСТВО
Прометей

МОСКВА
2019

УДК 616—053.9(035.3)

ББК 57.4

О 28

Рецензент:

Аляутдин Р. Н., доктор медицинских наук, профессор, начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

О 28 Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации / Под ред. О. Н. Ткачевой. — М.: Прометей, 2019. — 66 с.

Продолжительность жизни населения Земли возрастает, и как следствие — не минуемо стареет. Увеличение продолжительности жизни во многом обусловлено научными достижениями в фармакологии. Назначение современных лекарственных средств пожилым людям способствует продлению их жизни, предотвращает развитие некоторых заболеваний и осложнений, но также становится причиной возникновения нежелательных реакций, в т. ч. серьезных и с летальным исходом.

Данные рекомендации, основанные на современном международном и российском опыте, подготовлены с целью оптимизации, повышения эффективности и безопасности лекарственной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Методические рекомендации разработаны в обособленном структурном подразделении «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Данные рекомендации актуальны в практической деятельности врачей-терапевтов, врачей-гериатров, врачей общей практики, при подготовке врачей терапевтического профиля, вовлеченных в процесс лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

Методические рекомендации изданы в рамках реализации национального проекта «Демография» и федерального проекта «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения «Старшее поколение».

© Коллектив авторов, 2019

© ОСП «РГНКЦ» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 2019

ISBN 978-5-907166-57-8

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

1. Ткачева О. Н. — доктор медицинских наук, профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России, заведующий кафедрой болезней старения ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

2. Котовская Ю. В. — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

3. Рунихина Н. К. — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры болезней старения ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

4. Сычев Д. А. — член-корреспондент РАН, профессор РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

5. Переверзев А. П. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

6. Петров В. И. — академик РАН, профессор, ректор ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России

7. Фролов М. Ю. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии ФУВ ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России

8. Недогода С. В. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Актуальность разработки данных материалов обусловлена повышением в структуре населения России и мира доли лиц пожилого и старческого возраста; недостаточной осведомленностью специалистов практического здравоохранения об особенностях применения лекарственных средств (ЛС) у пациентов пожилого и старческого возраста; необходимостью повышения качества оказания медицинской помощи лицам пожилого и старческого возраста.

В данных методических рекомендациях обобщены и систематизированы в единую концепцию различные методические подходы к оптимизации лекарственной терапии в гериатрической практике, что обуславливает их новизну.

Настоящие методические рекомендации представляют собой сборник инструментов (шкал, опросников, методических подходов, справочных материалов), позволяющих оптимизировать количество принимаемых пациентом ЛС (борьба с полипрагмазией). Данные методики позволяют доназначить лекарственные препараты, позволяющие бороться с возраст ассоциированными заболеваниями и гериатрическими синдромами (старческая астения, падения, делирий и т.д.); поддерживать или улучшить функциональный статус (физический и когнитивный) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц.

Целями создания данных методических рекомендаций являются:

- Повышение безопасности фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста (борьба с полипрагмазией).
- Информирование специалистов практического здравоохранения о методах оптимизации фармакотерапии и профилактики потенциальных нежелательных реакций на прием препаратов.
- Оказание методической помощи специалистам практического здравоохранения при выборе способа поддержания или улучшения функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНИЗМА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ФАРМАКОДИНАМИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ	7
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ И ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	15
ПОЛИПРАГМАЗИЯ, МЕТОДЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ	21
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	25
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	26
ПРИЛОЖЕНИЯ	30
Приложение 1	30
Приложение 2	33
Приложение 3	37
Приложение 4	42
Приложение 5	55
Приложение 6	61
Приложение 7	63

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
ББ — бета-адреноблокаторы
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БРА — блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИПП — ингибиторы протонной помпы
ЛС — лекарственное средство
МАО — моноаминооксидаза
МНО — международное нормализованное отношение
НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты
НР — нежелательная реакция
ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия
ПЭ — побочные эффекты
РА — ревматоидный артрит
СД 2 — сахарный диабет
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТЦА- трициклические антидепрессанты
ФП — фибрилляция предсердий
ХБП — хроническая болезнь почек
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
MMSE — Mini-mental State Examination — короткий опросник, используемый для скрининга возможных когнитивных нарушений, в частности, деменции
START — Screening Tool to Alert to Right Treatment
STOPP — Screening Tool of Older Persons' Prescriptions

ВВЕДЕНИЕ

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста имеет ряд особенностей, отличающих ее от лекарственной терапии лиц среднего и молодого возраста. Так, у пожилых пациентов имеются возрастные изменения организма (снижение печеночного кровотока и массы печени, СКФ и др.), которые изменяют фармакокинетику и могут приводить к передозировке или кумуляции ЛС в организме; большое количество коморбидностей, требующих одновременного применения нескольких ЛС (полипрагмазия); наличие гериатрических синдромов (например, старческой астении) и проблем; другие конечные цели фармакотерапии. Все это может стать причиной повышения у данной категории пациентов риска развития нежелательных реакций (НР), в том числе серьезных и с летальным исходом.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНИЗМА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ФАРМАКОДИНАМИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Возрастные изменения в организме в значительной мере определяют особенности фармакотерапии у лиц пожилого возраста, влияя на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств и безопасность медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста [1—3]:

Возраст-ассоциированные изменения организма

- Увеличение объема внеклеточной жидкости;
- Уменьшение объема внутриклеточной жидкости;
- Увеличение жира;
- Уменьшение мышечной массы;
- Снижение альбумина крови;
- Повышение α_1 -гликопротеина.

Изменения сердечно-сосудистой системы

- Повышение жесткости аорты и центральных артерий;

- Снижение чувствительности β -адренорецепторов миокарда;
- Повышение риска ортостатической гипотонии в виду снижения функции барорефлекса;
- Уменьшение сердечного выброса;
- Повышение общего сосудистого сопротивления;
- Гипертрофия левого желудочка;
- Уменьшение ЧСС в покое и при нагрузке.

Изменения центральной и периферической нервной системы

- Снижение веса и объема мозга и его долей (гиппокамп, лобных, теменных и височных долей);
- Снижение числа всех рецепторов;
- Снижение содержания нейротрансмиттеров;
- Ухудшение когнитивных функций;
- Ухудшение памяти;
- Автономная барорецепторная дисфункция, снижение функции барорефлекса;
- Расстройства сна.

Изменения эндокринной системы

- Атрофия щитовидной железы, повышение частоты заболеваний щитовидной железы;
- Инсулинорезистентность, повышение частоты сахарного диабета;
- Уменьшение уровня эстрогенов у женщин и постменопауза;
- Уменьшение уровня тестостерона у мужчин;
- Уменьшение продукции мелатонина шишковидной железой.

Изменения пищеварительной системы

- Повышение рН желудка (преимущественно базальной);
- Ухудшение гастро-интестинального кровотока;
- Замедление опорожнения желудка;
- Замедление скорости транзита по кишечнику и снижение его перистальтики;
- Уменьшение всасывающей поверхности желудочно-кишечного тракта.

Изменения гепато-билиарной системы

- Уменьшение массы печени;
- Ухудшение кровотока печени;
- Уменьшение количества функционирующих гепатоцитов;
- Снижение активности оксидазной системы и гидролиза в печени;
- Уменьшение продукции факторов свертывания крови.

Изменения дыхательной системы

- Уменьшение силы дыхательных мышц;
- Снижение эластичности грудной клетки;
- Уменьшение общей площади альвеол;
- Снижение жизненной емкости легких;
- Увеличение остаточного объема;
- Снижение респираторной функции;
- Уменьшение пиковой скорости форсированного выдоха.

Изменения почек

- Уменьшение массы почек;
- Снижение количества функционирующих нефронов;
- Снижение индекса гломерулярной фильтрации;
- Ухудшение почечного кровотока;
- Ухудшение фильтрационной способности;
- Ухудшение тубулярной секреции;
- Снижение уровня базального ренина.

Сенсорные изменения

- Ухудшение слуха;
- Ухудшение зрения;
- Ухудшение способности к аккомодации приводит к развитию дальнозоркости;
- Ухудшение ночного зрения;
- Снижение чувствительности к запахам и вкусам;
- Снижение способности различать вкус сладкого, кислого, горького и соленого.

Баланс и походка

- Неустойчивость при стоянии;
- Предрасположенность к падениям;

- Укорочение шага и замедление скорости ходьбы;
- Уменьшение амплитуды движений в суставах верхних и нижних конечностей.

Изменения скелета

- Остеопения;
- Ухудшение подвижности в суставах (ослабление связок, дегидратация и деградация хрящевой ткани).

Изменение иммунной системы

- Усиление аутоиммунных реакций;
- Снижение продукции антител в ответ на введение антигенов.

Изменения мочеполовой системы

- Атрофия эпителия влагалища;
- Гипертрофия предстательной железы;
- Гиперактивность детрузора и недержание мочи.

Изменения волос и кожи

- Уменьшение рогового слоя;
- Уменьшение клеток Лангерганса, меланоцитов и тучных клеток;
- Уменьшение объема подкожножировой клетчатки;
- Утончение волос и замедление их роста.

Изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, вследствие трансформации функций органов и систем (например, уменьшение массы печени, ухудшение кровотока печени, снижение скорости клубочковой фильтрации и др.) вызванных естественными процессами старения, в сочетании с другими возраст-ассоциированными проблемами пациента (когнитивные нарушения, повышение риска ортостатической гипотонии, повышение риска падений, потребность в приеме большого числа лекарственных средств вследствие полиморбидности и др.) значительно повышают риск нежелательных реакций, связанных с возможной передозировкой, межлекарственными взаимодействиями, неправильным приемом лекарств.

У лиц пожилого и старческого возраста имеются следующие изменения фармакокинетики лекарственных препаратов, связанные с возрастом [1,4,5]:

Абсорбция (всасывание)

- Минимальные изменения пассивной диффузии;
- Минимальные изменения в биодоступности для большинства лекарств;
 - Уменьшение всасывания солей железа, витаминов группы В, азольных противогрибковых средств в связи с уменьшением кислотности;
 - Уменьшение активного транспорта некоторых лекарств;
 - Замедление первого прохождения через печень для некоторых лекарств (например, пропранолол, морфин).

Распределение

- Уменьшение объема распределения и повышение концентрации в плазме для водорастворимых (гидрофильных) лекарств;
 - Увеличение объема распределения и удлинение периода полувыведения для жирорастворимых (липофильных) лекарств;
 - Изменение свободной фракции лекарств с высокой связью с белками;
 - Для лекарств с кислотным рН (например, напроксен, фенитоин, варфарин) снижение уровня альбумина может повысить уровень их свободных фракций и риск развития побочных эффектов;
 - Повышение уровня α_1 -гликопротеина снижает уровень свободных фракций и риск побочных эффектов лидокаина, пропранолола, хинидина, имипрамина.

Выведение

- Снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для лекарств с окислительным метаболизмом (например, диазепам и теофиллин);
 - Снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для лекарств с преимущественно печеночным путем выведения (например, пропранолол, лидокаин, имипрамин);
 - Снижение клиренса и увеличение периода полувыведения лекарств и их метаболитов через почки обусловлено ухудшением гломерулярной фильтрации.

Наиболее важным является изменение выведения лекарств, обусловленное снижением функции печени и почек.

Так, у пациентов пожилого и старческого возраста происходит физиологическое снижение функции почек, которое может усугубляться наличием первичного почечного заболевания, артериальной гипертензии, сахарного диабета и других влияющих факторов. Лекарственные средства тестируются на предмет изменения их фармакокинетических показателей в зависимости от изменения функционального состояния почек. Следует обращать внимание на информацию в инструкции по применению лекарственного средства, учитывая метод оценки функции почек при проведении соответствующего фармакокинетического исследования и использовать именно этот метод для решения вопроса о необходимости коррекции дозы препарата. Современным методом оценки функции почек в клинической практике с целью диагностики хронической болезни почек является расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Однако в большинстве фармакокинетических исследований для градации функции почек использовался расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта, реже — расчет СКФ по формуле MDRD.

Формула Кокрофта-Голта для расчета клиренса креатинина (мл/мин)

$$\text{Клиренс креатинина}^* = 88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}$$

$$\text{Клиренс креатинина}^* = (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл}$$

*для женщин результат умножают на 0,85

Расчеты можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm, http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm.

Для оценки функции печени у пожилых пациентов с циррозом печени в анамнезе применяется шкала Чайлд-Пью, на которой основывается выбор режима дозирования ЛС (таблица 1) [6].

Таблица 1

Шкала Чайлд-Пью, которую возможно использовать для оценки функции печени у пожилых и старых пациентов

Оцениваемые параметры	Число баллов, в зависимости от назначения препарата		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	отсутствует	Легкий, легко поддается лечению	Выраженный, плохо контролируемый
Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	< 34 (< 2)	34 - 50 (2 — 3)	> 50 (> 3)
Альбумин плазмы крови, г	> 3,5	2,8 — 3,5	< 2,8
Печеночная энцефалопатия	отсутствует	Степень I—II (лёгкая, терапевтически контролируемая)	Степень III—IV (тяжёлая, плохо контролируемая)
Международное нормализованное отношение (МНО)	< 1,70	1,71 — 2,20	> 2,20
<i>Примечание.</i> Классы по Чайлд-Пью: А — 5—6 баллов; В — 7—9 баллов; С — более 9 баллов			

Шкала Чайлд-Пью имеет ряд ограничений и не всегда позволяет количественно охарактеризовать способность печени метаболизировать различные ЛС. В качестве альтернативы шкалы Чайлд-Пью возможно использование индекса печеночной экстракции, в соответствии с которым всех пациентов можно разделить на 3 категории (таблица 2). Наиболее значимые изменения режима дозирования (снижение как

начальной, так и поддерживающих доз) требуются для ЛС 1 категории с высоким индексом печеночной экстракции и низкой биодоступностью. Максимальная коррекция дозы необходима для ЛС с высоким индексом печеночной экстракции у пациентов с уровнем альбумина <30 г/дл и $\text{MHO} > 1.2$. Наиболее безопасными с точки зрения изменения фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени без сопутствующей почечной недостаточности являются ЛС, выделяющиеся более чем на 90% в неизменном виде с мочой [7, 8].

Таблица 2

Категоризация ЛС и рекомендации по их дозированию у пациентов с нарушениями функции печени

Категория	ЕН	F	РВ	Рекомендации
1	Высокий ($\geq 60-70\%$ [$\geq 0,6-0,7$])	$\leq 40\%$	Любая	Снижение НД и ПД в соответствии со следующей формулой: Снижение дозы = $(\text{ОД} \times \text{F}) / 100$
2	Умеренный ($40-70\%$ [$0,4-0,7$])	$40-70\%$	Любая	НД: стартовать с нижней границы ОД ПД: следует корректировать в соответствии с рекомендациями для ЛС с низким ЕН и низкой РВ
3	Низкий ($\leq 30\%$ [$\leq 0,3$])	$\geq 70\%$	$\geq 90\%$ $< 90\%$	Мониторинг концентраций в крови ПД: СР А: 50% от ОД СР В: 25% от ОД СР С: мониторинг концентраций в крови

Примечание. НД — начальная доза, ПД — поддерживающая доза, ЕН — индекс печеночной экстракции, F — биодоступность, РВ — фракция, связываемая с белками, ОД — обычная доза у пациентов без заболевания печени, СР — индекс Чайлд-Пью

Следует избегать применения ЛС с узким терапевтическим окном, подвергающихся интенсивному метаболизму в печени (более 20% от общей элиминации) у пациентов

с тяжелыми нарушениями функции и циррозом печени. В случае необходимости их применения стартовую дозу рекомендуется снижать на 50% с последующей медленной титрацией доз под тщательным контролем, однако такая тактика не подходит для лечения инфекций [6].

Также, в пожилом и старческом возрасте отмечается как снижение, так и повышение чувствительности к лекарствам. Часто это обусловлено изменением плотности (снижение мускариновых, β - и α_1 -адренергических, μ -опиоидных рецепторов) и чувствительности рецепторов, пострецепторными нарушениями и ухудшением регуляции гомеостатических механизмов. Например, в пожилом возрасте имеется большая чувствительность и усиление эффектов бензодиазепинов, опиатных анальгетиков, варфарина и гепарина. Ослабляются эффекты β -агонистов и антагонистов. В связи с изменением барорефлекторной регуляции уменьшается тахикардия при введении вазодилататоров [1—3].

**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ И ПРИНЦИПЫ
ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО
И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

Как и в других возрастных группах у пациента пожилого (старческого) возраста фармакотерапия должна обеспечивать надежный и безопасный контроль заболевания, по поводу которого она назначается, в том числе с учетом изменений в организме, вызванных естественными процессами старения. Однако помимо этого существуют и специфические цели фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста, наиболее важной из которых является поддержание (улучшение) функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц. Такая цель подразумевает также профилактику прогрессирования существующих и появления новых гериатрических синдромов [9].

Например, старческая астения — ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявле-

ниями которого являются медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, общая слабость. Старческая астения сопровождается снижением физической и функциональной активности многих систем, адаптационного и восстановительного резерва организма, способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию, ухудшает прогноз состояния здоровья и жизни [10].

Старческая астения включает более 85 различных гериатрических синдромов, основными из которых являются синдромы падений, мальнутриции (недостаточности питания), саркопении (уменьшение массы мышечной ткани и мышечной силы), недержания мочи, сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия [10].

В качестве скринингового метода диагностики синдрома старческой астении возможно использовать скрининговый опросник «Возраст не помеха» [12].

Таблица 3

Скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления синдрома старческой астении

№ п/п	Вопрос	Вариант ответа
1	Похудели ли вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?	Да/нет
2	Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	Да/нет
3	Были ли у вас в течение последнего года травмы, связанные с падением, или падения без травм?	Да/нет
4	Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	Да/нет
5	Есть ли у вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/нет
6	Страдаете ли вы недержанием мочи?	Да/нет
7	Испытываете ли вы трудности в перемещении по дому или на улице (ходьба до 100 метров или подъем на 1 лестничный пролет)?	Да/нет

При ответах на вопросы анкеты за каждый ответ «Да» начисляется 1 балл.

В случае если пациент набрал:

- 5 и более баллов — старческая астения высоко вероятна и показана консультация гериатра с проведением комплексной гериатрической оценки и составлением индивидуального плана ведения пациента;
- 3–4 балла — умеренная вероятность старческой астении, целесообразно выполнение краткой батареи тестов физического функционирования и теста Мини-Ког в условиях гериатрического кабинета;
- 0–2 балла — наличие у пациента синдрома старческой астении маловероятно [12].

Наличие у пациента старческой астении является основанием для применения специального подхода к лечению, учитывающего мультиморбидность и повышенный риск развития осложнений фармакотерапии вследствие полипрагматии и межлекарственных взаимодействий [11, 10].

Реализация данного особого подхода предполагает выявление путей повышения эффективности проводимого лечения, выявление медицинских интервенций, которые могут быть прекращены в виду ограниченной пользы или высокого риска нежелательных явлений (в том числе с учетом небольшой ожидаемой продолжительности жизни пациента), использование нефармакологического лечения (диета, упражнения, психологическая поддержка) как возможной альтернативы некоторым препаратам.

Суть особого подхода к лечению пациентов пожилого и старческого возраста заключается в следующем:

1. Оценка рисков развития потенциальных осложнений лечения вследствие межлекарственных взаимодействий, например, с помощью шкалы Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) для оценки риска развития нежелательных реакций при применении лекарственных средств у пациентов 65 лет и старше [12].

Из таблицы 4 видно, что частота развития побочных реакций лекарственных средств находится в зависимости от суммы баллов: чем больше балл — тем выше вероятность развития нежелательных реакций.

Таблица 4

Шкала Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI)
для оценки риска побочных реакций
лекарственных средств

	Баллы
Гиперлипидемия	1
Количество лекарств ≥ 8	1
Пребывание в стационаре ≥ 12 дней	1
Прием противодиабетических препаратов	1
Лейкоцитоз при поступлении	1

Сумма баллов	Частота побочных реакций (%)
0	1,7%
1	6,5%
2	16,3%
3	25%
4	33,3%
5	100%

2. Оценка состояния функции печени и почек пациента, а также наличия синдрома старческой астении (шкала Чайлд-Пью, Формула Кокрофта-Голта, опросник «Возраст не помеха» и др.).

3. Проведение анализа абсолютных и относительных противопоказаний для приема лекарственных средств, а также рисков ухудшения некоторых гериатрических синдромов (например, падения, запор, делирий и др.), вследствие применения отдельных групп ЛС.

4. Исключение потенциальных фармакологических каскадов, например [12]:

- Ибупрофен → повышение АД → антигипертензивные препараты;
- Метоклопрамил → паркинсонизм → леводопа/карбидопа;
- Риспиридон → паркинсонизм → бензтропин;

- Амлодипин → отеки → фуросемид;
- Габапентин → отеки → фуросемид;
- Ципрофлоксацин → делирий → риспиридон;
- Препараты лития → тремор → пропранолол;
- Бупропион → инсомния → снотворные;
- Антихолинергические → недержание мочи → оксibu-тинин;
- Амiodарон → тремор → препараты лития;
- Венлафаксин → тремор → диазепам;
- Меперидин → делирий → риспиридон;
- Бета-адреноблокаторы → депрессия → антидепрессанты;
- Амитриптилин → когнитивный дефицит → донезепил;
- Опиоиды → запоры → слабительные;
- Препараты сенны → диарея → лоперамид;
- Лоразепам → сонливость по утрам → кофеин;
- ИАПФ → кашель → противокашлевые средства;
- Фуросемид → гипокалемия → препараты калия;
- НПВС → изжога → блокаторы протоновой помпы;
- Омепразол → дефицит витамина В₁₂ → назначение витамина В₁₂.

Таблица 5

Гериатрические синдромы и потенциальные эффекты
некоторых лекарственных препаратов

Гериатрические синдромы, нежелательные реакции	Препараты
Падения	Седативные, снотворные, антихолинергические, антигипертензивные, антидепрессанты, сахароснижающие, диуретики, ЛС, угнетающие AV — проводимость (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые БКК и др.), вазодилататоры (органические нитраты, альфа-адреноблокаторы и др.)
Ухудшение когнитивной функции	Антихолинергические, бензодиазепины, антигистаминные, трициклические антидепрессанты

Окончание табл. 5

Гериатрические синдромы, нежелательные реакции	Препараты
Недержание мочи	Альфа-блокаторы, антидепрессанты, седативные, диуретики
Запор	Антихолинергические, опиатные анальгетики, трициклические антидепрессанты, антагонисты кальция, препараты кальция
Делирий	Антидепрессанты, психотропные, прогивоэпилептические, антигистаминные, дипрофлоксацин
Диарея	Антибиотики, ингибиторы протонной помпы, аллопуринол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы рецепторов ангиотензина II, психотропные препараты
Желудочно-кишечное кровотечение	НПВС, пероральные антикоагулянты

5. Исключение (минимизация) наиболее значимых и часто встречающихся взаимодействий лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста, а также препаратов, назначение которых целесообразно избегать лицам пожилого и старческого возраста, возможные альтернативы (приложения 1—2).

6. Минимизация рисков развития потенциально опасных эффектов приема лекарств у лиц пожилого и старческого возраста (приложение 3).

7. Придерживаться принципа «start low and go slow» — начало терапии с малых доз с последующим медленным увеличением дозы в случае недостаточного терапевтического эффекта [13].

Необходимо также принимать во внимание возможность уменьшения общей пользы от продолжения лечения, направленного на улучшение прогноза, особенно у людей с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни или

старческой астенией. Важно объяснять пациенту и/или его родственникам/опекунам план ведения и цели коррекции ранее проводимого лечения.

ПОЛИПРАГМАЗИЯ, МЕТОДЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ

Полипрагмазия определяется как одновременное назначение 5 и более лекарственных препаратов для длительного применения. Полипрагмазия значительно чаще встречается у пациентов пожилого/старческого возраста и сопряжена со значительным повышением риска нежелательных явлений, увеличением длительности госпитализации и ухудшением исходов [14].

Так, в Великобритании при исследовании репрезентативной выборки лиц старше 65 лет выяснилось, что 70% из них были назначены лекарства, а 60% — принимали одно или несколько назначенных лекарств за 24 часа перед интервьюированием. Почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небесспорным» [15]. В Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4—6 лекарств, а 12% принимают свыше 9 [15]. В Великобритании и США пожилые люди потребляют не менее 30% всех назначаемых лекарств [15]. В США средний человек старше 65 лет получает 10,7 новых и возобновляемых рецептов в год [15].

В связи с широким распространением полипрагмазии среди пациентов пожилого и старческого возраста следует регулярно проводить ревизию назначенных лекарственных средств на предмет рациональности и необходимости их применения конкретному пациенту [14,16—18].

С целью скрининга потенциально нерациональных назначений лекарственных препаратов целесообразно использование валидированных STOPP/START критериев (приложение 4) [11,19,20]. Использование такого подхода позволяет выявить как необоснованные назначения, так и неоправданно назначенные лекарственные средства.

Многие лекарственные средства обладают антихолинергической активностью, которая закономерно имеется как у традиционных антихолинергических препаратов, так и у препаратов, не классифицируемых, но проявивших такую активность в эксперименте или в клинических исследованиях. Системные, периферические и центральные антихолинергические эффекты могут приводить к нежелательным клиническим последствиям у пожилых людей (снижение когнитивных функций, снижение зрения, повышение риска падений и т.д.). Важно понимать, что при применении одного лекарственного средства с антихолинергической активностью значительного негативного влияния может и не быть, но при сочетании нескольких препаратов это влияние становится клинически значимым. Для определения антихолинергической нагрузки разработаны шкалы, которые могут быть использованы для борьбы с ней. Наиболее полной и широко используемой является шкала антихолинергической нагрузки ACB [11, 21,22].

Антихолинергическую нагрузку по шкале ACB следует оценивать до назначения лекарственных препаратов и при анализе проводимой фармакотерапии. Подбирать препараты следует по возможности с наименее выраженными холинергическими побочными эффектами. При отмене препаратов с антихолинергическими эффектами следует постепенно снижать их дозу во избежание синдрома отмены.

В ряде исследований установлено клиническое значение шкалы. Увеличение индекса по шкале на 1 балл ассоциировано с уменьшением балла по шкале MMSE на треть за 2 года (что свидетельствует о прогрессировании когнитивных нарушений) и увеличением смертности от всех причин на 26% [23]. В другом исследовании у пациентов со значением индекса 1 балл риск выявления когнитивного дефицита был в 1,45 раза выше, чем у пациентов с индексом, равным 0. При увеличении индекса до 3 баллов наблюдали, по крайней мере, одну антихолинергическую побочную реакцию [24].

Для минимизации риска полипрагмазии целесообразно при назначении терапии использовать стратегию «7 шагов»,

«STOPP/START критерии», STOPPFrail -критерии и алгоритмы лепрескрайбинга [25—28].

Критерии STOPP/START были предложены в 2008 году в Ирландии для аудита лекарственных назначений. Позднее, учитывая накопление данных об эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пожилых людей, возникла необходимость в обновлении этих критериев. В 2015 году критерии STOPP/START были пересмотрены группой из 19 экспертов из 13 европейских стран. Первоначально критерии STOPP/START включали 65 STOPP критериев (препараты, которые не рекомендуется применять у пожилых людей; клинические ситуации, когда риск, связанный с применением лекарственных средств пациентам пожилого возраста, достоверно превышает их пользу), а также 22 START критерия (лечение приносит пользу пожилым пациентам). После пересмотра критериев в 2015 г. их общее число увеличилось до 114, включая 80 STOPP и 34 START критерия. По мнению разработчиков, критерии STOPP/START могут быть использованы для аудита лекарственных назначений во всех амбулаторных и стационарных учреждениях здравоохранения у лиц старше 65 лет. Применение этих критериев позволяет повысить качество и безопасность медикаментозной терапии пожилых пациентов [30].

В зарубежной клинической практике также получил распространение инструмент STOPPFrail, разработанный в 2017 году, предложенный с целью назначений потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов пациентам со старческой астенией и ограниченной продолжительностью жизнью (приложение 5). Доказательная база для каждого лекарственного препарата или класса препаратов, вошедших в данные критерии, была согласована с использованием обширного обзора литературы, ограниченного последними 20 годами и Британского национального формуляра. Статистический анализ был выполнен с использованием IBM SPSS® Statistics версии 22, в результате которого в итоговый инструмент по выявлению потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов были включены 27 критериев (приложение 2) [31—34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение особого подхода к ведению пациентов пожилого и старческого возраста в совокупности с современными инструментами борьбы с полипрагматией позволяют снизить вероятность развития осложнений, повысить качество оказания медицинской помощи, комплаентность и оптимизировать затраты на лечение пациентов пожилого и старческого возраста.

Стратегия «7 шагов» состоит из следующих этапов [12]:

1. Идентификация цели лечения;
2. Идентификация жизненно важных ЛС;
3. Оценка избыточности лечения;
4. Оценка достижения поставленных терапевтических целей;
5. Оценка безопасности фармакотерапии (наличие у пациента высокого риска или НР на ЛС);
6. Оценка экономической доступности лечения;
7. Анализ желания и способности пациента придерживаться рекомендованной схемы лечения.

Все лекарственные средства, которые пациент принимает, оцениваются в соответствии с данными семью шагами, после чего производится оптимизация схемы приема препаратов в соответствии со схемами, входящими в данный алгоритм.

Депрескрайбинг — (от англ. Deprescribing: de — отрицание; prescribing — назначение лекарственных препаратов) — процесс, обратный назначению лекарств, т. е. планомерная и продуманная отмена препарата с постепенным снижением его дозы с целью улучшения качества жизни пациента и уменьшения риска развития нежелательных лекарственных реакций [34]. Данный инструмент позволяет не только повысить безопасность фармакотерапии, снизить лекарственную нагрузку на пациентов, но также оптимизировать расходы и улучшить приверженность лечению. В настоящее время разработан целый ряд как зарубежных, так и отечественных алгоритмов депрескрайбинга различных групп ЛС [34—40].

Сам по себе процесс депрескрайбинга представляет определенный алгоритм, специально разработанный для определенной фармакологической группы, по которому специалист здравоохранения может снизить дозу, кратность введения или вовсе отменить соответствующее ЛС, принимаемое пациентом [34—40]. В качестве примера в данной работе представлен алгоритм депрескрайбинга бензодиазепиновых транквилизаторов, ввиду его высокой актуальности для пациентов пожилого и старческого возраста (приложение 7) [34].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hajjar E. R., Gray S. L., Slattum P. W., Starmer C. et al. Geriatrics. In: DiPiro J. T., Talbert R. L., Yee G. C., Matzke G. R. et al. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. McGrawHill Education 2014; 107—118.
2. Katzung B. G. *Special Aspects of Geriatric Pharmacology*. In: Katzung B. G., Masters S. B., Trevor, A. J. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12 ed. The McGraw-Hill Companies 2012; 1051—1059.
3. Wallace M. *Medication Usage*. In: Wallace M. *Essentials of Gerontological Nursing*. Springer Publishing Company 2008; 175—194.
4. Hulisz D. *Drug Therapy Management Series: Geriatric Disorders* <https://lms.rn.com/getpdf.php/2055.pdf> (August 20, 2014).
5. Wooten J. M. *Pharmacotherapy Considerations in Elderly Adults*. *South Med J*. 2012; 105(8):437—445.
6. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sanchez de la Cuesta F. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 71—6. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0586-2>.
7. Periañez-Párraga L1, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, DelgadoSánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012 Apr; 104(4):165—84.
8. Sloss A, Kluber P. Prescribing in liver disease. *Aust Prescrib* 2009; 32:32—5. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2009.018>.
9. Kostas T; Paquin A; Rudolph JL. Practical Geriatric Assessment. *Aging Health*. 2013; 9(6):579—591.
10. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011; 171(11):1013—1019. doi:10.1001/archinternmed.2011.215.
11. Tangiisuran B, Scutt G, Stevenson J, Wright J, Onder G, et al. Development and Validation of a Risk Model for Predicting Adverse Drug Reactions in Older People during Hospital Stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) Model. *PLoS ONE* 9(10): e111254.
12. Минздрав России. Методические руководства «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста», 2018. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru>
13. Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging*. 2015 Dec; 32(12):999—1008.
14. Merel S. E., Paauw D. S. Common Drug Side Effects and Drug-Drug Interactions in Elderly Adults in Primary Care *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(7):1578—1585.
15. О. А. Манешина, Ю. Б. Белоусов. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов. *Качественная клиническая практика*. 2008. №3. С. 90—93.
16. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med*. 2010; 12; 170(13):1142—8.
17. <https://www.medicalalgorithms.com/gerontonet-adr-risk-score-of-onder-et-al-for-determiningrisk-of-adverse-drug-reactions-in-a-hospitalized-geriatric-patient>.
18. Petrovic M, Somers A, Onder G. Optimization of Geriatric Pharmacotherapy: Role of Multifaceted Cooperation in the Hospital Setting. *Drugs Aging*. 2016; 33(3):179—88.
19. Handler SM, Shirts BH, Perera S, et al. Frequency of laboratory monitoring of chronic medications administered to nursing facility residents: Results of a national internetbased study. *Consult Pharm* 2008; 23:387—395.
20. Handler SM, Hanlon JT, Perera S, et al. Consensus list of signals to detect potential adverse drug reactions in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 808—815.
21. Rochon P. A. Drug prescribing for older adults www.uptodate.com (Oct 11, 2016).
22. Kwan D., Farrell B. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients *CGS Journal of CME* 2014; 4(1): 21—27.

23. Barry P., Gallagher P., Ryan C., O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing* 2007; 36: 632—638.

24. O'Mahony D., Gallagher P., Ryan C., et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine*. 2010; 1:45—51.

25. Gallagher P., O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing* 2008; 37: 673—679.

26. 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 Apr;67(4):674—694. doi: 10.1111/jgs.15767.

27. Alexandra M. Kuhn-Thiel, Christel Weiß, Martin Wehling, corresponding author and The FORTA authors/expert panel members. Consensus Validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging*. 2014; 31(2): 134—140. doi: 10.1007/s40266—013—0146—0

28. Denis O'Mahony, David O'Sullivan, Stephen Byrne, Marie Noelle O'Connor, Cristin Ryan, Paul Gallagher. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar; 44(2): 213—218. doi: 10.1093/ageing/afu145.

29. Д. А. Сычев, С. П. Бордовский, К. С. Данилина, Е. С. Ильина. Потенциально нерекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. *Клиническая фармакология и терапия*, 2016, 25 (2).

30. Lavan A. H., Gallagher P., Parson C., O'Mahony D. STOPPfrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation // *Age Ageing*. 2017. 46(4): 600—607.

31. Yourman L. C., Lee S. J., Schonberg M. A. et al. Prognostic indices for older adults: a systematic review // *JAMA*. 2012. 307(2): 82—192.

32. Lavan A. H., Gallagher P., O'Mahony D. Inter-rater reliability of STOPPfrail [Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy] criteria amongst 12 physicians // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018. 74(3): 331—338.

33. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / под общ. ред. Д. А. Сычева. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. — 272 с., ил.

34. Сычев ДА, Жучков АВ, Терещенко ОВ, Иващенко ДВ. Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11(1):89—95.

35. Канадская инициатива по депрескрайбингу. Available at: <https://deprescribing.org/> (дата обращения 17.06.2019).

36. Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Котовская Ю. В., Переверзев А. П., Краснов Г. С. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста, *Клиническая фармакология и терапия* 2019; 28(1):70—74. DOI 10.32756/0869—5490—2019—1-70.

37. Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Краснов Г. С. Возможные нежелательные побочные реакции ингибиторов протонной помпы у больных пожилого и старческого возраста. *Лечебное дело* 2018; № 4:7—17. DOI: 10.24411/2071—5315—2018—12060.

38. Остроумова О. Д., Переверзев А. П. Влияние ингибиторов протонной помпы на когнитивные функции и риск деменции. — Консилиум медикум. *Неврология/Ревматология*. 2019, № 3.

39. Кочетков А. И., Остроумова О. Д., Кравченко Е. В., О. В. Бондарец, Т. Ф. Гусева. Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 56—66. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190194.

40. Сайт Российского геронтологического научно-клинического центра. Available at: <http://rgnkc.ru/spetsialistam/metodicheskie-materialy> (дата обращения 17.06.2019).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Наиболее значимые и часто встречающиеся взаимодействия лекарственных средств при применении лекарственных средств лицам пожилого и старческого возраста

Препарат	Взаимодействие	Эффект
Ингибиторы АПФ	Калийсберегающие диуретики: спиронолактон, эплеренон и др.	Гиперкалемия
	НПВС, ингибиторы ЦОГ-2,	Снижение функции почек, снижение эффективности
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Калийсберегающие диуретики: спиронолактон, эплеренон и др.	Гиперкалиемия
	НПВС, ингибиторы ЦОГ-2	Снижение функции почек, снижение эффективности, гиперкалиемия
Антидепрессанты	Индукторы микросомальных ферментов печени	Ослабление антидепрессивного эффекта
Антигипертензивные препараты	Вазодилататоры, психотропные препараты, трициклические антидепрессанты НПВС	Усиление гипотензивного эффекта Ослабление гипотензивного эффекта Ухудшение функции почек
Блокаторы кальциевых каналов	Клонидогрел	Возможно снижение антитромбоцитарного действия клонидогрела
	Эритромицин	Увеличение риска острого повреждения почек

Продолжение таблицы

Препарат	Взаимодействие	Эффект
Бета-адреноблокаторы	Сахароснижающие препараты Флуоксетин, пароксетин (особенно в комбинации с метопрололом и пропранололом) НПВС	Маскирование гипогликемии Брадикардия Ульцерогенный эффект
Глюкокортикостероиды (пероральные)	Индукторы микросомальных ферментов печени	Ослабление эффекта глюкокортикостероидов
Дигоксин	НПВС, диуретики, хинидин, верапамил, дилтиазем, амиодарон	Повышение риска интоксикации гликозидами
Фторхинолоны	Al-Mg антациды, препараты железа, кальций	Снижение биодоступности антибиотиков
Леводопа	Препараты железа	Снижение биодоступности леводопы
Препараты лития	НПВС, тиазидные диуретики, психотропные препараты	Усиление токсичности препаратов лития
Фенитоин	Индукторы микросомальных ферментов печени	Усиление токсичности фенитоина
Сульфаниламидные сахароснижающие препараты	СИОЗС, хлорамфеникол, антагонисты витамина К, фенилбутазон	Гипогликемия
СИОЗС	Диуретики, НПВС	Гипонатриемия, желудочно-кровотечение
Тетрациклины	Антациды, препараты железа	Снижение биодоступности антибиотиков
Антагонисты витамина К	Ацетилсалициловая кислота, НПВС, азитромицин, сульфаметоксазол/триметоприм, хинолоны, метронидазол, миконазол и другие азольные	Кровотечение

Препарат	Взаимодействие	Эффект
	препараты, симва- статин, преднизолон, омепразол, ω3-жирные кислоты, пищевые добавки чеснока, ами- одарон	
Антагонисты витамина К	Карбамазепин, фени- тоин, фенобарбитал, колестирамин, рифам- пицин	Риск тромбоза (сниже- ние эффекта варфа- рина)
Ацетилсалицило- вая кислота	НПВС	Ульцерогенный эффект
Ципрофлоксацин	Оланзапин	Повышение концен- трации оланзапина
Дигоксин	Фуросемид	Гипокалиемия, повы- шение риска гликозид- ной интоксикации
Веранамил	Атенолол	Брадикардия, гипотен- зия
Препараты железа (перо- рально)	Ингибиторы протоно- вой помпы	Нарушение всасыва- ния железа
Статины	Гемфиброзил, клари- тромицин, амиодарон, блокаторы кальциевых каналов, ниацин	Увеличение риска токсических эффектов статинов (гепатоток- сичность, поражение скелетных мышц)
ПОАК (ингиби- торы Ха фак- тора) — риварок- сабан, апиксабан	карбамазепин, фени- тоин, фенобарбитал, рифампицин, зверо- бой,	Снижение эффекта НОАК, увеличение риска тромбоза
	кетоконазол, кларитро- мицин, итраконазол, ритонавир	Увеличение риска кро- вотечения

**Препараты, назначение которых целесообразно
избегать лицам пожилого и старческого возраста,
возможные альтернативы препаратов**

Потенциально опасные Препараты	Причина и последствия	Более безопасная альтернатива
СЕДАТИВНЫЕ Хлордиазепоксид Диазепам Барбитураты Флуразепам	Увеличение периода полувыведения в связи с возрастным сниже- нием функции печени и почек. Повышение риска развития атаксии, падений и переломов, постуральные рас- стройств, развитие зависимости (особенно барбиту- раты).	Оксазепам, лоразепам, альprozолам не имеют активных метаболитов, обладают более корот- ким действием и мень- шим седативным.
АНАЛЬГЕТИКИ Опиоидные Кодеин НПВС	Повышенная чув- ствительность к пре- паратам этих групп в пожилом возрасте. Повышенный риск угнетения дыхания, желудочно-кишечного кровотечения и пора- жения почек. Задержка мочи. Депрессия.	Предпочтительнее кодеин, бупренорфин, ибупрофен, ацета- минофен. Необхо- дима титрация доз и частоты введения. ГКС целесообразно сочетать с препара- тами кальция и витамином D для снижения риска остеопороза.
ПСИХОТРОП- НЫЕ Фенотиазин Галоперидол	Повышение риска экс- трапирамидных рас- стройств и падений, инсульта и смертности при деменции.	Предпочтительнее и безопаснее кве- тиапин, тиорида- зин и оланзепин (только низкие дозы, в т.ч. для галопери- дола).

Потенциально опасные препараты	Причина и последствия	Более безопасная альтернатива
АНТИДЕПРЕССАНТЫ Трициклические антидепрессанты	Высокий риск побочных эффектов (постуральная гипотензия) из-за антихолинергических эффектов.	Предпочтительнее СИОЗС (флуоксетин — снижение веса, миртазапин — улучшение аппетита). Если назначения трициклических антидепрессантов не избежать, то предпочтительнее нортриптилин* или дезипрамин.
АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ Препараты лития	Повышенная токсичность для почек. При сочетании с тиазидными диуретиками снижение клиренса препаратов лития и повышение их токсичности.	Мониторинг уровня препаратов лития и снижение их доз.
БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА Ингибиторы холинэстеразы	Повышенная токсичность для печени.	Предпочтительнее донепезил, ривастигмин, галантамин.
ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ Галотан Энфлуран Тиопентал	Повышенная токсичность для печени у галотана. Энфлуран провоцирует эпилепсию.	Предпочтительнее изофлуран. При малой хирургии целесообразно использовать мидазолам. Тиопентал должен использоваться в малых дозах.
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ Тиазидные диуретики в высоких дозах Метидопа β-блокаторы	Вызывают гипокалиемию, гипергликемию, гиперурикемию, недержание мочи — полиурия, urgenность; повышение риска развития аритмий, СД 2 типа, подагры.	ИАПФ, БРА, диуретики в низких дозах.

Потенциально опасные препараты	Причина и последствия	Более безопасная альтернатива
	Метидопа вызывает седацию, ортостатическую гипотонию. β-блокаторы могут быть небезопасными для пожилых пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.	
СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ	Повышен риск проаритмогенного действия дигоксина. Выведение дигоксина замедлено, период полувыведения увеличен.	Снижение дозы препарата.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ Хиинидин	Выведение препарата замедлено.	Уменьшение дозы препарата.
АНТИБИОТИКИ Цефалоспорины Аминогликозиды Цифрофлоксацин	Период полувыведения увеличен вследствие замедленного выведения. Аминогликозиды нефротоксичны. Пейротоксичность — цифрофлоксацин.	По данным ряда исследований период полувыведения тобрамицина не изменяется в пожилом возрасте. Следует использовать цефоперазон, цефтриаксон, которые выводятся с желчью; либо назначать уменьшенные дозы.
СЛАБИТЕЛЬНЫЕ Касторовое масло Раздражающие слабительные Растительные слабительные	Повреждение слизистой кишечника. Возможно образование гранул при попадании под слизистую оболочку.	Предпочтительнее использовать отруби, достаточное количество жидкости, осмотические слабительные — макрогол,

Потенциально опасные препараты	Причина и последствия	Более безопасная альтернатива
	Риск развития лаксативной болезни. Растительные антрагликозиды — гепатотоксичность, дозозависимый эффект, привыкание, лаксативная болезнь.	лактолоза, лактитол. Бисакодил — не рекомендован для длительного применения. Препараты исфагулы (подорожника овального или блошного семена) возможно.
ПРОТИВОРВОТНЫЕ Метоклопрамид	Экстрапирамидные расстройства.	Предпочтительнее использовать домперидон, ондансетрон.
САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ Хлорпронамид Глибенкламид	В пожилом возрасте увеличен период полувыведения. Возможна тяжелая гипогликемия.	Глипизид, гликлазид.
АНТИГИСТАМИННЫЕ Дифенгидрамин Доксиламин	Спутанность сознания, расстройство зрения, задержка мочи, запор.	Предпочтительнее использовать цетиризин, лоратадин, фексофенадин, местные интраназальные препараты, включая ГКС (флутиказон).
ПЕРОРАЛЬНЫЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ Псевдоэфедрин Фенилэфрин	Повышение АД. Расстройства сна.	Предпочтительнее местные интраназальные препараты, включая ГКС (флутиказон).

Потенциально опасные эффекты приема лекарств у лиц пожилого и старческого возраста

Препарат	Состояние
Ингибиторы холинэстеразы	Синкопальные состояния
Альфа — адреноблокаторы	Синкопальные состояния Падения Стрессовое или смешанное недержание мочи у женщин Депрессия
Бета — адреноблокаторы	Брадикардия Гипотония (в т.ч. ортостатическая) Падения Депрессия
Антихолинергические препараты	Увеличение и гиперплазия предстательной железы Хронический запор Ухудшение когнитивной функции Делирий
Антипсихотики	Ухудшение когнитивной функции Повышение риска падений и переломов Болезнь Паркинсона Запоры Задержка мочи Депрессия Нарушение дыхания Закрытоугольная глаукома Для хлорпромазина: судороги, эпилепсия, делирий Для оланзапина: судороги, эпилепсия Для тиоридазина: судороги, эпилепсия, делирий, синкопальные состояния
Противопаркинсонические препараты: леводопа, карбидопа, агонисты дофаминовых рецепторов, амантадин	Делирий Депрессия

Продолжение таблицы

Препарат	Состояние
Спазмолитики	Хронический запор Падения и переломы Задержка мочи Депрессия Нарушение функции почек Закрьютоугольная глаукома
Бензодиазепины	Ухудшение когнитивной функции Делирий Повышение риска падений и переломов Депрессия Гипогликемия
Блокаторы кальциевых каналов	Сердечная недостаточность (систолическая дисфункция) Хронический запор Падения и переломы Для <i>недигидропиридиновых</i> : брадикардия
Цилостазол	Сердечная недостаточность
Глюкокортикостероиды	Делирий, Депрессия Падения и переломы Кровотечения Сердечная недостаточность Гиперкалиемия
Деконгестанты (пероральные)	Расстройства сна
Дронедарон	Сердечная недостаточность
Эстрогены	Недержание мочи у женщин
Метоклопрамид	Болезнь Паркинсона Падения и переломы
НПВС	ХБП (IV и V стадии) Сердечная недостаточность Язвенная болезнь Желудочно-кишечные кровотечения Дополнительно для ингибиторов ЦОГ-2: депрессия Дополнительно для ацетилсалициловой кислоты: нарушения дыхания, гипокалиемия

Продолжение таблицы

Препарат	Состояние
Синтетические гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины, глиптины, глиниды, тиазолидиндионы)	Сердечная недостаточность Падения и переломы Нарушение функции почек
Седативные/снотворные	Делирий Повышение риска падений и переломов Дополнительно для <i>золпидема</i> : дорожно-транспортные происшествия
Статины	Миалгии
Антибиотики/противогрибковые	Сердечная недостаточность Гипокалиемия Закрьютоугольная глаукома Фторхинолоны: разрыв ахиллова сухожилия
Психостимуляторы	Расстройства сна
Опиаты	Падения и переломы Запоры Задержка мочи Депрессия Нарушения дыхания Закрьютоугольная глаукома Дополнительно для <i>лоперамида</i> : депрессия Для <i>прамадола</i> : судороги, эпилепсия
Антидепрессанты	Для <i>трициклических антидепрессантов</i> : Синкопальные состояния Повышение риска падений и переломов Хронический запор Делирий Эпилепсия Гипонатриемия Сердечная недостаточность Нарушение функции почек Закрьютоугольная глаукома Задержка мочи Для <i>СИОЗ</i> : повышение риска падений и переломов Для <i>бупропиона</i> : судороги, эпилепсия Для <i>ингибиторов МАО</i> : закрытоугольная глаукома

Продолжение таблицы

Препарат	Состояние
Диуретики	<p>Для тиазидных:</p> <p>Гиперурикемия Подагра Недержание мочи Падения и переломы Запоры Гипокалиемия</p> <p>Для петлевых:</p> <p>Недержание мочи Гипокалиемия Падения и переломы Запоры</p> <p>Для антагонистов альдостерона:</p> <p>Гиперкалиемия Гипонатриемия Падения и переломы</p> <p>Для амилорида/триамтерена:</p> <p>Падения и переломы Гиперкалиемия</p>
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов	<p>Для препаратов 1 поколения:</p> <p>Делирий Падения и переломы Запоры Задержка мочи Депрессия Закрывтоугольная глаукома</p> <p>Для препаратов 2 и 3 поколения:</p> <p>кардиотоксичность</p>
Блокаторы H2- гистаминовых рецепторов	<p>Делирий Ухудшение когнитивной функции Падения и переломы Запоры Задержка мочи Депрессия Закрывтоугольная глаукома</p>
Ингибиторы протонной помпы	<p>Увеличение риска <i>C. difficile</i> инфекции Увеличение риска переломов</p>
ИАПФ/БРА	<p>Падения и переломы Гиперкалиемия</p>

Окончание таблицы

Препарат	Состояние
Слабительные	<p>Запоры Гиперкалиемия</p>
Нитраты и никорандил	Падения и переломы
Сердечные гликозиды (дигоксин)	<p>Падения и переломы Брадикардия</p>
Метилксантины (теофиллин)	Гиперкалиемия

Приложение 4

STOPP/START критерии для предотвращения потенциально некорректного назначения лекарственных препаратов пожилым пациентам

Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP)

Препараты, назначение которых нежелательно пациентам в возрасте 65 лет и старше

Раздел А: Показания к назначению.

1. Любые препараты, не имеющие достаточной доказательной базы для их клинического использования.
2. Любые препараты, назначаемые на срок, превышающий хорошо рекомендованную продолжительность лечения данными препаратами.
3. Любые 2 препарата из одного класса, например, 2 препарата из группы НПВС, ингибиторов обратного захвата серотонина, петлевых диуретиков, ИАПФ, антикоагулянтов.

Раздел В: Сердечно-сосудистая система.

1. Дигоксин для лечения ХСН с сохраненной фракцией выброса (отсутствуют четкие доказательства пользы от его назначения).
2. Верапамил или дилтиазем пациентам с ХСН III или IV класса по NYHA (возможно прогрессирование сердечной недостаточности).
3. Бета-адреноблокатор в сочетании с верапамилом или дилтиаземом (риск атриовентрикулярной блокады).
4. Бета-адреноблокатор при брадикардии (<50 уд/мин), атриовентрикулярной блокаде II или III степени (риск полной блокады, асистолии).
5. Амиодарон в качестве первой линии антиаритмической терапии в лечении пациентов с наджелудочковой тахикардией (более высокий риск развития побочных эффектов по сравнению с приемом бета-адреноблокаторов, дигоксина, верапамила или дилтиазема).

6. Петлевые диуретики в качестве терапии первой линии при лечении пациентов с АГ (есть более безопасные и эффективные препараты).

7. Петлевые диуретики для лечения отеков нижних конечностей без клинических, биохимических или инструментальных доказательств сердечной, печеночной или почечной недостаточности, нефротического синдрома (ношение компрессионного трикотажа, возвышенное положение нижних конечностей более эффективно).

8. Тиазидные диуретики при гипокалиемии ($K^+ < 3,0$ ммоль/л), гипонатриемии ($Na^+ < 130$ ммоль/л), гиперкальциемии (ионизированный $Ca^{2+} > 2,65$ ммоль/л) или при подагре в анамнезе (тиазидные диуретики могут спровоцировать гипокалиемию, гипонатриемию, гиперкальциемию и подагру).

9. Терапия диуретиками для лечения АГ при недержании мочи (усиление симптомов недержания).

10. Антигипертензивные препараты центрального действия (например, метилдопа, клонидин, моксонидин, рилменидин, гуанфацин) при отсутствии непереносимости или данных за неэффективность антигипертензивных препаратов других классов (по сравнению с молодыми, пожилые люди хуже переносят лечение этой группой препаратов).

11. ИАПФ или БРА при гиперкалиемии.

12. Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) в комбинации с калийсберегающими препаратами (например, ИАПФ, БРА, амилорид, триамтерен) без контроля уровня калия в сыворотке (риск развития тяжелой гиперкалиемии > 6,0 ммоль/л; калий в сыворотке следует контролировать регулярно, по крайней мере, каждые 6 месяцев).

13. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 типа (например, силденафил, тадалафил, вardenафил) при тяжелой сердечной недостаточности с гипотонией (систолическое АД < 90 мм рт.ст.) или при одновременном назначении нитратов по поводу стенокардии (риск коллапса).

Раздел С: Антиагреганты / антикоагулянты.

1. Длительный прием аспирина в дозах, превышающих 160 мг в сутки (повышение риска кровотечений, нет доказательств повышения эффективности).

2. Ацетилсалициловая кислота при анамнезе язвенной болезни без совместного назначения ингибиторов протонной помпы (риск рецидива язвенной болезни).

3. Ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамол, антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха пациентам с высоким риском кровотечений (неконтролируемая артериальная гипертензия, геморрагический диатез, недавнее спонтанное кровотечение) (высокий риск кровотечения).

4. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля для вторичной профилактики инсульта, за исключением пациентов с текущим острым коронарным синдромом, с коронарным стентированием менее 12 месяцев назад или с тяжелым симптомным стенозом сонной артерии (нет доказательств преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией клопидогрелем).

5. Ацетилсалициловая кислота в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у больных с постоянной формой ФП (нет доказательств преимущества добавления ацетилсалициловой кислоты).

6. Антитромбоцитарные препараты в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха у пациентов со стабильным течением ИБС, цереброваскулярной болезни или заболевания периферических артерий (нет доказательств преимуществ двойной терапии).

7. Назначение тиклопидина при любых состояниях (клопидогрель и прасутрель сопоставимы по эффективности, но меньше побочных эффектов).

8. Антагонист витамина К, прямой ингибитор тромбина или ингибитор фактора Ха более 6 месяцев при первом тромбозе глубоких вен без продолжения действия провоцирующего фактора риска (например, тромбофилии) (не доказано преимущество более длительного лечения).

9. Антагонист витамина К, прямой ингибитор тромбина или ингибитор фактора Ха в течение более 12 месяцев

для первой ТЭЛА без продолжения действия провоцирующих факторов риска (например, тромбофилии) (не доказано преимущество более длительного лечения).

10. НПВС в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (риск серьезных желудочно-кишечных кровотечений).

11. НПВС в комбинации с антитромбоцитарными препаратами без профилактического назначения ингибиторов протонной помпы (риск развития язвы желудка).

Раздел D: Центральная нервная система и психотропные препараты.

1. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) при деменции, закрытоугольной глаукоме, нарушении сердечной проводимости, анамнезе задержки мочи (риск ухудшения перечисленных состояний).

2. ТЦА в качестве первой линии лечения депрессии (более высокий риск развития побочных реакций по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)).

3. Нейролептики с умеренным антиму斯卡риновым/антихолинергическим эффектом (хлорпромазин, клозапин, флупентиксол, флуфензин, пипотиазин, промазин, зуклопентиксол) для пациентов с наличием в анамнезе эпизодов задержки мочи (высокий риск задержки мочи).

4. СИОЗС у пациентов с гипонатриемией ($Na^+ < 130$ ммоль/л) (риск усугубления гипонатриемии).

5. Бензодиазепины сроком более чем на 4 недели (нет показаний для более длительного лечения, риск длительной седации, спутанности сознания, нарушение равновесия, падений, дорожно-транспортных происшествий; в случае приема более 4 недель бензодиазепины следует отменять постепенно, так как существует риск развития синдрома отмены при резком прекращении приема).

6. Нейролептики (кроме кветиапина или клозапина) при паркинсонизме или деменции с тельцами Леви (риск тяжелых экстрапирамидных расстройств).

7. Антихолинергические/антимускариновые препараты для лечения экстрапирамидных побочных эффектов, связанных с приемом нейролептиков (риск антихолинергического токсичности).

8. Антихолинергические/антимускариновые препараты у больных с делирием или деменцией (риск прогрессирования когнитивных нарушений).

9. Нейролептики у пациентов с поведенческими и психологическими симптомами деменции (ППСД), если симптомы не являются серьезными, и если нет данных за неэффективность немедикаментозных методов лечения (повышенный риск развития инсульта).

10. Использование нейролептиков в качестве снотворных в случае, когда расстройства сна не связаны с психозом или деменцией (риск возникновения спутанности сознания, гипотонии, экстрапирамидальных побочных эффектов, падений).

11. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы при анамнезе упорной брадикардии (<60 уд/мин), блокады сердца или рецидивирующих необъяснимых обмороков, или одновременное применение с препаратами, снижающими частоту сердечных сокращений, такими как бета-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил (риск нарушения проводимости сердца, обмороков и травм).

12. Фенотиазины в качестве терапии первой линии, так как существуют более безопасные и эффективные альтернативы. Фенотиазины имеют седативный эффект, обладают значительным антимускариновой токсичностью у пожилых людей, за исключением прохлорперазина для лечения тошноты/рвоты/головокружения, аминазина для купирования стойкой и икоты, левомепромазина, как противорвотного препарата в паллиативной помощи.

13. Леводопа или агонисты дофамина при доброкачественном эссенциальном треморе (нет доказательств эффективности).

14. Антигистаминные препараты первого поколения (широко доступны менее токсичные и более безопасные антигистаминные препараты).

Раздел Е: Почки.

Назначение следующих препаратов потенциально некорректно пожилым лицам с острыми или хроническими заболеваниями почек со значением СКФ ниже определенного уровня (обращать внимание на инструкцию по применению лекарственного препарата).

1. Длительный прием дигоксина в дозе выше 125мкг/сутки, если СКФ<30 мл/мин/1,73 м² (риск токсических эффектов дигоксина при отсутствии контроля за концентрацией дигоксина в крови).

2. Прямые ингибиторы тромбина (например, дабигатран), если СКФ<30 мл/мин/1,73м² (риск кровотечения).

3. Ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан), если СКФ<15 мл/мин/ 1,73м² (риск кровотечения).

4. НПВС, если СКФ<50 мл/мин/1,73 м² (риск ухудшения функции почек).

5. Колхицин, если СКФ<10 мл/мин/1,73 м² (риск токсичности колхицина).

6. Метформин, если СКФ <30 мл/мин/1,73м² (риск лактацидоза).

Раздел F: Желудочно-кишечный тракт.

1. Прохлорперазин или метоклопрамид при паркинсонизме (риск усугубления симптомов паркинсонизма).

2. Ингибиторы протонной помпы в полной терапевтической дозе более 8 недель при лечении неосложненной язвенной болезни или эрозивного эзофагита (рекомендовано более раннее снижение дозы или прекращение приема препарата).

3. Прием препаратов, провоцирующих запор (например, антимускариновые/ антихолинергические препараты, препараты железа, опиаты, верапамил, алюминий-содержащие антациды) у пациентов с хроническим запором в случае возможности замены другими препаратами, не провоцирующими запор.

4. Пероральные препараты железа в дозе более, чем 200 мг в день (фумарат железа >600 мг/сут, сульфат железа >600 мг/сут, глюконат железа >1800 мг/день; нет доказательств повышения абсорбции железа при использовании в более высоких дозах).

Раздел G: Дыхательная система.

1. Теофиллины в качестве монотерапии при ХОБЛ (риск развития побочных эффектов, связанных с узким терапевтическим индексом; есть более эффективные и безопасные препараты).

2. Системные кортикостероиды вместо ингаляционных кортикостероидов для поддерживающей терапии при умеренно тяжелой ХОБЛ (нет необходимости для длительной экспозиции к побочным эффектам системных глюкокортикостероидов; доступны и эффективны ингаляционные глюкокортикостероиды).

3. Антимускариновые бронходилататоры (например, ипратропий, тиотропий) при анамнезе закрытоугольной глаукомы (риск обострения глаукомы) или обструкции мочевого пузыря (может привести к задержке мочи).

4. Неселективный бета-адреноблокатор (перорально или местно для лечения глаукомы) при анамнезе астмы, требующей лечения (риск усиления бронхоспазма).

5. Бензодиазепины при острой или хронической дыхательной недостаточности, т.е. $pO_2 < 8,0 \text{ кПа} \pm pCO_2 > 6,5 \text{ кПа}$ (риск обострения дыхательной недостаточности).

Раздел H: Опорно-двигательный аппарат.

1. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), кроме селективных ЦОГ-2 при анамнезе язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения, без сопутствующего назначения ингибиторов протонной помпы.

2. НПВС при тяжелой артериальной гипертонии (риск обострения гипертонии) или тяжелой сердечной недостаточности (риск обострения сердечной недостаточности).

3. Длительное использование НПВС (>3 мес.) для облегчения симптомов остеоартрита в случае, когда парацетамол не использовался ранее (простые анальгетики предпочтительнее и, как правило, столь же эффективны для облегчения боли).

4. Длительная монотерапия кортикостероидами (>3 мес.) при ревматоидном артрите (риск системных побочных эффектов).

5. Системные кортикостероиды (кроме периодических внутрисуставных инъекций при моноуставном поражении) при остеоартрите (риск системных побочных эффектов).

6. Длительное назначение НПВС или колхицина (> 3 мес.) для лечения подагры при отсутствии противопоказаний к ингибитором ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат) (ингибиторы ксантиноксидазы являются препаратами первого выбора для профилактики приступов подагры).

7. Селективные ЦОГ-2 при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях (повышенный риск развития инфаркта миокарда и инсульта).

8. НПВС в комбинации с кортикостероидами без профилактического назначения ингибиторов протонной помпы (повышенный риск язвенной болезни).

9. Пероральный прием бисфосфонатов у пациентов с недавно перенесенными и текущими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта) (риск рецидива / обострения эзофагита, язвы пищевода стриктуры).

Раздел I: Мочеполовая система.

1. Антимускариновые препараты при деменции или других хронических когнитивных нарушениях (риск спутанности сознания, возбуждения) или закрытоугольной глаукоме (риск обострения глаукомы), или хроническом простатизме (риск задержки мочи).

2. Селективные альфа-блокаторы у пациентов с симптомной ортостатической гипотонией или обмороками во время мочеиспускания (риск рецидива обмороков).

Раздел J. Эндокринная система.

1. Препараты сульфонилмочевины с длительной продолжительностью действия (например, глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии).

2. Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон) у пациентов с сердечной недостаточностью (риск обострения сердечной недостаточности).

3. Бета-адреноблокаторы при сахарном диабете с частыми эпизодами гипогликемии (риск маскирования симптомов гипогликемии).

4. Эстрогены при наличии в анамнезе рака молочной железы или венозной тромбоэмболии (повышенный риск рецидива).

5. Оральные эстрогены без прогестагенов у больных с интактной маткой (риск развития рака эндометрия).

6. Андрогены при отсутствии первичного или вторичного гипогонадизма (риск токсичности андрогенов; нет доказанной пользы за исключением лечения гипогонадизма).

Раздел К. Препараты, которые предсказуемо увеличивают риск падений у пожилых людей.

1. Бензодиазепины (седативное действие, может привести к снижению чувствительности, ухудшать баланс).

2. Нейролептики (могут привести к нарушению ходьбы, паркинсонизму).

3. Сосудорасширяющие лекарственные средства (например, блокаторы альфа-1-рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, нитраты длительного действия, ингибиторы АПФ, АТ₁-рецепторов ангиотензина II) при наличии персистирующей постуральной гипотензии (снижении систолического АД более 20 мм рт.ст. в вертикальном положении) (риск обморока, падений).

4. Снотворные, такие как зопиклон, золпидем, залеплон (седативный эффект в дневное время, атаксия).

Раздел L: Анальгетики.

1. Применение пероральных или трансдермальных сильных опиатов (морфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин, диаморфина, метадон, трамадол, петидин, пентазоцин) в качестве первой линии терапии для лечения умеренной боли (необходимо соблюдение анальгетической лестницы).

2. Длительное использование опиатов без сопутствующих слабительных (риск тяжелого запора).

3. Назначение длительно действующих опиатов без короткодействующих для лечения приступов боли (риск сохранения сильной боли).

Раздел N: Антимускариновые/ Антихолинергические препараты.

1. Одновременное применение двух или более препаратов с антимускариновыми/ антихолинергическими свойствами (например, спазмолитики мочевого пузыря, кишечника, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты первого поколения) (риск увеличения антимускариновой / антихолинергической токсичности).

Скрининговые критерии для корректного назначения препаратов Screening Tool to Alert to Right Treatment (START)

Если клинический статус пожилого пациента не соответствует концу жизни и, следовательно, не предполагает фокуса на паллиативную фармакотерапию, следует рассмотреть назначение следующих препаратов, если их предшествующее неназначение не было обосновано клиническими причинами (противопоказаниями).

Предполагается, что врач, назначающий препараты, проанализировал все специфические противопоказания для их назначения, прежде чем рекомендовать пожилому пациенту.

Раздел A: Сердечно-сосудистая система.

1. Антагонисты витамина K или прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора Ха при наличии фибрилляции предсердий.

2. Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота или клопидогрель, или прасугрель, или тикагрелор) при документированной истории сосудистых коронарных и церебральных заболеваний, а так же заболеваний периферических сосудов.

3. Антигипертензивная терапия при систолическом АД >160 мм рт.ст. и/или диастолическом АД >90 мм рт.ст.

4. Терапия статинами при документированной истории коронарного, церебрального заболевания или заболевания периферических сосудов, за исключением низкой ожидаемой продолжительности жизни или возраста > 85 лет.

5. ИАПФ пациентам систолической сердечной недостаточностью и/или документированной ИБС.

6. Бета-адреноблокатор при ИБС.

7. Надлежащие ББ (бисопролол, небиволол, метопролол или карведилол) при стабильной ХСН со сниженной фракцией выброса.

Раздел В: Дыхательная система.

1. Регулярные ингаляции β_2 -агониста или антимускаринового бронходилататора (например, ипратропия, тиотропия) для легкой — умеренной астмы или ХОБЛ.

2. Регулярные ингаляции кортикостероидов при умеренной — тяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ₁ < 50% от должного, а также при повторяющихся обострениях, требующих лечения кортикостероидами.

3. Домашняя постоянная кислородотерапия при документированной хронической гипоксемии (т.е. $pO_2 < 8,0$ кПа или 60 мм рт.ст. или $SaO_2 < 89\%$).

Раздел С: Центральная нервная система и глаза.

1. L-ДОФА или агонист дофамина при идиопатической болезни Паркинсона с функциональными нарушениями и, как следствие, зависимостью от посторонней помощи.

2. Не-трициклический антидепрессант при наличии симптомов большого депрессивного расстройства.

3. Ингибитор ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин) при легкой и умеренной деменции вследствие болезни Альцгеймера или деменции с тельцами Леви (ривастигмин).

4. Топические простагландины, простамины или бета-адреноблокаторы при первичной открытоугольной глаукоме.

5. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина (или ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина или прегабалин, если селективный ингибитор обратного захвата серотонина противопоказан) при стойкой тяжелой тревоге, которая препятствует независимому функционированию.

6. Агонисты дофамина (ропинирол или прамипексол или ротиготин) при синдроме беспокойных ног (после исключения дефицита железа и тяжелой почечной недостаточности).

Раздел D: Желудочно-кишечный тракт.

1. Ингибиторы протонной помпы при наличии тяжелой ГЭРБ или пептической стриктуры, требующей дилатации.

2. Волокнодержаные добавки (например, отруби, исфагула, метилцеллюлоза) при наличии дивертикулеза с запорами.

Раздел E: Опорно-двигательный аппарат.

1. Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты при активном, инвалидизирующем ревматологическом заболевании.

2. Бисфосфонаты, витамин D и кальций у пациентов, принимающих долгосрочную системную терапию кортикостероидами.

3. Витамин D и препараты кальция у больных с известными остеопорозом и/или предыдущим малотравматичным переломом (ами) и/или T-критерии минеральной плотности кости ниже, чем -2,5 в нескольких областях.

4. Антирезорбтивная или анаболическая терапия (например, бисфосфонаты, стронций ранелат, терипаратид, деносу-маб) у больных с документированным остеопорозом, при отсутствии фармакологических или клинических противопоказаний (T-критерий ниже, чем -2,5 в нескольких областях) и/или наличие в анамнезе малотравматичного перелома (ов).

5. Витамин D пожилым людям, прикованным к дому или страдающим рецидивирующими падениями или имеющими остеопению (T-критерий от -1,0 до -2,5 в нескольких областях).

6. Ингибиторы ксантиноксидазы (например, аллопуринол, фебуксостат) при повторяющихся эпизодах подагры.

7. Фолиевая кислота пациентам, принимающим метотрексат.

Раздел F: Эндокринная система.

1. ИАПФ или БРА (при непереносимости ИАПФ) у больных СД с признаками ХБП (протеинурия или микроальбуминурии (> 30 мг/24 часа) или без повышения сывороточного креатинина.

Раздел G: Мочеполовая система.

1. Альфа-1 блокатор рецепторов с симптомами простатизма при отсутствии необходимости простатэктомии.

2. Ингибиторы 5-альфа редуктазы с симптомами простатизма при отсутствии необходимости простатэктомии.

3. Топический вагинальный эстроген или вагинальный пессарий с эстрогеном при наличии симптомного атрофического вагинита.

Раздел H: Анальгетики.

1. Сильнодействующие опиаты при умеренной/сильной боли, когда парацетамол, НПВС или слабые опиаты не соответствует степени боли или неэффективны.

2. Слабительные у пациентов, регулярно получающих опиаты.

Раздел I: Вакцины.

1. Сезонная проитвогриппозная вакцинация трехвалентной вакциной ежегодно.

2. Вакцинация против пневмококковой инфекции, по крайней мере, однократно после 65 лет в соответствии с национальными рекомендациями.

STOPP/START frail

STOPPFrail представляет собой список индикаторов назначений потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов, предназначенный для оказания помощи врачам в прекращении применения таких препаратов у пожилых пациентов (> 65 лет), которые соответствуют всем перечисленным критериям:	1. Необратимая патология конечной стадии
	2. Неблагоприятный прогноз выживаемости на последующий год
	3. Тяжелые функциональные нарушения или серьезные когнитивные нарушения или и то и другое
	4. Приоритетом является контроль текущих симптомов, а не профилактика прогрессирования заболевания
На решение о назначении / не назначении лекарственных препаратов пациенту также должны влиять следующие моменты:	1. Риск от лекарственного назначения выше пользы
	2. Прием лекарственных средств затруднен
	3. Мониторинг фармакологического эффекта лекарственного средства затруднен
	4. Приверженность к лечению затруднена
Раздел A: Общие положения	
A1. Любой лекарственный препарат, который пациент постоянно не принимает или терпит его приём, несмотря на достаточное образование и обсуждение всех соответствующих предписаний	
A2. Любой лекарственный препарат без четкого клинического показания	
Раздел B: Сердечно-сосудистая система	
B1. Гиполипидемические препараты (статины, эзетимиб, секвестранты желчных кислот, фибраты, никотиновая кислота и аципимокс)	Эти лекарственные средства должны назначаться в течение длительного времени, чтобы оказать пользу

B2. Альфа-адреноблокаторы для лечения артериальной гипертензии	Строгий контроль артериального давления не является крайне необходимым у очень ослабленных пожилых людей. Альфа-адреноблокаторы, в частности, могут вызывать выраженную вазодилатацию, что может привести к выраженной ортостатической гипотензии, падениям и травмам
Раздел С: Система гемостаза	
C1. Ингибиторы агрегации тромбоцитов	Избегать применения ингибиторов агрегации тромбоцитов для первичной (в отличие от вторичной) профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (нет доказательств пользы)
Раздел D: Центральная нервная система	
D1. Антипсихотические препараты	Стремится уменьшить дозу и постепенно прекратить действие данных препаратов у пациентов, принимающих их более 12 недель, если нет текущих клинических признаков поведенческих и психотических симптомов деменции
D2. Мемантин	Отменить препарат и мониторировать состояние пациентов с умеренной и тяжелой деменцией, если на фоне приёма мемантина явно не улучшилась поведенческая и психотическая симптоматика (особенно у пожилых пациентов с синдромом старческой астении, которые отвечают вышеперечисленным критериям)
Раздел E: Желудочно-кишечный тракт	
E1. Ингибиторы протонного насоса	Ингибиторы протонного насоса при полной терапевтической дозе более 8 недель,

	за исключением постоянных диспепсических симптомов при более низкой поддерживающей дозе
E2. Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов	Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов при полной терапевтической дозе более 8 недель, за исключением постоянных диспепсических симптомов при более низкой поддерживающей дозе
E3. Белладонна и ее производные	Регулярное ежедневное назначение белладонны и ее производных для желудочно-кишечного тракта из-за высокого риска возникновения антихолинергических побочных эффектов, если у пациента нет частых рецидивов симптомов колики
Раздел F: Дыхательная система	
F1. Теофиллин	Этот препарат имеет узкий терапевтический диапазон, требует мониторинга уровня концентрации сыворотки крови и часто взаимодействует с другими одновременно назначенными лекарственными средствами, повышая тем самым риск развития нежелательных побочных реакций у этих пациентов
F2. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (Монтелукаст, Зафирлукаст)	Эти препараты не имеют доказанной эффективности при ХОБЛ, они показаны только при астме
Раздел G: Костно-мышечная система	
G1. Препараты кальция	Маловероятная польза при кратковременном приёме
G2. Препараты, влияющие на минерализацию костей/препараты, регулирующие обмен кальция (бисфосфонаты, стронций, деносумаб, терипаратид)	Маловероятная польза при кратковременном приёме

G3. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов для лечения остеопороза	Польза вряд ли будет получена в течение 1 года, при кратковременном или средней продолжительности приёме повышен риск ассоциированных нежелательных побочных реакций, в частности венозной тромбоземболии и инсульта
G4. Длительный приём пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов	Повышенный риск побочных эффектов (язвенная болезнь, кровотечение, прогрессирование хронической сердечной недостаточности и т.д.) при регулярном приеме в течение 2 месяцев
G5. Длительный приём пероральных кортикостероидов для системного применения	Повышенный риск побочных эффектов (язвенная болезнь и т.д.) при регулярном приеме в течение 2 месяцев. Рекомендуется рассмотреть осторожное снижение дозы и постепенную отмену препаратов
Раздел H: Мочеполовая система	
H1. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы тестостерона	Отсутствие пользы при длительной катетеризации мочевого пузыря
H2. Альфа-адреноблокаторы	Отсутствие пользы при длительной катетеризации мочевого пузыря
H3. Препараты для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи	Отсутствие пользы при длительной катетеризации мочевого пузыря, за исключением болезненной гиперактивности детрузора в анамнезе
Раздел I: Эндокринная система	
I1. Пероральные гипогликемические препараты	Цель монотерапии. Целевое значение HbA1c <8% / 64 ммоль/моль. Нет необходимости в строгом контроле уровня глюкозы

I2. Ингибиторы АПФ при сахарном диабете	Отменить приём в том случае, если есть показания только для профилактики и лечения диабетической нефропатии. Не существует явных преимуществ для пожилых людей с выраженным синдромом старческой астении и плохим прогнозом выживаемости
I3. Антагонисты ангиотензина II	Отменить приём в том случае, если есть показания только для профилактики и лечения диабетической нефропатии. Не существует явных преимуществ для пожилых людей с выраженным синдромом старческой астении и плохим прогнозом выживаемости
I4. Системные эстрогены для симптоматического лечения менопаузы	Повышенный риск развития инсульта и венозной тромбоземболии. Отменить приём и рассмотреть вопрос о возобновлении терапии при рецидиве симптоматики
Раздел J: Разное	
J1. Поливитамины	Отменить препараты, если показаны для профилактики, а не для лечения
J2. Минеральные добавки (кроме витаминов)	Отменить препараты, если показаны для профилактики, а не для лечения
J3: Антибактериальная терапия с целью профилактики	Нет твердых доказательств для профилактической антибактериальной терапии с целью предотвращения рецидивирующего воспаления кожи и подкожно-жировой клетчатки или инфекции мочевыводящих путей

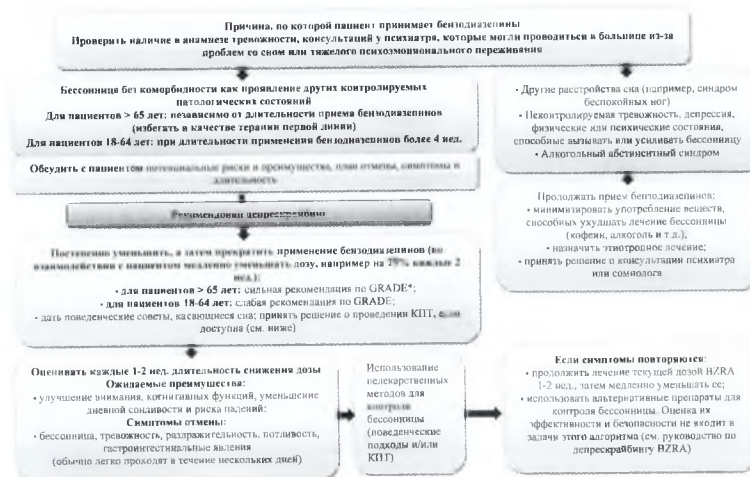
Отказ от ответственности (STOPPFrail)

Несмотря на все усилия, направленные на то, чтобы критерии назначений потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов, перечисленные в STOPPFrail, были точными и основанными на доказательствах, подчеркивается, что окончательное решение об отмене или назначении любого лекарственного препарата, упомянутое в этих критериях, целиком лежит на назначающем лекарственное средство специалисте. Следует также отметить, что доказательная база, лежащая в основе некоторых критериев в STOPPFrail, может измениться после публикации этих критериев. В связи с этим рекомендуется, чтобы в решениях о назначении или отмене лекарственных препаратов учитывались текущие опубликованные доказательства в поддержку или против использования лекарственных препаратов или классов лекарственных средств, описанных в критериях STOPPFrail.

Шкала антихолинергической нагрузки АСВ

Уровень 1. Начисляется 1 балл за каждый препарат из списка	Уровень 2. Начисляется 2 балла за каждый препарат из списка	Уровень 3. Начисляется 3 балла за каждый препарат из списка
Алипразолам Арипипразол Атенолол Бупропион Каптоприл Цетиризин Хлорталидон Циметидин Кодеин Колхицин Дезлоратадин Диазепам Дигоксин Дицирдамол Фентанил Фуросемид Флувоксамин Галоперидол Гидролазин Гидрокортизон Изосорбид Левоцитеризин Лоперамид Лоратадин Метопролол Морфин Нифедипин Преднизон Хинидин Ранитидин Рисперидон Теofilлин Триамтерен Венлафаксин Варфарин	Амантадин Препараты Белладонна Карбамазепин Меперидин	Амитриптилин Атропин Хлорфенирамин Хлорпромазин Клемастин Кломипрамин Клозапин Дезипирамид Доксиламин Гидроксизин Гиосциамин Метоклопрамид Оланзапин Пароксетин Перфеназин Кветиапин Скополамин Тиоридазин

Алгоритм депрескрайбинга бензодиазепиновых транквилизаторов



Примечание:

Уровень 0 = неизвестны антихолинергические свойства ЛС;
Уровень 1 = имеются потенциальные антихолинергические свойства, о чем свидетельствует экспериментальные исследования по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами;
Уровень 2 = антихолинергические нежелательные побочные реакции иногда отмечались при применении ЛС, как правило, в высоких дозах (клинические исследования);
Уровень 3 = явные антихолинергические нежелательные побочные реакции (клинические исследования), вплоть до делирия, при назначении препаратов в средних дозах.

Дозы бензодиазепинов

Бензодиазепин	Доза, мг
Алпратолам	0,25; 0,5; 1; 2
Бромизепам	1; 5; 3; 6
Хлордiazепоксид	5; 10; 25
Клоназепам	0,25; 0,5; 1; 2
Кларазепат	3; 7,5; 7,5; 15
Диазепам	2; 5; 10
Флуразепам	15; 30
Лоразепам	0,5; 1; 2
Нитразепам	5; 10
Оксазепам	10; 15; 30
Темезепам	15; 30
Триазолам	0,125; 0,25
Зопиклов	5; 7,5
Элениум	5; 10
Феназепам	0,5; 1; 2,5

Побочные эффекты бензодиазепинов

* Физическая зависимость, спутанность сознания, нарушение памяти, депрессия, функциональные расстройства, дневная сонливость и двигательные нарушения.
Риск вывиха или повялывания суставов

Привлечь пациентов и их опекунов

Пациент должен понимать:

- Рациональность депрескрайбинга (уменьшение риска, ассоциированного с продолжением использования бензодиазепинов, снижением их эффективности из-за длительности приема);
- Симптомы отмены (бессонница, тревога) могут возникать, но обычно протекают легко и быстро проходят (от нескольких дней – до нескольких недель);
- В случае симптомов – часть процесса, постепенного снижения дозы, помогают контролировать темп и длительность депрескрайбинга

Снижение дозы

• Нет убедительных доказательств того, что бензодиазепины протонированного действия характеризуются более низкой частотой развития симптомов отмены по сравнению с бензодиазепинами короткого действия;
 • Если дозу конкретной формы невозможно снизить на 25%, можно прибегнуть сначала к ее снижению на 50% в последнем дне без приема препарата на более поздних этапах курса лечения или с перерывом на выходные или отпуска для завершения депрескрайбинга

Контроль повседнеия

- Основные правила при бессоннице:**
- 1) ложиться в кровать, только если хотите спать;
 - 2) не использовать кровать или спальню для «что-либо», кроме сна (или половой акты);
 - 3) если вы не засыпаете в течение 20-30 мин после того, как ложитесь, вам не нужно ложиться обратно – выйдите из спальни и займитесь чем-то другим;
 - 4) если вы не засыпаете ни протяжении 20-30 мин после возвращения в спальню, повторите шаг 3;
 - 5) используйте будильник в одно и то же время каждое утро;
 - 6) избегайте короткого сна днем;
 - 7) не употребляйте продукты, содержащие кофеин, после обеда;
 - 8) избегайте физических упражнений, употребления никотина, алкоголя и обычных приемов пищи за 2 ч. до сна.
- Постоянный режим для профилактики бессонницы:**
- 1) поднимайте занавески на часах днем для получения засыпания ярким светом;
 - 2) установите звук будильника на минимальную громкость;
 - 3) увеличьте дневную активность и отложите от дневного сна;
 - 4) уменьшите продолжительность короткого сна днем (не более 30 мин. и только до полудня);
 - 5) выделите отдельный час для кофеина или горячего молока перед сном;
 - 6) ограничьте прием пищи, кофеина, никотина перед сном;
 - 7) посетите туалет перед сном;
 - 8) соблюдайте режим сна каждый день;
 - 9) попробуйте сделать вам массаж (в том числе спины)

Коллектив авторов

**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ
ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЛИЦ
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА**

Методические рекомендации

Под редакцией *О. Н. Ткачевой*

Публикуется в авторской редакции
Обложка *Вершинина И.А.*
Компьютерная верстка *Вершинина И.А.*

Издательство «Прометей»
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1
Тел./факс: +7 (495) 730-70-69
E-mail: info@prometej.su

Подписано в печать 16.08.2019
Формат 60×84/16. Объем 4,125 п.л.
Тираж 1000 экз. Заказ № 918

ISBN 978-5-907166-57-8



9 785907 166578