

Духанина Ольга Дмитриевна

Оптимизация лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с полипрагмазией на основе системы поддержки принятия врачебных решений

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

3.3.9. Медицинская информатика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Сычев Дмитрий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Клейменова Елена Борисовна

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Владимирский Антон Вячеславович

доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 17 декабря 2025 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.05 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, город Москва, Баррикадная ул., д. 2/1 стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <https://www.rmaro.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета, д.м.н., проф.

Меньшикова Лариса Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

По данным Европейской комиссии и Росстата в 2019 году лица старше 65 лет составляли примерно пятую часть населения Европы (20,3%) и России (21,8%). Анализ текущих тенденций указывает на дальнейший рост этой возрастной группы в будущем, и ожидается, что к 2060 году ее доля возрастет до трети от общей численности населения, что потребует пересмотра многих социальных и медицинских стратегий.

Для данной популяции характерна полиморбидность, которая, в свою очередь, связана с большей смертностью (B.P. Nunes и др., 2016) снижением качества жизни и повышением количества госпитализаций (L.P. Rodrigues и др., 2022).

Полиморбидность, в свою очередь, приводит к полипрагмазии - одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов. Это представляет собой серьезную проблему, поскольку, как показывают данные исследований, полипрагмазия связана с увеличением расходов на оказание медицинской помощи, повышением вероятности развития нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий, а также увеличением числа госпитализаций, связанных с приемом лекарственных средств (R.L. Maher и др., 2014; F. Ahern и др., 2014).

Важно отметить, что риск нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов и межлекарственных взаимодействий возрастает с количеством принимаемых лекарственных средств (M.M. Fulton и др., 2005; M.C. Rodrigues и др., 2016). Риск нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов увеличивается с 13% для человека, принимающего два лекарственного средства, до 58% при приеме пяти и 82% при приеме семи или более лекарственных средств (R.M. Goldberg и др., 1996). В Великобритании на долю нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов приходится 6,5% госпитализаций (на основе госпитализаций взрослых пациентов среднего возраста 76 лет), при этом более 70% из них считаются предотвратимыми (M. Pirmohamed и др., 2004). Несмотря на это, исследование J. McIntosh и соавт (2018) показало, что в некоторых европейских странах меры по борьбе с проблемой полипрагмазии все ещё остаются недостаточными (J. McIntosh и др., 2018).

Для пожилых пациентов было предложено несколько различных подходов к оптимизации медикаментозной терапии (A.H. Lavan и др., 2016; E.G. McDonald и др., 2019): профессиональные вмешательства (обучающие лекции для врачей), организационные вмешательства (внедрение информационных технологий во врачебную практику, например, систем поддержки принятия врачебных решений), финансовые вмешательства (схемы стимулирования изменений в назначениях

лекарств), а также регуляторные вмешательства, такие как изменения в государственной политике или законодательстве, влияющие на назначение лекарственных средств (S.M. Patterson и др., 2014). И, несмотря на отсутствие данных о статистической значимости влияния данных подходов на клинические исходы, результаты Кокрейновского обзора показали, что один подход был особенно эффективен в сокращении нерациональной полипрагмазии (S.M. Patterson и др., 2014). Данным подходом является перечень STOPP/START критериев.

Согласно редакции 2015 года (D. O'Mahony и др., 2015), представленный перечень включает 80 STOPP-критериев, определяющих потенциально не рекомендованные к применению лекарственные средства и клинические сценарии у пациентов пожилого возраста, в которых риск, связанный с фармакотерапией, значимо превосходит ожидаемую пользу. Кроме того, перечень содержит 34 START-критерия, ассоциированных с доказанной пользой для пожилых пациентов. В обновленной версии перечня, опубликованной в 2023 году, общее число STOPP- и START-критериев составило 190 (D. O'Mahony и др., 2023).

Несмотря на наличие таких руководств, как STOPP/START критерии и критерии Бирса, качество коррекции фармакотерапии в реальной клинической практике далеко от идеального. Недавние исследования показывают, что медицинские работники часто либо не знают о таких инструментах, либо игнорируют их как неудобные для пользователя (К. Р. Mc Namara и др., 2017). Для облегчения применения ограничительных перечней на практике в мире достаточно широко используются различные ИТ-системы, от простых, способных напоминать о каком-либо регулярном действии, до более сложных, таких как системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР).

Степень разработанности проблемы

В современном мире системы поддержки принятия врачебных решений показали свою эффективность в повышении приверженности врачей клиническим руководствам и протоколам, что в конечном итоге приводит к повышению эффективности и качества медицинской помощи (R.T. Sutton и др., 2020).

Существуют подобные разработки и в сфере управления безопасностью медикаментозной терапией. Согласно опубликованному анализу систематических обзоров, включающих в себя 237 рандомизированных и 176 не рандомизированных клинических исследований, значительное влияние СППВР на процесс фармакотерапии было отмечено в 75% публикаций, включенных в анализ (Р. Jia и др., 2016).

Для коррекции фармакотерапии у пожилых пациентов с полипрагмазией также были разработаны различные СППВР. Например, система “OPERAM”, основанная на сочетании опросника лекарственных назначений и анализе STOPP/START-

критериев (Е.К. Crowley и др. 2020). Ожидается, что применение разработанной СППВР позволит снизить частоту развития нежелательных лекарственных реакций и связанных с ними затрат на оказание медицинской помощи.

При использовании СППВР, интегрирующей анализ STOPP/START-критериев и критериев Бирса (Е. Rogero-Blanco и др., 2020), потенциально не рекомендованные назначения были выявлены у 57% пациентов (на основании STOPP-критериев) и у 72,8% пациентов (на основании критериев Бирса).

Применение СППВР, объединяющей в себе анализ данных пациента на основе фармакогенетического тестирования и последующую коррекцию терапии (D. Brixner и др., 2016), привело к статистически достоверному снижению количества госпитализаций (9,8% против 16,1% (RR = 0,61, 95% CI = 0,39-0,95, p = 0,027), а также к значимому снижению количества переводов в отделения интенсивной терапии (4,4% против 15,4% (RR = 0,29, 95% CI = 0,15-0,55, p = 0.0002).

Применение СППВР по коррекции фармакотерапии в исследовании J. Witte и соавт. (2019) привело к статистически значимому снижению количества назначаемых препаратов (J. Witte и др., 2019).

В исследовании 2017 года (S. Verdoorn и др., 2018) использование СППВР, основанной на анализе STOPP/START-критериев и критериев Бирса, позволило статистически значимо повысить выявляемость проблем, связанных с фармакотерапией - с 3,2 до 3,6 на 1 пациента (p <0,01).

Анализ литературных данных показал, что в настоящее время не существует отечественных СППВР, направленных на улучшение качества фармакотерапии пожилых пациентов с полипрагмазией, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизация и повышение безопасности фармакотерапии пожилых пациентов с полипрагмазией при помощи системы поддержки принятия врачебных решений для коррекции медикаментозной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить информированность врачей об методах борьбы с полипрагмазией у пожилых пациентов и приверженность применению данных методов.
2. На основе анализа современной научной литературы обновить список STOPP/START критериев, разработать классификацию типов этих критериев и закодировать их в соответствии с международными стандартами (МКБ-10 и АТХ) для обеспечения алгоритмизации и интеграции обновленных критериев в систему поддержки принятия врачебных решений.
3. Разработать систему поддержки принятия врачебных решений для оптимизации фармакотерапии на основе STOPP/START-критериев, шкалы антихолинергической

нагрузки и светофорной шкалы риска падений и оценку межлекарственного взаимодействия.

4. Оценить эффективность системы поддержки принятия врачебных решений для оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов с полипрагмазией при помощи внедрения ее в клиническую практику.

Научная новизна результатов исследования

В рамках данного диссертационного исследования разработан и внедрен новый подход к оптимизации и повышению безопасности лекарственной терапии у пожилых пациентов с полипрагмазией, основанный на интеграции современных доказательных методов и информационных технологий.

Научная новизна работы заключается в актуализации и систематизации ограничительного перечня STOPP/START-критериев с последующим созданием классификации типов критериев и кодированием их по международным стандартам МКБ-10 и АТХ, что обеспечивает возможность автоматизации процессов депрескрайбинга.

Впервые в отечественной клинической практике создана и апробирована специализированная система поддержки принятия врачебных решений, совмещающая анализ лекарственной терапии по обновленным STOPP/START-критериям, оценку антихолинергической нагрузки, светофорную шкалу риска падений и инструмент оценки межлекарственных взаимодействий с использованием Drug Interaction Checker, что позволило значительно повысить качество принятия решений врачами и повысить их приверженность современным клиническим рекомендациям.

Проведена комплексная оценка эффективности внедрения СППВР в клиническую практику с использованием проспективных и ретроспективных данных, которая показала статистически значимое снижение количества назначаемых лекарственных средств, уменьшение числа потенциально не рекомендованных препаратов, снижение степени антихолинергической нагрузки и частоты межлекарственных взаимодействий как высокой, так и средней клинической значимости.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в разработке новых подходов к оптимизации лекарственной терапии у пожилых пациентов на основе системы поддержки принятия врачебных решений, что позволило автоматизировать существующие подходы по борьбе с необоснованной полипрагмазией у пожилых пациентов (STOPP/START-критерии, шкала антихолинергической нагрузки, анализ межлекарственных взаимодействий, анализ фармакотерапии на предмет лекарственных средств, ассоциированных с высоким

риском падений по светофорной шкале), упростить их использование в клинической практике и повысить уровень приверженности врачей рекомендациям по борьбе с необоснованной полипрагмазией у пожилых пациентов.

Практическая значимость работы определена тем, что за счет внедрения системы поддержки принятия врачебных решений было достигнуто повышение качества фармакотерапии и её соответствия клиническим рекомендациям у пожилых пациентов с полипрагмазией. Данная система, обеспечивая врачей доступом к актуальным доказательным данным, способствовала дальнейшей оптимизации фармакотерапии и снижению рисков, связанных с необоснованной полипрагмазией. Внедрение СППВР в клиническую практику позволило врачам принимать еще более обоснованные решения о назначении лекарственных средств, учитывать возрастные особенности пациентов и предотвращать нежелательные лекарственные взаимодействия, что в конечном итоге привело к оптимизации фармакотерапии пациентов и повышению безопасности их лечения.

Разработанный подход к оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов с необоснованной полипрагмазией с использованием системы поддержки принятия решений представляет собой перспективный инструмент для внедрения в клиническую практику терапевтических отделений медицинских учреждений Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методологическая основа работы базируется на комплексном подходе с использованием аналитического, клинического, социологического, статистического методов, а также методов разработки программного обеспечения. Предметом исследования является тактика коррекции фармакотерапии у пожилых пациентов в условиях полипрагмазии и ее соответствие клиническим рекомендациям и ограничительному перечню STOPP/START-критериев. Объектом исследования являются пациенты старше 65 лет, госпитализированные в отделения многопрофильного медицинского центра терапевтического профиля, принимающие 5 и более лекарственных препаратов. Проведена оценка и актуализация данных ограничительного перечня STOPP/START-критериев для повышения безопасности и эффективности фармакотерапии у пожилых пациентов, находящихся в условиях полипрагмазии; алгоритмизации и автоматизации STOPP/START-критериев, шкалы антихолинергической нагрузки, светофорной шкалы риска падений. Полученные результаты изложены в главах собственных исследований, по результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Недостаточная информированность врачей о методах борьбы с полипрагмазией у пожилых пациентов является значимым фактором, определяющим низкую

приверженность к их применению в клинической практике, что требует разработки и внедрения эффективных стратегий повышения приверженности врачей этим методам, основанных на повышении информированности и оптимизации инструментов для применения в клинической практике.

2. Актуализация STOPP/START критериев на основе современных научных данных высокого уровня доказательности, их структурирование по типу взаимодействия (например, «лекарство-лекарство» или «лекарство-болезнь») и кодирование с использованием МКБ-10 и АТХ создает необходимые условия для эффективной автоматизации процесса депрескрайбинга и интеграции в систему поддержки принятия врачебных решений.

3. Внедрение в клиническую практику системы поддержки принятия врачебных решений, основанной на комплексной оценке фармакотерапии (с использованием STOPP/START критериев, шкалы антихолинергической нагрузки, светофорной шкалы риска падений и оценки межлекарственного взаимодействия), способствует оптимизации и повышению безопасности фармакотерапии.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование, включающее в себя вопросы коррекции фармакотерапии у пожилых пациентов с необоснованной полипрагмазией, соответствует формуле специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и областям исследований: п. 18 – «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований», п. 20 «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)», а также формуле специальности 3.3.9. Медицинская информатика – п. 11 «Интеллектуальные системы для клинической практики. Системы поддержки принятия клинических решений. Системы в области здоровьесбережения».

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается научной аргументированностью исходных теоретических положений, четкостью методических подходов, репрезентативной выборкой пациентов (лекарственная терапия ретроспективно была оценена у 162 пациентов, а для оценки эффективности СППВР в проспективное исследование были включены данные 99 пациентов), использованием современных методов исследования, анализом полученных результатов адекватными и

информативными методами статистической обработки с использованием лицензионных программ.

Достоверность исследования также была подтверждена использованием стандартных методов статистической обработки результатов. Количественные признаки описывали с использованием среднего (M), стандартного отклонения (SD) и 95% границ доверительного интервала (ДИ 95%) при нормальном распределении, и медианой (Me) и межквартильными интервалами (IQR) при отличном от нормального распределении. Сравнение количественных признаков между независимыми группами проводили с использованием U-критерия теста Манна-Уитни, в зависимых группах использовали критерий Уилкоксона. Категориальные признаки описывали с использованием абсолютных значений (n), процентных долей (%) и 95% доверительными интервалами (ДИ 95%) для процентных долей. Сравнение процентных долей проводили с использованием критерия хи-квадрат и Макнемара. При пороге $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми, а при $0,05 \leq p < 0,1$ отмечали тренд. Сбор, хранение и систематизацию данных проводили с использованием программного пакета Excel (Microsoft Office 365). Статистический анализ данных проводили в интерактивной среде программирования Visual Studio Code версия: 1.88.1 (Universal), используя язык программирования Python 3.12.X.

Достоверность исследования была подтверждена тем, что результаты, полученные в ходе нашего исследования, согласуются с данными других исследований (Meulendijk. и др., 2015; S. Ghibelli и др., 2013; K. Dalton и др., 2020].

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена актом проверки первичных материалов комиссии Многопрофильного медицинского центра Банка России, на базе которого осуществлялось исследование (акт проверки первичной документации от 10.03.2023 г., акт проверки первичной документации в окончательной редакции после корректировки от 10.06.2025 г.)

Апробация результатов исследования

Научное исследование «Оптимизация лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с полипрагмазией на основе системы поддержки принятия врачебных решений» прошло экспертизу и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (утверждение темы – протокол №4 от 10.03.21 г., в окончательной редакции после корректировки – протокол №9 от 04.09.24 г.). Утверждение темы исследования зафиксировано в протоколе №4 от 10 марта 2021 года. Последующие корректировки утверждены протоколом №9 от 4 сентября 2024 года.

Тема диссертации была утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета (утверждение темы – протокол №4 от 08.04.21 г., в окончательной редакции после корректировки – протокол №5 от 15.05.25 г.).

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 6А от 23.06.2025).

Основные результаты научной работы доложены на Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (Москва, 16-19 мая 2023 г.), IX Ежегодном Московском Конгрессе «Вотчаловские Чтения» (Москва, 25 мая 2023 г.), II Российском конгрессе «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!» с международным участием, X Ежегодном Московском Конгрессе «Вотчаловские Чтения» (Москва, 30 мая 2024 г.). Доклад по теме диссертационного исследования получил премию за лучшую научную работу I степени на Всероссийском Форуме молодых учёных, посвященном 300-летию Российской академии наук и 80-летию создания Академии медицинских наук СССР (РАМН) «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (Москва, 18 апреля 2024 г.).

Внедрение результатов в практику

Основные результаты, положения и выводы диссертации используются при обучении по дополнительной профессиональной программе повышения квалификации специалистов ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по теме «Обеспечение безопасности лекарственной терапии». Разработанная система поддержки принятия врачебных решений внедрена в клиническую практику Многопрофильного медицинского центра Банка России (ММЦ БР) (Акт внедрения в практику от 06.03.2023 г., акт внедрения в практику в окончательной редакции после корректировки от 10.06.2025).

Личный вклад соискателя

Личный вклад автора заключается в его непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формулировании проблемы и обосновании степени ее разработанности. Автором выполнен всесторонний обзор литературных данных о существующих методах борьбы с полипрагмазией и собрана обширный материал для оценки рациональности фармакотерапии в ретроспективной группе пациентов. На основании полученных данных автор разработала и внедрила в клиническую практику систему поддержки принятия врачебных решений, направленную на коррекцию полипрагмазии у пациентов пожилого возраста, госпитализированных в терапевтические отделения стационара. В рамках внедрения СППВР автором было проведено 99 консультаций, направленных на оптимизацию лекарственной терапии у гериатрических пациентов, что позволило индивидуализировать подход к каждому случаю. После внедрения СППВР автор провела тщательный анализ полученных данных с оценкой эффективности внедрения СППВР в клиническую практику, включающий оценку

динамики количества назначенных препаратов и частоты развития нежелательных лекарственных реакций. Анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Автор представлял результаты исследования в виде докладов на конференциях, посвященных проблемам полипрагмазии и оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, отражающих основные результаты, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, зарегистрирована программа для электронной вычислительной машины.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 213 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 28 рисунками, 27 таблицами (в т.ч. 3 таблицы в приложении). Список литературы включает 228 источников, в т.ч. 48 отечественных и 180 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Первая глава диссертации представляет собой углубленный обзор современной научной литературы, детально рассматривающий проблему оптимизации фармакотерапии у пациентов с полипрагмазией.

Вторая глава диссертации содержит детальное описание материалов и методов, примененных для достижения цели и решения задач настоящего исследования.

Исследование проводилось с марта 2020 года по март 2023 года в ММЦ БР (кочный фонд - 242) на базе терапевтического и неврологического отделений.

Критерии включения: 1) пациенты, госпитализированные в терапевтические отделения медицинского центра; 2) возраст на момент госпитализации 65 лет и старше; 3) пациенты, принимающие 5 и более ЛС; 4) срок госпитализации >24 часов, 5) пациентом подписано информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии невключения: 1) возраст на момент госпитализации менее 65 лет; 2) пациенты, получающие химиотерапию по поводу активного рака; 3) острый период ишемического инсульта и инфаркта миокарда; 4) пациенты с тяжелыми когнитивными нарушениями; 5) срок госпитализации ≤ 24 часов.

Для апробации СППВР лекарственная терапия была проанализирована у 261 одного пациента. Оценка терапии была проведена у 162 пациентов в ретроспективной группе, после чего СППВР была внедрена и применена у 99 пациентов проспективно.

Анкетирование прошло 53 респондента (врачи терапевтического и неврологического отделений ММЦ БР), до момента начала проспективного исследования.

Методы исследования

Теоретические и аналитические методы (создание базы знаний для СППВР); оценка актуальности STOPP/START-критериев версии 2015 года на основе анализа научной литературы; создание продукционных правил на основе актуализированных STOPP/START-критериев (представление критериев в виде алгоритмов «если – то» путем кодирования нозологий и ЛС по классификациям МКБ-10 и анатомо-терапевтическо-химической классификации).

Методы разработки программного обеспечения: для реализации серверной части, отвечающей за обработку данных и логику работы, использован язык программирования PHP (с фреймворком Yii2 и базами данных MariaDB и PostgreSQL), для создания пользовательского интерфейса, обеспечивающего взаимодействие врачей с СППВР, был использован язык программирования JavaScript (с применением TypeScript и фреймворка React).

Эмпирические методы: анкетирование с целью оценки информированности врачей о методах борьбы с полипрагмазией; ретроспективное исследование; проспективное исследование.

Статистические методы обработки результатов

Сбор, хранение и систематизацию данных проводили с использованием программного пакета Excel (Microsoft Office 365). Статистический анализ данных проводили в интерактивной среде программирования Visual Studio Code версия: 1.88.1 (Universal), используя язык программирования Python 3.12.X. Количественные признаки описывали с использованием среднего (M), стандартного отклонения (SD) и 95% границ доверительного интервала (ДИ 95%) при нормальном распределении, и медианой (Me) и межквартильными интервалами (IQR) при отличном от нормального распределении. Сравнение количественных признаков между независимыми группами проводили с использованием U-критерия теста Манна-Уитни, в зависимых группах использовали критерий Уилкоксона. Категориальные признаки описывали с использованием абсолютных значений (n), процентных долей (%) и 95% доверительными интервалами (ДИ 95%) для процентных долей. Сравнение процентных долей проводили с использованием критерия хи-квадрат и критерий Макнемара. При пороге $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

В третьей главе диссертации представлены результаты исследований, полученные в соответствии с поставленными задачами.

Оценка осведомленности врачей о методах борьбы с полипрагмазией

Для оценки приверженности клиническим руководствам среди врачей терапевтических отделений медицинского центра был проведен анонимный опрос на тему «Методы борьбы с необоснованной полипрагмазией у пожилых пациентов терапевтического профиля», в котором врачам предлагалось выбрать инструмент(ы), о существовании которых они осведомлены и инструменты, которые они используют в практике (рисунок 1). По результатам опроса 53 респондентов был выявлен существенный разрыв между информированностью врачей о существовании методов борьбы с полипрагмазией у пожилых пациентов и применением данных методов на практике (отношение информированности к применению в среднем составляло 3,8), что подчеркивает неудобство использования данных методов и необходимость их автоматизации.

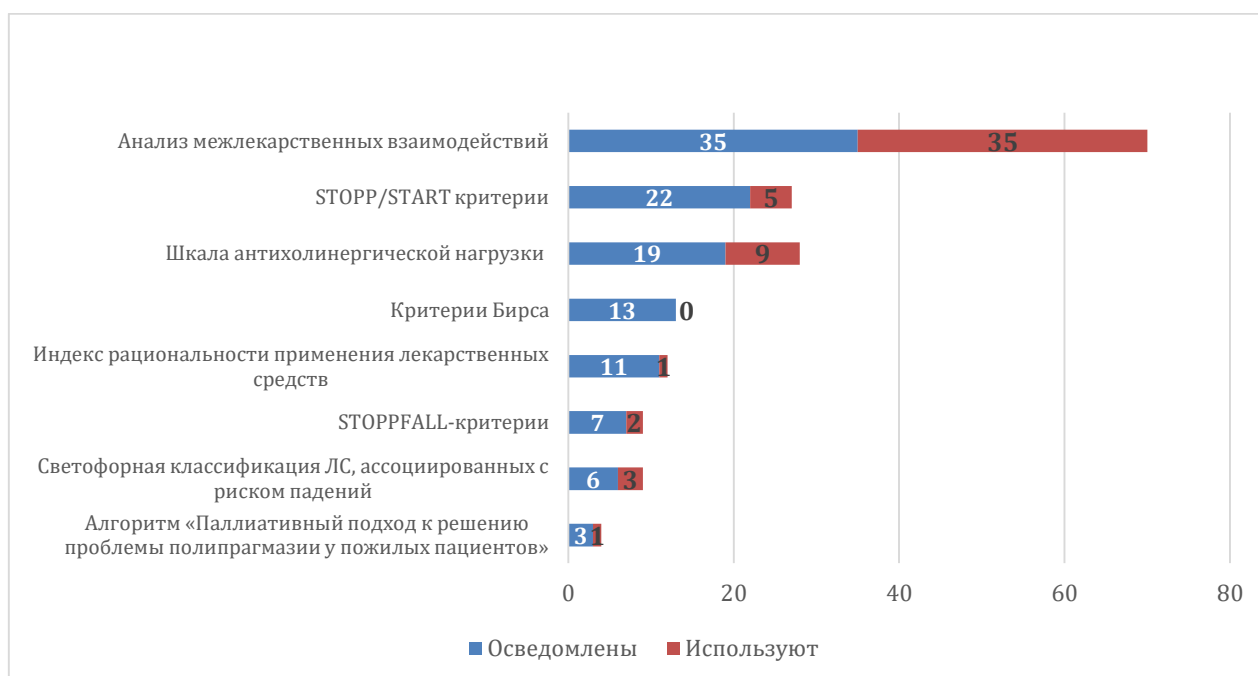


Рисунок 1. Результаты анкетирования, абс.

Актуализация списка STOPP/START-критериев

Для актуализации STOPP/START-критериев при помощи поиска литературных источников в базах данных PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, а также в Государственном реестре лекарственных средств и Федеральной электронной медицинской библиотеке Министерства здравоохранения Российской Федерации по ключевым словам «STOPP/START-критерии», «пожилые», «полипрагмазия», «фармакотерапия у пожилых пациентов», «системы поддержки врачебных решений», «депресскрайбинг», «лекарственно-индуцированные падения», а также по ключевым словам, встречающимся в каждом критерии, было выявлено 129 публикаций (целью

литературного поиска было не только соответствие источника ключевым словам, но и отбор публикаций высокого уровня доказательности). Нами было проведено сравнение списка литературных источников, подтверждающих список STOPP/START-критериев в 2015 и 2023 годах (рисунок 2).

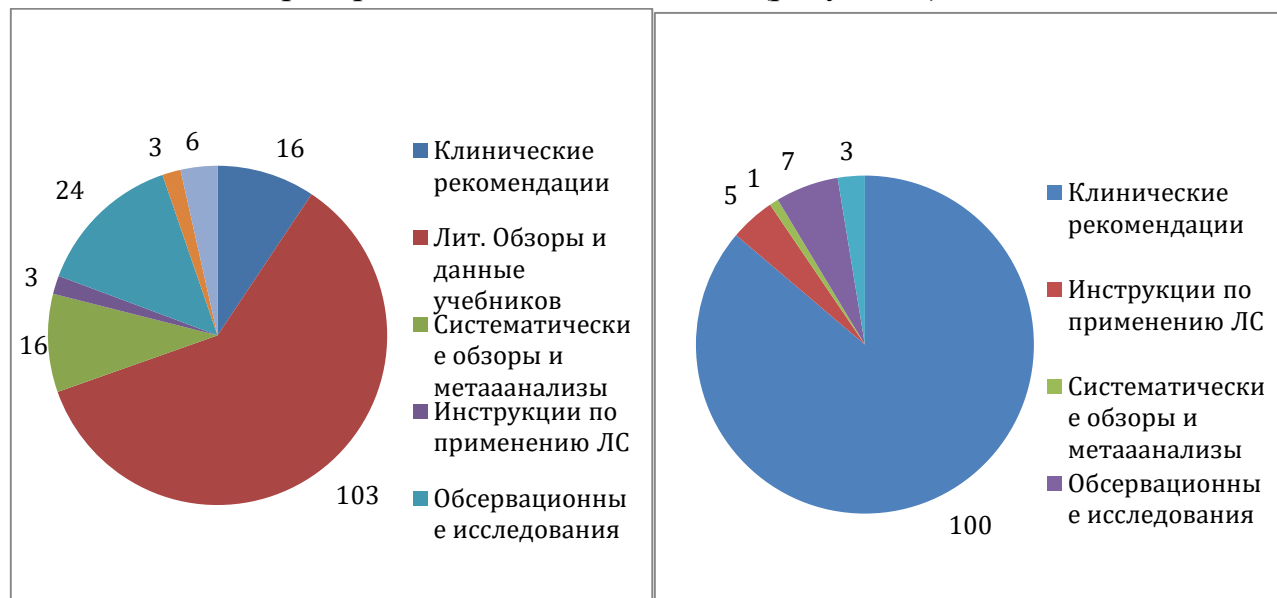


Рисунок 2. Сравнение уровня доказательности литературных источников, подтверждающих список STOPP/START-критериев в 2015 и 2023 годах.

В процессе актуализации списка критериев было выявлено, что из 80 STOPP-критериев 5 потеряли свою актуальность, формулировка 8 нуждалась в коррекции согласно современным данным и 71 критерий остался актуальным. Из 34 START-критериев 1 потерял свою актуальность, формулировка 12 нуждалась в коррекции согласно современным данным и 21 критерий остался актуальным.

В 2023 году вышло третье обновление ограничительного перечня STOPP/START-критериев (D. O'Mahony, 2023). При сравнении списка критериев, полученных в ходе актуализации данных в нашем исследовании, с обновленным в 2023 перечнем критериев, было выявлено, что данные совпали на (79,46%).

Создание СППВР

Была разработана классификация STOPP/START-критериев, пример: сочетание ЛС и нозологии, двух ЛС, и т.д.); выявлено 12 типов STOPP-критериев и 8 типов START-критериев.

Каждая нозология и каждое ЛС были представлены в виде кодов по МКБ-10 и АТХ для возможности автоматизации. Для кодирования 79 STOPP-критериев было использован 421 код МКБ-10 и 878 АТХ-кода; для кодирования 33 START-критериев было использовано 198 МКБ-10 кодов и 185 АТХ-кодов.

Были созданы калькуляторы (в классификации критериев есть типы, где ЛС или нозология сочетаются с расчётными значениями, например – индекс

коморбидности Чарльсона (МКБ-10 коды для 218 нозологий), калькулятор скорости клубочковой фильтрации, калькулятор клиренса креатинина.

Также были созданы калькуляторы, представляющие собой другие методы борьбы с полипрагмазией: шкала антихолинергической нагрузки (72 АТХ-кода для лекарственных средств весом 1 балл, 56 АТХ-кодов для лекарственных средств весом 2 балла, 16 АТХ-кодов для лекарственных средств весом 3 балла), список лекарственных средств, повышающих риск падений (светофорная классификация) (64 АТХ-кода для лекарственных средств высокого риска (красный цвет), 26 АТХ-кодов для лекарственных средств среднего риска (оранжевый цвет) и 16 АТХ-кодов для лекарственных средств низкого риска падений (жёлтый цвет).

Создание продукционных правил.

STOPP/START-критерии были формализованы и представлены в виде продукционных правил типа «если... то...», т.е. в виде алгоритмов. При срабатывании каждого такого правила СППВР автоматически формировала конкретную рекомендацию по коррекции фармакотерапии (рекомендации были сформулированы на основе критериев, всего 112), предназначенную для вывода в интерфейс СППВР и дальнейшего использования лечащим врачом (рисунок 3).

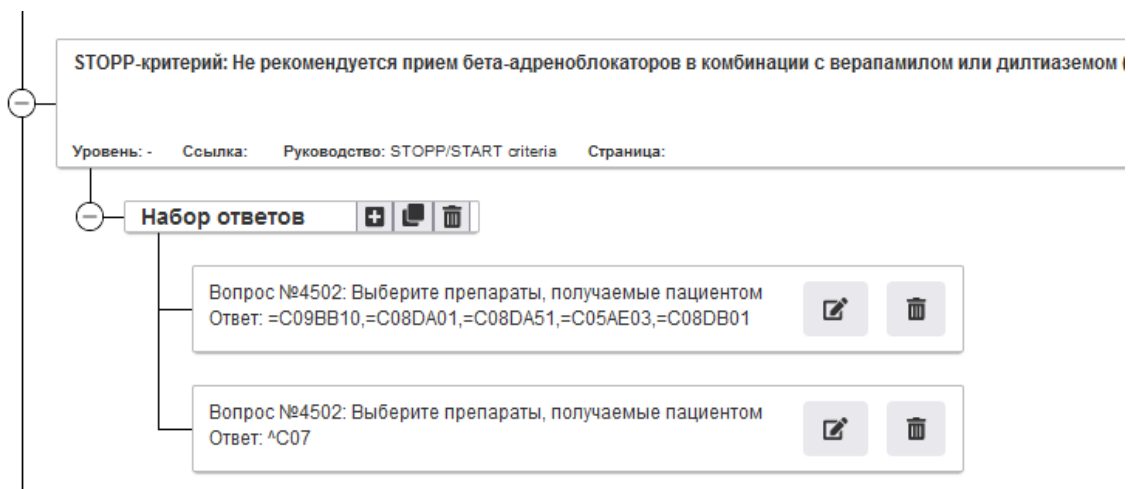


Рисунок 3. Пример представления STOPP-критерия (тип сочетание двух ЛС) в виде продукционного правила

Для врача работа СППВР осуществляется в три этапа:

1). Врачи вносят необходимые анамнестические данные пациента в редактируемую форму (эпикриз) в WEB-приложении. Важно отметить, что при этом реализуется политика строгого отсутствия персональных данных в обрабатываемой информации — в систему вводятся исключительно обезличенные медицинские протоколы.

Для повышения приверженности врачей был создан максимально лаконичный и интуитивно понятный интерфейс данной страницы СППВР.

2). СППВР осуществляет автоматизированную оценку фармакотерапии согласно продукционным правилам.

3). СППВР генерирует перечень решений по коррекции полипрагмазии для каждого пациента персонализировано: форма включает в себя анализируемые анамнестические данные и список рекомендаций (рисунок 4).

ПЛМ; 346

Полипрагмазия

Данные пациента

E87.6 Гипокалиемиия I12 Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек I20.0 Нестабильная стенокардия I50.1 Левожелудочковая недостаточность M10.0 Идиопатическая подагра	
Выберите препараты, получаемые пациентом	B01AC06 Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic Acid), C03AA03 Гидрохлоротиазид (Hydrochlorothiazide), C09AA04 Периндоприл (Perindopril)

Рекомендации

STOPP-критерии

Секция В: Сердечно-сосудистая система

STOPP-критерий: Не рекомендуется прием тиазидных диуретиков при значительной гипокалиемии ($K^+ < 3$ ммоль/л), гипонатриемии ($Na^+ < 130$ ммоль/л), гиперкальциемии (скорректированный кальций $> 2,65$ ммоль/л) (прием тиазидных диуретиков может вызвать гипокалиемию, гипонатриемию и гиперкальциемию)	-
STOPP-критерий: Не рекомендуется прием тиазидных диуретиков при подагре в анамнезе (прием тиазидных диуретиков может вызвать приступ подагры)	-

START-критерии

Секция А: Сердечно-сосудистая система

START-критерий: Всем пациентам со стабильной ИБС рекомендуется назначать ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) в максимально переносимой дозировке до достижения целевого уровня ХсЛНП ($< 1,4$ ммоль/л) и его снижения на 50% от исходного уровня	-
START-критерий: При стабильной стенокардии III–IV ФК рекомендуется назначить комбинацию бета-адреноблокаторов с дигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов	-

Секция Е: Костно-мышечная система

START-критерий: Необходимо назначать ингибиторы ксантинооксидазы (аллоуринол, фебуксостат) у пациентов с рецидивирующими эпизодами подагры	-
--	---

Секция I: Вакцины

START-критерий: Лица, относящиеся к категории высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных осложнений при заболевании подлежат вакцинации против гриппа в предэпидемический период	-
START-критерий: Лицам с высоким риском развития пневмококковой инфекции рекомендуется вакцинация пневмококковой вакциной	-

Рисунок 4. Список рекомендаций

Оценка эффективности внедрения СППВР: сравнение динамических показателей в проспективной группе

У 99 пациентов, проконсультированных клиническим фармакологом, была применена СППВР с рекомендациями, основанными на литературных источниках высокого уровня доказательности.

Суммарное количество препаратов, получаемых участниками исследования, до внедрения СППВР составляло 992, а после внедрения СППВР снизилось и составило 820.

При сравнении показателей до и после внедрения СППВР в клиническую практику были получены следующие изменения количественных переменных: медиана количества лекарственных средств на человека стала меньше на 2 препарата ($p < 0,001$); медиана количества межлекарственных взаимодействий средней клинической значимости (Moderate) также стала ниже на 2 ($p < 0,001$).

Были выявлены статистически значимые изменения в распределении категориальных ранговых переменных:

1. STOPP-критерии. Отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение числа пациентов с минимальным количеством потенциально нерекомендованных назначений (0-1 STOPP критерия) с 79,8% до 99% и, соответственно, снижение количества пациентов с множественными потенциально нерекомендованными назначениями (2-3 STOPP критерия) с 20,2 до 1%.

2. START-критерии. Наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение числа пациентов с минимальным количеством отсутствующих необходимых назначений (0-1 START критерия) с 1% до 86,9%. Одновременно с этим, зарегистрировано снижение числа пациентов с количеством START-критериев больше 1: с 99% до 13,1%.

3. Шкала антихолинергической нагрузки (АХН). Отмечены статистически значимые ($p < 0,001$) изменения в распределении баллов по шкале АХН, а именно: увеличение числа пациентов с отсутствием антихолинергической нагрузки (0 баллов) с 30,3% до 42,4% и с минимальной антихолинергической нагрузкой (1 балл) с 28,3% до 34,3%, а также снижение числа пациентов с более высокой антихолинергической нагрузкой: 2 балла (с 22,2% до 10,1%), 3 балла (с 10,1% до 8,1%), 4 балла (с 5,1% до 2%), 6 баллов (с 2% до 1%) (рисунок 5).

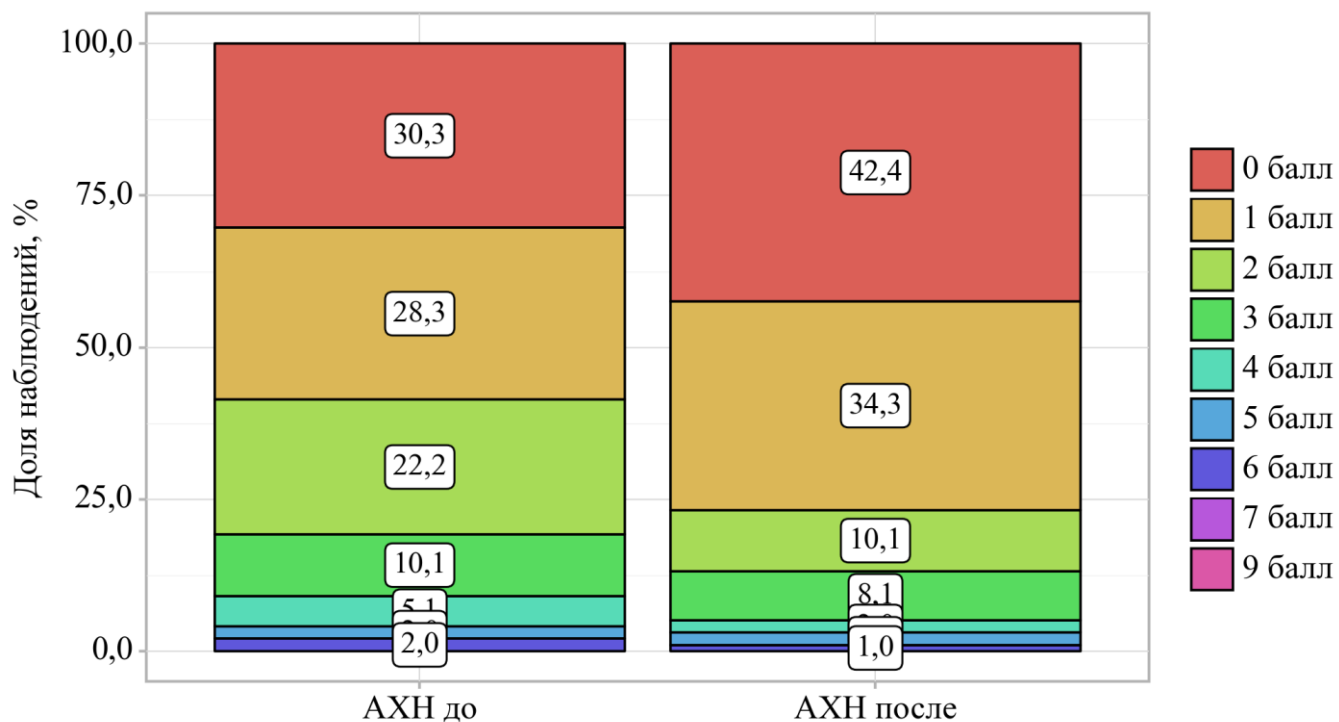


Рисунок 5. Структура балльной оценки по шкале антихолинергической нагрузки (AXN): динамическое наблюдение до и после внедрения СППВР

4. Межлекарственные взаимодействия высокой клинической значимости (Major). Зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение числа пациентов, не имеющих межлекарственных взаимодействий высокой клинической значимости (0 взаимодействий) с 58,6% до 79,8%. Одновременно с этим, отмечено снижение числа пациентов с потенциально опасными межлекарственными взаимодействиями: 1 взаимодействие (с 25,3% до 13,1%), 2 взаимодействия (с 7,1% до 6,1%), 3 взаимодействия (с 4% до 1%), 4 взаимодействия (с 3% до 0), 5 взаимодействий (с 1% до 0), 6 взаимодействий (с 1% до 0).

5. Лекарственные средства высокого риска падений («Красные» ЛС). Зафиксировано статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение числа пациентов, не получающих лекарственные средства, ассоциированные с высоким риском падений (0 ЛС) с 21,2% до 24,2% и с минимальным количеством подобных препаратов (1 ЛС) с 33,3% до 42,4%. Одновременно с этим, отмечено снижение числа пациентов, получающих несколько препаратов, повышающих риск падений: 2 ЛС (с 29,3% до 27,3), 3 ЛС (с 11,1% до 5,1%), 4 ЛС (с 5,1% до 0).

6. Лекарственные средства среднего риска падений («Оранжевые» ЛС). Отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение числа пациентов, не получающих лекарственные средства, ассоциированные со средним риском падений (0 ЛС) с 13,1% до 16,2% и с минимальным количеством подобных препаратов (1 ЛС)

с 38,4% до 45,5%. Одновременно с этим, зарегистрировано снижение числа пациентов, получающих несколько препаратов, повышающих риск падений: 2 ЛС (с 33,3% до 28,3%), 3 ЛС (с 12,1% до 7,1%).

7. Статистически значимых различий по показателю «лекарственные средства низкого риска падений («Желтые» ЛС)» до и после внедрения СППВР обнаружено не было.

Сравнение показателей после внедрения СППВР (99 пациентов) с данными ретроспективного анализа (162 пациента)

При сравнении показателей после внедрения СППВР с данными ретроспективного анализа были получены следующие результаты изменения количественных переменных: медиана количества лекарственных средств на человека после внедрения СППВР была меньше на 1 препарат ($p < 0,001$) в группе пациентов после внедрения СППВР; медиана количества межлекарственных взаимодействий средней клинической значимости (Moderate) также была ниже на 1 ($p < 0,001$) после внедрения СППВР.

В рамках исследования выявлены статистически значимые ($p < 0,001$) изменения в распределении категориальных ранговых переменных, отражающих структуру фармакотерапии, после внедрения системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) по сравнению с ретроспективным анализом:

1. STOPP-критерии (таблица 1)

Таблица 1

Сравнение количества STOPP-критериев после внедрения СППВР с данными ретроспективного анализа

Категории	Этапы наблюдения		χ^2	p
	Количество STOPP на человека после внедрения СППВР	Количество STOPP на человека ретросп. группа		
0-1	98 (99,0)	110 (67,9)	36,699	< 0,001*
>1	1 (1,0)	52 (32,1)		

2. START-критерии: В группе ретроспективного анализа у 100% пациентов выявлено более 1 START-критерия. В группе после внедрения СППВР доля таких пациентов составила 13,1% (таблица 2).

Таблица 2

Сравнение количества START-критериев после внедрения СППВР с данными ретроспективного анализа

Категории	Этапы наблюдения		χ^2	p
	Количество START на человека после внедрения СППВР	Количество START на человека ретросп. группа		
0-1	86 (86,9)	0 (0,0)	209,8 85	< 0,001 *
>1	13 (13,1)	162 (100,0)		

3. Количество баллов по шкале антихолинергической нагрузки (АХН): В группе ретроспективного анализа по сравнению в группой после внедрения СППВР было меньше пациентов с 0 (34,6% против 42,4%) и 1 (25,9% против 34,3%) баллом по шкале АХН, и больше пациентов с 2 (17,9% против 10,1%), 3 (9,9% против 8,1%), 4 (6,8% против 2%), 6 (1,9% против 1%), 7 (1,2% против 0%), 9 (0,6% против 0%) баллами по шкале АХН. Важно отметить, что при данном сравнении различия не были статистически значимыми (рисунок 6).

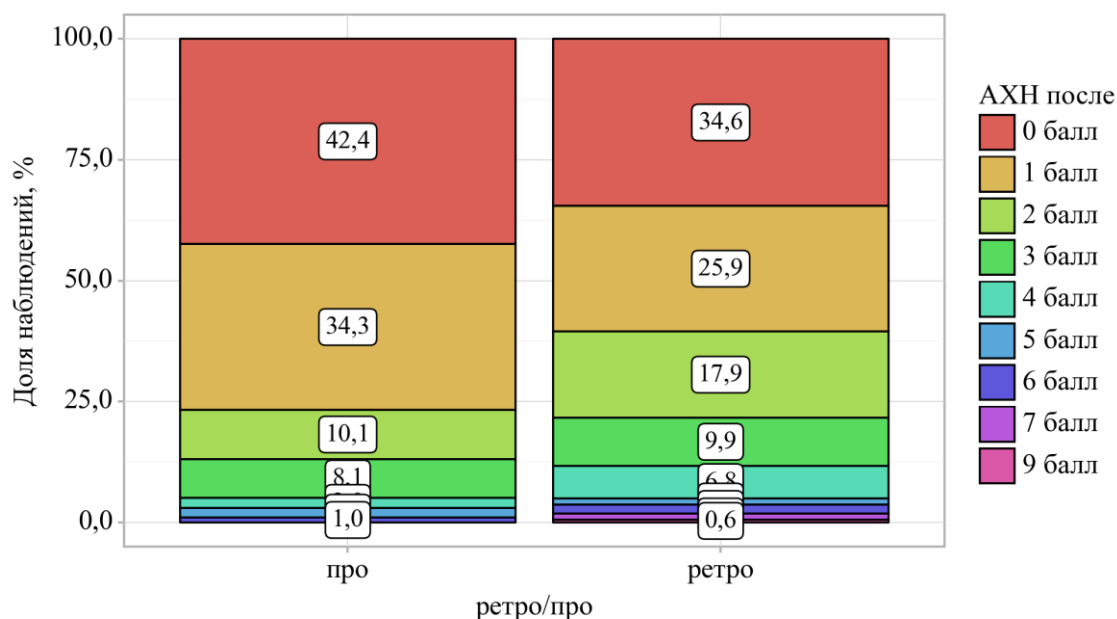


Рисунок 6. Структура балльной оценки по шкале антихолинергической нагрузки (АХН): сравнение показателей после внедрения СППВР с данными ретроспективного анализа

4. Количество межлекарственных взаимодействий высокой клинической значимости (Major): В группе ретроспективного анализа по сравнению в группой после внедрения СППВР было меньше пациентов без межлекарственных взаимодействий (63% против 79,8%) и больше пациентов с 1 (27,8% против 13,1%),

3 (3,7% против 1%), 4 (0,6% против 0), 5 (0,6% против 0), 6 (0,6% против 0) межлекарственными взаимодействиями.

5. Количество лекарственных средств высокого риска падений («Красные» ЛС): В группе ретроспективного анализа по сравнению в группой после внедрения СППВР было меньше пациентов с 0 (14,8% против 24,2%) и 1 (30,9% против 42,4%) «красным» ЛС, и больше пациентов с 2 (38,3% против 27,3%), 3 (13,6% против 5,1%), 4 (2,5% против 0) «красными» ЛС.

6. Статистически значимых различий по показателю **«Количество лекарственных средств среднего риска падений («Оранжевые» ЛС)»** между группой после внедрения СППВР и группой ретроспективного анализа обнаружено не было.

7. Также не было обнаружено статистически значимых различий по показателю **«Количество лекарственных средств низкого риска падений («Желтые» ЛС)»** между группой после внедрения СППВР и группой ретроспективного анализа.

В **заключении** обобщены результаты исследования. Показано, что в ходе исследования была выполнена оценка актуальности ограничительного перечня STOPP/START-критериев 2015 года, с последующей коррекцией согласно новым литературным данным высокого уровня доказательности.

Был разработан метод автоматизации ограничительных перечней путём актуализации их данных и создания на их основе продукционных правил (разработка классификации вопросов и кодирование нозологий и лекарственных средств по международной классификации болезней 10 пересмотра и анатомо-терапевтическо-химической классификации).

Разработана и внедрена система поддержки принятия врачебных решений для коррекции полипрагмазии у пожилых пациентов. Выполнена оценка эффективности данного инструмента для оптимизации терапии и повышения ее безопасности. Показано, что внедрение системы поддержки принятия врачебных решений приводит к уменьшению количества принимаемых лекарственных средств, в том числе и потенциально не рекомендованных для терапии пожилых пациентов (согласно списку STOPP-критериев).

Диссертационная работа является первым исследованием в Российской Федерации, в котором была проведена коррекция лекарственной терапии у пожилых пациентов, находящихся в условиях полипрагмазии, при помощи внедрения в клиническую практику системы поддержки принятия врачебных решений. Повышение безопасности лекарственной терапии после внедрения СППВР коррелирует с результатами внедрения СППВР, описанными зарубежными авторами. Репрезентативность выборки делает возможной экстраполяцию полученных данных на другие медицинские организации в Российской Федерации.

ВЫВОДЫ

1. Оценка информированности врачей о методах борьбы с полипрагмазией у пожилых пациентов и их приверженности соответствующим рекомендациям выявила разрыв между информированностью врачей о существовании методов борьбы с полипрагмазией у пожилых пациентов и применением данных методов на практике (отношение информированности к применению в среднем составляло 3,8).
2. Ограничительный перечень STOPP/START-критериев нуждается в систематической актуализации и приведении в соответствие с результатами новых научных исследований и клиническими рекомендациями: при обновлении с учетом новых литературных источников высокой степени доказательности из 84 STOPP-критерия 5 (5,95%) потеряли свою актуальность, формулировка 8 (10,13%) нуждалась в коррекции и 71 (84,52%) критерий остался актуальным, 34 START-критерия 1 (2,94%) потерял свою актуальность, формулировка 12 (35,29%) нуждалась в коррекции и 21 (61,76%) критерий остался актуальным, при сравнении списка критериев, полученных в ходе актуализации данных в нашем исследовании, с обновленным в 2023 перечнем критериев, было обнаружено пересечение по 89 критериям из 112 (79,46%).
3. Доказана возможность автоматизации ограничительного перечня STOPP/START-критериев, шкалы антихолинергической нагрузки, светофорной шкалы риска падений, оценки межлекарственного взаимодействия и разработана система поддержки принятия врачебных решений для интеграции с медицинской информационной системой, с использованием кодирования по МКБ-10 (619 кодов) и АТХ (1063 кодов) и формированием 112 релевантных рекомендаций.
4. Внедрение системы поддержки принятия врачебных решений достоверно ($p < 0,001$) повысило безопасность фармакотерапии у пожилых пациентов с полипрагмазией, что выражалось в снижении медианного количества назначенных препаратов и межлекарственных взаимодействий средней клинической значимости (на 2 в обоих случаях), а также в увеличении числа пациентов с оптимизированной фармакотерапией, характеризующейся уменьшением потенциально не рекомендованных назначений (STOPP-критерии), START-критериев, антихолинергической нагрузки, межлекарственных взаимодействий высокой клинической значимости и лекарственных средств, ассоциированных с высоким риском падений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Руководителям медицинских организаций, осуществляющим лечение пациентов пожилого возраста, рекомендуется внедрение системы поддержки принятия врачебных решений, обеспечивающей доступ к актуальным

доказательным данным для оптимизации фармакотерапии и снижения рисков, связанных с необоснованной полипрагмазией, у данной категории пациентов.

Врачам клинических специальностей, осуществляющим лечение пациентов пожилого возраста, рекомендуется использовать комплексный подход к коррекции полипрагмазии, включающий регулярную оценку лекарственных назначений, минимизацию антихолинергической нагрузки, предотвращение межлекарственных взаимодействий для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в ходе исследования результаты открывают широкие возможности для дальнейшего развития и внедрения цифровых решений в области оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов с полипрагмазией. Перспективным направлением является расширение функциональности разработанной системы поддержки принятия врачебных решений за счёт интеграции дополнительных инструментов с доказанной эффективностью — например, алгоритмов оценки полипрагмазии по критериям STOPPFALL, индекса рациональности применения лекарственных средств, а также учёта фармакогенетических данных.

Еще одним важным направлением дальнейших исследований является усовершенствование разработанной системы поддержки принятия врачебных решений с использованием методов машинного обучения. Это позволит перейти от реактивной модели, когда коррекция терапии осуществляется уже после выявления потенциально нерациональных назначений, к предиктивной, способной прогнозировать риски на основе индивидуальных клинических, фармакогенетических и фармакокинетических характеристик пациента. Внедрение алгоритмов машинного обучения даст возможность СППВР не только анализировать текущую терапию по заранее заданным правилам (например, STOPP/START), но и адаптироваться к новым данным и предлагать персонализированные рекомендации.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК

1. Духанина О.Д. (Конова О.Д.) Анализ актуальности списка потенциально нерекомендованных лекарственных средств для пациентов пожилого и старческого возраста (STOPP/START-критерии) / О.Д. Конова, Е.Б. Клейменова, М.Д. Нигматкулова, В.А. Отделенов, Л.П. Яшина, С.А. Пающик, Д.А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. 2023 г. Т.32. №2. С. 80-84. К1
2. Духанина О.Д. Сравнительный анализ лекарственной терапии пациентов с падениями и без них при помощи системы поддержки принятия врачебных решений

/ **О.Д. Духанина**, Е.Б. Клейменова, В.А. Отделенов, Л.П. Яшина, С.А. Пающик, Д.А. Сычев // Фармакология & Фармакотерапия. 2023 г. №4. С. 14-18. К3

3. **Духанина О.Д.** Оптимизация медикаментозной терапии пожилых пациентов с полипрамазией при помощи системы поддержки принятия врачебных решений / **О.Д. Духанина**, Е.Б. Клейменова, В.А. Отделенов, Д.А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. 2024. Т. 33. № 2. С. 27-30. К1

4. **Духанина О.Д.** Применение информационных технологий для коррекции полипрагмазии в гериатрической практике/ **О. Д. Духанина**, М.А. Дронов, Е. Б. Клейменова и др. // Менеджмент качества в медицине. – 2025. – №3. – С. 23-28, 5с/1,25 с. К2

5. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ «Программа оптимизации лекарственной терапии у пожилых пациентов с полипрагмазией», № 2025661593 от 07.05.2025, **О. Д. Духанина**, Е.Б. Клейменова, В.А. Отделенов, М.А. Дронов, Л.П. Яшина, С.А. Пающик.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛС – лекарственное средство

СППВР - система поддержки принятия врачебных решений

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

АХН – количество баллов по шкале антихолинергической нагрузки

«Красные» – ЛС высокого риска падений

«Оранжевые» – ЛС среднего риска падений

«Желтые» – ЛС низкого риска падений