

*Безруков В.В., Купраш Л.П., Купраш О.В.*

**ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ У ХВОРИХ  
ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ**

*Київ-2021*

УДК 616-053.9 : 615.065

*Затверджено на засіданні Вченої Ради ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 8 від 24.12.2020)*

**Безруков В.В., Купраш Л.П., Купраш О.В.**

Побічна дія ліків у хворих похилого та старечого віку

**Рецензенти:**

**Л.А. Стаднюк** – *д.м.н., професор, завідувач кафедри терапії та геріатрії НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ*

**Н.О. Горчакова** – *д.м.н., професор кафедри фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ*

В книзі узагальнено сучасні дані вітчизняної та зарубіжної літератури про побічну дію лікарських засобів у хворих похилого та старечого віку. Описано побічні реакції окремих груп ліків при використанні у хворих старших вікових груп. Проаналізовано вікові зміни фармакодинаміки і фармакокінетики ліків, що зумовлюють зростання побічних реакцій. Визначена роль факторів розвитку побічних реакцій в старості – вікова поліморбідність і поліпрагмазія, взаємодія ліків, вплив супутньої патології. Обґрунтована раціональна терапія, що попереджує розвиток побічних реакцій у хворих даної вікової групи. Книга становить інтерес для лікарів, які займаються лікуванням хворих похилого та старечого віку.

## ПЕРЕДМОВА

Серед пріоритетних напрямків клінічної геронтології та геріатрії завжди залишалась раціональна, тобто ефективна та безпечна, фармакотерапія хворих старших вікових груп.

Безпечна медикаментозна терапія хворих похилого та старечого віку залишається злободенною проблемою. Це пов'язано з високим рівнем поліморбідності і, відповідно, поліпрагмазії у людей даної вікової групи, що супроводжується значною частотою небажаних та несприятливих ефектів та тяжкими ускладненнями, які можуть призводити до інвалідності та смерті.

В представлений книзі узагальнено дані світової та вітчизняної літератури з питань побічної дії лікарських засобів і безпечності медикаментозної терапії у хворих старших вікових груп.

В книзі послідовно розглянуті питання різних аспектів проблеми несприятливих наслідків використання ліків в геріатрії.

Наведена класифікація ускладнень фармакотерапії, описані ускладнення, що виникають при використанні окремих груп лікарських засобів, які найбільш часто використовуються в геріатричній клініці, і дано рекомендації по їх профілактиці та лікуванню.

Висвітлені вікові зміни основних ланок фармакокінетики та фармакодинаміки та показана їх роль в механізмі розвитку побічної дії ліків.

В книзі дана характеристика побічних реакцій, які виникають при взаємодії ліків різних фармакотерапевтичних груп, описані механізми, що обумовлюють розвиток побічних реакцій, наведені шляхи їх попередження та лікування, що має фундаментальне та прикладне значення.

Проаналізовано небажані ефекти взаємодії ліків з компонентами харчових продуктів та шляхи їх попередження у хворих старших вікових груп.

Встановлено роль факторів, що збільшують частоту виникнення побічних реакцій (нераціональне призначення ліків, використання лікарських засобів, які непоказані в даній клінічній ситуації, недотримання режиму прийому ліків, розвиток синдрому відміни), врахування яких підвищить безпечність фармакотерапії.

В заключенні наведено рекомендації по оптимізації медикаментозної терапії і попередженню побічних реакцій та ліквідації несприятливих наслідків взаємодії ліків у хворих похилого та старечого віку.

Безсумнівно, робота має як теоретичне, так і практичне значення. Тому книга становить інтерес як для фармакологів, так і для лікарів всіх спеціальностей, що займаються лікуванням хворих старших вікових груп.

Ісаак Трахтенберг, академік НАМН України,  
член-кореспондент НАН України,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
лауреат Державної премії України в галузі  
науки і техніки

## ВСТУП

Безпечність медикаментозної терапії є однією з актуальних проблем геріатричної клініки, що обумовлено значною частотою побічних реакцій на ліки у хворих похилого та старечого віку. Побічна дія ліків значно ускладнює процес лікування, збільшує потребу в госпіталізації та може бути причиною інвалідизації і смерті хворих [6, 10, 24, 30, 61, 110].

Пацієнти літнього і старечого віку становлять групу високого ризику виникнення побічних реакцій при медикаментозній терапії [58, 61, 114].

Так, якщо у людей молодого віку кількість побічних реакцій становить у середньому 10,2%, то у сьомому десятилітті вона досягає 18,4%, у восьмому - 20,3% і у дев'ятому - 24% [114].

Збільшення ризику побічної дії ліків у хворих похилого та старечого віку зумовлене як віковими морфологічними та функціональними змінами в організмі, що впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку ліків, так і особливостями їх захворюваності [2, 5, 9, 10, 40, 61, 94, 124].

Люди старших вікових груп характеризуються високим рівнем хронічної захворюваності, тяжкістю перебігу захворювань, що зумовлює значну частоту застосування лікарських засобів, яка зростає пропорційно вікові [16, 40, 42, 48, 57, 66, 139]. За даними літератури, лікарські засоби використовують 25,4% населення віком до 40 років і 66,5% - віком 80 років і старші [60, 66]. При збільшенні кількості прийнятих ліків зростає частота побічних реакцій [159].

Взаємодія лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, що використовуються за умов вікової поліморбідності відіграє суттєву роль у розвитку побічних реакцій [21, 68, 103, 130, 150].

До основних факторів, що сприяють розвитку побічних реакцій у хворих похилого віку, належать:

- вікові структурні, метаболічні та функціональні зміни в організмі, які змінюють фармакокінетику і фармакодинаміку ліків, що спричиняє збільшення концентрації лікарських засобів в організмі, змінює кількість специфічних фармакорецепторів у тканинах і їх чутливість до лікарських засобів;

- поліморбідність, яка обумовлює одночасне призначення кількох лікарських засобів;

- поліпрагмазія і обумовлена нею взаємодія ліків;

- нераціональна фармакотерапія (призначення ліків, неефективних або непоказаних в даній клінічній ситуації, використання некоректних доз і схем лікування).

Раціональна медикаментозна терапія хворих похилого та старечого віку забезпечує ефективність і безпеку медичної допомоги людям даної вікової категорії.

## РОЗДІЛ І. ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ОКРЕМИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ГРУП У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Високий рівень захворюваності людей старшого віку обумовлює використання лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, що збільшує ризик виникнення побічних реакцій [117, 124, 164].

Згідно з термінологією, розробленою Всесвітньою Організацією охорони здоров'я, несприятливі побічні реакції визначаються як ненавмисна і шкідлива для організму людини реакція, яка виникає при використанні лікарського препарату в звичайних дозах з метою профілактики, лікування і діагностики [1, 130].

Несприятливі побічні реакції на ліки розрізняються за клінічними проявами, механізмом і частотою.

Згідно класифікації ВООЗ [1], побічні реакції на ліки підрозділяють на 4 типи – А, В, С, D (табл. 1).

Таблиця 1. Класифікація побічних реакцій на ліки

Тип А - несприятливі побічні реакції, що залежать від дози препарату	Побічні ефекти: - фармакологічні - токсичні Вторинні ефекти
Тип В - несприятливі побічні реакції, незалежні від дози препарату	Імуноалергічні Невідомого механізму
Тип С - несприятливі побічні реакції в результаті тривалої терапії	Толерантність Залежність Синдром відміни Кумулятивні ефекти Ефекти пригнічення Вироблення гормонів
Відтерміновані ефекти (тип D)	Мутагенність Канцерогенність Тератогенність

Несприятливі побічні ефекти типу А, на долю яких припадає біля 75% від всіх побічних реакцій на лікарські засоби, обумовлені фармакологічними властивостями і токсичністю самого лікарського засобу, що призначається хворому.

Врахування побічних ефектів, які можуть викликати лікарські засоби окремих фармакотерапевтичних груп, є необхідною умовою ефективності і безпечності медикаментозної терапії хворих похилого і старечого віку.

За даними літератури, у хворих похилого і старечого віку найбільш часто використовують серцево-судинні препарати (55%), лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему (11%), протизапальні та обезболючі засоби (9%) [48].

### **Побічна дія лікарських засобів, що діють на серцево-судинну систему**

В геріатричній практиці використовуються серцево-судинні засоби різних класів – бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, вазодилататори, діуретики та інші [5. 6. 10. 64. 133].

**Бета-адреноблокатори** (атенолол, небіволол, пропранолол, метопролол) широко застосовуються у геріатрії для лікування серцево-судинних захворювань (артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця).

Механізм судинорозширювальної дії бета-адреноблокаторів обумовлений гальмуванням вивільнення норадреналіну з симпатичних нервових закінчень, а також стимуляцією синтезу простагландинів у стінці судин.

У геріатричних хворих спостерігається значна частота виникнення побічних реакцій при прийомі бета-адреноблокаторів [5, 36, 64, 133].

Серед побічних реакцій бета-адреноблокаторів найбільш небезпечними у літньому віці є ортостатична гіпотензія, брадикардії (важка синусова брадикардія, блокада синусового вузла), атріовентрикулярна блокада, серцева недостатність.



До небезпечних для життя побічних реакцій у хворих похилого віку відносять набряк легень, кардіотонічний шок, блокаду серця.

При терапії бета-адреноблокаторами у хворих на супутню бронхіальну астму часто розвивається бронхоспазм та хронічні обструктивні захворювання легень.

Бета-адреноблокатори можуть збільшувати клінічні прояви атеросклерозу судин нижніх кінцівок, які нерідко зустрічаються у хворих похилого віку, іноді можуть викликати навіть гангрену. Причиною цього є периферична вазоконстрикторна дія бета-адреноблокаторів.

Бета-адреноблокатори можуть підвищувати вміст атерогенних ліпідів у плазмі крові і збільшувати клінічні прояви облітеруючого пошкодження артерій нижніх кінцівок.

Є дані, що бета-адреноблокатори викликають або ускладнюють перебіг хвороби Рейно, акроціанозу із переміжною кульгавістю. Частота виникнення цих ускладнень коливається у діапазоні до 14%.

Побічні реакції на бета-адреноблокатори включають також неврологічні розлади (сонливість, стомлюваність, депресія, порушення свідомості). У хворих на діабет, при вживанні бета-адреноблокаторів, може розвинутися гіпоглікемія.

Важливо пам'ятати, що ліпофільність або гідрофільність бета-адреноблокаторів може по-різному впливати на профіль побічних ефектів у зв'язку зі здатністю проникати через гемато-енцефалічний бар'єр. Для пацієнтів похилого віку більш безпечними вважаються гідрофільні бета-адреноблокатори, які не метаболізуються у печінці, оскільки, при зниженні з віком процесів метаболізму, можлива кумуляція і збільшення токсичності ліпофільних бета-адреноблокаторів (пропранолол).

Лікування хворих похилого віку бета-адреноблокаторами необхідно починати з низької дози і ретельно підбирати дози для досягнення оптимальної ефективності та безпеки. Препарати не призначають хворим з супутньою бронхіальною астмою, бронхітом, атріо-вентрикулярною блокадою, тяжкою серцевою недостатністю.

Різка відміна лікування бета-адреноблокаторами може викликати «синдром відміни» (підвищення артеріального тиску, тахікардія, інфаркт міокарда, раптова смерть), тому їх потрібно відмінити поступово.

**Антагоністи кальцію** широко застосовуються при лікуванні стенокардії, суправентрикулярної тахікардії, гіпертрофічної кардіоміопатії і артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку [6, 10, 37].

Антагоністи кальцію є неоднорідною за хімічною структурою і фармакокінетичними властивостями групою препаратів із загальним механізмом дії, який полягає у гальмуванні проникнення іонів кальцію у клітину по специфічних повільних кальцієвих каналах.

Препарати даної групи знижують опір коронарних артерій серця (збільшують коронарний кровотік) і периферичних артерій (знижують системний артеріальний тиск). Вони справляють на міокард негативну іотропну дію і позитивно впливають на активність синусового і передсердно-шлуночкового вузлів.

У геріатричній практиці поширені похідні фенілалкіламіну (верапаміл, ізоптин, феноптин), похідні бензотіазиду (дилтіазем, ділзем, кардил), похідні дигідропіридину (ніфедипін, адалат, корінфар, фенігідин, кордафен).

Відмінності фармакологічної дії окремих препаратів даної групи необхідно враховувати при їх застосуванні у хворих похилого та старечого віку (табл. 2).

Таблиця 2. Гемодинамічні механізми антиангінальної дії антагоністів кальцію

Механізм	Ніфедипін	Верапаміл	Дилтіазем
Зниження післянавантаження	++	+	+
Зменшення частоти серцевих скорочень	0	+	+
Негативний інотропний ефект	0	+++	+
Коронарна вазодилатація	+++	+	+
Зміни діастолічної функції лівого шлуночка	+	+	+

Примітка: +++ - сильно виражений ефект, ++ - помірний ефект, + - слабо виражений ефект, 0 – відсутність ефекту

Похідні дигідропіридину мають більш виражений вазодилатаційний ефект, ніж дилтіазем та верапаміл, тому можуть викликати головний біль, запаморочення, почервоніння обличчя, тахікардію, периферичні набряки.

У зв'язку з тим, що ніфедипін виявляє більш слабку електрофізіологічну дію на синусовий та передсердно-шлуночковий вузли і може викликати тахікардію і тахіаритмію, його не застосовують для лікування суправентрикулярних аритмій.

Верапаміл та дилтіазем блокують повільні кальцієві канали у синусовому та атріовентрикулярному вузлах, внаслідок чого можуть викликати брадикардію та атріовентрикулярну блокаду.

Верапаміл має невелику судинорозширювальну дію і знижує післянавантаження серця, тому для нього характерна сильна негативна інотропна дія. З огляду на це,

верапаміл застосовують з більшою обережністю у хворих із застійною серцевою недостатністю.

Дилтіазем слід призначати з обережністю при серцевій недостатності, порушеннях атріовентрикулярної провідності, брадикардії. Доза препарату у осіб старечого віку повинна бути знижена.

Таблиця 3. Побічні ефекти антагоністів кальцію у хворих похилого та старечого віку

Препарат	Побічні реакції
Верапаміл (ізоптин, феноптин)	Головний біль, запаморочення, брадикардія, гіпотензія, закрепи
Дилтіазем (кардил)	Головний біль, набряки (рідко), нудота, брадикардія, шкірні висипи, порушення атріо-вентрикулярної провідності, гіпотензія

При лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку слід надавати перевагу антагоністам кальцію тривалої дії, оскільки короткодіючі дигідропіридинові похідні можуть негативно впливати на перебіг артеріальної гіпертензії. Є дані про підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда та смертності осіб похилого віку при застосуванні ніфедипіну короткотривалої дії. Його не варто призначати пацієнтам з супутньою ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, хронічною обструктивною хворобою легень.

**Інгібітори АПФ** (каптоприл, еналаприл, раміприл) відносяться до ефективних засобів лікування захворювань органів кровообігу у хворих похилого та старечого віку [6, 10, 14, 21]. Вони пригнічують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, сильний вазоконстриктор, який має виражену судинозвужувальну дію. Разом з цим, інгібітори

АПФ зменшують розпад брадикініну, що підвищує рівень кінінів у судинній стінці, зменшують ендотеліальну дисфункцію, що супроводжується покращенням релаксації судинної стінки. Основним гіподинамічним механізмом дії інгібіторів АПФ є зниження загального периферичного судинного опору і системного артеріального тиску.

Найчастішим побічним ефектом інгібіторів АПФ є сухий кашель, який спостерігається у 10-12% пацієнтів (табл. 4).

Таблиця 4. Побічні ефекти інгібіторів АПФ у хворих похилого та старечого віку

Препарат	Побічні реакції
Каптоприл	Кашель, ангіоневротичний набряк
Еналаприл	Кашель, ангіоневротичний набряк
Периндоприл	Кашель, ангіоневротичний набряк, підвищення креатиніну
Лізиноприл	Кашель, ангіоневротичний набряк
Фозиноприл	Кашель, ангіоневротичний набряк, підвищення креатиніну

При прийомі інгібіторів АПФ у хворих похилого віку можливий розвиток обструкції бронхів внаслідок накопичення у тканині легень прозапальних медіаторів, які різко збільшують кашльовий рефлекс і посилюють обструкцію.

Передозування інгібіторів АПФ може ускладнитися гіпотонією і, внаслідок цього, розвитком гострої недостатності коронарного і/або мозкового кровотоку.

При лікуванні каптоприлом можливі електролітні порушення, які проявляються клінічно значущими гіперкаліємією і гіпонатріємією.

При тривалому (1-3 місяці) лікуванні каптоприлом можуть розвиватися тяжкі афтозні виразки на слизових.

У літніх хворих більш високий ризик розвитку ниркової недостатності при лікуванні периндоприлом і

фозиноприлом (підвищення креатиніну у сироватці крові > 200 ммоль/л), що пояснюється зниженням еластичності ниркової артерії і здатності її до дилатації.

Серед побічних ефектів інгібіторів АПФ можливі також головний біль і запаморочення, гіперкаліємія, висипання на шкірі, стомлюваність, нудота, діарея, безсоння (нечасто).

**Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА)** – лозартан, валсартан, ірбесартан та інші, блокуючи АТ<sub>1</sub>-рецептори, зменшують обумовлену ангіотензином II артеріальну вазоконстрикцію, секрецію альдостерону, норадреналіну і ендотеліну, знижують загальний периферичний опір і артеріальний тиск [5, 6, 14, 123].

Препарати цієї групи рекомендують застосовувати у хворих похилого віку зі супутньою серцевою недостатністю, після перенесеного інфаркту міокарда, з супутнім цукровим діабетом 2-го типу, при хронічній хворобі нирок (гіпертензивна чи діабетична нефропатія), пароксизмальній формі фібриляції передсердь.

Порівняно з антигіпертензивними препаратами інших класів, БРА викликають менше побічних явищ і краще переносяться хворими.

Побічні ефекти при їх застосуванні виникають значно рідше, ніж при використанні ІАПФ. На відміну від останніх, застосування БРА не супроводжується накопиченням брадикініну і появою зумовленого цим кашлю. У хворих із двобічним звуженням ниркових артерій можливе погіршення функції нирок. У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю існує ризик розвитку гіперкаліємії у зв'язку з пригніченням вивільнення альдостерону у процесі лікування.

Інші небажані ефекти БРА (головний біль, запаморочення, нудота, біль у спині і м'язах, діарея) виникають рідко.

**Серцеві глікозиди** (дигоксин, строфантин) з обережністю використовуються для лікування серцевої недостатності у геріатричній клініці [6, 10, 58, 83].

У літніх хворих підвищена чутливість і знижена толерантність серця до серцевих глікозидів внаслідок вікових метаболічних змін міокарда, зокрема, зниження активності мембранних транспортних АТФ-аз, специфічних рецепторів на плазматичній мембрані кардіоміоцитів.

Глікозидну інтоксикацію у старечому віці зумовлюють посилення адренергічних впливів на серце, гіпоксія і дистрофія міокарда, дилатація порожнин серця, електролітні розлади, вікові порушення функції печінки і нирок.

Частота глікозидної інтоксикації у осіб старечого віку досягає 37%.

Прояви інтоксикації серцевих глікозидів розділяють на серцево-судинні, шлунково-кишкові, ниркові, алергічні, психоневрологічні.

Порушення функції серцево-судинної системи характеризуються брадикардією з переходом у тахікардію, зростанням серцево-судинної недостатності. Дуже важливими симптомами є екстрасистолії, атріовентрикулярна блокада.

Психоневрологічні порушення у хворих на тлі прийому серцевих глікозидів проявляються такими симптомами як головний біль, адинамія, запаморочення, безсоння, депресія.

Порівняно рідко зустрічаються алергічні реакції, найчастішими з яких є висипи на шкірі, еозинофілія.

Одним з частих ускладнень терапії глікозидами є порушення з боку органів зору: розвиток ретробульбарного невриту зі зниженням гостроти зору, появою темних і кольорових плям перед очима.

У літніх людей особливо важливо контролювати і своєчасно коригувати рівень електролітів у плазмі,

оскільки при гіпокаліємії і гіпомагніємії знижується переносимість серцевих глікозидів і підвищується ризик розвитку глікозидної інтоксикації.

Особливістю тривалої (протягом багатьох років) глікозидотерапії у геріатричній практиці є можливість енергетичного виснаження міокарда, що проявляється зниженням скорочувальної функції серця. У літніх людей глікозидотерапію необхідно супроводжувати призначенням засобів, що поліпшують енергетичне і пластичне забезпечення функцій серцевого м'яза (вітаміни групи В, анаболічні гормони, рибоксин тощо).

З боку шлунково-кишкового тракту можливі відсутність апетиту, нудота, блювота, диспепсії або закрепи, болі у животі.

У геріатричній практиці широко використовуються **судинорозширювальні засоби** – органічні нітрати (нітрогліцерин, празозин, сустак), міотропи (папаверин), похідні пурину та піримідину (теобромін, еуфілін) [6, 10, 83, 99].

З віком уповільнюється метаболізм нітрогліцерину, підвищується чутливість до препарату гладеньких м'язових клітин венозних судин, тому хворим похилого віку нітрогліцерин призначають у менших дозах, оскільки, поряд з вираженою судинорозширювальною дією, він може викликати у хворих похилого віку низку побічних ефектів: запаморочення, головний біль, шум у вухах, тахікардію, різке падіння артеріального тиску (навіть до колапсу). Внаслідок подразнюючої дії на шлунково-кишковий тракт при прийомі нітратів можливі неприємні відчуття в епігастральній області, нудота, блювота, відсутність апетиту.

Препарат нітрогліцерину пролонгованої дії – сустак має менш виражену побічну дію при використанні у хворих похилого віку.

Папаверину гідрохлорид – один із алкалоїдів опію. Препарат викликає загальну слабкість, сонливість,



головний біль, пітливість. При внутрішньовенному введенні він може спричинити токсичну дію на серце: порушення провідності по пучку Гіса, часткову або повну атріовентрикулярну блокаду, екстрасистолію.

Еуфілін викликає різні побічні ефекти в залежності від способу прийому препарату. При прийомі всередину можливі болі в епігастральній області, диспепсичні прояви (нудота, блювота, діарея). При внутрішньовенному введенні виникають головний біль, запаморочення, серцебиття, болі в області серця, різке зниження артеріального тиску, судоми, а також ускладнення з боку нервової системи: безсоння, неспокій, відчуття жару.

Побічні ефекти **антиаритмічних засобів** (аміодарон, дизопірамід, пропафенон) спостерігаються часто у літніх хворих, особливо при тривалому прийомі цих ліків (табл. 5) [10, 25, 40, 63].

Більшість цих препаратів пригнічують скорочуваність міокарду, можуть викликати ортостатичну гіпотензію і серцеву недостатність.

У людей похилого віку необхідний ретельний вибір антиаритмічного препарату. Для застосування того чи іншого препарату важливе своєчасне виявлення супутніх захворювань, що обмежують його застосування.

З обережністю призначають у геріатричній практиці аміодарон (кордарон), ретельно контролюючи функцію щитовидної залози, у зв'язку з ризиком розвитку гіпотиреозу. Необхідне також регулярне рентгенологічне дослідження легень (можливість розвитку фіброзного альвеоліту). У великих дозах препарат викликає пігментацію шкіри, фотодерматит. Аміодарон призначають у зменшених дозах для зниження ризику кумуляції.

Таблиця 5. Побічні ефекти антиаритмічних засобів у хворих похилого і старечого віку

Препарат	Побічні реакції
1	2
Аміодарон (кордарон)	Атаксія, м'язова слабкість, депресія, диспепсичні розлади, фотодерматична вузликова еритема, набряк Квінке, дегенеративний фіброз, гепатотоксичність
Пропафенон (ритмонорм)	Порушення атріо-вентрикулярної провідності, зниження скоротливої здатності міокарда, світлобоязнь, запаморочення, тремор, ортостатична гіпотензія, диспепсичні розлади
Дизопірамід (ритмодан, ритмилен)	Порушення атріо-вентрикулярної провідності, серцева недостатність (набряк легенів), диспепсичні розлади, набряк, психози, затримання сечі, порушення акомодатції, сухість слизових оболонок, анемія, агранулоцитоз

При призначенні дизопіраміду (ритмолен, ритмодан) необхідно враховувати його антихолінергічний ефект (загострення глаукоми, гостра затримка сечі, особливо, при аденомі передміхурової залози) і виражену негативну інотропну дію (при внутрішньовенному введенні хворим зі зниженням скорочувальної здатності міокарда можливий набряк легень). У літніх хворих дизопірамід може викликати гіпоглікемію.

Протиаритмічний препарат пропафенон (ритмонорм), високоефективний при шлуночкових і надшлуночкових аритміях. Препарат звичайно досить добре переноситься, побічна дія (порушення атріовентрикулярної провідності, нудота, запаморочення, головний біль) зменшується при зниженні дози і рідко потребує відміни препарату.

Необхідно пам'ятати, що у літніх хворих антиаритмічні препарати можуть посилювати аритмії. Аритмогенний ефект відмічається у хінідину, пропранололу, мекситолу, етмозину. Аритмогенний ефект етмозину при прийомі реєструється досить рідко - у 5% випадків, мекситолу - часто (у 25% випадків). Виникнення аритмогенного ефекту антиаритмічних препаратів не залежить від їх концентрації в крові і його частота зростає у 3 рази при одночасному застосуванні декількох антиаритмічних препаратів.

Основні побічні ефекти при лікуванні **антикоагулянтами**: кровотечі, алергічні реакції, діарея, порушення функції печінки, екзема, некроз шкіри, васкуліти, випадіння волосся [10, 12, 31, 38, 73, 161].

У хворих літнього віку при призначенні антикоагулянтів побічні реакції, особливо геморагії (шлунково-кишкові кровотечі, гематурія, петехії, мозкові крововиливи), виникають частіше внаслідок їх підвищеної чутливості до антагоністів вітаміну К, а також до гепарину.

При порівнянні чутливості до варфарину хворих молодого і похилого віку виявлено її збільшення у останніх. Показано, що для досягнення стабільного збільшення протромбінового часу хворим старшим 65 років антикоагулянти призначали у дозі на 25% меншій, ніж особам молодшим 65 років. Встановлена необхідність залежного від віку зниження дози антикоагулянтних препаратів.

Непрямі антикоагулянти протипоказані при важких захворюваннях нирок і печінки, тяжкій артеріальній гіпертензії, тромбоцитопенії, загостренні виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки.

**Діуретики** часто призначають у геріатричній практиці. Близько 2/3 всіх призначень діуретиків припадає на хворих старших 65 років [6, 22, 100, 119].

До найбільш вживаних діуретиків відносяться салуретики: тіазиди (гіпотіазид), петльові діуретики (фуросемід), індопамід (спіронолактон).

Передозування діуретиками у літніх людей може викликати розвиток ускладнень (табл. 6).

Таблиця 6. Побічні ефекти діуретиків у хворих похилого та старечого віку

Препарат	Побічні реакції
1	2
Гідрохлортіазид (гіпотіазид)	Гіпокаліємічний синдром (аритмія, фізична втомлюваність), гіпохлорнатріємічний синдром (слабкість, депресія), паралітичний ілеус, азотемія, гіперкоагуляція, диспепсичні розлади
Фуросемід (лазекс)	Гіпокаліємічний синдром виражений менше, ототоксичний ефект
Індапамід (арифон)	Нудота, болі в епігастральній області, алергічні реакції (висипання на шкірі, свербіж)
Спіронолактон (верошпірон, альдактон)	Гіперглікемія, диспепсія, виразки шлунку, ацидоз

Побічні реакції на тіазиди у хворих старечого віку включають гіпокаліємію, інтолерантність до глюкози, дегідратацію з азотемією, натріємією, гіперкальціємією у зв'язку зі зменшенням екскреції кальцію нирками, гіперурикемією і алкалоз.

Зменшення об'єму циркулюючої крові у результаті терапії діуретиками може викликати згущення крові, що особливо небезпечно для хворих літнього віку, оскільки сприяє погіршенню мікроциркуляції і виникненню тромбоемболічних ускладнень. Тіазидові діуретики, затримуючи виведення сечової кислоти, можуть сприяти

виникненню гіперурикемії, яка в умовах порушеного пуринового обміну може супроводжуватися артралгіями, а також викликати напад подагри.

До рідких побічних реакцій на тіазидові діуретики відносять васкуліт, панкреатит.

Побічні ефекти фуросеміду схожі з ефектами тіазидових діуретиків, але, на відміну від тіазидів, фуросемід може викликати ототоксичні реакції шляхом зниження активності аденозинтрифосфатази у клітинних структурах внутрішнього вуха і порушення калій-натрієвої помпи. Ототоксична дія фуросеміду пропорційна дозі і особливо актуальна у хворих з порушеною функцією нирок. Симптоми ускладнення з'являються раптово, втрата слуху носить, в основному, тимчасовий характер, але можливі і стійкі ураження. Частота розвитку побічних реакцій на фуросемід у госпіталізованих хворих становить 10% і залежить від дози.

Рекомендована початкова доза фуросеміду для хворих старшого віку складає 5-10 мг на добу, всередину або внутрішньовенно (при внутрішньовенному введенні препарат викликає периферичну вазодилатацію з можливою гіпотензією). З метою запобігання гіпокаліємії поряд з салуретиками рекомендується призначати калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, амілорид, триамтерен). При прийомі спіронолактону його концентрація в сироватці крові у літніх хворих майже в 2 рази вище, ніж у молодих хворих, що вимагає обережності при застосуванні цих препаратів у літніх хворих. Дозу триамтерену і амілориду також слід зменшувати.

У людей похилого віку діуретики необхідно застосовувати в зменшеній дозі, скороченими курсами, з більш тривалими міжкурсними періодами, обов'язково контролюючи водно-електролітний баланс і кислотно-лужний стан.

## **Побічна дія психотропних лікарських засобів**

**Психотропні засоби (антипсихотичні засоби, анксиолітики, антидепресанти, нейропротектори, протипаркінсонічні засоби)** складають 10% всіх лікарських засобів, які використовуються хворими похилого віку, і нерідко дають побічні ефекти [15, 91, 107, 108, 109, 118, 135, 143, 152, 153, 154].

У геріатричних хворих з віком збільшується частота розвитку побічних реакцій при використанні психотропних засобів. Так, у групі хворих після 70 років, частота виникнення побічних реакцій на ці препарати у 2-4 рази вища, ніж у хворих до 40 років.

**Антипсихотичні засоби (нейролептики).** До цієї групи належать похідні фенотіазину (аміназин, тизерцин, терален, френолон, стелазин, мажептил, неулентил, меллерил), бутирофенолу (галоперидол, дроперидол), тіоксантену (хлорпротиксен), індолу (карбідин), дибензодіазепіну (клозапін), а також бензаміди (сульпірид) [15, 153].

У хворих похилого віку токсичний поріг препаратів даної групи нижчий, ніж у молодих.

Препарати викликають ускладнення з боку центральної нервової системи: сонливість, депресію, порушення свідомості.

На тлі прийому нейролептичних препаратів може розвинутися деменція, стійка депресія, нейролептичний делірій.

При тривалому прийомі можливі екстрапірамідні розлади у вигляді гіпокінетично-гіпертонічного синдрому, вегетативні реакції переважно з холінолітичними ефектами: сухість слизових оболонок носа, ротової порожнини, очей, порушення акомодатції.

Хворі похилого віку мають більший ризик розвитку екстрапірамідної патології (посилення симптомів паркінсонізму, нейролептична депресія і сонливість).

Нейролептичні засоби можуть викликати у літніх хворих ускладнення соматичного характеру. Похідні фенотіазинів спричиняють порушення атріовентрикулярної і внутрішньошлункової провідності, явища паралічу дихального центру. Крім того, препарати даної групи характеризуються гепатотоксичністю, пригнічують моторну функцію шлунку і кишечника, секрецію підшлункової залози, порушують функцію сфінктерів сечового міхура.

Нейролептична терапія може викликати гематологічні ускладнення: лейкопенію, лімфопенію, агранулоцитоз, еозинофілію. Важливе місце у лікарській патології, причиненої нейролептиками, займають ураження шкіри (різноманітні екзантеми, фотодерматити), а також порушення пігментного обміну.

**Анксиолітики (бензодіазепіни)** досить часто призначаються хворим старших вікових груп.

Широке застосування цих препаратів обумовлене снодійною, анксиолітичною, протисудомною діями, здатністю знижувати тонус скелетних м'язів, потенціювати дію наркотичних анальгетиків і засобів для наркозу [10, 32].

У хворих віком після 60 років ризик розвитку побічних ефектів бензодіазепінів значно вищий, ніж у молодих.

Порівняння кількості побічних ефектів бензодіазепінів (діазепам, феназепам) показало, що вони становлять менше 5% у молодих хворих і досягають майже 40% у хворих старших 70 років.

У осіб похилого та старечого віку ці препарати можуть викликати головний біль, запаморочення, порушення мови, ослаблення пам'яті, болі в животі, рясне потовиділення, гіперемію шкіри. У осіб з ожирінням можливе підвищення апетиту зі збільшенням маси тіла.

При прийомі бензодіазепінів у літніх хворих можуть розвиватися парадоксальні поведінкові реакції: збудження

і агресивність, галюцинації, амнезія і дезорієнтація при пробудженні.

Збільшення з віком періоду напіввиведення бензодіазепінів, які підлягають у печінці окисленню (діазепам, нітразепам, хлордіазепоксид), і підвищення їх концентрації у плазмі крові хворих похилого віку, обумовлює розвиток побічних реакцій - сонливості, атаксії, ортостатичної гіпотензії, порушення свідомості.

У зв'язку з розвитком кумулятивно-токсичних реакцій при тривалому прийомі бензодіазепінів хворим похилого та старечого віку їх тривале призначення недоцільне.

До **антидепресантів**, які широко використовуються у геріатричній практиці, належать трициклічні антидепресанти (амітриптилін, іпроніазид, іміпрамін) та інгібітори моноамінооксидази (МАО) – піразолон, сиднофарм [91, 118, 143, 154].

Застосування антидепресантів у геріатричних хворих обмежується вираженою кардіотоксичністю, що проявляється порушеннями ритму і провідності, серцевою недостатністю, ортостатичним колапсом. У хворих старечого віку ці реакції виникають у три рази частіше, ніж у середньому віці. В їх основі лежить пряма дія на міокард (пригнічення ферментів, зміна проникності мембран) і рефлекторні вегетативні механізми, що змінюються у залежності від віку, тяжкості захворювання, добових біоритмів та інших факторів.

Трициклічні антидепресанти (амітриптилін, іпроніазид, іміпрамін) негативно впливають на серцеву провідність при токсичному рівні у плазмі крові. При токсичній концентрації трициклічних антидепресантів у плазмі крові виникають синусова тахікардія, суправентрикулярна тахікардія, аритмія, порушення серцевої провідності, передсердно-шлуночкова блокада, блокада ніжок передсердно-шлуночкового пучка, шлуночкова тахікардія або фібриляція.



Частим і серйозним побічним ефектом трициклічних антидепресантів є ортостатична гіпотензія, пов'язана з блокадою периферичних альфа-адренорецепторів.

Нервово-вегетативні порушення, викликані антидепресантами, підрозділяються на симпатотонічні і ваготонічні. До перших відносяться головний біль, запаморочення, сухість у роті, гіпергідроз, тахікардія, закріп, імпотенція, тремор, безсоння; до других: стомлюваність, сонливість, зниження артеріального тиску, підвищення апетиту і маси тіла. Холінолітичний компонент дії антидепресантів зумовлює виникнення делірію, деменції, галюцинозу, параноїду, галюцинаторно-параноїдних станів. При цьому, деліріозні і аментивні порушення частіше виникають у хворих похилого та старечого віку, що страждають органічною патологією мозку (резидуальний період церебрального інсульту, черепно-мозкової травми та ін.). З метою профілактики холінолітичних побічних ефектів амітриптиліну його призначають у малих дозах (не більше 25 мг). Найкращим антидепресантом для хворих похилого і старечого віку вважають докsepін, оскільки він не має кардіотоксичної дії.

Для безпечного застосування інгібіторів MAO (ніаламід, піразадон, сиднофен) у літніх хворих необхідно враховувати стан серцево-судинної системи (необхідна обережність при декомпенсації серцевої діяльності і порушенні мозкового кровообігу через можливість розвитку ортостатичної гіпотензії). На відміну від трициклічних антидепресантів, інгібітори MAO не виявляють холіноблокуючої дії, що дозволяє призначати їх при супутній глаукомі та аденомі передміхурової залози.

**Барбітурати** необхідно з обережністю призначати особам старечого віку [54, 75]. Вони пригнічують дихальний центр з розвитком періодичного дихання Чейн-Стокса, посилюють гіпоксію мозку, що призводить до сплутаності свідомості, порушення мови, неспокою у

нічний час. Крім того, барбітурати, викликаючи запаморочення, істотно порушують ходу, що сприяє травматизму. Розвивається фізична залежність від барбітуратів з важким синдромом відміни.

Барбітурати, як індуктори мікросомальних ферментів печінки, можуть знижувати ефективність глюкокортикостероїдів, кумаринових антикоагулянтів, ліпофільних  $\beta$ -адреноблокаторів (пропранолол, метопролол).

**Броміди.** Слід уникати призначення бромідів хворим похилого та старечого віку у зв'язку з погіршенням виведення цих препаратів нирками, що підвищує імовірність виникнення токсичних енцефалопатій (сплутаність свідомості, марення, судоми, збудження) [29].

Підвищена чутливість до бромідів проявляється шкірними ураженнями і висипами, поліморфною еритемою. При тривалому введенні можуть розвиватися ознаки бромізму і пригнічення центральної нервової системи (анемія, зниження пам'яті, слуху, зору, адинамія), запалення слизових оболонок (кон'юнктивіт, риніт, бронхіт, гастроентерит) [11, 29].

**Протипаркінсонічні засоби** включають антихолінергічні і дофамінергічні препарати, які часто викликають токсичні і побічні ефекти у літніх хворих [8, 98, 152].

Протипаркінсонічні антихолінергічні засоби (циклодол, тропацин, норакін, акінетол, амедин, бензтропін) крім сухості у роті, закривів, тахікардії і запаморочення можуть викликати психічне і рухове збудження, галюцинації, напади глаукоми і гостру затримку сечі.

Більш виражені і часті побічні ефекти викликають дофамінергічні засоби (леводопа, бромкриптин, апоморфін). До них відносяться порушення з боку шлунково-кишкового тракту: катаральні гастрити, ульцерогенні ураження шлунку та дванадцятипалої кишки,

шлунково-кишкові кровотечі, порушення вегетативної іннервації шлунку і кишечника (закреп, пронос, метеоризм, тенезми і ін.). Виражені диспепсичні розлади виникають приблизно у 20% хворих.

Друге місце за частотою (до 15%) займають неврологічні ускладнення у вигляді екстрапірамідних гіперкінезів (генералізовані гіперкінези, атетоїд, хореоатетоз, дистонії, міоклонії, постуральні гіперкінези).

Серед серцево-судинних ускладнень найбільш часто (у 30% хворих) спостерігається артеріальна гіпотонія. Ортостатична гіпотонія є основною небезпекою для хворих похилого віку з недостатністю коронарного і мозкового кровообігу.

Практично всі побічні реакції та ускладнення терапії леводопа піддаються зворотному розвитку при зниженні дози або при відміні препарату і призначенні відповідної симптоматичної терапії.

Значна кількість побічних і токсичних реакцій при застосуванні протипаркінсонічних засобів у літніх хворих вимагає починати лікування з мінімальних доз, поступово збільшуючи їх до отримання терапевтичного ефекту.

При лікуванні хворих похилого та старечого віку широко використовуються **нейропротектори** різних класів – антихолінергічні, глутаматергічні, нейрометаболічні препарати [6, 11, 32, 153].

В таблиці 7 наведені побічні реакції, які можуть розвиватися у хворих при лікуванні нейропротекторними засобами.

Таблиця 7. Побічні реакції та протипоказання до призначення нейропротекторів

Препарат	Протипоказання	Побічні реакції
1	2	3
Антихолінергічні препарати		
Галантамін	Бронхіальна астма, стенокардія, брадикардія, ХСН, атріовентрикулярна блокада, артеріальна гіпертензія, хронічна обструктивна хвороба легень	Артеріальна гіпотензія або АГ, серцева недостатність, набряки, атріовентрикулярна блокада, тріпотіння або мерехтіння передсердь, шлуночкова і суправентрикулярна тахікардія, екстрасистолія, ішемія або інфаркт міокарда
Донепезил	Порушення ритму серця, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень	Брадикардія, синоатріальна і атріовентрикулярна блокада, головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, непритомність, нудота, блювота, діарея, підвищення рівня креатинфосфокінази
Холіна альфосцерат	Підвищена чутливість до препарату, гостра стадія геморагічного інсульту	Сухість у роті, нудота, закрепи, діарея, головний біль, сонливість

Продовження таюлиці 7

1	2	3
<b>Глутаматергічні препарати</b>		
Мемантин	Інфаркт міокарда, серцева недостатність, тиреотоксикоз, судоми	Запаморочення, внутрішнє або рухове занепокоєння, підвищена збудливість, втома, підвищення внутрішньочерепного тиску, нудота
<b>Нейрометаболичні препарати</b>		
Пірацетам	Геморагічний інсульт, ниркова недостатність, ажитована депресія	Артеріальна гіпотензія або гіпертензія, загострення коронарної недостатності, нудота, блювота, діарея, запаморочення, збудження, розлад сну, агресивна поведінка,
Вінпоцетин	Важкі форми ІХС та аритмій, перші дні після церебрального геморагічного інсульту, підвищений внутрішньочерепний тиск	Уповільнення внутрішньошлуночкової провідності, ішемія міокарда (депресія сегмента ST), подовження інтервалу QT, артеріальна гіпотонія, тахікардія, екстрасистолія, запаморочення, головний біль
Актовегін	Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія, затримка рідини в організмі.	Алергічні реакції (шкірний висип, гіперемія шкіри, гіпертермія) аж до анафілактичного шоку

Продовження таблиці 7

1	2	3
	<p>З обережністю: гіперхлоремія, гіпернатріємія. Для актовегину розчину для інфузій в розчині глюкози додатково з обережністю: цукровий діабет (1 флакон містить 7,75 г декстрози)</p>	

**Побічна дія протизапальних та анальгезуючих лікарських засобів**

**Нестероїдні лікарські засоби** (диклофенак, ібупрофен, бутадіон, амідопірин, індометацин, кеторолак, парацетамол та інші) широко використовуються у геріатричній клініці як протизапальні, анальгезуючі і жарознижуючі засоби [52, 77, 92, 109, 116, 145, 148].

Фармакологічна активність препаратів обумовлена їх інгібуючим впливом на циклооксигеназу. Існують два різновиди ферменту – циклооксигеназа I і циклооксигеназа II. Анальгезуюча дія нестероїдних протизапальних засобів пов'язана з пригніченням синтезу циклооксигенази I, а протизапальна - циклооксигенази II.

Поряд з цим, препарати зменшують набряк та інфільтрацію тканин, знижують тиск на рецептори і сприяють ослабленню болю.

Механізм жарознижуючої дії також пов'язаний з порушенням синтезу простагландинів і зменшенням їх пірогенної дії на центр теплорегуляції, розташований у гіпоталамусі.

Тривале застосування цих препаратів для лікування захворювань опорно-рухового апарату є серйозною

клінічною проблемою у зв'язку з високим ризиком розвитку побічних реакцій (табл. 8).

Таблиця 8. Частота побічних реакцій при використанні нестероїдних протизапальних засобів

Системні порушення	Кількість, %
1	2
Порушення шлунково-кишкового тракту	34,0
Зміни з боку шкіри і її придатків	33,9
Алергія	13,4
Ангіоневротичний набряк	4,5
Серцево-судинні порушення	3,1
Порушення центральної і периферичної нервової системи	3,1
Інші побічні реакції	8,0
Всього	100

Частими ускладненнями нестероїдних протизапальних засобів у хворих похилого віку є порушення органів шлунково-кишкового тракту: болі в епігастральній області, нудота, блювота, болі у кишечнику, можливість утворення виразок шлунку або кишечника, геморагічні прояви, шлунково-кишкові кровотечі [87, 116].

Селективні нестероїдні протизапальні засоби (целекоксиб, рофекоксиб) рідше викликають шлунково-кишкові ускладнення порівняно з неселективними (ібупрофен, кетопрофен, індометацин). Найбільшу ульцерогенну дію спричиняють саліцилати.

Можливість розвитку серйозних побічних ефектів - ерозій і виразок слизової оболонки шлунку, дванадцятипалої кишки, а також гастродуоденальних кровотеч обмежує тривале використання нестероїдних протизапальних засобів у літніх хворих.

Поряд з цим, нестероїдні протизапальні засоби можуть викликати ряд інших побічних реакцій.

З боку нервової системи у хворих похилого віку спостерігається головний біль, тривожність, психомоторне збудження, іноді галюцинації та судоми, порушення функцій слуху та зору.

Ускладнення у вигляді алергічних реакцій проявляються висипами на шкірі (кропив'янка, екзематозний дерматит). Найбільш небезпечне ускладнення – гострий напад диспное, який характеризується утрудненням дихання, зменшенням дихальних рухів до 10-12 за хвилину.

Нестероїдні протизапальні препарати можуть викликати альбумінурію, гематурію, що свідчить про пошкодження нирок. Одним із серйозних ускладнень є анальгетична нефропатія з ніктурією, поліурією, судомами, артеріальною гіпертензією, рецидивуючою гематурією, лейкоцитурією, протеїнурією. Анальгетична нефропатія у хворих старших 60 років може бути причиною летальних випадків.

Застосування похідних пірозолону (бутадіон) та індолуксусної кислоти (індометацин) у геріатричній практиці обмежене через їх високу токсичність. Бутадіон викликає гематологічні зміни, затримує рідину в організмі, сприяє підвищенню артеріального тиску і розвитку серцевої недостатності. Індометацин, поряд з дискразією крові (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія), нерідко викликає неврологічні порушення (головний біль, запаморочення, сонливість, депресія), сприяє прогресуванню остеохондрозу. Краще переносяться хворими похилого віку диклофенак натрію (ортофен, вольтарен), ібупрофен, напроксен, піроксикам.

Як найбільш безпечний анальгетик для літніх хворих зарекомендував себе парацетамол, але при передозуванні він може виявити гепатотоксичну дію (підвищує активність трансаміназ, збільшує вміст білірубину у крові).

Для зниження побічних реакцій протизапальні засоби призначають за показаннями, бажано короткими курсами,



в індивідуально підібраних мінімальних терапевтичних дозах, зменшених порівняно з дозами для осіб молодого і середнього віку. Дози зменшують, у першу чергу, хворим зі зниженою функцією печінки і нирок. Під час терапії протизапальними засобами, необхідний динамічний контроль за дією цих ліків.

Застосування **глюкокортикостероїдів** як протизапальних засобів, у людей похилого віку різко обмежене. Ці препарати не тільки погіршують перебіг остеопорозу, цукрового діабету, сприяють розвитку катаракти і затримці рідини, але і знижують резистентність організму до інфекцій [146].

При явищах ниркової недостатності інтервал між прийомами препарату слід подовжити до 24 год. Однак не виключена гематотоксичність цих препаратів (лейкопенія, тромбоцитопенія аж до панцитопенії). Крім того, вони виявляють гепатотоксичність і здатні викликати холестази. Виразність побічних реакцій різко збільшується у осіб похилого та старечого віку, що страждають на хронічний алкоголізм, мають порушення всмоктування і дефіцит фолієвої кислоти.

Побічні ефекти глюкокортикостероїдів багато у чому пов'язані з їх впливом на обмін вуглеводів, кальцію і фосфору. Розвиток остеопорозу, пов'язаного з прийомом глюкокортикостероїдів, особливо небезпечний для людей похилого і старечого віку у зв'язку з можливістю переломів шийки стегна, хребців. На тлі прийому високих доз глюкокортикостероїдів можливий розвиток асептичного некрозу головки стегнової кістки.

Глюкокортикостероїдна терапія може призвести до проксимальної міопатії, виразки слизової оболонки стравоходу і шлунку.

Зниження специфічного імунітету під впливом глюкокортикостероїдів спричиняє вторинний імунodefіцит з утворенням трофічних виразок,

гнійничкових уражень шкіри, приєднанням різних інфекцій.

Стимулюючий вплив глюкокортикостероїдів на гранулоцитарну і еритроцитарну ланки гемопоєзу призводить до еритроцитозу і нейтрофільозу з відносною лімфопенією і еозинопенією.

### **Протимікробні лікарські засоби**

Тактика **антибіотикотерапії** у хворих похилого і старечого віку визначається тяжкістю стану хворого, а також вірогідністю розвитку побічних реакцій [43, 47, 97, 126, 128, 156].

Основою антибіотикотерапії є **β-лактамі антибіотики** – пеніциліни (пеніцилін, ампіцилін, амоксицилін), цефалоспорини (цефалексин, цефтриаксон, цефатоксин), карбапенеми (тієнам).

Найчастішими побічними ефектами при лікуванні пеніцилінами літніх хворих є реакції алергічного генезу від висипу, кропив'янки, ангіоневротичного набряку до анафілактичного шоку. Інколи можуть розвиватися гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія та інші аутоімунні реакції. При використанні великих доз пеніцилінів, а також у хворих з нирковою недостатністю можуть розвиватися ознаки нейротоксичності. Внаслідок дисбактеріозу може виникати обумовлена антибіотиками діарея, яка часто ускладнена у літніх хворих синдромом порушеного всмоктування і білково-енергетичною недостатністю, що призводить до прогресуючого схуднення.

Алергічні реакції є частими ускладненнями при лікуванні цефалоспоринами.

При застосуванні цефалоспоринів у великих дозах можливі пригнічення кровотворення (лейкопенія), лихоманка, блювота, нудота, болі в епігастрії, діарея і зростаюча слабкість.

Найчастішими побічними ефектами карбапенемів у літніх хворих є нудота, блювота, діарея, підвищення

активності печінкових ферментів, розвиток тромбофлебиту і збільшення концентрації у крові сечовини і креатиніну. Можливий розвиток алергічних реакцій.

Поряд з  $\beta$ -лактамними антибіотиками у гериатричній практиці широке застосування знаходять **тетрацикліни, аміноглікозиди, макроліди, фторхінолони** та інші антибактеріальні засоби.

Таблиця 9. Побічні реакції при терапії антибіотиками у хворих похилого та старечого віку

Препарат	Побічні реакції
Пеніциліни	Гіперкаліємія, у хворих з нирковою недостатністю затримка натрію і води
Цефалоспорини	Гепатотоксичність
Тетрацикліни	Декомпенсація ниркової недостатності, азотемія, ацидоз
Макроліди	Ототоксичність, вестибулопатія
Аміноглікозиди	Нефротоксичність, ототоксичність
Кліндаміцин	Псевдомембранозний коліт
Левоміцетин	Пригнічення кістково-мозкового кровотворення, апластична анемія, нервово-мозкові розлади

З побічних ефектів тетрациклінів слід мати на увазі нудоту, блювоту, діарею, гепато- і нефротоксичність. Можливість активізації катаболічних процесів обмежує застосування тетрацикліну при лікуванні пацієнтів старечого віку з клінічно вираженими ознаками білково-енергетичної недостатності і виснаженням.

Найбільш частим побічним ефектом аміноглікозидів у літніх є нефро- і ототоксичність (кохлео- і вестибулотоксичність), особливо виражена у осіб з початково зниженою функцією нирок і слуху. Крім того, аміноглікозиди здатні погіршувати нервово-м'язову передачу імпульсів, у зв'язку з чим їх не слід призначати

літнім хворим на міастенію, вестибулярні розлади, а також на тлі або незабаром після застосування міорелаксантів.

Макроліди можуть викликати у хворих похилого віку диспепсичні розлади (втрата апетиту, нудота, блювота, діарея і болі у животі), збільшення активності печінкових ферментів, холестаза і жовтяниці. При печінковій недостатності застосування цих антибіотиків у хворих похилого та старечого віку не показане (за винятком кларитроміцину). Якщо у процесі лікування кларитроміцином клубочкова фільтрація стає рівною або менше 30 мл / хв, дозу препарату зменшують у 2 рази. При можливості, його краще замінити антибіотиком, що не має нефротоксичності.

При внутрішньовенному введенні у літніх хворих можуть з'являтися болі у серці, порушення серцевого ритму, флебіти і зворотна втрата слуху. У зв'язку з цим, особлива обережність при використанні макролідів потрібна у літніх хворих на ішемічну хворобу серця, з аритміями серця, зниженням слуху і вестибулопатією.

До частих побічних ефектів лінкозамідів у літніх хворих відносять диспепсичні розлади (погіршення апетиту, нудота, блювота, діарея), псевдомембранозний коліт, порушення функції печінки (підвищення рівню печінкових ферментів, білірубіну, поява жовтяниці), зміни крові (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія та ін). Описані випадки появи висипу, кропив'янки, еритеми і дерматитів, а також інфільтратів у місцях внутрішньом'язових ін'єкцій і тромбофлебіти після внутрішньовенного введення препарату.

Одним з найчастіших побічних ефектів, які спостерігаються після внутрішньовенного введення ванкоміцину у літніх хворих є флебіти, у зв'язку з чим необхідно використовувати максимально можливе розведення, препарат вводити повільно, протягом не менше години, змінювати місця введення. Крім того, швидка інфузія препарату може супроводжуватися тяжкою

гіпотензією, болями в грудній клітці і в області спини, задишкою і почервонінням верхньої частини тіла. У зв'язку з нефротоксичністю і здатністю викликати інтерстиціальний нефрит при використанні ванкоміцину у хворих похилого віку слід збільшити інтервали між введеннями і контролювати кліренс креатиніну. Препарат ототоксичний, не показаний літнім хворим з порушеннями слуху. Якщо у процесі введення з'являється шум у вухах, препарат необхідно відмінити. Слід мати на увазі і інші побічні ефекти (нейтропенія, тромбоцитопенія, еозинofilія), різні алергічні реакції аж до анафілактичного шоку, хворого морозить, з'являється лихоманка.

Широкому використанню хлорамфеніколу (левоміцетину) у гериатричній практиці перешкоджають велика кількість і вираженість побічних ефектів, у першу чергу, з боку кровотворення (тромбоцитопенія, апластична анемія), нервової системи (периферичні неврити) і шлунково-кишкового тракту (втрата апетиту, глосит, стоматит, нудота, блювота, діарея та ін.). Левоміцетин у літніх хворих частіше використовується як препарат резерву без проведення тривалих і повторних курсів.

### **Побічна дія лікарських засобів інших фармакотерапевтичних груп**

**Бронходилататори** застосовуються у гериатричній клініці для лікування бронхіальної астми, хронічного обструктивного бронхіту, бронхо-обструктивного синдрому [65, 71, 121, 122].

Бронходилататори включають селективні  $\beta_2$ -адреностимулятори (сальбутамол, сельмерол), М-холіноблокатори (іпратропію бромід), метилксантини (теофілін).

Використання  $\beta_2$ -адреностимуляторів у хворих старших вікових груп потребує великої обережності тому, що поступаючи у кровотік, ці препарати можуть викликати тахікардію, підвищення артеріального тиску, аж до гіпертонічного кризу, ішемічні зміни, спровокувати прояви

серцевої недостатності. Кардіотоксична дія  $\beta_2$ -адреностимуляторів має дозозалежний характер. При тривалому прийомі препаратів у хворих похилого віку розвиваються побічні серцево-судинні ефекти: тахікардія, порушення ритму серця. При прийомі  $\beta_2$ -адреностимуляторів також можливі такі побічні ефекти: тремор, підвищена збудливість, занепокоєння, головний біль, запаморочення, судоми, гіпокаліємія, алергічні реакції, включаючи парадоксальний бронхоспазм, кропив'янка і ангіоневротичний набряк.

При застосуванні М-холіноблокаторів (теофілін) інколи спостерігається кашель, парадоксальний бронхоспазм. Можливі помірні системні антихолінергічні ефекти, такі як сухість в роті, закрепи, порушення акомодатції, збільшення частоти серцевих скорочень.

Метаксантини потребують великої обережності при застосуванні у хворих похилого віку у зв'язку з високою частотою ускладнень: болі в області серця, порушення серцевого ритму, головний біль, безсоння, зниження апетиту, нудота, болі у животі.

В геріатричній практиці використовують пероральні **цукрознижувальні препарати** - похідні сульфанілсечовини (глібенкламід, манініл), бігуаніди (метформін), інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз (глюкобай), а також інсулін.

При призначенні цукрознижувальних препаратів хворим похилого віку з цукровим діабетом 2-го типу на перше місце виходить спектр побічних ефектів, особливо небезпечних для хворих з віковими порушеннями функцій серця, печінки і нирок [30, 40, 63].

Оптимальний цукрознижувальний препарат для хворих даної вікової категорії повинен відповідати наступним вимогам: мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії, відсутність гепато-, нефро- і кардіотоксичності, відсутність небажаної взаємодії з іншими препаратами, які отримує хворий.

При прийомі похідних сульфонілсечовини можливий розвиток гіпоглікемічних реакцій - найбільш серйозних гострих ускладнень. Менший ризик розвитку гіпоглікемії мають ті похідні сульфонілсечовини, які або метаболізуються переважно печінкою (гліквидон), або виводяться нирками у вигляді неактивних метаболітів (гліклазид). Ці препарати можна застосовувати у літніх хворих навіть при помірній нирковій недостатності.

Основні побічні ефекти бігуанідів - розвиток лактацидозу, диспептичних явищ (діарея, нудота, блювання, анорексія), розвиток мегалобластної анемії, через зниження вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти, алергічні реакції. Протипоказання до застосування метформіну в основному пов'язані з можливістю лактацидозу.

Ускладнення інсулінотерапії: гіпоглікемія, місцеві і системні алергічні реакції, інколи, ліподистрофії, інсулінорезистентність.

Раціональний вибір оптимальних лікарських засобів, показаних у даних клінічних випадках, з урахуванням вікових особливостей їх дії є основою безпечної терапії хворих похилого та старечого віку.

## РОЗДІЛ II. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ ЛІКІВ

В процесі старіння відбуваються структурні та функціональні зміни на всіх рівнях життєдіяльності організму: молекулярному, клітинному, органному, регуляторному, які суттєво впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку ліків [5, 6, 9, 10].

Вікові зміни фармакокінетики і фармакодинаміки ліків сприяють збільшенню концентрації лікарських засобів в організмі, зменшують кількість специфічних фармакорецепторів у тканинах і змінюють їх чутливість до дії лікарських засобів, що зумовлює виникнення побічних реакцій при медикаментозній терапії у похилому і старечому віці [5, 33, 39, 72, 74].

При старінні значно змінюються основні ланки фармакокінетичних процесів: всмоктування, розподілу, метаболізму і елімінації (табл. 10).

Таблиця 10. Зміни фармакокінетики в похилому та старечому віці

Фармакокінетичні параметри	Вікові структурні та функціональні зміни в організмі, що обумовлені порушенням фармакокінетики
1	2
Порушення всмоктування ліків	Зменшення поверхні всмоктування, зниження мезентеріального кровообігу, підвищення рН шлункового вмісту, зниження моторики шлунково-кишкового тракту
Порушення розподілу ліків	Зменшення м'язової маси тіла, загальної кількості рідини в організмі, зниження вмісту



Продовження таблиці 10

1	2
	альбумінів, підвищення вмісту кислого $\alpha$ -глікопротеїну, збільшення маси жирової тканини, зміни зв'язування лікарських засобів з білками
Порушення метаболізму ліків	Зменшення маси печінки, зниження кровообігу у печінці, зниження активності печінкових ферментів
Порушення елімінації ліків	Зниження швидкості клубочкової фільтрації, зменшення кількості функціонуючих нефронів, зниження секреторної функції каналців

Швидкість і повнота всмоктування лікарських засобів залежить від морфофункціонального стану слизової оболонки органів травлення, їх моторики, активності транспортних систем. В процесі старіння суттєво знижується секреторна і ферментативна активність залоз шлунку, кишечника, підшлункової залози, розвиваються атрофічні процеси у шлунку та кишечнику, знижується мезентеріальний кровообіг, виникають запальні процеси у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. В результаті структурно-функціональних змін органів травлення при старінні порушується всмоктування ліків, змінюється швидкість їх надходження в організм та час перебування в шлунково-кишковому тракті [33, 34, 96].

Тривале перебування ліків у шлунку зумовлює зростання їх подразливої дії на слизову оболонку, що супроводжується розвитком диспептичних явищ, болем в епігастральній ділянці, а також може стати причиною утворення виразок у шлунку та шлункових кровотеч.

У літніх людей збільшенню кількості всмоктування

лікарських засобів у кишечнику можуть сприяти закрепи. Разом з тим, тривале перебування препаратів у шлунково-кишковому тракті сприяє збільшенню їх всмоктування, що може викликати як посилення та подовження терапевтичної дії ЛЗ, так і розвиток симптомів передозування [33].

Це необхідно враховувати при призначенні хворим похилого віку лікарських засобів з холіноблокуючою дією, таких як атропін, платифілін, трициклічні антидепресанти, протипаркінсонічні засоби, фенотіазинові нейролептики, які гальмують моторику шлунку і кишечника, що може призвести до значного збільшення всмоктування і сприятиме розвитку побічних реакцій.

У літніх хворих зменшується об'єм розподілу ліків, що обумовлене наступними причинами: віковим зниженням насосної функції серця, порушенням тканинної мікроциркуляції, зниженням клітинної маси, заміною метаболічно активних тканин жировими, зменшенням кількості води в організмі, змінами тканинної проникності. Зменшення об'єму розподілу ліків і підвищення їхньої концентрації у плазмі крові та тканинах збільшує небезпеку передозування та медикаментозної інтоксикації [39, 72, 74].

Старіння організму супроводжується зменшенням вмісту альбумінів у плазмі крові в середньому на 10-15%. Внаслідок вікової гіпоальбумінемії, зменшується концентрація зв'язаної фракції препарату та зростає концентрація вільної фракції, що збільшує можливість передозування, появу токсичних і побічних реакцій особливо при призначенні препаратів, що мають високий ступінь зв'язування з білками плазми. Це обумовлює необхідність індивідуального контролю доз і режимів введення препаратів з високим ступенем зв'язування з білками плазми (понад 80%) хворим похилого віку [39].

Розподіл лікарських засобів за ступенем зв'язування з білками плазми крові наведено в табл. 11.

Таблиця 11. Зв'язування лікарських засобів з білками плазми крові

Діазепам	99%
Бугадіон	98%
Димедрол	98%
Амітриптілін	96%
Аміназин	96%
$\beta$ -адреноблокатор	93%
Оксицилін	93%
Дигітоксин	92%
Сульфодимеоксин	92%
Індометацин	92%
Аспірин	72%
Лінкоміцин	72%
Еритроміцин	70%
Хінідин	70%
Дигоксин	40%
Фенобарбітал	40%
Целанід	25%
Корглікон	0%
Ізоніазид	0%
Парацетамол	0%

Ферментативні реакції біотрансформації ліків відбуваються переважно в ендоплазматичному ретикулумі.

У літніх людей знижується активність мікосомальних ферментів печінки, що беруть участь в окисленні лікарських засобів (у I фазі реакцій детоксикації) [27, 74, 90, 134].

В зв'язку із цим, у багатьох лікарських засобів подовжується період напіввиведення й уповільнюється кліренс. До них належить більшість лікарських засобів, які використовуються у геріатричній практиці: серцево-судинні (бета-адреноблокатори, статини, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори кальцієвих каналів); нейротропні засоби; нестероїдні протизапальні засоби. Зниження з віком

активності мікросомальних ферментів печінки супроводжується підвищенням концентрації в організмі введених лікарських засобів і продуктів їх метаболізму, що сприяє виникненню медикаментозної інтоксикації у людей похилого віку [140].

Поряд з цим, у старості знижується активність другої фази печінкової біотрансформації препаратів – кон'югації (зменшення швидкості синтезу гіпурової кислоти і виведення ефіро-сірчаних кислот із сечею), що також сприяє розвитку побічних реакцій лікарських засобів [72, 162].

У хворих похилого віку суттєво змінюється елімінація ліків. В результаті порушення функції нирок, зменшення ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації в старості уповільнюється ниркова елімінація ліків. Швидкість клубочкової фільтрації у людей старечого віку знижується на 35-50% [72].

Зниження ниркової функції збільшує період напіввиведення ліків, що призводить до підвищення концентрації в плазмі крові як препаратів, які виводяться в незміненому вигляді, так і активних чи токсичних метаболітів, створюючи небезпеку кумуляції лікарських засобів, передозування та побічних ефектів [20].

В першу чергу, це стосується препаратів, які активно елімінуються нирками – антибіотики, сульфаніламіді, серцеві глікозиди, нестероїдні протизапальні засоби, більшість антиаритмічних препаратів.

Так, у результаті уповільненого виведення нирками, рівень концентрації антибіотиків у крові літніх людей вищий, ніж у молодих. Накопичення антибіотиків в організмі веде до розвитку побічних небажаних реакцій, кількість яких з віком зростає і становить: у людей віком 40-50 років 11,8%, старших 80 років - 24%. Тому хворим старших вікових груп слід знижувати разові дози антибіотиків і подовжувати інтервали між їх введенням [74].

Вікові зміни показників фармакокінетики (максимальна концентрація ( $C_{max}$ ), час напіввиведення ( $T_{1/2}$ ), кліренс ( $Cl$ )) лікарських засобів різних фармако-терапевтичних груп наведено в табл. 12.

Таблиця 12. Особливості фармакокінетики деяких лікарських засобів в похилому віці

Препарат	Особливості фармакокінетики
1	2
Бета-блокатори	Збільшення біодоступності (для ліпофільних бета-блокаторів, збільшення максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) і часу напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) внаслідок зниження кліренсу)
Антагоністи кальцію	Збільшення $C_{max}$ і $T_{1/2}$ у 2 рази, зниження ниркового кліренсу на 1/3, в тому числі активних метаболітів
Інгібітори АПФ	Зниження $C_{max}$ , зниження ниркового кліренсу
Серцеві глікозиди	Збільшення $C_{max}$ і $T_{1/2}$ внаслідок зниження ниркового кліренсу
Діуретики	Збільшення $T_{1/2}$ на 30-50% внаслідок зниження ниркового кліренсу
Нестероїдні протизапальні засоби	Збільшення $C_{max}$ і $T_{1/2}$ внаслідок зниження кліренсу (більше 50% у пацієнтів віком понад 70 років)
Омепразол	Збільшення біодоступності і зниження кліренсу
Теофілін	Збільшення $C_{max}$ і $T_{1/2}$ внаслідок зниження кліренсу на 30%

Вікові зміни основних ланок фармакокінетики ліків – всмоктування, розподілу, біотрансформації та елімінації спричиняють зменшення кліренсу більшості лікарських препаратів і подовження їх періоду напіввиведення, що призводить до зростання концентрації ліків у тканинах організму і спричиняє розвиток побічних реакцій.

Внаслідок цього, дози більшості лікарських засобів, що призначаються хворим похилого і старечого віку, рекомендується зменшувати, і, відповідно, збільшувати інтервали між введенням ліків [74, 78, 140].

Поряд з віковими змінами фармакокінетики, при старінні змінюється фармакодинаміка різних груп ліків [72, 84, 94, 138, 150, 158].

З віком порушується стереоспецифічність фармакоректорів, їх чутливість до ліків, зменшується реактивність центральної нервової системи, активність ферментів, вміст метаболітів. Все це змінює фармакодинаміку ліків і може призвести до зниження їх ефективності і збільшення ризику розвитку побічних реакцій [147, 158].

Вікові зміни фармакодинаміки ліків обумовлюють розвиток побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп: психотропних, серцево-судинних, антикоагулянтів, анальгетиків, діуретиків (табл. 13).

Таблиця 13. Особливості фармакодинаміки ліків у хворих похилого та старечого віку

Група препаратів	Особливості фармакодинаміки	Побічні реакції
1	2	3
Бета-адреноблокатори	Підвищення чутливості рецепторів	Збільшення побічних реакцій з боку ЦНС, порушення периферичного артеріального кровообігу

Продовження таблиці 13

1	2	3
Барбітурати	Підвищення чутливості	Збудження, порушення свідомості, депресії
Трициклічні антидепресанти	Підвищення чутливості до антихолінергічної дії	Делірій, підвищення седативного і гіпотензивного ефектів, підвищений ризик порушення ритму серця
Фенотіазини	Підвищення чутливості до антихолінергічної, седативної дії	Посилення побічних ефектів (паркінсонізм, дискінезія)
Бензодіазепіни	Підвищення чутливості центральної нервової системи	Збільшення седативно-снودійного ефекту
Карбамазепін	Підвищення чутливості центральної нервової системи	Збільшення ризику побічної дії на центральну нервову систему – порушення свідомості
Петльові діуретики	Підвищення чутливості до гіпотензивної дії; порушення електролітного балансу	Можливий циркуляторний колапс, тромбоемболічні ускладнення

У результаті вікових змін центральної нервової системи (зменшення кількості і щільності рецепторів, обміну медіаторів, порушення процесів збудження і гальмування), в старості значно підвищується чутливість до психотропних лікарських

засобів [149].

З віком підвищується чутливість до нейролептиків, транквілізаторів і антидепресантів, які можуть давати тривалий седативний ефект зі сплутаністю свідомості, екстрапірамідними симптомами, ортостатичною гіпотензією і затримкою сечовипускання.

Зниження вмісту ацетилхоліну у центральній нервовій системі обумовлює високу вразливість хворих похилого віку до антихолінергічних ефектів лікарських засобів, що може клінічно проявлятися парадоксальними побічними реакціями [56].

Внаслідок вікових змін дофамінергічної системи (зниження рівню ендogenous дофаміну і зменшення щільності дофамінових рецепторів) з віком підвищується чутливість до антипсихотичних засобів.

Зміни серцево-судинної системи у похилому віці призводять до підвищення чутливості до вазодилататорів, гіпотензивних засобів. Це обумовлене віковим зниженням серцевого викиду і еластичності судин, зниженням чутливості адренорецепторів міокарда до стимулюючої дії катехоламінів, порушенням барорецепторної регуляції [138, 147, 151].

З віком зменшується число бета-адренорецепторів у тканинах, змінюється їх чутливість до стимулюючих і блокуючих впливів, що обумовлює значну частоту ускладнень (брадикардія, гіпертензія, набряк легенів) при призначенні цієї групи препаратів хворим старшим 60 років [149].

Тому застосування бета-адреноблокаторів (атенолол, пропранолол, метапролол, анаприлін) у пацієнтів старших вікових груп вимагає значної обережності.

Чутливість пацієнтів похилого віку до безпосереднього ефекту антагоністів кальцію на атріо-вентрикулярну провідність нижча, а вплив на такі показники гемодинаміки, як частота серцевих скорочень та артеріальний тиск більш виражена у порівнянні з молодими, що підвищує ризик розвитку побічних реакцій [100].



При глікозидотерапії у хворих похилого віку часто спостерігаються ускладнення, зумовлені збільшенням чутливості старого серця до дії глікозидів внаслідок вікових метаболічних змін міокарда (електролітного складу, кислотно-лужного балансу, активності мембранозв'язаних ферментів, зокрема, транспортних АТФ-аз, які вважаються специфічними рецепторами серцевих глікозидів на плазматичній мембрані кардіоміоцитів) [33].

З віком погіршується барорецепторна функція каротидного синуса, тому у пацієнтів похилого віку збільшуються постуральні побічні реакції при застосуванні нітратів, антигіпертензивних препаратів. Застосування нітратів супроводжується більшим, ніж в осіб середнього віку, зниженням артеріального тиску і можливим погіршенням мозкового кровообігу [149].

Внаслідок вікових змін водно-електролітного обміну в старості збільшується ризик побічних реакцій при діуретикотерапії [20].

В процесі старіння підвищується вразливість та чутливість до малих доз препаратів і розвиваються неадекватні парадоксальні реакції при прийомі великих доз [88, 94].

Виходячи з вікових особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки ліків, при призначенні лікарських засобів хворим похилого та старечого віку особливу увагу необхідно приділяти особливостям дозування та режиму прийому ліків.

Сукупність наведених вікових особливостей фармакокінетики і фармакодинаміки призводить до значного зростання небезпеки токсичних і побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів.

Враховання всіх факторів ризику та встановлення адекватного режиму дозування забезпечить безпеку фармакотерапії хворих літнього віку.

### РОЗДІЛ III. ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ В ГЕРІАТРИЇ

Захворюваність людей старшого віку характеризується високим рівнем поліморбідності, тобто наявністю численної патології. За даними літератури, у хворих старше 60 років реєструється 5 і більше захворювань, число яких збільшується з віком [124, 164].

За результатами проведених досліджень, серед осіб віком 45-64 роки більше 4 захворювань мають 7%, у віковій групі 65-74 роки їх частота підвищується до 30%, а у осіб віком >75 років вона становить 55% [117, 124].

У пацієнтів лікувальних закладів США віком понад 65 років зареєстрована наявність двох і більше захворювань у 65%, трьох і більше недуг – у 43%, чотирьох і більше – у 29%. Найчастішими серед них були хвороби органів кровообігу, органів травлення, ендокринної системи, захворювання нирок, органів дихання, нервової системи, кістково-м'язової системи, злоякісні новоутворення [117].

Результати клініко-епідеміологічних досліджень, проведених в Інституті геронтології НАМН України, виявили у хворих літнього віку (60 років і старші), що перебувають у стаціонарах різних регіонів України, наявність у середньому  $6,3 \pm 1,4$  хвороби: захворювання органів кровообігу, органів травлення, кістково-м'язової системи, органів дихання, нирок, ендокринної системи, злоякісні новоутворення [4].

В літературі наводяться дані про широку поширеність у кардіологічних хворих старшого віку супутніх захворювань бронхо-легеневої системи, зокрема, поєднання артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу і хронічної обструктивної хвороби легень. Поєднання ішемічної хвороби серця і хронічної обструктивної хвороби легень складає біля 62% у структурі захворюваності хворих старших вікових груп. У хворих даної вікової групи відзначається також значна

частота поєднання ішемічної хвороби серця і виразкової хвороби шлунку або дванадцятипалої кишки, артеріальної гіпертензії і цукрового діабету, захворювань серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату [169].

Наявність у пацієнтів старших вікових груп декількох захворювань, які характеризуються хронічним перебігом і тяжкістю патологічного процесу, обумовлює одночасне призначення цим хворим лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, що збільшує ризик розвитку побічних реакцій, як внаслідок небажаної реакції на супутню патологію, так і в результаті взаємодії ліків [42, 60, 66].

Взаємодія ліків є однією з актуальних проблем медикаментозної терапії хворих похилого та старечого віку з комплексною патологією [48, 51, 57, 68, 69].

Призначення великої кількості ліків (поліпрагмазія) даній категорії хворих (5-6 і більше призначень на одного пацієнта) відмічається багатьма дослідниками [95, 117, 159].

Встановлено, що 41,4% стаціонарних хворих похилого віку отримують 5-8 препаратів на добу і 37,2% - понад 9 препаратів. Серед амбулаторних пацієнтів 39,7% отримують 9 і більше ліків [142].

В масштабному дослідженні, яке включало 690743 хворих (середній вік  $82 \pm 5,3$  роки) встановлено, що кожен хворий отримував  $6,2 \pm 3,7$  препарати. Найчастіше призначалися антитромботичні засоби, бета-адреноблокатори, петльові діуретики, седативні лікарські засоби, ненаркотичні анальгетики і антипіретики. У 26% хворих були зареєстровані клінічно значимі і у 5% - серйозні побічні реакції, що розвивалися у результаті взаємодії призначених ліків [66].

При аналізі медикаментозної терапії хворих похилого та старечого віку з артеріальною гіпертензією, які перебували в лікарняних закладах України, встановлено високий рівень поліпрагмазії, що збільшувався з віком.

Число препаратів, що призначалися одному пацієнту, у вікових діапазонах 60-69, 70-79 і понад 80 років складало відповідно  $5,5 \pm 0,3$ ;  $5,9 \pm 0,9$ ;  $6,3 \pm 0,3$ . Найчастіше цим хворим призначалися інгібітори АПФ і антагоністи кальцію [4].

Одночасне призначення лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп збільшує ризик розвитку побічних реакцій (ПР) внаслідок небажаної взаємодії ліків [57, 141].

Частота і тяжкість розвитку побічних реакцій при взаємодії ліків корелює з кількістю препаратів, що приймаються, і віком хворих [53]. Так, у кардіологічних хворих молодого віку прийом двох препаратів викликає небажані лікарські взаємодії у 6% випадків, п'яти препаратів - у 50%, десяти - у 60% випадків. У хворих старшого віку клінічно значущі взаємодії виникали при прийомі двох препаратів у 25% амбулаторних і 46% госпіталізованих пацієнтів [85]. У хворих старше 60 років, які отримували у середньому 8 препаратів, побічні реакції зареєстровані у 66% [16].

При призначенні трьох і більше препаратів, вірогідність розвитку побічних реакцій у хворих похилого віку зростає у 10 і більше разів [57].

Одночасний прийом двох препаратів викликає побічні реакції у 6% хворих, прийом п'яти збільшує їх частоту до 50%, а при десяти препаратах ризик побічних ефектів досягає 100% [16].

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу показано, що статистично значимими факторами ризику побічних реакцій, обумовлених взаємодією ліків, є вік (70 років і старші), рівень поліморбідності (три і більше захворювань), кількість прийнятих ліків (п'ять і більше препаратів). Вік хворих, поліморбідність і поліпрагмазію відносять до основних факторів ризику небажаних реакцій [137].

Частоту розвитку побічних реакцій при взаємодії ліків визначає характер медикаментозної терапії [110, 136, 157].

У хворих старших вікових груп побічні реакції часто спостерігаються при взаємодії ліків, що використовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи з лікарськими засобами інших фармакотерапевтичних груп.

Проведений ретроспективний аналіз медикаментозної терапії стаціонарних хворих старшого віку, з захворюваннями органів кровообігу та супутньою патологією, виявив у 37,5% хворих ПР, що асоціювалися з медикаментозною взаємодією. Найчастішими комбінаціями, які викликають ПР, були наступні: інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину і калійзберігаючий діуретик, антагоніст кальцію і макролідний антибіотик, варфарин і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), теофілін і ципрофлоксацин [68].

Згідно з даними, отриманими при обстеженні пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця, клінічно значимі побічні реакції були виявлені у хворих, які отримували комбінацію аспірину і гепарину, - у 29,4%, клопідогрелю і гепарину - у 7,2% [93]. Значна частота побічних реакцій у хворих похилого та старшого віку зареєстрована також при взаємодії антигіпертензивних препаратів з НПЗЗ [112], аспірину і клопідогрелю [32].

Побічні реакції реєструються при взаємодії ІАПФ з іншими лікарськими засобами (табл. 14).

Таблиця 14. Взаємодія інгібіторів АПФ з іншими лікарськими засобами

Взаємодіючі лікарські засоби	Можливі реакції взаємодії
Інгібітори АПФ + антидепресанти	Підвищення токсичності
Інгібітори АПФ + антидіабетичні засоби	Гіпоглікемія
Інгібітори АПФ + антиаритмічні засоби	Підвищення токсичності
Інгібітори АПФ + калійзберігаючі діуретики	Гіперкаліємія

Ряд дослідників відзначає значну частоту розвитку гіперкаліємії у пацієнтів похилого віку при одночасному призначенні ІАПФ і калійзберігаючих діуретиків [14, 123]. У клінічному дослідженні пацієнтів похилого віку (73,2 ± 3,5 років) серед хворих, які отримували ІАПФ у комбінації з калійзберігаючими діуретиками, гіперкаліємія була виявлена у 24,4% випадків, в той час як при комбінації ІАПФ з індапамідом гіперкаліємія спостерігалася тільки у 1,3% хворих.

Нестероїдні протизапальні засоби, пригнічуючи активність циклооксигенази, знижують антигіпертензивний ефект ІАПФ, що необхідно враховувати при виборі антигіпертензивних засобів хворим похилого і старечого віку з артеріальною гіпертензією і супутніми захворюваннями кістково-м'язової системи, при яких використовуються НПЗЗ [21].

З віком посилюється кількість небажаних реакцій при прийомі бета-адреноблокаторів, тому особливу обережність у геріатричній клініці слід дотримуватися при одночасному їх призначенні з іншими лікарськими засобами, такими як апресин (можуть викликати тахікардію, стенокардію, головний біль), метилдопа (можливий розвиток постуральної гіпотензії), трициклічні

антидепресанти (обумовлюють іноді появу безсоння, кошмарних сновидінь, галюцинацій). Поєднання бета-адреноблокаторів з цукорзнижуючими препаратами, які знижують цукор, може посилити дію останніх і призвести до розвитку гіпоглікемічної коми у пацієнтів старших вікових груп [16].

Таблиця 15. Взаємодія бета-адреноблокаторів з іншими лікарськими засобами

Взаємодіючі лікарські засоби	Можливі реакції взаємодії
Бета-адреноблокатори + антидіабетичні засоби	Посилення гіпоглікемії
Бета-адреноблокатори + антиаритмічні засоби	Брадикардія, атріо-вентрикулярна блокада
Бета-адреноблокатори + серцеві глікозиди	Брадикардія
Бета-адреноблокатори + тіазидові діуретики	Збільшення у крові вмісту уратів та тригліцеридів, посилення бронхоспазму
Бета-адреноблокатори + бронхолітики	Бронхоспазм
Бета-адреноблокатори + лідокаїн	Токсична дія на ЦНС
Бета-адреноблокатори + теофілін	Збільшення токсичності теофіліну

При одночасному тривалому призначенні бета-адреноблокаторів (пропранолол) і антагоністів кальцію (верапаміл, ніфедипін) у хворих похилого віку збільшується вираженість застійної серцевої недостатності, порушення провідної системи серця і симптоматичної гіпертензії [93].

Побічні реакції взаємодії (тяжкі порушення ритму серця) можуть розвинутиися при одночасному призначенні антагоністів кальцію з протиаритмічними препаратами (дизопірамідом, прокаїном, лідокаїном).

Згідно з даними, отриманими при обстеженні пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця, клінічно значущі ПР були виявлені у хворих, які отримували комбінацію аспірину і гепарину - у 29,38%, клопідогрелю і гепарину - у 7,21% [61].

Значна частота побічних реакцій у хворих похилого та старечого віку зареєстрована при взаємодії антигіпертензивних препаратів і нестероїдних протизапальних засобів, аспірину і клопідогрелю, симвастатину і ІАПФ (каптоприл, еналаприл) [57].

Особливу увагу слід звертати на можливу взаємодію непрямих антикоагулянтів з іншими лікарськими засобами. Антикоагулянти непрямі дії можуть посилювати гіпоглікемічну дію препаратів сульфанілсечовини, токсичні ефекти дифеніну, ульцерогенний ефект глюкокортикоїдів.

Дію непрямих антикоагулянтів підсилюють саліцилати, бутадіон, індометацин (витісняють непрямі антикоагулянти зі зв'язку з білком), левоміцетин, алопуринол, аміодарон (уповільнення метаболізму непрямих антикоагулянтів), анаболічні стероїди (прискорення інактивації факторів згортання) [68].

Петльові діуретики (фурасемід) підвищують нефротоксичність аміноглікозидів і низки цефалоспоринових антибіотиків (табл. 16).

Таблиця 16. Взаємодія діуретиків з іншими лікарськими засобами

Препарати	Результат взаємодії
Петльові діуретики + антибіотики	Нефротоксичність
Тіазиди + кортикостероїди	Гіпокаліємія
Тіазиди + антациди	Гіперкальціємія
Тіазиди + інгібітори АПФ	Ортостатична реакція
Тіазиди + бета-блокатори	Гіперглікемія
Тріамтерен + індометацин	Нефротоксичність



Одночасне призначення кортикостероїдів підвищує ризик розвитку гіпокаліємії, обумовленої тiazидами і петльовими діуретиками. Одночасне призначення тріамтерену і індометацину може призвести до погіршення функції нирок.

У проспективному когортному дослідженні у стаціонарних пацієнтів за віком старше 60 років висока кількість ПР, обумовлених взаємодією ліків, спостерігалася у хворих, які одержували варфарин (37%), ацетилсаліцилову кислоту (17%) і спіронолактон (17%). Геморагічні ускладнення були відзначені у 37% хворих, гіперкаліємія - у 17%, гастропатії - у 13% [60].

У хворих з психічними розладами та супутньою патологією найбільша частота ПР зареєстрована при взаємодії антидепресантів з седативними засобами, антиепілептичних препаратів з антибіотиками, анальгетиків з антигістамінними препаратами [51].

Значна частота побічних реакцій у хворих похилого віку відмічається при одночасному призначенні антибіотиків з іншими лікарськими препаратами (табл. 17)

Таблиця 17. Взаємодія антибіотиків з іншими лікарськими засобами

Лікарські засоби	Результати взаємодії
1	2
Пеніцилін + антикоагулянти (прямі і непрямі), тромболітичні засоби, нестероїдні протизапальні засоби, саліцилати	Підвищення ризику кровотечі
Пеніцилін + метотрексат	Підвищення токсичної дії метотрексату
Стрептоміцин + варфарин	Збільшення гіпопротромбінемії

Продовження таблиці 17

1	2
Стрептоміцин + сульфаніаміди	Збільшення токсичності
Стрептоміцин + ловастатин	Можливий розвиток міопатій
Цефалоспорини + антикоагулянти, тромболітичні засоби, НПЗЗ, саліцилати	Підвищення ризику кровотечі
Цефалоспорини + аміноглікозиди, петльові діуретики	Підвищення ризику нефротоксичної дії
Аміноглікозиди + петльові діуретики	Підвищення ризику ототоксичності
Фторхінолони + петльові діуретики	Підвищення ризику ототоксичності
Хінолони + непрямі антикоагулянти	Підсилення антикоагулянтного ефекту
Хінолони + пероральні протидіабетичні засоби	Гіпоглікемія
Хінолони + нестероїдні протизапальні засоби	Ризик збудження ЦНС і розвитку судом

Ряд антибіотиків (цефалоспорини, пеніциліни широкого спектру дії, аміноглікозиди, еритроміцин, тетрацикліни) можуть посилювати дію непрямих антикоагулянтів шляхом пригнічення мікрофлори кишечника, що синтезує вітамін К [68].

Побічні реакції, що розвиваються при взаємодії ліків у хворих похилого та старечого віку, являють собою серйозну клінічну проблему. Основними факторами ризику розвитку побічних реакцій при взаємодії ліків у даної категорії хворих є вікові особливості фармакокінетики і фармакодинаміки ліків [34, 39].

Побічні реакції розвиваються при взаємодії ліків як на етапі транспорту і метаболізму (фармакокінетична взаємодія), так і на рівні фармакорцепції (фармакодинамічна взаємодія). Серед побічних реакцій, зареєстрованих у хворих похилого та старечого віку із захворюваннями органів кровообігу, 64,9% виникали внаслідок фармакокінетичної взаємодії, 20,1% - фармакодинамічної, а у 15,2% механізми взаємодії не були встановлені [61].

Фармакокінетична взаємодія здійснюється у процесі всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення ліків [34, 74, 78].

При одночасному призначенні пацієнтам старших вікових груп кількох лікарських препаратів для прийому всередину необхідно пам'ятати про можливу їх взаємодію вже у процесі всмоктування, що може призвести до змінювання їх фармакологічної активності і виникнення небажаних реакцій [34, 74].

Порушення всмоктування у шлунково-кишковому тракті одних лікарських засобів під впливом інших, відбувається у результаті утворення хелатних сполук і комплексів, зміни рН вмісту шлунку, впливу на нормальну мікрофлору кишечника, пошкодження слизових оболонок, гальмування моторної функції шлунково-кишкового тракту.

Так, при одночасному введенні фторхінолонів (ципрофлоксацину, левофлоксацину), цефалоспоринів з антацидами, в результаті утворення хелатних сполук, значно зменшується всмоктування антибіотиків.

Внаслідок вікової гіпо- та ахлоргідрії препарати магнію, алюмінію, біла глина, знижуючи кислотність шлункового вмісту, гальмують усмоктування прийнятих одночасно з ними ліків, які відносяться по хімічній структурі до кислот: саліцилатів, деяких сульфаніламідів, антикоагулянтів, барбітуратів та інших, що може

привести до збільшення їх концентрації в плазмі крові і розвитку побічних реакцій.

На тлі вікового зниження моторної і секреторної функцій шлунково-кишкового тракту, прийом препаратів холінолітичної дії, зокрема, нейролептиків і антидепресантів, які хворі похилого віку отримують протягом тривалого часу, збільшує всмоктування одночасно прийнятих лікарських засобів, у зв'язку з чим, при їх спільному прийомі, у хворих похилого та старечого віку збільшується небезпека розвитку токсичних ускладнень.

Пригнічення моторики кишечника гангліоблокаторами, трициклічними антидепресантами, наркотичними анальгетиками, блокаторами Н-рецепторів призводить до збільшення часу проходження через шлунково-кишковий тракт призначених одночасно з ними антигіпертензивних, антиаритмічних, снодійних засобів, що збільшує їх всмоктування і біодоступність і підвищує ризик розвитку побічних реакцій.

Лікарські засоби, які уповільнюють моторику шлунково-кишкового тракту, сприяють більш тривалому контакту зі слизовою оболонкою шлунку препаратів з місцево-подразнюючою дією (ацетилсаліцилова кислота), що обумовлює розвиток ульцерогенних ефектів.

Нормальна мікрофлора шлунково-кишкового тракту приймає активну участь у всмоктуванні деяких ліків, тому антибактеріальні засоби, пригнічуючи нормальну мікрофлору, можуть змінити всмоктування одночасно прийнятих ліків. Так, при оральному прийомі частина дигоксину метаболізується до неактивних метаболітів за участю нормальної мікрофлори кишечника (*Enbacterium lentum*). При одночасному введенні дигоксину з еритроміцином, який пригнічує мікрофлору кишечника, підвищується концентрація дигоксину у крові, що може супроводжуватися розвитком побічних реакцій, аж до глікозидної інтоксикації.

Важливе клінічне значення має взаємодія ліків на рівні розподілу, зокрема, зв'язування з білками плазми крові [34, 56]. Внаслідок вікової гіпоальбумінемії одночасне призначення лікарських засобів, які легко зв'язуються з білками (блокатори кальцієвих каналів,  $\alpha$ -адреноблокатори, деякі ІАПФ, статини) з препаратами, які витісняють їх зі з'єднань з білками плазми крові, призводить до збільшення їх концентрації в плазмі крові та розвитку побічних реакцій у хворих старших вікових груп.

Тому з особливою обережністю слід підходити до призначення пацієнтам старших вікових груп препаратів, які витісняють один одного зі сполучення з білками плазми.

Відомо, що кумарини витісняються зі сполучень з альбумінами крові такими препаратами, як клофібрат, етакринова кислота, оксифенбутазон, фенілбутазон, хлоралгідрат. Тому, спільне застосування препаратів цих груп у пацієнтів похилого та старечого віку може викликати в результаті витіснення антикоагулянтів зі зв'язку з альбумінами і підвищення їх концентрації в крові, кровотечу, в тому числі і у важливих для життєдіяльності органах.

Важливою проблемою при лікуванні хворих похилого та старечого віку є небажані реакції, що виникають при фармакокінетичній взаємодії у процесі біотрансформації лікарських засобів [27, 74, 78, 90].

З віком знижується активність мікосомальних ферментів печінки і їх здатність до індукції, внаслідок чого сповільнюється метаболізм ліків, підвищується їх концентрація у крові, що збільшує ризик розвитку побічних реакцій. Більшість лікарських засобів, які використовуються у геріатричній практиці: серцево-судинні засоби (бета-адреноблокатори, статини, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори кальцієвих каналів, варфарин); нейротропні засоби; нестероїдні протизапальні засоби та інші метаболізуються за участю ферменту

цитохрому P<sub>450</sub>. При одночасному призначенні препаратів цих груп з інгібіторами цитохрому P<sub>450</sub> знижується їх метаболізм, підвищується концентрація у крові і збільшується ризик розвитку побічних реакцій.

До інгібіторів цитохрому P<sub>450</sub> належать морфін, деякі антибіотики, трициклічні антидепресанти, антиаритмічні засоби. При лікуванні цими препаратами сповільнюється швидкість метаболізму, збільшується вміст у крові прийнятих одночасно з ними ліків, що підвищує ризик виникнення побічних негативних реакцій.

Так, хлорпромазин пригнічує метаболізм пропранололу у печінці, внаслідок чого підвищується концентрація препарату у крові, що призводить до збільшення кількості побічних реакцій (гіпотензії, бради- або тахікардії). Аналогічну дію має тіобарбітал при спільному призначенні його з пропранололом.

Токсичність саліцилатів збільшується при спільному їх прийомі з барбітуратами, внаслідок зміни активності оксидаз системи печінки. Інактивація лідокаїну у печінці зменшується при дії пропранололу. Хлорамфенікол знижує біотрансформацію дикумарину, сульфаніламіді - аміпроміну, фенілбутазон - толбутаміду.

Більшість статинів метаболізується у печінці за допомогою цитохрому P<sub>450</sub>. При одночасному призначенні статинів з антиаритмічними засобами (аміодароном, пропафенолом) і деякими антибіотиками (кларитроміцином, еритроміцином), які є інгібіторами цього ферменту, концентрація статинів у крові людей похилого віку може збільшуватися у 10-20 разів, що призводить до розвитку клінічно значущих побічних реакцій (порушення структури печінки, нирок, значне збільшення концентрації креатинфосфату у крові, міалгія, рабдоміоліз). М'язові судоми і міалгії при прийомі статинів спостерігаються у 0,1-0,5% хворих, а при одночасному призначенні інгібіторів цитохрому P<sub>450</sub> їх частота зростає до 3-5%. Для попередження побічних реакцій при

необхідності одночасного призначення статинів і антибіотиків альтернативним антибіотиком може бути азитроміцин, який не впливає на активність цитохрому P<sub>450</sub>.

При спільному призначенні деяких бета-адреноблокаторів, метаболізм яких здійснюється за допомогою цитохрому P<sub>450</sub> (пропранолол, метапролол, корведілол) і інгібіторів цього ферменту (аміодарон, кларитроміцин) у хворих похилого віку виникає ризик розвитку значної брадикардії (менше 40 уд./хв), АВ-блокади. Препаратом вибору може бути атенолол, який не метаболізується в організмі і виводиться у незміненому вигляді.

Одночасне призначення інгібіторів цитохрому P<sub>450</sub> і перорального антикоагулянту - варфарину, який метаболізується цим цитохромом, є частою причиною розвитку кровотеч у хворих похилого віку.

Особливої уваги у геріатрії потребують препарати з низькою біодоступністю (антагоністи кальцію, ліпофільні β-адреноблокатори, інгібітори АПФ, нітрати), які активно метаболізуються печінковими ферментами мікросомального окислення, зокрема, цитохромом P<sub>450</sub>, і потрапляють у кровоток у незначній кількості. Внаслідок вікового зниження активності цитохрому P<sub>450</sub>, концентрація цих препаратів у крові істотно підвищується, що супроводжується ризиком розвитку побічних реакцій, особливо при одночасному призначенні інгібіторів цитохрому.

Взаємодія кількох препаратів на стадії ниркового виведення може призвести до значного порушення екскреції одного з них, підвищенню його концентрації в плазмі крові і розвитку побічних реакцій [30]. Так, спіронолактон блокує транспортну систему, яка екскретує серцеві глікозиди, що підвищує їх концентрацію в плазмі крові. Система ниркового транспорту фуросеміду блокується індометацином.

Призначення ліків хворим похилого і старечого віку без урахування їх небажаної фармакокінетичної взаємодії

призводить до розвитку клінічно значущих побічних реакцій, що підтверджується даними проведених клінічних досліджень [33, 67, 114].

Фармакодинамічна взаємодія відбувається на рівні фармакорецепторів, ефекторних систем клітин, органів і фізіологічних систем організму. Вона здійснюється у місці дії лікарських засобів та може посилювати або зменшувати їх основні і побічні ефекти. Передбачувана фармакодинамічна взаємодія використовується в комплексній терапії різних захворювань з метою оптимізації терапевтичних ефектів [19, 28, 32]. Разом з тим, фармакодинамічна взаємодія у хворих похилого віку на тлі вікових структурно-функціональних порушень (зменшення кількості фармакорецепторів, зміна їх чутливості, зниження активності ферментних систем) може призвести до розвитку небажаних побічних реакцій (табл. 18) [56, 88, 138, 158].

Таблиця 18. Фармакодинамічні взаємодії, що зумовлюють розвиток побічних реакцій

Взаємодіючі лікарські речовини	Результат
1	2
Міорелаксанти + аміноглікозиди	Посилення курареподібного ефекту, оскільки препарати двох груп погіршують нейро-м'язову передачу
Опіоїди + нейролептики	Пригнічення діяльності дихального центру
Алкоголь + ізоніазид	Посилення гепатотоксичних ефектів препаратів
Алкоголь + парацетамол	Посилення гепатотоксичних ефектів препаратів



Продовження таблиці 18

1	2
Засоби, що пригнічують центральну нервову систему + бензодіазепіни	Порушення концентрації уваги
Засоби, що пригнічують центральну нервову систему + барбітурати	Порушення концентрації уваги
Трициклічні антидепресанти + адреноміметики	Гіпертонічний криз
Трициклічні антидепресанти + Блокатори М-холінорецепторів	Затримка сечовиділення
Петльові діуретики + аміноглікозиди	Ототоксичність

Медикаментозна взаємодія у хворих похилого та старечого віку може мати наслідки різного ступеню тяжкості - від незначних відхилень до фатальних ускладнень, що залежить від характеру патології і призначених лікарських засобів [102, 105].

У популяційному дослідженні, яке охопило 330000 хворих старших 65 років з комплексною патологією, важкі побічні реакції у результаті взаємодії ліків були виявлені у 16% обстежених. Ризик розвитку побічних реакцій зростав зі збільшенням віку хворих і кількістю прийнятих лікарських засобів [16].

У хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією, при прийомі антигіпертензивних засобів легкі побічні реакції були зареєстровані у 83,3% хворих, середньої тяжкості - у 16,5%, важкі - у 0,4% [21]. При обстеженні літніх хворих з серцевою недостатністю ( $79,0 \pm 7,1$  років), які отримували комплексну терапію (антикоагулянти, інгібітори АПФ, діуретики), неважкі побічні реакції були

виявлені у 25,7% пацієнтів, середньої тяжкості - у 65,2%, важкі - у 9,2% [93].

У стаціонарних хворих старших 60 років з серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом, побічні реакції в результаті лікарської взаємодії були зареєстровані у 66% випадків, з них 18,5% реєструвалися як важкі.

Значна кількість важких побічних реакцій (49,3%) виявлені при обстеженні стаціонарних хворих віком  $78,0 \pm 6,7$  років з психічними розладами, які отримували психотропні засоби та препарати для лікування хронічної супутньої патології; неважкі ПР встановлені у 17,5% хворих, середньої тяжкості – у 36,4% [51].

Поліпрагмазія підвищує ризик розвитку таких небажаних ефектів, як падіння (з переломами кісток) і порушення інтелекту.

Побічні реакції на ліки є частою причиною госпіталізації хворих похилого віку. В клінічних дослідженнях, проведених у США, встановлено, що більше 25% госпіталізацій хворих похилого віку обумовлені ускладненнями поліпрагмазії [24].

Наявність у пацієнтів старших вікових груп декількох захворювань різного генезу вимагає спеціальних підходів до лікування з урахуванням дії лікарського засобу на патогенетичні ланки як основного, так і супутнього захворювань.

Так, згідно з рекомендаціями ВООЗ, препаратами вибору для лікування артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку є діуретики. Багатоцентровими дослідженнями доведена здатність діуретиків зменшувати ризик ускладнень у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією (ризик інсульту зменшився на 31-47%, ішемічної хвороби серця – на 13-44%, серцевої недостатності – на 48-51%) [32]. Водночас негативна дія тіазидових діуретиків на вуглеводний обмін обмежує показання для їх призначення у хворих похилого віку з

артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом. Еталонним діуретиком для лікування артеріальної гіпертензії в геріатричній клініці в даний час є індапамід ретард (арифон), який не має негативної метаболічної дії.

Поєднання артеріальної гіпертензії з захворюваннями бронхолегеневої системи і схильністю до бронхоспазму, яке часто зустрічається у похилому віці, виключає призначення неселективних бета-адреноблокаторів таким хворим [65].

При артеріальній гіпертензії, що супроводжується ішемічною хворобою серця, доцільне призначення інгібіторів АПФ та ретардних форм гідропіридинових антагоністів кальцію, фармакологічна активність яких доведена для обох захворювань [37].

Раціональний вибір лікарських засобів з урахуванням їх взаємодії та можливого впливу на супутню патологію за умов вікової поліморбідності і поліпрагмазії є основою ефективною та безпечною терапії хворих похилого та старечого віку.

## **РОЗДІЛ IV. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ПРИ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКІВ ТА ЇЖІ**

У проблемі побічної дії ліків у хворих похилого та старечого віку велике значення має взаємодія лікарських речовин та їжі. Цьому сприяє ряд факторів, як внутрішніх (вікові метаболічні і функціональні зміни, що обумовлюють погіршення фармакокінетики та фармакодинаміки ліків, обміну харчових речовин), так і зовнішніх (зміни у старості характеру харчування, дефіцит білків, вітамінів у їжі) [5, 7, 127].

Взаємодія між ліками і їжею реалізується як на рівні хімічної та фізіологічної взаємодії між медикаментозними і харчовими інгредієнтами у шлунку та кишечнику, так і у різних ланках гомеостатичних систем організму на всіх етапах обміну речовин. В результаті цієї взаємодії змінюються як засвоєння їжі організмом хворого, так і ефективність та безпечність медикаментозної терапії [3, 7, 13].

Хімічний склад їжі впливає на всмоктування, транспорт, метаболізм і елімінацію лікарських речовин [13, 127, 131].

Вплив їжі на безпеку медикаментозної терапії виявляється вже на етапі всмоктування [131]. При наявності їжі у шлунку, збільшується шлунково-кишкова секреція, що спричиняє всмоктування ліків, які мають кислотний характер (бутадіон, барбітурати, фурадонін, непрямі антикоагулянти). Їжа з високим вмістом білка збільшує всмоктування похідних пурину (еуфілін, теофілін, пентоксифілін), жирна їжа підвищує всмоктування протигрибкових антибіотиків (ністатин, леворин), похідних нітрофурану (фуразолін, фуразолідон). У результаті збільшення концентрації препарату в крові, у хворих похилого віку можуть розвиватися побічні ефекти.

У хворих похилого віку характер харчування суттєво впливає на розподіл ліків між органами і тканинами організму

[150].

Ліпофільні ліки здатні накопичуватись переважно у тканинах з високим вмістом жиру у жирових депо і зберігаються там досить тривалий час. Мобілізація жирових депо при недостатньому харчуванні призводить до викиду депонованих ліків у кровообіг з розвитком токсичних, біохімічних і клінічних проявів, характерних для передозування даного препарату.

Жирні кислоти витискають із комплексів з альбумінами крові низку медикаментів: серцеві глікозиди, саліцилати, бутадіон, тіопентал натрію, сульфатіозолові препарати, тетрациклін, олеандоміцин, ПАСК.

Тому, рівень жирних кислот у крові, який залежить від характеру харчування, може впливати на зв'язування ліків з альбумінами плазми і проникнення їх у тканини.

Значення повноцінної білкової дієти у механізмі розподілу ліків визначається тим, що більшість лікарських речовин зворотно зв'язуються з білками плазми, рівень яких значною мірою обумовлений забезпеченістю організму білками і незамінними амінокислотами. Зв'язана частина препарату є неактивним депо і перебуває у рівновазі з тими молекулами лікарської речовини, що знаходяться у вільному розчині, активно проникають у тканини і взаємодіють з фармакорцепторами.

Зв'язування з білками крові знижує токсичність лікарських речовин, перешкоджає їхньому нагромадженню у тканинах, особливо проникненню у центральну нервову систему.

Харчові речовини виконують структурну функцію при побудові всіх компонентів системи метаболізму ліків. Багато харчових речовин та їх метаболітів транспортуються і метаболізуються за участю тих же ферментів, що і лікарські засоби. Тому характер харчування суттєво впливає на метаболізм ліків в організмі [160].

В умовах голодування, знижується активність метаболізму ліків у печінці, сповільнюється їх

біотрансформація, що призводить до посилення токсичності лікарських засобів.

Метаболізм ліків суттєво залежить від вмісту білків у раціоні харчування. Дефіцит білків найчастіше супроводжується зниженням швидкості метаболізму ліків і подовженням періоду їхнього виведення з організму.

Про залежність активності метаболізму ліків від вмісту жиру у їжі, свідчать досліди, які показали, що при утриманні щурів на дієті з низьким відсотком жиру (менше 1%) вірогідно знижується активність ферментів мембран ендоплазматичного ретикулуму печінки, які метаболізують ліки. Збільшення вмісту жиру в дієті до 9% підвищує активність мікросомальних ферментів до вихідного рівня. Більш високий рівень жиру у дієті знижує активність цих ферментів.

Високий вміст у раціоні вуглеводів - сахарози, фруктози і, особливо, глюкози викликає зниження швидкості гідроксилювання гексабарбіталу, аніліну та інших субстратів. Дотримання оптимального вмісту вуглеводів у раціоні є необхідною передумовою зниження токсичності лікарських препаратів.

Дефіцит вітамінів у харчовому раціоні порушує процеси біотрансформації ліків і призводить до підвищення їх токсичності.

Вітамін С є необхідним компонентом для синтезу ферментів ендоплазматичного ретикулуму печінки і, також, для метаболізму ліків. Дефіцит вітаміну С значно порушує печінковий метаболізм ліків. Дієта з недостатнім вмістом вітаміну С пригнічує метаболізм ліків, внаслідок чого може підвищуватися як їхня фармакологічна активність, так і токсичність. Для попередження небажаних ефектів лікарської терапії у таких випадках варто призначати великі дози вітаміну С. Вітамін С бере участь у реакціях кон'югації в печінці, знижуючи таким чином, токсичність ліків.

Вітамін Е, стимулюючи механізми біотрансформації ліків, сприяє зниженню їхньої токсичності. Так, при зменшенні вмісту вітаміну Е підвищується гепатотоксичність

парацетамолу, тобто, дефіцит вітаміну Е призводить до розвитку токсичного ефекту цих ліків.

Інгредієнти їжі можуть вступати у реакцію з ліками, в результаті чого утворюються токсичні речовини [3, 35, 144, 150].

Такі харчові продукти як сир, бринза, печінка, оселедці мариновані і копчені, дріжджі, пиво, вина (рислінг, херес і деякі інші) містять фізіологічно активну адреноміметичну речовину - тирамін, що викликає судинозвужувальний ефект. Тирамін їжі інактивується у печінці моноамінооксидазою (МАО) шляхом окисного дезамінування. При введенні препаратів - інгібіторів МАО (токлобемід, іпразид, трансамін і ін.), внаслідок блокади ферменту МАО, тирамін їжі залишається незруйнованим і виявляє свою адреноміметичну дію: викликає сильний головний біль, прискорює серцебиття, різко підвищує артеріальний тиск, аж до розвитку гіпертонічного кризу. Хворі, що приймають інгібітори МАО, повинні утримуватися від вживання їжі, що містить велику кількість тираміну.

Ряд продуктів (банани, ананаси, арахіс, кропива, шпинат, інжир) містять судинозвужувальний амін серотонін, у зв'язку з чим, необхідно виключити вживання вказаних продуктів при призначенні інгібіторів МАО.

Продукти, що містять сірку (яйця та ін.), при одночасному призначенні хворим сульфаніламідів сприяють утворенню метгемоглобіну, тому їх необхідно виключити з їжі при проведенні сульфаніламідотерапії.

Ряд препаратів (аміназин, амідопірін, антипірін, сульфаніламідні, антидіабетичні засоби, тетрацикліни) рекомендується призначати на тлі дієти, що виключає ковбаси, шинку та інші копченості, консервовані нітратами і нітритами, щоб уникнути утворення високотоксичних нітрозамінів і канцерогенних амінів.

Алкоголь змінює розподіл лікарських речовин в організмі, змінює фіксацію ліків на білках. Найбільшу небезпеку створює одночасний прийом алкоголю з ліками, що метаболізуються оксигеназною системою печінки, такими, як

барбітурати (фенобарбітал, пентабарбітал), варфарин, толбутамід, мепробамат, карбамазепін, фенітоїн. Внаслідок блокади алкоголем цитохрому P450, концентрація у плазмі крові цих ліків збільшується, що сприяє посиленню фармакологічної, а також токсичної дії.

Тривалий прийом лікарських препаратів, у результаті взаємодії ліків з харчовими інгредієнтами, може викликати ряд ускладнень і побічних реакцій, що обтяжують перебіг основного захворювання. У ряді випадків відсутність позитивного ефекту від проведеної терапії у хворих літнього і старечого віку може бути обумовлена взаємодією прийнятих лікарських засобів з харчовими інгредієнтами. Адекватна корекція дієти у таких випадках є необхідною умовою для досягнення ефективності і безпечності проведеної терапії.

В таблиці 19 наведений перелік продуктів харчування, які необхідно обмежувати хворим похилого віку, при прийомі ряду ліків, для попередження небажаних реакцій.

Таблиця 19. Обмеження прийому певних харчових продуктів для профілактики небажаних реакцій на ліки у хворих похилого віку

Лікарські препарати	Продукти, вживання яких у період лікування, виключається
1	2
Іпразид, карбоксазид, ніаламід (нуредаль), паргілін, фенелзин і інші інгібітори моноамінооксидази	Сир, бринза, печінка курчат, міцна кава, томатний сік, мариновані і копчені оселедці, банани, бобові, вина (рислінг, херес)
Тироксин, тиреоїдин, препарати йоду	Капуста, редька і подібні їм овочі
Гіпотензивні засоби	Калина, плоди горобини, буряк, суниця
Ізоніазид	Тріска



Продовження таблиці 19

1	2
Аміназин, амідопірин, антидіабетичні бігуаніди, антипірин, тетрацикліни	Ковбаса, шинка та інші копченості, консервовані нітритами або нітратами, а також овочі, вирощені з використанням їх як добрив
Антикоагулянти	Салат, шпинат, зелені помідори, свіжа печінка, білокачанна капуста та інші продукти, що містять вітамін К
Тріомбрин (верографін, тріомбраз, урографін), білімін	Молочні продукти, фрукти, овочі, салати, копченості, чорний хліб грубого помелу (свіжоспечений)
Мікаліт (літію карбонат)	Солоні, гострі страви, міцні напої (кава)
Глібутид (адебіт), діакарб (діамокс), саліцилати, налідиксова кислота, нітрофурани	Фруктові соки, що містять кислоти

При призначенні медикаментозної терапії хронічним хворим старших вікових груп необхідно враховувати, що побічні ефекти, які можуть виникнути при взаємодії при тривалому прийомі ліків, можливо модулювати харчовими інгредієнтами [35].

Так, серцеві глікозиди, сечогінні засоби, кортикостероїди варто призначати на тлі дієти, багатой солями калію (картопля, абрикоси, родзинки, горіхи, персики). При призначенні анаболічних гормонів рекомендується дієта, що містить велику кількість білків та солей кальцію.

Можливість використання харчових продуктів для профілактики побічної дії деяких лікарських засобів ілюструє таблиця 20.

Таблиця 20. Використання дієти для профілактики побічних реакцій лікарських засобів

Лікарські засоби	Дієта
Дихлотіазид (гіпотіазид), дезоксикортикостерону триметилацетат, серцеві глікозиди, етакринова кислота (урегіт)	Багата калієм (картопля, абрикосовий і морквяний соки, горіхи, яблука, родзинки, персики, інжир, курага та інші сухофрукти)
Нікотинова кислота	Багата метіоніном (сир) або одночасний прийом ліпотропних препаратів
Метиландростендіол (анаболічні препарати)	З великим вмістом у їжі білка, кальцію (молочні продукти)
Парацетамол	Багата білками
Амідопірін, гексабарбітал	Багата вітамінами
Препарати літію	Багата солями натрію
Кортикотропін	Багата овочами, фруктами (калій), білками
Бутадіон	Бідна натрію хлоридом

Ефективність і безпечність проведеного лікування значною мірою визначається дотриманням відповідного режиму прийому їжі і лікарських засобів.

Дотримання оптимальних харчових режимів сприятиме зниженню небажаних побічних ефектів при проведенні медикаментозної терапії хворим похилого та старечого віку.

## **РОЗДІЛ V. РАЦІОНАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ГЕРІАТРИЇ**

Раціональна медикаментозна терапія хворих похилого та старечого віку є важливим фактором забезпечення ефективності і безпечності медичної допомоги населенню даної вікової категорії.

Згідно з проведеними численними клінічними дослідженнями, одним із основних факторів ризику розвитку побічних реакцій у хворих старших вікових груп є поліморбідність і поліпрагмазія [48, 61, 101].

Останнім часом у літературі широко обговорюється питання, наскільки виправданим є призначення великої кількості ліків у геріатричній клініці і як можна зменшити можливі небажані наслідки взаємодії лікарських засобів [50, 58, 63].

Численні дані літератури свідчать про значну кількість нераціональних призначень ліків пацієнтам літнього віку, яке становить у США – 27% [55], у Європі – 19,8% [44]. Нераціональна фармакотерапія знижує ефективність лікування і сприяє розвитку побічних реакцій.

Як показали результати досліджень, проведених у ряді країн, поліпрагмазія у хворих старших вікових груп значною мірою є наслідком призначення ліків, які не показані у даній клінічній ситуації [69, 80, 107, 125, 155].

Встановлено, що 44-59% хворих похилого віку отримують не менше одного препарату, який не потребує призначення в даній клінічній ситуації, що збільшує ризик розвитку побічних реакцій у хворих старечого віку [55, 62, 69, 76, 89, 163].

Порівняльний аналіз, проведений в європейських країнах (2707 пацієнтів, середній вік 82,2 року) виявив значну варіабельність у частоті призначення ліків, не показаних при певних захворюваннях (від 5,8% у Данії до 41,1% у Чехії) [44].

Аналіз структури побічних реакцій у амбулаторних хворих похилого віку у США показав, що помилка у виборі препарату становила 27%, помилка в діагностиці 24%. При аналізі медичної документації хворих похилого та старечого віку виявлено, що у 20% випадків призначаються препарати, які не відповідають клінічному стану хворого [132].

Число непоказаних лікарських засобів збільшується з ростом поліпрагмазії. Так, в широкомасштабному дослідженні, проведеному у Голландії, встановлено, що в групі пацієнтів похилого віку, які отримували шість і більше препаратів, непоказані ліки були призначені 43% хворих, в той час у групі хворих, які отримували менше чотирьох препаратів, непоказані ліки призначалися у 13,5% випадків [129].

У дослідженні, проведеному в Австрії, нераціональне призначення ліків спостерігалось у 48,1% пацієнтів похилого віку з поліпрагмазією і 19,9% - при призначенні чотирьох та менше препаратів [136].

Встановлено, що призначення потенційно невідповідних препаратів асоційовано з підвищеним ризиком госпіталізації [24, 26, 41, 82, 110, 119, 155].

При ретроспективному аналізі історій хвороби 1669 пацієнтів старших 65 років, які перебували на стаціонарному лікуванні, встановлено, що потенційно непоказані препарати отримували 21,1% хворих, з них один непоказаний препарат був призначений 86,5%, два препарати - 11,5%, три препарати - 2% хворих [55].

У спектр препаратів, що найбільш часто призначаються необгрунтовано, увійшли бензодіазепіни і нестероїдні протизапальні засоби. Великий відсоток також складають антидепресанти, антипсихотичні препарати, блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів, антигіпертензивні препарати (насамперед, інгібітори АПФ і кальцієві антагоністи), дигоксин [70]. У 11% пацієнтів похилого та старечого віку аспірин помилково призначався, як засіб первинної

профілактики; у 98% випадків бензодіазепіни призначали пацієнтам, які мали епізоди падіння, 5% хворих призначалися два препарати однієї фармакологічної групи [120].

Результати досліджень, проведених Італійською епідеміологічною групою (5734 пацієнти, середній вік 79 років), засвідчили, що непоказані препарати приймали 14,6% пацієнтів, з них тиклопідин - 6%, дигоксин у добовій дозі більше 0,125 мг - 3%, амітриптилін - 2% [107].

Необґрунтоване призначення великої кількості ліків значно підвищує ризик розвитку побічних реакцій у хворих похилого та старечого віку [46, 86, 111, 163]. При цьому, необхідно враховувати ті обставини, що в умовах вікової поліморбідності і поліпрагмазії побічні ефекти ліків можуть помилково розцінюватися як симптоми нового захворювання, для лікування якого додатково призначаються лікарські засоби, що у свою чергу, збільшує розвиток побічних реакцій. Тому, при призначенні лікарської терапії цим хворим, необхідно уникати непотрібної поліпрагмазії і призначати тільки лікарські засоби, необхідні у даній клінічній ситуації з урахуванням їх можливої взаємодії [80, 81, 83, 100].

У клінічних дослідженнях встановлений лінійний зв'язок між частотою побічних реакцій, віком хворих і кількістю препаратів, які не показані для застосування хворим старечого віку [70, 85, 103].

Для попередження або зменшення побічних реакцій при лікарській терапії у хворих похилого та старечого віку у ряді країн розроблені переліки лікарських засобів, які через високу частоту виникнення побічних реакцій не рекомендується використовувати у геріатричній практиці. Вперше такий перелік був складений у 1997 році в США групою експертів під керівництвом професора М.Н. Veers [23].

Перелік лікарських препаратів, які, виходячи з потенційної можливості високої частоти розвитку

побічних реакцій у хворих похилого віку, були віднесені до непоказаних для призначення хворим старших вікових груп (критерії Біра -Beers criteria)) складається з двох груп препаратів. До першої групи входять лікарські засоби, потенційно непоказані хворим старшого віку незалежно від діагнозу, в другу - препарати, призначення яких обмежується при певних клінічних ситуаціях [29, 54, 75].

Надалі цей список постійно уточнюється, а остання редакція була затверджена у 2019 [17, 18, 29, 45]. У ряді європейських країн розроблені аналогічні переліки, в які включені лікарські засоби, що застосовуються у цих країнах. Використання таких списків у клінічній практиці дозволяє обмежити призначення лікарських засобів, що потенційно збільшують їх небажані реакції у хворих похилого та старечого віку [49, 54, 75, 104, 106, 115].

В останні роки критерії Біра широко використовуються у США і у країнах Європи для вирішення проблем, пов'язаних з медикаментозною терапією хворих старших вікових груп. В численних дослідженнях підтверджено зв'язок між призначенням лікарських засобів, які, згідно з критеріями Beers, відносяться до непоказаних у гериатричній практиці, і частотою побічних реакцій. Вважається доведеним, що виключення зі схем лікарських препаратів, які входять до списку Beers, підвищує безпечність медикаментозної терапії у гериатричній клініці [70, 104, 115].

Захворюваність людей старших вікових груп характеризується хронічним перебігом захворювання і вимагає тривалої медикаментозної терапії, що обумовлює зростання побічних реакцій.

Так, при тривалому використанні нестероїдних протизапальних засобів у хворих на ревматоїдний артрит і остеоартроз, існує ризик розвитку гіперкаліємії, ниркової недостатності і фатальних шлункових кровотеч. Тривале лікування артеріальної гіпертензії і серцевої недостатності може призводити до виникнення водно-електролітних

порушень (гіповолемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія), до яких хворі похилого та старечого віку особливо чутливі [21, 40].

У таблиці 21 наведені лікарські засоби, які не рекомендуються для тривалого застосування хворим старшого віку через збільшення ризику розвитку побічних реакцій.

Таблиця 21. Лікарські засоби, тривалий прийом яких небажаний у осіб старших 60 років

Препарат (фармакологічна група)	Небажаний ефект
1	2
Антигістамінні (H <sub>2</sub> -блокатори): дифенгідрамін, хлоропірамін, клемастин та ін.	Побічна дія на ЦНС (сонливість, порушення пам'яті, дезорієнтація), особливо імовірна у осіб з дисциркуляторною енцефалопатією
Дипіридамо́л	Потенційно небезпечний при будь-якій формі ІХС (синдром обкрадання)
Гіпотензивні центральної дії (метилдопа, клонідин) та резерпіновмісні препарати	Надмірний седативний ефект із погіршенням настрою, посиленням або появою депресії: ортостатична гіпотензія
Антиаритмічні засоби I класу	Підвищення летальності у пацієнтів із ІХС за рахунок проаритмогенної дії. Як антиаритмічний лікарський засіб слід застосовувати блокатори бета-адренорецепторів (антиаритмічні ЛЗ II класу) і аміодарон

## Продовження таблиці 21

1	2
Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)	Здатність викликати НПЗП-гастропатії з імовірними кровотечами. Крім того, препарати цієї групи викликають затримку натрію і води, що знижує ефективність гіпотензивних і серцевих засобів

Важливою особливістю фармакотерапії у похилому і старечому віці є збільшення імовірності розвитку синдрому відміни [46].

Під синдромом відміни розуміють реакцію організму, що виникає у відповідь на припинення дії лікарського препарату і проявляється у погіршенні стану хворого.

У хворих старших вікових груп синдром відміни часто розвивається після раптової відміни гіпотензивних лікарських засобів, і проявляється відносно швидким виникненням вегетативних розладів, розвитком тахікардії, гіпертонічного кризу. Схожа картина може виникати і при одночасному різкому припиненні тривалого прийому бензодіазепінових анксиолітиків.

У літніх хворих на ішемічну хворобу серця відміна антиангінального препарату може викликати значне збільшення частоти нападів стенокардії, зниження спроможності переносити фізичні навантаження, розвиток гострого інфаркту міокарда, підвищення артеріального тиску, появу безсимптомної ішемії міокарда. Необхідно пам'ятати про можливість розвитку ускладнень, аж до інфаркту міокарда, у пацієнтів старшого віку при раптовій відміні бета-адреноблокаторів.

Одним із проявів синдрому відміни нітратів може бути виникнення епізодів безсимптомної ішемії міокарда.



Синдром відміни розвивається не тільки після повного припинення прийому лікарського препарату, він може проявитися і на тлі лікування, у проміжках між дією чергових доз препарату, якщо інтервал між прийомом двох доз препарату достатньо великий.

Запобігти появі синдрому відміни можна лише шляхом поступової відміни ліків. Так, скасовувати пропранолол рекомендується шляхом поступового покрокового зменшення дози протягом 6-9 днів.

Припинення прийому верапамілу і дилтіазему можна здійснити відразу, без поступового зменшення дози. Синдром відміни ніфедипіну може виникати під час терапії цим препаратом у тому випадку, якщо використовуються лікарські форми короткої дії [46].

З метою зменшення побічних реакцій при лікуванні хворих похилого та старечого віку рекомендується використовувати засоби метаболічної терапії (геріатричні засоби), що сприяють нормалізації процесів обміну і функцій старіючого організму, підвищують ефективність ліків і зменшують їх побічну дію. Великий досвід накопичено щодо застосування з цією метою таких препаратів, як декамевіт, квадевіт [5, 6, 11].

В окремих випадках показане застосування препаратів, які надають захисну дію при терапії основного захворювання. Так, використання гастропротекторів, перш за все інгібіторів протонної помпи, попереджає ускладнення при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів або аспірину у літніх пацієнтів, схильних до негативного впливу цих ліків, на слизову шлунку і дванадцятипалої кишки [32].

Суттєву роль у забезпеченні раціональної фармакотерапії хворих старших вікових груп, її ефективності і безпечності, відіграє дотримання режиму призначення ліків (комплаєнс). Рядом авторів відмічається зниження комплаєнтності у хворих старших вікових груп, що обумовлене як характером патології (коморбідність,

хронічний перебіг захворювань), так і віковими особливостями людей похилого віку. Недотримання хворими режиму лікування ускладнює перебіг захворювання і збільшує розвиток побічних реакцій на ліки [113].

Таким чином, аналіз наведених даних літератури свідчить, що безпечність медикаментозної терапії хворих похилого і старечого віку є актуальною проблемою. Труднощі, що виникають при лікуванні хворих даної вікової категорії, обумовлені рядом факторів, до яких відносяться як морфологічні, обмінні та функціональні зміни старіючого організму, що впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку ліків, так і вікові особливості характеру і розвитку захворювання (поліморбідність, хронічний перебіг хвороби і обумовлена ними поліпрагмазія).

Для оптимізації медикаментозної терапії і попередження розвитку побічних реакцій у хворих старечого віку необхідно:

- визначити і уточнити показання для призначення медикаментозної терапії; індивідуально підбирати необхідні лікарські засоби з суворим дотриманням показань і протипоказань для їх призначень; використовувати лише лікарські засоби з доведеною ефективністю та безпечністю; не призначати препарати, не рекомендовані для використання у геріатрії;

- при призначенні кількох препаратів враховувати їх можливу взаємодію, а також їх вплив на перебіг супутніх захворювань;

- призначати хворим індивідуально зменшені дози, особливо тих лікарських засобів, чутливість до яких при старінні підвищується; виходячи з уповільненого метаболізму ліків і подовження часу їх напіввиведення у старіючому організмі, необхідно збільшувати інтервали між введенням ліків;

- відміняти препарати шляхом поступового зменшення дози щоб запобігти розвитку синдрому відміни;
- стежити за виконанням хворими режиму прийому ліків.

Дотримання основних принципів фармакотерапії у геріатричній клініці дозволить забезпечити ефективність і безпеку медикаментозної терапії у хворих похилого і старечого віку.

## Літературні джерела

1. Астахова В.В., Лепяхин А.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. – М.: Копито-Центр, 2004. – 198 с.
2. Безруков В.В., Купраш Л.П. Геріатричні аспекти медикаментозної терапії // Вісник фармакотерапії та фармації. – 2005. - № 12. – С. 23-27.
3. Викторов А.П., Передерий В.Г., Щербак А.В. Взаимодействие лекарств и пищи. - К: Здоров'я, 1991. - 209 с.
4. Ена Л.М., Купраш Л.П., Купраш Е.В. Коморбидность и полипрагмазия у больных пожилого и старческого возраста // Журнал практичного лікаря. – 2006. - №3. – С. 29-33.
5. Западнюк В.И. Геріатрическая фармакология. – К.: Здоров'я, 1977. – 167 с.
6. Коркушко О.В. Клиническая фармакология в геріатрии. – М., 1980. – 287 с.
7. Купраш Л.П., Егоров В.В., Джемайло В.И. Лекарства и пища. - Москва, 2002. - 183 с.
8. Маньковский Н.Б., Карабань Н.В. Особенности клинического течения и фармакотерапии болезни паркинсона на разных этапах развития заболевания // Международный медицинский журнал. – 2005. - № 4. – С. 47-51.
9. Фролькис В.В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. - К.: Наукова думка, 1981. – 310 с.
10. Чеботарев Л.Ф. Геріатрия в клинике внутренних болезней. - К.: Здоров'я, 1977. – 320 с.
11. Чекман И.С. Осложнения фармакотерапии. – К.: Здоровье, 1989. – 235 с.
12. Ушакова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. Подходы к антиромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. - №13(21). – с. 275-283.

13. Abrams William B. A discussion of nutrient effects on drug metabolism and action in the elderly // *Drug-Nutr. Interact.* — 1985. - Vol. 4, № 1-2. - P. 209-215.
14. Ahuja T.S., Freeman D.Jr., Mahnken J.D., Agraharkar M., Siddiqui M., Memon A, Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Am. J. Nephrol.* - 2000. - Vol. 20. - P. 268-272.
15. Alexopoulos G.S., Streim J., Carpenter D., Docherty J.P. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Agents in Older Patients // *J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65 (Suppl. 2). – P. 5–99.
16. Ali A.N., Armugam A., Leon T.S., Priya K., Dhanaraj S.A. Polypharmacy in Elderly Patients at Discharge Medication // *IJPRD.* - 2011. - Vol 3(6). - P. 1 - 9.
17. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel // *J Am Geriatr Soc.* – 2015. – Vol. 63(11). – P. 2227-2246.
18. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel // *J Am Geriatr Soc.* – 2019. – Vol. 67(4). – P. 674-694. doi: 10.1111/jgs.15767.
19. Aparasu R., Baer R., Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings // *Res. Social. Adm. Pharm.* - 2007. - Vol. 3. - P. 426-437.
20. Aymanns C., Keller F., Maus S. et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – 5, № 2. – P. 314—327.
21. Bacic-Vica V., Marusic S., Erdeljic V., Falamic S., Gojo-Tomic N. et al. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with hypertension //

- Pharmacy World and Science. - 2010. - Vol. 32. N 6. - P. 815-821.
22. Baglin A., Boulard J.C., Hanslik I., Prinseau J. Metabolic adverse reactions to diuretics. Clinical relevance to elderly patients // Drug Saf. - 1995.-Vol. 12. -P. 161-167.
  23. Beers M.H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly // Arch intern Med. -- 1997. - Vol. 157. - P. 1531-1536.
  24. Beijer H.J., de Blaey C.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies // Pharm. World. Sci. – 2002. – 24, № 2. – P. 46—54.
  25. Berbam N.D. Antiarrhythmic therapy in the elderly: pacemakers and drugs // Geriatrics. — 1986.—Vol. 41.—P. 61—72.
  26. Budnitz D.S., Lovegrove M.C., Shehab N., Richards C.L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans // N. Engl. J. Med. — 2011. - 365. - P. 2002-2012.
  27. Cabrera M.A., Dip R.M., Furlan M.O., Rodrigues S.L. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly // Clinics. - 2009. - Vol. 64, № 4. - P. 273.
  28. Calhoun D.A. et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial // Hypertension. - 2009. - Vol. 54. - P. 32-39.
  29. Campanelli C.M. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel // J. Am. Geriatr. Soc. – 2012. – 60, № 4. – P. 616—631.
  30. Chan D-C., Chen J-H., Kuo H-K. et al. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics // Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2012. – Vol. 54. – P. 168–174.

31. Chatterjee S., Sardar P., Giri J.S. et al. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients // *Mayo Clin Proc.* – 2014. – Vol. 89(7). – P. 896-907.
32. Chaurasia R.N., Singh A.K., Gambhir I S. Rational drug therapy in elderly // *J. of the Indian Academy of Geriatrics.* - 2005. - Vol. 1, N 2. - P. 82-88.
33. Corsonello A., Pedone C., Antonelli Incalzi R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions // *Current Medicinal Chemistry.* - 2010. - Vol. 17. - P. 571-584.
34. Cusack B.J. Pharmacokinetics in older persons // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* - 2004. - Vol. 2.-P. 274-302.
35. Debry G. Nutrition, food and drug interaction in man // *Kargen.* – 1984. – Vol. 43. – P. 111-117.
36. Dobre D., Haaijer-Ruskamp F.M., Voors A.A., van Veldhuisen D.J. Beta- adrenoceptor antagonists in elderly patients with heart failure: a critical review of their efficacy and tolerability // *Drugs Aging.* - 2007. - Vol. 24. - P. 103 1- 1044.
37. Donnelly R. Elliott H.L. Factors influencing the responses to calcium antagonists in elderly patients with hypertension and ischaemic heart disease // *Exp. Gerontol.* - 1990.-Vol. 25.-P. 375-381;
38. Edholm K., Ragle N., Rondina M.T. Anti-Thrombotic Management of Atrial Fibrillation in the Elderly // *Med Clin North Am.* – 2015. – Vol. 99(2). – P. 417-430.
39. ElDesoky E.S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly // *Am. J. Ther.* - 2007. - Vol. 14(5). - P. 488-498.
40. Elliott R.A. Problems with Medication Use in the Elderly: An Australian Perspective // *J. Pharmacy Practice.* - 2006. - Vol. 36, N 1. - P. 58-69.
41. Endres H.G., Kaufmann-Kolle P., Steeb V. et al. Association between potentially inappropriate

- medication (PIM) use and risk of hospitalization in older adults: An observational study based on routine data comparing PIM use with use of PIM alternatives // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – doi: 10.1371/journal.pone.0146811.
42. Farrell D.K.B. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients // *CGS Journal of CME.* - 2014, - Vol. 4, № 1. - P. 21-27.
  43. Faulkner C.M., Cox H.L., Williamson J.C. Unique aspects of antimicrobial use in older adults // *Clin Infect Dis.* – 2005. – Vol. 40(7). – P. 997-1004.
  44. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 1348-1358.
  45. Fick D.M., Cooper J.W., Wade W.E., Waller J.L., Maclean R., Beers M.H. Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 2716–2724.
  46. Field T.S, Gurwitz J.H., Harrold L.R., Rothschild J., DeBellis K.R., Seger A.C., et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting // *J Am Geriatr Soc* 2004. – Vol. 52. – P. 1349-1354.
  47. Forestier E., Paccalin M., Roubaud-Baudron C. et al. Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks // *Clin Microbiol Infect.* – 2015. – Vol. 21(4). – P. 370.e1-3.
  48. Fulton M.M, Allen E.R. Polypharmacy in the elderly: literature review // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* – 2005. – Vol. 17, № 4. – P. 123-132.
  49. 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 Ageing*. - 2008. - Vol. 37. - P. 673-679.
50. Gallagher P.F., O'Connor M.N., O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria // *Clin Pharmacol Ther*. - 2011. - Vol. 89 (6). - P. 845-854.
51. Gharakhani M., Jahromi S.R., Sadeghian F.L., Faghihzadeh S., Kazemi H., Arabkheradmand I., Koulivand P., Bayan L., Gorji A. Potential Drug Interactions in War-Injured Veterans // *Iranian J. Pharmacology & Therapeutics*. - 2011.-Vol. 10. - P. 44-48.
52. Gosch M. Analgesics in geriatric patients. Adverse side effects and interactions // *Z. Gerontol. Geriatr*. - 2015. - Vol. 48(5). - P. 483-492.
53. Green J.L., Hawley J.N., Rask K.J. Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? // *Am. J. Geriatr. Pharmacother*. — 2007. — 5, № 1. — P. 31-39.
54. Grina D., Briedis V. The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU (7) - PIM list – a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2017. – Vol. 42(2). – P. 195-200.
55. Guaraldo L., Cano F.G. Domasceno G.S. et al. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases // *BMC Geriatr*. – 2011. – Vol. 11. – P. 79.
56. Guay D., Artz M., Hanlon J. et al. The pharmacology of aging // In: *Textbook of geriatric Medicine / Tailis R., Fillith H., ed.* - N-Y.: Churchill, 2003. - P.155-161.

57. Gujjarlamudi H.B. Polytherapy and drug interactions in elderly // *J Midlife Health*. - 2016. - Vol. 7(3). - P. 105-107.
58. Gurwitz J.H., Field T.S., Harrold L.R., Rothschild J., Debellis K., Seger A.C. et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting // *JAMA*. - 2003. - Vol. 289. - P. 1107-1116.
59. Gurwitz J.H., Rochon P. and the Food and Drug Administration. Improving the Quality of Medication Use in Elderly Patients: A Not-So-Simple Prescription // *Arch Intern Med*. - 2002. - Vol. 162. - P. 1707-1712.
60. Hajjar E.R., Cafiero A.C, Hanlon J.F. Polypharmacy in Elderly Patients // *Am. J. Geriatr. Pharmacology*. — 2007. — Vol. 5. — P. 345-356.
61. Hajjar E.R., Hanlon J.T., Artz M.B., Lindblad CI, Pieper CF, et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients // *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. - 2003. - Vol. 1. - P. 82-89.
62. 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. - Vol. 171(11). - P. 1013-1019.
63. Hanlcn J., Sdimader K., Gray K. et al. Adverse drug reactions // In: *QEkrapeutics in the elderly*. - 2000. - P. 289-314.
64. Hawkins N.M., Petrie M.C., Macdonald M.R. et al. Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Quandary of Beta-Blockers and Beta-Agonists // *J Am Coll Cardiol*. - 2011. - Vol. 57. - P. 2127-2138.
65. Hawkins N.M., Wang D., Petrie M.C. et al. CHARM Investigators and Committees. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving

- bronchodilators in the CHARM programme // *Eur J Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 557-565.
66. Hayes B.D., Klein-Schwartz W., Barrueto F. Polypharmacy and the geriatric patient // *Clin. Geriatr. Med.* – 2007. – Vol. 23. – P. 37-390.
  67. Herrlinger C., Klotz U. Drug metabolism and drug interaction in the elderly // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* - 2001.-Vol. 15, N6.-P. 897-918.
  68. Hines L.J., Murphy J.E. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly // *Am. J. Geriatric. Pharmacotherapy.* — 2011. — Vol. 9, № 6. — P. 364-377.
  69. Hohl C.M., Dankoff J., Colacone A., Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department // *Annals of emergency medicine.* -2001. – Vol. 38. P. 666–671.
  70. Holt S., Schmiedl S., Thurmann P. A. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2010. – Vol. 107, № 31—32. – P. 543—551.
  71. Huerta C., Lanes S.F., Garcia Rodriguez L.A. Respiratory Medications and the Risk of Cardiac Arrhythmias // *Epidemiology.* – 2005. – Vol. 16(3). – P. 360-366.
  72. Hutchison L.C., O'Brien C.E. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient // *J Pharmacy Practice.* -2007. - Vol. 20, Is. 1.
  73. Hyvlek E.M., Evans-Molina C., Shea C; Henault L.E., Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115. - P. 2689-2696.

74. Jablecka A., Korzeniowska K., Smolarek I. The pharmacokinetic of drugs in elderly patients // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2008. – Vol. 118. – P. 43—46.
75. Jano E., Aparasu R. R. Healthcare outcomes associated with Beers' criteria: a systematic review // Ann. Pharmacother. – 2007. – Vol. 41, № 3. – P. 438-447.
76. Johnell K., Klarin I. The Relationship between Number Drugs and Potential Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register // Drug Saf. – 2007. – Vol. 30, N 10. – P.911-918.
77. Juloski j., Despotovic N., Vujisic A., Erceg P. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: as inappropriate pharmacotherapy in the elderly/ Adv geront. – 2011. – Vol. 24(2). – P. 308-311.
78. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly // Drug Metabolism Reviews. - 2009. - Vol. 41, N 2. - P. 67-76.
79. Koper D., Kamenski G., Flamm M. et al. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy // Fam. Pract. – 2013. – 30, № 3. – P. 313—319.
80. Kuijpers M.A., van Marum R., Egberts A.C., Jansen P.A. OLDY (Old people 1 drugs and dysregulation) study group: Relationship between polypharmacy and underprescribing // Br. J. Clin. Pharmacology. — 2008. — Vol. 65. — P. 130—133.
81. Laroche M.L., Charmes J.P., Nouaille Y. et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? // Br. J. Clin. Pharmacol. - 2007. - Vol. 63. - P. 177-186.
82. Lau D.T., Kasper J.D., Potter D.E. et al. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165, № 1. – P. 68-74.

83. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients - a meta-analysis of prospective studies // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – P. 1200-1205.
84. Leslie C. Principal alterations to drug kinetics and dynamics in the elderly // *Medical Laboratory Science*. – 2009. – Vol. 49. – P. 319-325.
85. Lin C.F., Wang C.Y., Bai C.H. Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan: a retrospective computerized screening study // *Drugs Aging*. - 2011. - Vol. 28. - P. 219-225.
86. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients // *Age Ageing*. – 2009. – Vol. 21. – P. 294–300.
87. Mackins R., Ballinger A., Gastrointestinal side effect of drugs // *Expert Opin Drug Saf*. - 2003. - Vol.2, №4. - P. 421-429.
88. Mangoni A.A, Jackson S.H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics basic principles and practical applications // *Br. J. Clin. Pharmacol*. - 2004. - Vol. 57. - P. 6-14.
89. Mann E., Bohmdorfer B., Fruhwald T. et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients // *Austrian consensus panel list*. – 2012. – Vol. 124. – P. 160-169.
90. Marcos A.S. Cabrera, Renata M. Dip, Maira O. Furlan Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly // *Clinics*. - 2009. - Vol. 64, N 4. - P.
91. Mark T.L., Joish V.N., Hay J.W. et al. Antidepressant Use in Geriatric Populations: The Burden of Side Effects and Interactions and Their Impact on Adherence and Costs // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2011. – Vol. 19. – P. 211-221.
92. Masso Gonzalez E.L., Patrignani P., Tacconelli S., Garcia Rodriguez L.A. Variability among nonsteroidal anti-inflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal

- bleeding // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62(6). – P. 1592–1601.
93. Mateti U.V., Rajakannan T., Nekkanti H. et al. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients // *Pharmacy practice.* - 2011. - Vol. 3, N 4. - P. 329-333.
94. McLean A. Aging biology and geriatric clinical pharmacology // *Pharmacol. Rev.* - 2004. – Vol. 56. – P. 163-184.
95. Medeiros-Souza P., Santos-Neto L.L., Kusano L.T., Pereira M.G. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly // *Rev Saude Publica.* - 2007. - Vol. 41, N 6. - P. 1049-1053.
96. Mihai R. Pharmacokinetics in the elderly // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* – 2003. – Vol. 17(2). – P. 191-205.
97. Mijal A., Sola J., Hernandez M. et al. Safety and effectiveness of outpatient parenteral antimicrobial therapy in older people // *J Antimicrob Chemother.* - 2016. – Vol. 71(5). – P. 1402-1407.
98. Mintzer J., Burn A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people // *J. Soc Med.* – 2000. – Vol. 93. – P. 457-462.
99. Mugosa S., Bukumirić Z., Kovacević A. et al. Adverse drug reactions in hospitalized cardiac patients: characteristics and risk factors // *Vojnosanit. Pregl.* – 2015. – Vol. 72, № 1. – P. 975-981.
100. Nener-Jehle S. Weniger ist mehr wie Polipharmazie vermeiden? // *Mini-Reviews Praxis.* – 2013. – Vol. 102, N1. – P. 21-27.
101. Nguen J.K., Fours M.M., Kotabe S.E., Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.* - 2006. - Vol. 4. - P. 36-41.
102. Nobili A., Licata G., Salerno F., Pasina L., Tettamanti M. et al. Polypharmacy, length of hospital

- stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study // *European journal of clinical pharmacology*. – 2011. – Vol. 67. – P. 507–519.
103. Nobili A., Pasina L., Tettamanti M., Lucca U., Riva E. et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database // *J. Clin. Pharm. Ther.* - 2009. - Vol. 34. - P. 377-386.
104. O'Mahony D., Gallagher P., Ryan C. et al. STOPP and START criteria: a new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age // *Eur Geriatr Med.* - 2010, - Vol. 1. - P. 45-51.
105. Obreli-Neto P.R., Nobili A., Baldoni A.O., Guidoni C.M. et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 68(2). - P. 1667-1676.
106. Onda M., Imai H., Takada Y. et al. Identification and prevalence of adverse drug events caused by potentially inappropriate medication in homebound elderly patients: a retrospective study using a nationwide survey in Japan // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – doi: 10.1136/bmjopen-2015-007581.
107. Onder G., Pedone C., Landi F., Cesari M., Delia Vedova C. et al. Adverse Drug Reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA) // *J Am Geriatr Soc.* - 2002. – Vol. 50. – P. 1962-1968.
108. Onder G., Penninx B. et al. Depression and Adverse Drug Reactions Among Hospitalized Older Adults // *Arch. Intern Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 301-305.
109. O'Neil C.K., Hanlon J.T, Marcum Z.A. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid

- analgesics // *Am J Geriatr Pharmacother.* – 2012. – Vol. 10(6). – P. 331-42.
110. Page R.L., Ruscin J.M. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* - 2006. - Vol. 4(4). - P. 297-305.
111. Passarelli M.C., Jacob-Filho V., Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause // *Drugs Aging.* - 2005. – Vol. 22. – P. 767–77.
112. Pavlicevic I., Kuzmanic M., Rumboldt M., Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial // *Can. J. Clin. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 15(3). - P. 372-382.
113. Petrovic M., Tangiisuran B., Rajkumar C. et al. Predicting the Risk of Adverse Drug Reactions in Older Inpatients: External Validation of the GerontoNet ADR Risk Score Using the CRIME Cohort // *Drugs Aging.* – 2017. – Vol. 34(2). – P. 135-142.
114. Petrovic M., van der Cammen T., Onder G. Adverse drug reaction in older people: detection and prevention // *Drug Aging.* – 2012. – Vol. 29. – P. 453-462.
115. Pick D.M., Cooper J.W., Wade W. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults — results of a US consensus panel of experts // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - 163. - P. 2716-2724.
116. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., Di Mario F. Geriatric Gastroenterology Study Group (Societe Italiana Gerontologie Geriatria). NSAID and aspirin use by the elderly in general practice. Effect on gastrointestinal symptoms and therapies // *Drugs Aging.* - 2003. – Vol. 20. – P. 701-710.
117. Pilotto A., Franceschi M., Niro V. et al.



- Comorbidity and polypharmacy in elderly // *J Gerontol.* - 2005. - №53. - P. 57-62.
118. Pinquart M., Duberstein P.R., Lyness J.M. Effects of psychotherapy and other behavioral interventions on clinically depressed older adults: A meta-analysis // *Aging Ment. Health.* – 2007. – Vol. 11, № 6. – P. 645—657.
  119. Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott A.K., Walley T.J. et al. Adverse drug relations as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients // *BMJ.* - 2004. – Vol. 329. – P. 15-19.
  120. Pretorius R.W., Gataric G., Swedlund S.K., Miller J.R. Reducing the risk of adverse drug events in older adults // *Am. Fam. Physician.* – 2013. – Vol. 87, № 5. – P. 331-336.
  121. Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Br J Pharmacol.* -2011. – Vol. 163. – P. 53-67.
  122. Ram F.S. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence // *Curr Opin Pulm Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 132-139.
  123. Reardon L.C., Macpherson D.S. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin converting enzyme inhibitors: how much should we worry? // *Arch. Intern. Med.* - 1998, - Vol. 158. - P. 26-32.
  124. Rengo E., Viscontt C., Mosciella S. et al. Comorbidity in the elderly: epidemiology and clinical characteristics // *J Gerontol.* - 2005. - Vol. 53 (SUPPL. 1). - P. 35-38.
  125. Renom-Guiteras A., Meyer G. Thurmann P.A. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, № 7. – P. 861-875.

126. Rodrigues-Julbe, Ramizes-Ronda C.H., Arovo E. et al. Antibiotics in older adults // P R Health Sci J. – 2004. – Vol. 23(1). – P. 25-33.
127. Roe D. Drug-nutrient interactions in the elderly // Geriatrics. - 1986. – Vol. 41, №3. – P. 57-59, 63-64, 74.
128. Roubaud-Baudron C., Forestier E., Fraisse T. et al. Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study // Age Ageing. – 2017. – Vol. 46(1). – P. 151-155.
129. Roux B., Sirois C., Simard M., Gagnon M.E., Laroche M.L. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study // Family Practice. – 2020. – Vol. 37(2). – P. 173-179.
130. Royer R.J. Mechanism of action of ADRS: an overview // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 1997. – Vol. 6, Sup. 3. – P. 843-850.
131. Royer R.J., Debry G., Ulmer M. et al. Food and Drug Interaction // Food and Drug Interaction in Man // Basel. - 1984. - P. 117-128.
132. Ruggiero C., Lattanzio F., Dell'Aquila G., Gasperini B., Cherubini A. Inappropriate drug prescriptions among older nursing home residents // Drugs Aging. – 2009. – Vol. 26(suppl.). – P. 15–30.
133. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Hak E., Grobbee D.E., Hoes A.W.  $\beta$ -Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Arch Intern Med. – 2010. – Vol. 170. – P. 880-887.
134. Sadeanmd M.R., Glassmd P.S.A. Pharmacokinetics in the elderly // Clinical Anaesthesiology. - 2003. - Vol. 17, Is. 2.-P. 191-205.
135. Salomon D.H., Rassen J.A, Glynn R.J., Garneau K., Levin R., Lee J., Schneeweiss S. The comparative safety of opioids for non-malignant pain in older adults // Arch Intern Med. – 2010. – Vol. 170(22). – P. 1979–1986.

136. Schuler J., Dückelmann C., Beindl W., Prinz E., Michalski T., Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria // *Wien Klin Wochenschr.* – 2008. – Vol. 120. – P. 733–41.
137. Schulin J., Gebben H., Veehof L.J., Haaijer-Ruskamp F.M. Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study // *BMC Fam. Pract.* — 2012. — Vol. 13. — P. 56.
138. Sera L.C., McPherson M.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy // *Clin Geriatr Med.* - 2012. - Vol. 28. - P. 273-286.
139. Shah B.M., Hajjar E.R. Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes // *Clin Geriatr Med.* – 2012. – Vol. 28. – P. 173–186.
140. Shi S., Klotz U. Age-Related Changes in Pharmacokinetics // *Current Drug Metabolism.* – 2011. - Vol. 12, N 7. - P. 601-610.
141. Slabaugh S.L., Maio V., Templin M. et al. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region // *Italy Drugs Aging.* – 2010. – Vol. 27, № 12. – P. 1019-1028.
142. Steinman M.A., Seth Landefeld C., Rosenthal G.E., Bertheenthal D., Sen S., Kaboli P.J. Polypharmacy and prescribing quality in older people // *Am. J. Geriatrics Society.* – 2006. – Vol. 54(10). – P. 1516-1533.
143. Sultana J., Spina E., Trifiro G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety // *J Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* - 2015. - Vol. 11, Is. 6. - P. 883-892.
144. Tardo D.S. Drug interaction with natural products.

- Drugs Facts and Comparisons NEWS. February 2000, 16.
145. Thiesemann R. Pain and ageing // *Z Gerontol Geriatr.* – 2018. – Vol. 51(8). – P. 855-858.
  146. Thomas T.P. The complication of systemic corticosteroid therapy in the elderly. A retrospective study // *Gerontology.* - Vol. 30. - P. 60-65.
  147. Thurmann P.A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults // *Curr Opin Anaesthesiol.* - 2020. - Vol. 33(1). - P. 109-113.
  148. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P.M., Egger M., Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal antiinflammatory drugs: network meta-analysis // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. 70-86.
  149. Trifiro G., Spina E. Age-related Changes in Pharmacodynamics: Focus on Drug Acting on Central Nervous and Cardiovascular Systems // *Current Drug Metabolism.* - 2011 - Vol. 12, N 7. - P. 611-620.
  150. Trumic E., Pranjic N., Begic L., Fahir B. Prevalence of Polypharmacy and Drug Interaction Among Hospitalized Patients: Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care // *Materia socio-medica.* – 2012. – Vol. 24. – P. 68.
  151. Tumheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly // *Exp. Gerontol.* – 2003 – Vol. 38. – P. 843-853.
  152. Tune L.E. Anticholinergic effects of medication in elderly patients // *J Clin Psychiatry.* - 2001. - Vol. 62. - P. 11-14.
  153. Uchida H., Mato D.C., Mulsant B.H., Pollock B.C., Kapur S. Increased antipsychotic sensitivity in elderly patients: evidence and mechanisms // *Journal of Clinical Psychiatry.* - 2008. - Vol. 70(3). - P. 397-405.
  154. Ungvari Z., Tarantini S., Yabluchanskiy A. et al. Potential Adverse Cardiovascular Effects of Treatment With Fluoxetine and Other Selective Serotonin

- Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Patients With Geriatric Depression: Implications for Atherogenesis and Cerebromicrovascular Dysregulation // *Frontiers in Genetics*. – 2010. – Vol. 10. – P. 1-8.
155. Van der Stelt C.A., Vermeulen Windsant-van den Tweel A.M., Egberts A.C. et al. The association between potentially inappropriate prescribing and medication-related hospital admissions in older patients – A Nested Case Control Study // *Drug Saf.* – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 79-87.
156. Veyssier P. Antibiotic therapy in the elderly // *Rev Prat.* – 2003. – Vol. 53(14). – P. 1566-1571.
157. Vrdoljak D., Borovac J.A. Medication in the elderly – considerations and therapy prescription guidelines // *Acta Med. Acad.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 159-168.
158. Vuykmd J. Pharmacodynamics in the elderly // *Best Practice & Research Clinical Anastheology*. - 2003. - Vol. 17, Is. 2. - P. 207-218.
159. Walckiers D., Van der Heyden J., Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people // *Arch. Public Health*. – 2015. – Vol. 73. – doi: 10.1186/s13690-015-0095-7.
160. Welling P.G. Nutrient effect on drug metabolism and action in the elderly // *Drug-Nutr. Interact.* - 1985. - Vol. 4, №1-2. - P. 173-207.
161. Wittkowsky, A.K.; Whitcly, K.S.; Devine, E.B.; Nutescu, E. Effect of age on international normalized ratio at the time of major bleeding in patients treated with warfarin // *Pharmacotherapy*. - 2004. - Vol. 24. - P. 600-605.
162. Wynne FI. Drug metabolism and ageing // *J Br Menopause Soc.* - 2005. - Vol. 11(2).-P. 51-56.
163. Yeste-Gomez I., Durán-García M.E., Muino-Míguez A. et al. Potentially inappropriate prescriptions

in the ambulatory treatment of elderly patients // Rev. Calid. Asist. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 22-28.

164. Zang M. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study // BMJ. – 2009. – Vol. 338 doi:10.1136/bmj.a2752.

**Побічні реакції при взаємодії лікарських засобів у хворих похилого та старечого віку [98, 103, 105]**

Назва взаємодіючих препаратів		Побічна дія
Адреноміметики (адреналіну гідрохлорид, норадреналін, адреналіну гідротартрат, мезатон, ефедрин)	Трициклічні антидепресанти	Підвищення токсичності і збуджуючий вплив на функції
	Пероральні антидіабетичні засоби	Можлива гіпоглікемічна кома
	Снодійні	Значне пригнічення дихання
Антиаритмічні препарати	Антидепресанти	Підвищений ризик шлуночкової аритмії
	Антигістамінні засоби	
	Антипсихотичні засоби	
	Противірусні засоби	
Антидепресанти трициклічні	Антигістамінні засоби	Підсилення парасимпатичних ефектів
	Тирамін, ефедрин	Гіпертонічні кризи
	Психостимулятори	Гіпертонічні кризи, судоми
Антихолінестеразні засоби (прозерин, галантамін)	М-холіноблокатори (атропін, платифілін), гангліоблокатори	Фармакологічний антагонізм
Амідопірін	Сульфаніламід, левоміцетин, цитостатики	Можливий розвиток агранулоцитозу

Продовження додатку 1

Назва взаємодіючих препаратів		Побічна дія
Аміназин	Сульфаніламід	Підвищення токсичності, можливий розвиток агранулоцитозу
	Антидепресанти	Глаукома, ортостатична гіпотонія
Бета-адреноблокатори	Антиаритмічні засоби	Підвищують ризик кардіодепресивної дії та брадикардії
	Трициклічні антидепресанти	Ризик шлуночкових аритмій
	Блокатори кальцієвих каналів	Можлива брадикардія, ав-блокада, серцева недостатність
	Серцеві глікозиди	Підвищується можливість серцевої недостатності та брадикардії
	Діуретики	Ризик шлуночкової недостатності
Блокатори кальцієвих каналів	Антиаритмічні засоби	ав-блокада, кардіодепресивна дія та брадикардія
	Міорелаксанти	Можливо виникнення кардіодепресивного ефекту, аритмії



Продовження додатку 1

Назва взаємодіючих препаратів		Побічна дія
Барбітурати	Антибіотики	Зниження антибактеріальної активності
	Діуретики	Послаблення діуретичної дії
Гормональні препарати кори наднирників (кортизон, гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон)	Саліцилати, бутадіон	Можливість утворення виразок шлунку
Діуретики	Судинорозширювальні засоби	Потенціювання гіпотензивного ефекту
	Анальгетики	Підсилюють ризик нефротоксичності
	Антибактеріальні засоби	Ототоксичність
	Антидепресанти	Ризик ортостатичної гіпотензії
	Серцеві глікозиди	Гіпокаліємія
Індометацин	Кортикостероїди, амідопірин, кислота ацетилсаліцилова	Збільшення ризику виникнення виразок шлунку
Інсулін	Саліцилати, бутадіон, аміназин	Гіпоглікемія

Продовження додатку 1

Назва взаємодіючих препаратів		Побічна дія
Інгібітори моноамінооксидази	Антидепресанти	Гіпертонічні кризи, кома
	Атропін, кофеїн	Гіпертензія, аритмія
	Саліцилати	Гіпертонічний криз
	Інсулін	Гіпоглікемія
	Леводопа	Бльовота, психомоторне збудження
	Атропін	Тахікардія, аритмія
Інсулін	Саліцилати, бутадіон, аміназин	Гіпоглікемія
Кордіамін	Інгібітори моноамінооксидази	Аритмія
Кофеїн-бензоат натрію	Кислота ацетилсаліцилова	Підвищення ризику утворення виразок шлунку
Леводопа	Інгібітори моноамінооксидази	Бльовота, психомоторне збудження
Левоміцетин	Сульфаніламід	Розвиток агранулоцитозу
	Похідні пірозолону (антипірін, анальгін, бутадіон)	Пригнічення кровотворення
	Амідопірін	Пригнічення кровотворення

Продовження додатку 1

Назва взаємодіючих препаратів		Побічна дія
Мефенамінова кислота	Кислота ацетилсаліцилова	Збільшення ризику розвитку виразок шлунку
Морфіну гідрохлорид	Кофеїн	Падіння артеріального тиску, пригнічення дихання
Морфіну гідрохлорид	Аміназин	Можливе пригнічення дихання
	Інгібітори моноамінооксидази	Судоми, кома
Неоміцин	Стрептоміцин	Підсилення ортостатичної дії
	Цефалоридин	Нефротоксичність
	Фурасемід, етакринова кислота	Підсилення ортостатичної дії
Пеніцилін	Бугадіон	Підсилення токсичності антибіотику
Піперазин	Аміназин	Екстрапірамідні розлади
Саліцилати	Трициклічні антидепресанти, сульфаніламід, кортикостероїди	Підвищення токсичності препаратів
	Інсулін	Гіпоглікемія
	Антацидні засоби	Збільшення ризику розвитку виразок шлунку

Продовження додатку 1

Назва взаємодіючих препаратів		Побічна дія
Серцеві глікозиди	Сечогінні засоби	Гіпокаліємія
	Адреноміметики	Аритмогенна дія
Сульфаніламід	Амідопирин	Можливість розвитку агранулоцитозу
	Кальцію хлорид	Зниження зсідання крові
	Левоміцетин	Можливий розвиток агранулоцитозу
	Нітрофурани	Збільшення ризику розвитку анемії
Фенотіазини	Антибіотики	Збільшення гепатотоксичності

**Лікарські засоби, які через високу частоту побічних реакцій і небажаних взаємодій, не рекомендуються використовувати у геріатричній практиці [17, 29, 45]:**

- бензодіазепіни тривалої дії - мають великий період напіввиведення у пацієнтів літнього віку, внаслідок чого відбувається їх накопичення в організмі, посилення седативної дії та збільшення ризику падіння та переломів;
- амітриптилін — не рекомендують пацієнтам літнього віку внаслідок вираженої антихолінергічної та седативної дії;
- всі барбітурати (особливо фенобарбітал) - викликають у людей похилого віку більше побічних реакцій у порівнянні з іншими седативними та гіпнотичними засобами;
- циметидин - висока частота побічних реакцій з боку ЦНС;
- пентазоцин - наркотичний анальгетик, викликає значну кількість побічних реакцій з боку ЦНС;
- дизопірамід - серед аритмічних препаратів, внаслідок потенційної негативної інотропної дії, може викликати розвиток серцевої недостатності у хворих похилого віку;
- дипіридамомол короткої дії (курантіл) часто викликає ортостатичну гіпотензію;
- ніфедипіни короткої дії - потенційний розвиток гіпотензії;
- тиклопідин (тиклід) не має переваг перед аспірином, але більш токсичний;
- метилдопа - може викликати брадикардію та депресію;
- доксазозин (кандура) - можливі гіпотензія, сухість у роті;
- індометацин - один із нестероїдних протизапальних засобів викликає негативні побічні

реакції з боку ЦНС;

- неселективні нестероїдні протизапальні засоби (напроксен, піроксикам) - при тривалому прийомі великих доз можуть викликати порушення з боку шлунково-кишкового тракту, ниркову недостатність, підвищення артеріального тиску, серцеву недостатність;

- кеторолак - тривалий прийом вірогідно збільшує асимптоматичні патологічні зміни з боку шлунково-кишкового тракту у людей похилого віку;

- шлунково-кишкові спазмолітичні препарати (гіосціамін, алкалоїди беладони) - мають виражену антихолінергічну активність та не мають доказової терапевтичної ефективності;

- метилтестостерон — потенційно можлива гіпертрофія простати;

- нітрофурантоїн - можливе пошкодження нирок;

- етакринова кислота - можлива гіпертензія, порушення водного балансу.

**Лікарські засоби, які не рекомендують призначати хворим літнього віку при наявності певної супутньої патології [17, 29, 45, 54]:**

- нестероїдні протизапальні засоби (за виключенням коксибів) та аспірин (більше 325 мг) при гастритах та виразці дванадцятипалої кишки внаслідок можливості загострення виразки;

- аспірин, нестероїдні протизапальні засоби, персантин, тиклід, клопідогрель при порушеннях згортання крові та антикоагулянтній терапії можливе збільшення часу кровотечі, інгібувати агрегацію тромбоцитів та потенційно посилити кровотечу;

- трициклічні антидепресанти при аритміях можуть викликати проаритмічний ефект, зміни інтервалу Q-T;

- бензодіазепіни довготривалої дії, бета-адреноблокатори (пропранолол) при хронічних обструктивних захворюваннях легень можливі побічні реакції з боку ЦНС, бронхоспазм;

- амфетаміни, теофілін при безсонні стимулюють ЦНС;

- бензодіазепіни тривалої дії, симпатолітичні засоби, метилдопа, резерпін, гуанітідин при депресіях можуть посилити депресію;

- барбітурати, антихолінергічні, спазмолітичні засоби, м'язові релаксанти при когнітивних розладах - часті побічні реакції з боку ЦНС.

## Добові дози препаратів в гериатричній клініці

Препарат	Добова доза, мг	Джерело інформації
Апровель	75	1
Аспірин	125	2
Атенолол	25-50	3
Гідрохлортіазид	12,5	4
Дигоксин	0,125-0,250	5
Дилтіазем	180	6
Дипіридамомл	75-225	2
Едніт	2,5	6
Ірбесартан	75	6
Ісрадипін	1,25	6
Каптоприл	25-100	7
Клопідогрель	75	2
Корінфар-ретард	20-60	7
Лабеталол	100	6
Лозартан	25-50	7
Метопролол	100	1
Небілет	2,5	1
Небіволол	2,5	8
Ніфедипін	40	8
Празозин	2-4	7
Прайтор	20	1
Периндоприл	2	1
Престаріум	2	6
Пропранолол	40-80	7
Ритмонорм	600	9
Строфантин	0,125-0,250	5
Фелодипін	2,5	1
Фізіотенс	0,4	9
Целанід	0,25-0,50	5



## Джерела інформації

1. Регистр лекарственных средств России "Энциклопедия лекарств" - М.- 2002. - Вып. 9. - 1504 с.
2. Современные подходы к назначению антиагрегантов и особенности применения антитромбоцитарных препаратов у больных ИБС старших возрастов: Методическое пособие. – К.- 2002. - 27 с.
3. Компендиум "Лекарственные препараты". - К.: Морион, 2001-2002. -1536 с.
4. A systematic review and meta-analysis, JAMA, 1997, 277, 739-795.
5. "Терапевту гериатрического кабинета" Информационное письмо. - К., 1988. - 99 с.
6. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). - М., 2000. - 973 с.
7. Артеріальна гіпертензія у осіб літнього віку: Особливості діагностики, диференційоване лікування: Методичні рекомендації. - К., 2000.- 20 с.
8. STONE (Shanghai Frial of Nifedipine in the Elderly) J. Hypertens, 1996, 14, 1237-1245.
9. Results of thie TOPIC (Trial of physiothens in Combination) StLidi, J. Clin Basic Cardiol., 1999, 2, 219-224.

## Зміст

Вступ	5
Розділ I. Побічна дія лікарських засобів окремих фармако-терапевтичних груп у хворих похилого та старечого віку	7
Розділ II. Вікові особливості фармакокінетики та фармакодинаміки ліків	40
Розділ III. Взаємодія ліків як фактор ризику побічних реакцій в геріатрії	50
Розділ IV. Побічні реакції при взаємодії ліків та їжі у хворих похилого та старечого віку	68
Розділ V. Рациональна фармакотерапія в геріатрії	75
Список літературних джерел	84
Додаток 1. Побічні реакції при взаємодії лікарських засобів у хворих похилого та старечого віку	103
Додаток 2. Лікарські засоби, які через високу частоту побічних реакцій і небажаних взаємодій, не рекомендуються використовувати у геріатричній практиці	109
Додаток 3. Лікарські засоби, які не рекомендують призначати хворим літнього віку при наявності певної супутньої патології	111
Додаток 4. Добові дози препаратів в геріатричній клініці	112