

# Поліфармація при бронхіальній астмі

С.Г. Опімах

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**РЕЗЮМЕ.** Медичні втручання спрямовуються на користь пацієнтам, але вони можуть бути й загрозовими. Поліпрагмазія (проблемна поліфармація) визначається як невідповідне використання кількох ліків або дублювальних ліків. Відповідна поліфармація – це обґрунтоване, необхідне та виправдане використання декількох препаратів (5 або більше) для лікування кількох супутніх захворювань. Чинниками ризику поліпрагмазії є поліморбідність, похилий вік, самолікування та ін. Усі ці чинники притаманні й для бронхіальної астми. Проблемну поліфармацію при астмі зумовлює, в тому числі, надмірне використання сальбутамолу, для якого притаманна широка взаємодія з іншими препаратами. Лікарські засоби, які залучені при поліпрагмазії у хворих на астму, включають ліки від астми, антигістамінні, протиінфекційні, серцево-судинні, протидіабетичні, шлунково-кишкові, протисудомні засоби, антидепресанти, антипсихотики, анксиолітики, седативні, снодійні, контрацептиви й анагететики. Препаратами, які чинять небажаний вплив на перебіг астми у хворих із супутніми хворобами, є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, інгібітори протонної помпи, антипсихотичні засоби, антибіотики. Проблемна поліфармація (поліпрагмазія) потребує корекції. Подолання поліпрагмазії потребує адаптації застосування ліків до індивідуальних обставин і може включати процес скасування призначень – депрескрайбінг. Депрескрайбінг може викликати занепокоєння в лікарів і пацієнтів. Оптимальний підхід до лікування пацієнтів з поліпрагмазією ще належить визначити.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** поліпрагмазія, поліфармація, бронхіальна астма, депрескрайбінг.

## Polypharmacy among patients with asthma

S.G. Opimakh

SI "National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**ABSTRACT.** Medical interventions are intended to benefit patients, but they can be threatening. Polypragmasia (problematic polypharmacy) is the inappropriate use of multiple medications or duplicate medications. Appropriate polypharmacy is the rational necessary and justified use of several drugs (5 or more) for the treatment of several concomitant diseases. Risk factors for polypragmasia include polymorbidity, advanced age, self-medication, and others. All these factors are inherent in bronchial asthma. Problematic polypharmacy in asthma is caused, among other, by the excessive use of salbutamol, which characterizes by a wide range of drug-drug interactions. Medications implicated in polypharmacy in asthmatics include asthma medications, antihistamines, anti-infective, cardiovascular agents, antidiabetics, gastrointestinal, anticonvulsants, antidepressants, antipsychotics, anxiolytics, sedatives, hypnotics, contraceptives and analgesics. Drugs that have a negative impact on the course of asthma in patients with comorbidities are angiotensin-converting enzyme inhibitors, proton pump inhibitors, antipsychotics and antibiotics. Problematic polypharmacy (polypragmasia) needs correction. Tackling problematic polypharmacy requires tailoring the use of medicines to individual circumstances and may involve the process of deprescribing. Deprescribing can cause anxiety and concern for clinicians and patients. An optimal approach for targeting patients with problematic polypharmacy is yet to be determined.

**KEY WORDS:** polypragmasia, polypharmacy, asthma, deprescribing.

Безпека є одним з найважливіших компонентів надання медичної допомоги пацієнтам. Щороку значна кількість хворих зазнає шкоди або помирає через небезпечні медичні втручання, а побічні явища є чотирнадцятою провідною причиною захворюваності та смертності у світі, ставлячи цей тягар в один рядок з туберкульозом і малярією. Більш як половина всіх ліків призначаються, відпускаються або продаються неналежним чином, і багато з них призводять до шкоди [1].

У вітчизняній літературі для випадків призначення декількох лікарських засобів одному пацієнту прийнято використовувати поняття «поліпрагмазія». В англомовній науковій літературі термін polypragmasia майже не вживається, в тому числі при пошукових запитах у базаз ScienceDirect (Elsevier), PubMed® і Google Scholar. Натомість замість polypragmasia використовується поняття polypharmacy. В енциклопедичній англомовній літературі

терміни polypharmacy та polypragmasia перелічуються як синоніми. Визначення поняття поліфармації є різними, найчастіше під ним розуміють регулярне одночасне застосування щонайменше 5 лікарських засобів. Суто число визначення поліфармації не враховують наявні конкретні супутні хвороби й ускладнюють оцінювання безпеки та відповідності терапії в клінічних умовах. Тому поліфармацію стали поділяти на відповідну (обґрунтовану) та невідповідну (проблемну) [2].

На думку деяких дослідників, обидва поняття – і «поліпрагмазія», і «поліфармація» – одночасно мають право на життя, адже несуть різні змістові наголоси [3]. Поліпрагмазія визначається як невідповідне використання занадто великої кількості ліків або дублювальних ліків, а також надмірна тривалість фармакотерапії, що несе небезпеку взаємодії між ліками або взаємодії ліків із хворобами та підвищений ризик ускладнень. Поліпрагмазія є варіантом невідповідної поліфармації. Поліфармація (політерапія) – це необхідне та виправдане використання декількох ліків (5 або більше), призначених належним чином для лікування кількох супутніх захворювань. Каскад призначення (prescribing cascade) стосується використання ліків, що призводить до побічної дії препарату, яку помилково приймають за новий діагноз і лікують іншим препаратом, таким чином підвищуючи ризик розвитку подальших побічних ефектів [2, 4].

Є низка чинників ризику, які можуть призвести до поліпрагмазії. Чинники, пов'язані з пацієнтом, включають численні медичні хвороби, якими керують кілька лікарів-спеціалістів, похилий вік, наявність хронічних психічних розладів і перебування в закладі тривалого догляду. Чинники системного рівня включають погано оновлені медичні записи, автоматичні послуги поповнення та призначення рецептів [5]. Лікарі піддаються тиску щодо дотримання науково обґрунтованих настанов з лікування хронічних захворювань. Традиційно ці рекомендації ґрунтуються на окремих захворюваннях і рідко враховують мультиморбідність. Тому пацієнтам похилого віку, які мають супутні медичні проблеми, неминуче призначають кілька різних препаратів. Наприклад, пацієнту з цукровим діабетом 2 типу, гіпертонією й остеоартритом може бути призначено кілька пероральних гіпоглікемічних, антигіпертензивних засобів, статин, дезагрегант, анагетик і хондропротектор [6]. За наявності супутньої бронхообструктивної патології такий хворий отримуватиме також інгаляційну терапію. Ще однією причиною невідповідної поліфармації є самолікування, адже пацієнти рідко повідомляють своїм лікарям про використання безрецептурних препаратів [4].

Питання поліфармації при бронхіальній астмі (БА) є актуальним. За даними літератури, астма входить до п'ятірки найчастіше поєднаних мультиморбідних станів разом з артеріальною гіпертензією, артритом, цукровим діабетом і розладами настрою. У дослідженні за іншою методикою БА також увійшла в п'ятірку мультиморбідних станів поруч з кардіометаболічними розладами, м'язово-скелетними хворобами, ментальними розладами та злякисними пухлинами [7]. Близько 17 % осіб віком понад 60 років страждають на астму [8]. Окрім вищезазваної поліморбідності серед

астматиків похилого віку спостерігаються підвищена частота супутніх респіраторних захворювань (хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний синусит, пневмонія, синдром обструктивного апное сну, рецидивні респіраторні інфекції), а також гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), виразка шлунка, остеопороз, підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), кропив'янка, катаракта [9]. Поширеність поліпрагмазії в США становить 34,3 та 14,1 % серед дорослих з БА й без неї відповідно. Приблизно кожен третій дорослий з БА зазнає поліпрагмазії. Поліпрагмазія пов'язана з підвищеним ризиком виникнення загострень астми та пов'язаних з астмою відвідувань відділень невідкладної допомоги [10].

Питаннями астми опікується міжнародна організація «Глобальна ініціатива з астми» (GINA). Рекомендації GINA «Глобальна стратегія лікування та профілактики астми» [11] не даремно потребують щорічного оновлення, адже в клінічній практиці цілі лікування щодо полегшення симптомів і зниження ризиків ускладнень БА не завжди досяжні. Від практичної медицини постійно існує запит на покращення перспектив лікування хворих на БА. Лікування астми змінюється, і найкращий варіант, рекомендований GINA, полягає в тому, щоб усім пацієнтам з астмою призначити інгаляційний кортикостероїд (ІКС) – за потреби при легкій формі або регулярно для тих, хто страждає на тяжчу астму [11]. Проблемою ведення хворих на астму є надмірне використання бронходилататорів короткої дії, а саме  $\beta_2$ -агоніста сальбутамолу [12].  $\beta_2$ -агоністи короткої дії (БАКД), безумовно, відіграють важливу роль у лікуванні гострих нападів астми, але їх регулярне використання в хронічному лікуванні БА має потенційно небезпечні несприятливі клінічні ефекти, особливо при застосуванні без ІКС [13]. Зв'язок між надмірним призначенням БАКД і збільшенням частоти нападів астми, використання медичних послуг і смертними випадками відомий протягом десятиліть. Уже минуло 30 років відтоді, як було продемонстровано зв'язок між призначенням одного або кількох інгаляторів БАКД на місяць і смертністю від астми [14].

Однією з причин негативних результатів використання сальбутамолу є взаємодія лікарських засобів. Взаємодія ліків – це зв'язок, який виникає при взаємодії двох або більше препаратів один з одним, впливаючи на їхню ефективність та/або токсичність. Ця взаємодія може бути фармакокінетичної природи, що призводить до зміни всмоктування, розподілу, метаболізму або елімінації та, як наслідок, біодоступності ліків. Змінена функція печінкових ферментів CYP P450 або транспортерів ліків (наприклад, Р-глікопротеїнів або аніонних органічних транспортерів) є найчастіше задокументованою фармакокінетичною взаємодією [15]. Взаємодія також може мати фармакодинамічний характер, який виникає, коли один препарат чинить синергічні (агоністичні), адитивні або антагоністичні ефекти на інший, змінюючи фармакологічні ефекти препаратів, терапевтичний результат або посилюючи небажані ефекти [16, 17].

Із 2019 року монотерапія БАКД, а саме сальбутамолом, не рекомендована через високі ризики негативних

наслідків його використання [18]. Проте в реальному житті споживання сальбутамолу залишається високим [19]. Для сальбутамолу притаманна широка взаємодія з іншими, в тому числі протиастматичними, ліками. Зокрема, формотерол взаємодіє із сальбутамолом, зумовлюючи толерантність до бронхолітичної дії сальбутамолу, а комбінація інгаляційних антихолінергічних препаратів з БАКД може призвести до посиленої та тривалої бронходилатації й забезпечити ефективніше лікування заострень астми. Спільне застосування ІКС з БАКД дає змогу контролювати як бронходилатацію, так і запалення, а також сприяє уникненню гіперреактивності дихальних шляхів у відповідь на алергени та толерантності до бронходилатаційного ефекту, яка виникає при регулярному лікуванні сальбутамолом. Одночасне застосування теофіліну та сальбутамолу може призводити до посилення спричиненої сальбутамолом гіпокаліємії, а також до збільшення частоти серцевих скорочень і суправентрикулярних екстрасистол. Пацієнти з епілепсією мають більшу схильність до розвитку астми, а деякі дані свідчать про те, що сальбутамол спричиняє судоми в пацієнтів з епілепсією. Хоча було доведено, що немає прямого зв'язку між використанням БАКД і збільшенням частоти нападів, схоже, що сальбутамол негативно взаємодіє з протиепілептичними препаратами. Комбінація сальбутамол/бісопролол зумовлює підвищення ризику гострого бронхоспазму. Трициклічні антидепресанти й інгібітори моноаміноксидази можуть взаємодіяти із сальбутамолом шляхом посилення несприятливих серцево-судинних ефектів, а саме гіпертензії, серцебиття, аритмії та болю в грудях [17].

Діуретики також вважаються речовинами, що потенційно взаємодіють із сальбутамолом, оскільки одночасне застосування обох препаратів може призвести до електрокардіографічних змін та/або гіпокаліємії. У літніх людей ця взаємодія може посилюватися, тому слід бути обережними при поєднанні сальбутамолу з калієзнижувальними препаратами. Поєднання сальбутамолу з дигоксином призводить до зниження концентрації останнього в плазмі, а одночасне застосування сальбутамолу з азитроміцином ризиковане з погляду подовження інтервалу QT [17].

Лікарські засоби, які залучені при поліпрагмазії у хворих на астму, включають ліки від астми (кортикостероїди, бронходилататори, антилейкотрієнові засоби), антигістамінні препарати, ліки від синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (в дітей і підлітків), протиінфекційні засоби (антибіотики, противірусні та противірусні препарати), серцево-судинні, протидіабетичні, шлунково-кишкові, протипухлинні, протисудомні засоби, антидепресанти, антипсихотики, анксиолітики, седативні, снодійні, контрацептиви й анальгетики [20].

Ключовою ланкою в патогенезі астми є гіперреактивність дихальних шляхів, на яку можуть впливати різноманітні подразники довкілля. Брадикінін є прозапальним медіатором, який може спричинити бронхоконстрикцію та запалення. Багато пацієнтів не переносять інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) через сухий постійний кашель. Вважається, що ця побічна реакція може бути пов'язана з підвищенням рівня брадикініну. Отже, ймовірно, що лікування інгібіторами АПФ може

загострювати симптоми астми через накопичення брадикініну. У таких випадках рекомендується переведення пацієнтів на терапію блокаторами рецепторів ангіотензину II [21]. Призначення кардіоселективних  $\beta_1$ -блокаторів не пов'язане зі збільшенням частоти заострень астми й не підвищує ризику смерті від астми [22].

Астма та цукровий діабет часто пов'язані через системне запалення низького рівня й використання ліків від астми. Вважається, що особи з астмою можуть захворіти на цукровий діабет унаслідок приймання кортикостероїдів. Фактично співіснування цих станів може спричинити погіршення симптомів астми та відсутність контролю глікемії [23]. Сальбутамол через вплив на контроль рівня глюкози в крові призводить до гіперглікемії. При одночасному застосуванні протидіабетичних препаратів рекомендується ретельний клінічний моніторинг глікемії [17]. З іншого боку, приймання метформіну й агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 асоціюється з меншою частотою нападів астми завдяки контролю глікемії або втраті ваги, а також, можливо, з іншими механізмами [24].

Терапія інгібіторами зворотного захоплення серотоніну була пов'язана зі значним зниженням використання пероральних кортикостероїдів, відвідувань палати інтенсивної терапії та кількості госпіталізацій [25]. Циталопрам і есциталопрам продемонстрували ефективність у зменшенні симптомів депресії та потреби в невідкладних пероральних кортикостероїдах у пацієнтів з астмою й великим депресивним розладом [26]. Застосування типових антипсихотичних засобів, котрі призначаються за різноманітних психічних розладів, у тому числі при розладах настрою, збудженні та безсонні, пов'язане з дозозалежним підвищенням ризику тяжкого заострення астми, особливо в пацієнтів без психічних розладів [27].

Психічному здоров'ю пацієнтів з астмою останнім часом приділяється підвищена увага, оскільки депресія може бути не лише наслідком астми, ці два стани можуть бути пов'язані через спільні фізіологічні механізми. Дослідження підтверджують користь використання антидепресантів для одночасного контролю астми та лікування депресії. Однак добре відомо, що звичайні антидепресанти, як-от селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, взаємодіють з багатьма іншими ліками, спричиняючи серйозні побічні ефекти, та пов'язані зі збільшенням ваги. Отже, слід ретельно контролювати доцільність призначення антидепресантів пацієнтам з астмою [20].

Важливим аспектом політерапії при БА є феномен непереносимості аспірину та НПЗП хворими на астму. Хворобу, історично відому як аспіринова тріада, аспірин-індукована астма, аспірин-індуковане респіраторне захворювання, нині класифікують як НПЗП-індуковане респіраторне захворювання. Воно трапляється в 5,5-12,4 % дорослих астматиків (середня поширеність – 7,1 %, зростає до 14,9 % у пацієнтів з тяжкою формою астми). Через популярність НПЗП у безрецептурному обігу препаратів ця тема є важливою для хворих на БА. Пацієнти мають усвідомлювати важливість ретельного уникання аспірину й інших НПЗП, які є сильними інгібіторами циклооксигенази-1, і мають бути проконсультовані щодо використання альтернативних жарознижувальних або знеболювальних препаратів [28].

Поширеність ГЕРХ у пацієнтів з астмою становить від 51 до 58 %. Деякі методи лікування астми можуть загострити ГЕРХ і навіть, хоч як це парадоксально, в підсумку погіршити контроль астми. Наприклад, теофілін, альбутерол і бронходилататори можуть знизити тонус нижнього сфінктера стравоходу, що призводить до посилення симптомів ГЕРХ, системні кортикостероїди здатні збільшити секрецію соляної кислоти, а ІКС можуть підсилити захриплість, що спричиняється ГЕРХ. Докази впливу лікування ГЕРХ на результати перебігу астми дещо суперечливі. Кокранівський огляд свідчить про відсутність адекватних доказів, щоб рекомендувати емпіричне використання інгібіторів протонної помпи для рутинного лікування астми [29]. Водночас є застереження, що приймання інгібіторів протонної помпи підвищує ризик тяжкого перебігу та загострень астми [9].

Сучасні міжнародні настанови не підтримують використання антибіотиків при астмі, проте, незважаючи на рекомендацію, ці препарати занадто часто призначають у разі БА. Антибіотики пов'язані з ризиком розвитку астми, тому їх використання слід уникати при астмі та хворобах, пов'язаних зі свистячими хрипами [30].

Поліпрагмазія пов'язана з багатьма негативними наслідками, вищими витратами на охорону здоров'я та підвищеним ризиком побічних ефектів, лікарських взаємодій, недотримання режиму лікування, зниженням функціональної здатності (втратою працездатності й нездатністю до самообслуговування) та численними геріатричними синдромами, як-от когнітивні порушення, підвищений ризик травмувань унаслідок падінь, слабкість, саркопенія, мальнутриція та нетримання сечі [31]. Серед осіб похилого віку часті падіння (падіння принаймні двічі протягом 6 місяців,  $\geq 3$  падіння за 12 місяців,  $\geq 2$  падіння за останні 2 роки [32]) трапляються у 28 % хворих на астму, для котрих були притаманні політерапія, симптоми депресії, госпіталізації в анамнезі, ішемічна хвороба серця, деменція та діагноз супутнього хронічного обструктивного захворювання легень [33].

Поліфармація відзначається й у популяції хворих на астму дітей, у тому числі також через коморбідність. Діти з астмою непропорційно частіше страждають на інші супутні хвороби, як-от алергія, хронічні інфекції та розлади поведінки. Понад 20 % дітей з астмою мають призначення ліків у режимі поліпрагмазії, це явище найпоширеніше серед дітей до 7 років. Найчастіше використовуваними препаратами при цьому є ліки від астми (наприклад, небулізований сальбутамол й іпратропіум), протиінфекційні (наприклад, макроліди й пеніциліни) та жарознижувальні засоби. Близько 11 % дітей з астмою отримують ліки, які мають вікові протипоказання. Крім того, кількість підлітків з астмою, яким призначали антидепресанти, є значно більшою, ніж у загальній педіатричній популяції США (18,4 проти 3,4 %). Госпіталізовані діти з астмою можуть отримувати понад 10 ліків при надходженні в стаціонар, зі збільшенням до майже 30 препаратів після 7 днів госпіталізації. У дітей

з поліпрагмазією ризику нападу астми були більш ніж утричі вищими (відношення шансів 3,26; 95 % довірчий інтервал 1,63-6,52), ніж у дітей без поліпрагмазії. Крім того, поліпрагмазія також була істотно пов'язана з підвищенням потреби в невідкладній допомозі з приводу астми (відношення шансів 3,00; 95 % довірчий інтервал 1,23-7,29) [20, 34].

Проблемна поліфармація (поліпрагмазія) потребує корекції, яка передбачає скасування ліків (депрескрайбінг) – запланований і контрольований процес заміни ліків для оптимізації клінічних результатів, зменшення дози чи припинення приймання ліків, які більше не потрібні та можуть завдати шкоди або не давати користі. Оскільки припинення приймання ліків іноді може спричинити ефект скасування чи погіршити деякі стани, зменшення дозування є поширенішим, аніж повне скасування. Рекомендується стежити за списками активних лікарських призначень пацієнтів і скасовувати будь-які непотрібні ліки, щоби зменшити ризик розвитку побічних ефектів. Лікарі мають розглядати депрескрайбінг як терапевтичне втручання, подібне до початку клінічно прийнятної терапії [5]. Для уникнення поліпрагмазії основою оптимальної фармакотерапії БА є підтримання контролю астми за допомогою контролюваної терапії, запобігання загостренням і зменшення потреби у використанні засобів для полегшення симптомів [1].

Депрескрайбінг має низку перешкод: наприклад, неузгодженість між призначеннями різних спеціалістів, відсутність настанов і доказової бази щодо скасування препаратів, часові обмеження. Крім того, тиск з боку пацієнтів, які бажають приймати ліки з неясною користю, може змусити лікарів призначати ліки, щоб мінімізувати навантаження на робочий процес. Роль лікарів загальної практики й сімейних лікарів є дуже важливою в координації поліфармації та перевірці всіх взаємодій між прописаними ліками, а також безрецептурними препаратами, котрі пацієнти використовують для самолікування при таких симптомах і станах, як застуда, біль, безсоння, порушення травлення тощо [5].

Впровадження депрескрайбінгу в клінічній практиці потребує складних змін у встановлених моделях поведінки на індивідуальному, організаційному та системному рівнях. Шляхами подолання згаданих перешкод є втілення культури багатодисциплінарної командної роботи й обміну інформацією, регулярний перегляд фармакологічного анамнезу, відстеження побічних реакцій на ліки, вирішення питань щодо способу життя пацієнтів, застосування немедикаментозних підходів, як-от регулярні фізичні вправи та зниження вмісту натрію в їжі, культурні зміни щодо звичок і поведінки призначення, ефективне спілкування, котре резонує з пацієнтами й опікунами. Ці заходи можуть покращити задоволеність пацієнтів лікуванням, якість їхнього життя та загальні результати для здоров'я [1]. Оптимальний підхід до лікування пацієнтів із проблемною поліпрагмазією ще належить визначити.

## Література

1. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.who.int/docs/default-source/patient-safety/who-uhc-sds-2019-11-eng.pdf> (last accessed 13.10.2024).
2. Gokula M., Holmes H.M. Tools to reduce polypharmacy. *Clin. Geriatr. Med.* 2012; 28 (2): 323-341. DOI: 10.1016/j.cger.2012.01.011.
3. Хайтович М.В. Поліфармація: визначення, ризику, менеджмент. *Oral and General Health.* 2022; 3: 7-12. DOI: 10.22141/ogh.2.3.2021.240720.
4. Petric D. Drug interactions and drug interaction checkers. *Academia Letters.* 2021. Article 3530 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://www.academia.edu/52205021/Drug\\_Interactions\\_and\\_Drug\\_Interaction\\_Checkers](https://www.academia.edu/52205021/Drug_Interactions_and_Drug_Interaction_Checkers) (last accessed 21.10.2024).
5. Halli-Tierney A.D., Scarbrough C., Carroll D. Polypharmacy: evaluating risks and deprescribing. *Am. Fam. Physician.* 2019; 100 (1): 32-38.
6. Molokhia M., Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam. Pract.* 2017; 18 (1): 70. DOI: 10.1186/s12875-017-0642-0.
7. Фещенко Ю.І. та ін. Коморбідність у хворих на бронхіальну астму та ризику тяжкого перебігу COVID-19: огляд літератури. *Астма та алергія.* 2022; 3: 41-49. DOI: 10.31655/2307-3373-2022-3-41-49.
8. Kuprys-Lipinska I., Liebhart J., Palczynski C., et al. Prevalence, risk factors and underdiagnosis of asthma in the general population aged over 60 years. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2019; 36 (1): 86-91. DOI: 10.5114/ada.2018.73330.
9. Wardzyńska A., Kubsik B., Kowalski M.L. Comorbidities in elderly patients with asthma: association with control of the disease and concomitant treatment. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2015; 15 (7): 902-909. DOI: 10.1111/ggi.12367.
10. Hung C.T., Hung Y.C., Suk C.W., Liu D.C. Polypharmacy among adults with asthma in the United States, 2005-2020. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2024; 64 (5): 102154. DOI: 10.1016/j.japh.2024.102154.
11. Global strategy for asthma management and prevention, 2024 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://ginasthma.org/2024-report> (last accessed: 20.11.2024).
12. Levy M.L., Capstick T.G., Antalfy T. Asthma: effect of excess short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA) inhaler prescriptions on healthcare resource utilisation. *Br. J. Gen. Pract.* 2024; 74 (745): 374-376. DOI: 10.3399/bjgp24X739089.
13. Warraich S., Bush A., Levy M.L., Fleming L. Regular (up to 10 puffs 4-hourly) inhaled salbutamol should be prescribed at discharge after an asthma attack: myth or maxim? *Breathe (Sheff).* 2023; 19 (3): 230054. DOI: 10.1183/20734735.0054-2023.
14. Suissa S., Blais L., Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (9): 1602-1609. DOI: 10.1183/09031936.94.07091602.
15. Peng Y., Cheng Z., Xie F. Evaluation of pharmacokinetic drug-drug interactions: a review of the mechanisms, in vitro and in silico approaches. *Metabolites.* 2021; 11 (2): 75. DOI: 10.3390/metabo11020075.
16. Niu J., Straubinger R.M., Mager D.E. Pharmacodynamic drug-drug interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105 (6): 1395-1406. DOI: 10.1002/cpt.1434.
17. Marques L., Vale N. Unraveling the impact of salbutamol polytherapy: clinically relevant drug interactions. *Future Pharmacology.* 2023; 3 (1): 296-316. doi: 10.3390/futurepharmacol3010019.
18. Suh D.I., Johnston S.L. The wiser strategy of using beta-agonists in asthma: mechanisms and rationales. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2024; 16 (3): 217-234. DOI: 10.4168/air.2024.16.3.217.
19. Bloom C.I., Cabrera C., Arnetorp S., et al. Asthma-related health outcomes associated with short-acting  $\beta_2$ -agonist inhaler use: an observational UK study as part of the SABINA global program. *Adv. Ther.* 2020; 37 (10): 4190-4208. DOI: 10.1007/s12325-020-01444-5.
20. Xie L., Gelfand A., Murphy C.C., et al. Prevalence of polypharmacy and associated adverse outcomes and risk factors among children with asthma in the USA: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2022; 12 (10): e064708. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-064708.
21. Morales D.R., Lipworth B.J., Donnan P.T., Wang H. Intolerance to angiotensin converting enzyme inhibitors in asthma and the general population: a UK population-based cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (9): 3431-3439.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.055.
22. Bennett M., Chang C.L., Tatley M., Savage R., Hancox R.J. The safety of cardioselective  $\beta_1$ -blockers in asthma: literature review and search of global pharmacovigilance safety reports. *ERJ Open. Res.* 2021; 7 (1): 00801-2020. DOI: 10.1183/23120541.00801-2020.
23. Torres R.M., Souza M.D.S., Coelho A.C.C., de Mello L.M., Souza-Machado C. Association between asthma and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and impact on asthma control – a literature review. *Can. Respir. J.* 2021; 2021: 8830439. DOI: 10.1155/2021/8830439.
24. Lee B., Man K.K.C., Wong E., et al. Antidiabetic medication and asthma attacks. *JAMA Intern. Med.* 2024; e245982. DOI: 10.1001/jamain-termed.2024.5982.

## References

1. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11). Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/patient-safety/who-uhc-sds-2019-11-eng.pdf> (last accessed 13.10.2024).
2. Gokula M., Holmes H.M. Tools to reduce polypharmacy. *Clin. Geriatr. Med.* 2012; 28 (2): 323-341. DOI: 10.1016/j.cger.2012.01.011.
3. Khaitovych M.V. Polypharmacy: definition, risks, management. *Oral and General Health.* 2022; 3: 7-12. DOI: 10.22141/ogh.2.3.2021.240720.
4. Petric D. Drug interactions and drug interaction checkers. *Academia Letters.* 2021. Article 3530. Available at: [https://www.academia.edu/52205021/Drug\\_Interactions\\_and\\_Drug\\_Interaction\\_Checkers](https://www.academia.edu/52205021/Drug_Interactions_and_Drug_Interaction_Checkers) (last accessed 21.10.2024).
5. Halli-Tierney A.D., Scarbrough C., Carroll D. Polypharmacy: evaluating risks and deprescribing. *Am. Fam. Physician.* 2019; 100 (1): 32-38.
6. Molokhia M., Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam. Pract.* 2017; 18 (1): 70. DOI: 10.1186/s12875-017-0642-0.
7. Feshchenko Yu.I., et al. Comorbidity in patients with bronchial asthma and risks of severe COVID-19 (a literature review). *Asthma and Allergy.* 2022; 3: 41-49. DOI: 10.31655/2307-3373-2022-3-41-49.
8. Kuprys-Lipinska I., Liebhart J., Palczynski C., et al. Prevalence, risk factors and underdiagnosis of asthma in the general population aged over 60 years. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2019; 36 (1): 86-91. DOI: 10.5114/ada.2018.73330.
9. Wardzyńska A., Kubsik B., Kowalski M.L. Comorbidities in elderly patients with asthma: association with control of the disease and concomitant treatment. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2015; 15 (7): 902-909. DOI: 10.1111/ggi.12367.
10. Hung C.T., Hung Y.C., Suk C.W., Liu D.C. Polypharmacy among adults with asthma in the United States, 2005-2020. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2024; 64 (5): 102154. DOI: 10.1016/j.japh.2024.102154.
11. Global strategy for asthma management and prevention, 2024 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://ginasthma.org/2024-report> (last accessed: 20.11.2024).
12. Levy M.L., Capstick T.G., Antalfy T. Asthma: effect of excess short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA) inhaler prescriptions on healthcare resource utilisation. *Br. J. Gen. Pract.* 2024; 74 (745): 374-376. DOI: 10.3399/bjgp24X739089.
13. Warraich S., Bush A., Levy M.L., Fleming L. Regular (up to 10 puffs 4-hourly) inhaled salbutamol should be prescribed at discharge after an asthma attack: myth or maxim? *Breathe (Sheff).* 2023; 19 (3): 230054. DOI: 10.1183/20734735.0054-2023.
14. Suissa S., Blais L., Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (9): 1602-1609. DOI: 10.1183/09031936.94.07091602.
15. Peng Y., Cheng Z., Xie F. Evaluation of pharmacokinetic drug-drug interactions: a review of the mechanisms, in vitro and in silico approaches. *Metabolites.* 2021; 11 (2): 75. DOI: 10.3390/metabo11020075.
16. Niu J., Straubinger R.M., Mager D.E. Pharmacodynamic drug-drug interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105 (6): 1395-1406. DOI: 10.1002/cpt.1434.
17. Marques L., Vale N. Unraveling the impact of salbutamol polytherapy: clinically relevant drug interactions. *Future Pharmacology.* 2023; 3 (1): 296-316. doi: 10.3390/futurepharmacol3010019.
18. Suh D.I., Johnston S.L. The wiser strategy of using beta-agonists in asthma: mechanisms and rationales. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2024; 16 (3): 217-234. DOI: 10.4168/air.2024.16.3.217.
19. Bloom C.I., Cabrera C., Arnetorp S., et al. Asthma-related health outcomes associated with short-acting  $\beta_2$ -agonist inhaler use: an observational UK study as part of the SABINA global program. *Adv. Ther.* 2020; 37 (10): 4190-4208. DOI: 10.1007/s12325-020-01444-5.
20. Xie L., Gelfand A., Murphy C.C., et al. Prevalence of polypharmacy and associated adverse outcomes and risk factors among children with asthma in the USA: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2022; 12 (10): e064708. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-064708.
21. Morales D.R., Lipworth B.J., Donnan P.T., Wang H. Intolerance to angiotensin converting enzyme inhibitors in asthma and the general population: a UK population-based cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (9): 3431-3439.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.055.
22. Bennett M., Chang C.L., Tatley M., Savage R., Hancox R.J. The safety of cardioselective  $\beta_1$ -blockers in asthma: literature review and search of global pharmacovigilance safety reports. *ERJ Open. Res.* 2021; 7 (1): 00801-2020. DOI: 10.1183/23120541.00801-2020.
23. Torres R.M., Souza M.D.S., Coelho A.C.C., de Mello L.M., Souza-Machado C. Association between asthma and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and impact on asthma control – a literature review. *Can. Respir. J.* 2021; 2021: 8830439. DOI: 10.1155/2021/8830439.
24. Lee B., Man K.K.C., Wong E., et al. Antidiabetic medication and asthma attacks. *JAMA Intern. Med.* 2024; e245982. DOI: 10.1001/jamain-termed.2024.5982.

25. Gajewski A.J., Palka J.M., Raitt J.M., et al. Association of serotonin reuptake inhibitors with asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44 (5): 354-360. DOI: 10.2500/aap.2023.44.230043.
26. Agarwal C.D., Palka J.M., Gajewski A.J., Khan D.A., Brown E.S. The efficacy of citalopram or escitalopram in patients with asthma and major depressive disorder. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024; 132 (3): 374-382. DOI: 10.1016/j.anai.2023.11.004.
27. Kuo C.W., Yang S.C., Shih Y.F., Liao X.M., Lin S.H. Typical antipsychotics is associated with increased risk of severe exacerbation in asthma patients: a nationwide population-based cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 85. DOI: 10.1186/s12890-022-01883-6.
28. Woo S.D., Luu Q.Q., Park H.S. NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD): from pathogenesis to improved care. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 1147. DOI: 10.3389/fphar.2020.01147.
29. Kaplan A., Szeffler S.J., Halpin D.M.G. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2020; 30 (1): 36. DOI: 10.1038/s41533-020-00194-9.
30. Edwards M.R., Walton R.P., Jackson D.J., et al.; EAAI Anti-infectives in Asthma and Asthma Exacerbations Task Force. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. *Allergy.* 2018; 73 (1): 50-63. DOI: 10.1111/all.13257.
31. Maher R.L., Hanlon J., Hajjar E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014; 13 (1): 57-65. DOI: 10.1517/14740338.2013.827660.
32. Jehu D.A., Skelton D.A. The measurement and reporting of falls: recommendations for research and practice on defining faller types. *J. Frailty Sarcopenia Falls.* 2023; 8 (4): 200-203. DOI: 10.22540/JFSF-08-200.
33. Bozek A., Jarzab J., Hadas E., Jakalski M., Canonica G.W. Fall episodes in elderly patients with asthma and COPD – a pilot study. *J. Asthma.* 2019; 56 (6): 627-631. DOI: 10.1080/02770903.2018.1474365.
34. Jeon S.M., Park S., Rhie S.J., Kwon J.W. Prescribing patterns of polypharmacy in Korean pediatric patients. *PLoS One.* 2019; 14 (10): e0222781. DOI: 10.1371/journal.pone.0222781.
25. Gajewski A.J., Palka J.M., Raitt J.M., et al. Association of serotonin reuptake inhibitors with asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44 (5): 354-360. DOI: 10.2500/aap.2023.44.230043.
26. Agarwal C.D., Palka J.M., Gajewski A.J., Khan D.A., Brown E.S. The efficacy of citalopram or escitalopram in patients with asthma and major depressive disorder. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024; 132 (3): 374-382. DOI: 10.1016/j.anai.2023.11.004.
27. Kuo C.W., Yang S.C., Shih Y.F., Liao X.M., Lin S.H. Typical antipsychotics is associated with increased risk of severe exacerbation in asthma patients: a nationwide population-based cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 85. DOI: 10.1186/s12890-022-01883-6.
28. Woo S.D., Luu Q.Q., Park H.S. NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD): from pathogenesis to improved care. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 1147. DOI: 10.3389/fphar.2020.01147.
29. Kaplan A., Szeffler S.J., Halpin D.M.G. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2020; 30 (1): 36. DOI: 10.1038/s41533-020-00194-9.
30. Edwards M.R., Walton R.P., Jackson D.J., et al.; EAAI Anti-infectives in Asthma and Asthma Exacerbations Task Force. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. *Allergy.* 2018; 73 (1): 50-63. DOI: 10.1111/all.13257.
31. Maher R.L., Hanlon J., Hajjar E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014; 13 (1): 57-65. DOI: 10.1517/14740338.2013.827660.
32. Jehu D.A., Skelton D.A. The measurement and reporting of falls: recommendations for research and practice on defining faller types. *J. Frailty Sarcopenia Falls.* 2023; 8 (4): 200-203. DOI: 10.22540/JFSF-08-200.
33. Bozek A., Jarzab J., Hadas E., Jakalski M., Canonica G.W. Fall episodes in elderly patients with asthma and COPD – a pilot study. *J. Asthma.* 2019; 56 (6): 627-631. DOI: 10.1080/02770903.2018.1474365.
34. Jeon S.M., Park S., Rhie S.J., Kwon J.W. Prescribing patterns of polypharmacy in Korean pediatric patients. *PLoS One.* 2019; 14 (10): e0222781. DOI: 10.1371/journal.pone.0222781.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### Опімах Світлана Генріхівна

Старша наукова співробітниця відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України». Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4631-2048](https://orcid.org/0000-0002-4631-2048)

#### Opimakh Svitlana Genrikhivna

Senior Researcher at the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Scientific Center of Phthisiatry, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine". PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4631-2048](https://orcid.org/0000-0002-4631-2048)

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

#### Опімах Світлана Генріхівна

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: [opimakh@ifp.kiev.ua](mailto:opimakh@ifp.kiev.ua)

DOI: 10.32902/2663-0338-2024-4-51-56