

















































































































призначенні нітратів можуть посилюватися постуральні побічні ефекти.

Внаслідок подразнюючої дії на шлунково-кишковий тракт при прийомі нітратів можливі неприємні відчуття в епігастральній області, нудота, блювота, відсутність апетиту.

Препарат нітрогліцерину пролонгованої дії – сустанк має менш виражену побічну дію [30, 169].

*Серцеві глікозиди* виявляють позитивну інотропну дію шляхом пригнічення  $Na^+K^+ATP$ -ази на плазматичних мембранах кардіоміоцитів, що порушує трансмембранний транспорт йонів калію і натрію, збільшує внутрішньоклітинну концентрацію йонів кальцію. Поряд з цим, серцеві глікозиди збільшують рефракторний період атріо-ventрикулярного вузла, уповільнюють частоту скорочень шлуночка при фібриляції передсердь, знижують симпатичний та підвищують парасимпатичний тонус.

Серцеві глікозиди спричиняють позитивний інотропний, а також негативний хроно- і дромотропний ефекти. При серцевій недостатності вони зменшують ударний і хвилинний об'єм серця, покращують випорощення шлуночків серця і викликають зниження потреби міокарда в кисні.

У хворих похилого віку збільшується чутливість і знижується толерантність серця до дії серцевих 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).

Призначення серцевих глікозидів може викликати у хворих літнього віку порушення функції серцево-судинної системи – брадикардію з переходом в тахікардію, екстрасистолію, атріо-вентрикулярну блокаду, зростання серцево-судинної недостатності.

Підвищення з віком чутливості і зниження толерантності міокарду до серцевих глікозидів, більш виражений аритмогенний ефект обумовлюють необхідність зменшення в 1,5-2 рази їх доз хворим похилого і старечого віку [103, 164].

### ***Антитромботичні лікарські засоби***

*Антитромботичні засоби* широко використовуються при лікуванні нестабільної стенокардії у хворих похилого і старечого віку. До антитромботичних засобів відносяться препарати, які запобігають виникненню тромбів в кровоносних судинах

(антикоагулянти, антиагреганти) або руйнують вже утворені тромби (фібронолітичні засоби).

Найбільш поширеною групою серед антитромботичних засобів є антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, тиклопідин, дипіридамо́л, клопідогрель).

Антиагрегантна дія ацетилсаліцилової кислоти зумовлена незворотним порушенням в тромбоцитах синтезу тромбоксану А<sub>2</sub>. Ацетилсаліцилова кислота блокує також фермент циклооксигеназу (ЦОГ) ендотеліальних клітин, в яких синтезується простаглілін, який має антиагрегантну активність. Основним механізмом дії ацетилсаліцилової кислоти є інактивація ЦОГ, в результаті чого порушується синтез простаглілінів, простаглілінів і тромбоксану. Внаслідок зменшення продукції простаглілінів зменшується їх пірогенний вплив на центри терморегуляції та сенсibiliзуюча дія на чутливі нервові закінчення. Все це визначає жарознижуючу, протизапальну і анагезуючу дію, яка проявляється при прийомі більш високих доз препарату. Антиагрегантна дія триває протягом 7 діб після одноразового прийому.

Клопідогрель – антиагрегант, селективно і незворотно інгібує зв'язування аденозинфосфату (АДФ) з його рецептором на поверхні тромбоцитів, блокує їх

активність, інгібує агрегацію тромбоцитів. Інгібування агрегації розпочинається через 2 години після прийому, максимальний ефект спостерігається на 4-7 день після курсового прийому.

Тиклопідин – антиагрегантний засіб. Інгібує фосфоліпиди. Гальмує агрегацію і адгезію тромбоцитів (I і II фази агрегації тромбоцитів, викликаних аденозиндифосфорною кислотою), сприяє їх дезагрегації. Ефект починається через 24 – 48 годин після прийому, досягає максимуму на 3 – 6 день і продовжується протягом 4 – 10 днів.

З віком підвищується індивідуальна чутливість до дії антикоагулянтів. Треба мати на увазі, що у зв'язку з віковою гіпоальбумінемією в старості зменшується фракція кумаринів, зв'язаних з альбумінами, і наростає концентрація в плазмі крові їх вільної фракції, що диктує необхідність призначення цих препаратів пацієнтам старших вікових груп у менших дозах.

Враховуючи можливість кровотечі, уражень слизової шлунку, необхідна обережність при призначенні хворим старших вікових груп [53, 90, 92, 181].

### ***Антиаритмічні препарати***

Для лікування порушень серцевого ритму у хворих старших вікових груп використовують 4 класи

антиаритмічних препаратів: блокатори натрієвих каналів (новокаїнамід, мексилетин, лідокаїн, пропафенон), бета-адреноблокатори (пропранолол, атенолол, метопролол), блокатори калієвих каналів (кордарон, соталол), блокатори повільних кальцієвих каналів (верапаміл).

До допоміжних лікувальних засобів, які застосовуються для лікування аритмії у хворих похилого віку входять препарати калію і магнію (аспаркам, панангін та інші), АТФ-лонг, рибоксин, аденозин, вітаміни, антиоксиданти, серцеві глікозиди.

Хворим старшого віку антиаритмічні препарати необхідно призначати з урахуванням стану гемодинаміки (частота серцевих скорочень, рівень артеріального тиску) і скоротливої здатності міокарду. При наявності ознак серцевої недостатності протипоказані хінідин, новокаїнамід, бета-адреноблокатори. В таких випадках під контролем гемодинамічних показників можна застосовувати кордарон, етацизин, які мають меншу кардіодепресивну дію.

У літніх хворих знижена толерантність до більшості антиаритмічних препаратів. Тому, лікування ними потрібно починати з менших доз, ніж у хворих молодого віку. При хорошій переносимості дозу можна збільшувати.

Для зменшення поліпрагмазії доцільним є призначення препаратів з декількома механізмами тривалої дії.

Так, при поєднанні порушень серцевого ритму з артеріальною гіпертензією показані феноптин, корданум, анаприлін; у хворих з супутньою ішемічною хворобою серця препаратами вибору є бета-адреноблокатори, кордарон; при серцевій недостатності – серцеві глікозиди.

При виборі антиаритмічного препарату для лікування аритмій у хворих похилого і старечого і необхідно враховувати: характер порушення ритму; стан скоротливої здатності міокарду; стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи; наявність супутніх захворювань; можливість розвитку побічних ефектів [4, 24, 53].

### ***Гіполіпідемічні лікарські засоби***

*Статини* (аторвастатин, симвастатин, ловастатин) інгібують ГМГ-КоА-редуктазу, фермент, який каталізує синтез холестерину. У хворих старечого віку статини знижують рівень загального холестерину на 30-46%, ліпопротеїдів низької щільності на 41-60%, тригліцеридів на 14-33%, підвищують рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності на 17-35%.



*Фібрати* (фенофібрат, ліпантил) корегують ліпідний обмін за рахунок активації ліпопротеїнліпази жирової тканини, гальмують утворення ліпопротеїдів низької щільності в печінці, підвищують концентрацію ліпопротеїдів високої щільності. Вони знижують рівень ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів в плазмі крові.

Тривалий прийом статинів в високих дозах може викликати у хворих похилого віку побічні реакції - міалгії, судоми м'язів, анемію, підвищення рівню трансаміну в крові [167].

### ***Сечогінні лікарські засоби***

*Діуретики* (індапамід, фурасемід, верошпірон, лазекс) збільшують утворення і екскрецію сечі шляхом зменшення реабсорбції електролітів (переважно натрію, хлору, калію) і води в ниркових каналцях, пригнічують реабсорбцію калію та бікарбонатів.

При призначенні діуретиків хворим похилого віку необхідно враховувати вікові зміни організму: клітинну дегідратацію, перерозподіл електролітів між клітиною і позаклітинним середовищем із тенденцією до гіпокаліємії, вікові зміни нейроендокринної регуляції, водно-електролітного обміну. Все це обумовлює збільшення ускладнень при діуретикотерапії (гіпокаліємія,

гіповолемія, дегідратація з азотемією). Тому хворим похилого і старечого віку потрібно призначати діуретики в менших дозах, по можливості короткими курсами, з контролем і корекцією водно-електролітного обміну [23].

### *Лікарські засоби, що впливають на кістково-м'язову систему*

Фармакотерапія захворювань кістково-м'язової системи у пацієнтів старших вікових груп повинна проводитись з урахуванням структурних та функціональних особливостей опірно-рухового апарату та кісткової тканини в старіючому організмі.

При лікуванні захворювань опірно-рухового апарату – остеопорозу, анкілозуючого спондиліту, ревматоїдного артриту, больового синдрому використовуються нестероїдні протизапальні засоби. Головним механізмом їх дії є пригнічення синтезу простагландинів, обумовлене інгібуванням ферменту циклооксигенази (ЦОГ) – основного ферменту метаболізму арахідонової кислоти.

Нестероїдні протизапальні засоби відіграють головну роль як у патогенетичній, так і в симптоматичній терапії захворювань опірно-рухового апарату у хворих похилого віку. З метою поліпшення метаболізму хрящової та нервової тканини використовують неспецифічні

стимулятори – комплексні вітамінні препарати (декамевіт, квадевіт, вітаміни групи В).

Терапія остеоартрозу спрямована на стимуляцію процесів репарації хрящової кісткової тканини, зниження активності ферментів і медіаторів, що руйнують хрящ, а також активації імунологічної реактивності.

Для лікування больового синдрому при остеоартрозі використовують ацетамінофен та нестероїдні протизапальні засоби – диклофенак, ібупрофен, німесулід, кетеролак.

Диклофенак, похідне фенілуксусної кислоти, має виражену протизапальну, антипіретичну та анальгетичну активність. Фармакологічні властивості диклофенаку обумовлені гальмуванням біосинтезу простагландинів в результаті інгібування ферменту простагландинсинтетази.

Використовується при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату – остеохондрозу, остеоартриту, анкілозуючого спондиліту, ревматоїдного артрити, больового синдрому з локалізацією в хребті. У пацієнтів похилого віку при призначенні препарату можуть розвиватися побічні реакції з боку органів травлення (диспептичні явища, болі в шлунку, шлунково-кишкові кровотечі та перфорації), гіперглікемія, підвищення

артеріального тиску), що вимагає обережності при його використанні у хворих даної вікової групи.

Ібупрофен - похідне фенілпропіонової кислоти. Має протизапальну, аналгезуючу та антипіретичну дію, що обумовлено зниженням синтезу простагландинів в тканинах шляхом пригнічення активності ферменту циклооксигенази (ЦОГ), зокрема, ізoferменту ЦОГ-1, в той час як блокування активності ЦОГ-2 викликає побічні дії препарату на слизову оболонку шлунку та агрегацію тромбоцитів. Застосовується при больовому синдромі в кістках, суглобах, м'язах, попереково-крижовому відділі. При призначенні хворим похилого віку необхідно враховувати супутні захворювання, що можуть підвищити ризик розвитку побічних реакцій – диспептичних явищ, шлунково-кишкових кровотеч, бронхоспазму, порушення функції печінки та нирок.

Німесулід, нестероїдний протизапальний засіб групи металсульфаніламідів, має протизапальну, обезбольюючу та антипіретичну дію. Терапевтичний ефект препарату обумовлений інгібуванням циклооксигенази. Препарат виявляє високу селективну дію на ЦОГ-2, в результаті чого не порушується синтез простагландинів з цитопротекторним ефектом в слизовій оболонці шлунку, що знижує ризик побічних ефектів з боку шлунково-

кишкового тракту. Шляхом інгібування колагенази і металопротеази, препарат перешкоджає деградації хрящової тканини. Зменшує вираженість болю і збільшує рухливість в уражених суглобах. Уповільнює прогресування остеоартриту. Препарат використовується для лікування остеоартриту з гострим больовим синдромом у хворих похилого віку.

Кеторолак – нестероїдний протизапальний засіб з вираженою анальгезуючою дією. Кеторолак впливає на циклооксигеназний шлях обміну арахідонової кислоти, інгібує біосинтез простагландинів, медіатору болі і запалення. Гальмує агрегацію тромбоцитів і може збільшувати час кровотеч. Має слабо виражену антихолінергічну і  $\beta$ -адреноблокуючу активність. Кеторолак показаний для короткочасного застосування при помірному та сильно вираженому больовому синдромі. Більш тривалий прийом може привести до розвитку побічних реакцій (диспепсія, пептична виразка шлунку, шлунково-кишкові кровотечі, виразка кишківника, ниркова недостатність, гепатотоксична дія, тромбоцетопенія, анемія). При призначенні хворим похилого віку доза препарату не повинна перевищувати  $\frac{1}{2}$  дози для дорослих.

Для лікування підвищеного тонусу м'язів, спазмів і контрактур м'язів, що супроводжують захворювання опірно-рухового апарату (спондильоз, спондилоартроз, попереково-крижовий остеопороз) в геріатрії застосовуються *міорелаксанти*.

Толперизон – міорелаксант центральної дії, відноситься до групи амінокислот. Має широкий спектр лікувальної дії, знижує підвищений тонус м'язів, ригідність м'язів, покращує активну рухливість. Покращує периферійний кровообіг завдяки судинорозширювальній дії. При перевищенні дози у хворих похилого віку можливі слабкість, головний біль, артеріальна гіпотензія, шкірні висипи [26, 95, 129, 132, 133, 166].

### ***Лікарські засоби, що впливають на респіраторну систему***

Для лікування хвороб органів дихання у хворих літнього віку застосовують препарати різних фармакотерапевтичних груп. Вони спрямовані на покращення бронхіальної провідності, ліквідації запального процесу в легенях і бронхах, боротьбу з гіпоксією.

*Бронхолітики* (теофілін, еуфілін) розслабляють гладкі м'язи бронхів, проявляють протизапальну дію шляхом гальмування проліферації Т-лімфоцитів,

пригнічення секреції цитокінів, активності макрофагів. При використанні у хворих похилого віку можливий розвиток побічних реакцій - порушення серцевого ритму, різке зниження артеріального тиску, м'язові синдроми.

*Муколітичні засоби* (амброксол, бромгексин) мають секретолітичну дію, нормалізують патологічно змінені утворення бронхіального секрету, стимулюють залози слизової оболонки бронхів, підвищують вміст слизового секрету.

Препарати добре переносяться хворими похилого та старечого віку.

*Антибіотики* (ампіцилін, цефтриаксон, ципрофлоксацин, азитроміцин, кліндоміцин) використовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів (пневмонія, абсцес легенів, бронхіт, синусит, фарингіт) у хворих похилого та старечого віку [60, 77, 125, 139, 173].

### ***Лікарські засоби, що впливають на органи травлення***

Для лікування захворювань органів травлення в геріатричній клініці використовуються антацидні, противиразкові, протидіарейні, послаблюючі, спазмолітичні, антихолінергічні, гепатотропні лікарські засоби.

Антацидні засоби (ранітидін, омепразол) пригнічують базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти, зменшують шлункову секрецію та збільшують утворення шлункового слизу. При їх використанні для лікування виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, гастропатій у хворих літнього віку побічної дії препаратів не відмічено [70, 109].

При призначенні ліків різних фармакотерапевтичних груп хворим літнього віку з захворюваннями органів травлення необхідно відповідно корегувати дози препаратів, режим введення і тривалість лікування.

**Вікові зміни фармакодинаміки лікарських засобів**, підвищення або зниження чутливості до препаратів різних фармакотерапевтичних груп на фоні вікової поліморбідності і поліпрагмазії суттєво впливають на ефективність та безпечність фармакотерапії в похилому та старечому віці і збільшують можливість розвитку побічних реакцій [131].



Таблиця 8. Побічні реакції лікарських засобів у хворих літнього віку

<b>Захворювання</b>	<b>Препарати</b>	<b>Побічний ефект</b>
1	2	3
Порушення серцевої провідності	Бета-адреноблокатори, дигоксин, дилтіазем, верапаміл, трициклічні антидепресанти	Серцеві блокади
Серцева недостатність	Бета-адреноблокатори, верапаміл, дизопірамід	Посилення симптомів серцевої недостатності
Артеріальна гіпертензія	Нестероїдні протизапальні засоби	Збільшення артеріального тиску
Ортостатична гіпотензія	Діуретики, трициклічні антидепресанти, вазодилататори	Запаморочення, падіння

1	2	3
Порушення функції нирок	Аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні засоби, радіоконтрастні препарати	Гостра ниркова недостатність
Глаукома	Холіноблокатори	Загострення глаукоми
Доброякісна аденома простати	Альфа-адреноміметики, холіноблокатори	Затримка сечі
Остеопенія	Глюкокортикоїди	Збільшення ризику переломів
Депресія	Бензодіазепіни, опіоїди, антигіпертензивні препарати центральної дії, глюकोкортикоїди	Загострення депресії

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 гериатричній практиці. Вперше такий перелік був складений у 1997 році в США групою експертів під керівництвом професора М.Н. Beers [63, 64, 78, 135, 152].

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 не показані хворим старшого віку незалежно від діагнозу, в другу - препарати, призначення яких обмежується при певних клінічних ситуаціях [35, 55, 108, 140].

У клінічних дослідженнях встановлений лінійний зв'язок між частотою побічних реакцій, віком хворих і частотою призначення препаратів, які не показані для застосування хворим старечого віку [62, 68, 88, 89].

Вікові зміни фармакодинаміки лікарських засобів, підвищення або зниження чутливості до препаратів різних

фармакотерапевтичних груп суттєво впливають на ефективність та безпечність фармакотерапії в похилому віці, що необхідно враховувати при призначенні лікарських засобів хворим даної вікової категорії.

## РОЗДІЛ III

### ФАРМАКОКІНЕТИЧНА І ФАРМАКОДИНАМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ВІКУ

Захворюваність людей похилого і старечого віку характеризується високим рівнем поліморбідності, тобто наявністю множинної патології. Згідно з численними даними літератури, у хворих віком від 60 років реєструється 5 і більше захворювань, кількість яких збільшується з віком [2, 137]. Тісний зв'язок розвитку ряду захворювань із механізмами старіння визначає переважне зростання із віком хвороб органів кровообігу (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія), хронічних обструктивних захворювань легень, захворювань кістково-м'язової системи, злоякісних захворювань, цукрового діабету [80, 126].

Наявність декількох захворювань, що характеризуються хронічним перебігом і тяжкістю патологічного процесу, обумовлює одночасне призначення цим хворим лікарських препаратів різних фармакотерапевтичних груп. Високий рівень поліпрагмазії (понад 6-7 препаратів на одного хворого) у пацієнтів старших вікових груп відзначається багатьма дослідниками [17, 67, 82, 159]. Встановлено, що 41,4% стаціонарних хворих похилого віку одержують 5-8

препаратів на добу та 37,2% – понад 9 препаратів. Серед амбулаторних пацієнтів 39,7% одержують 9 і більше ліків [101]. Поліпрагмазія збільшується з віком, що обумовлено збільшенням частоти та тяжкості хронічної захворюваності, і супроводжується зростанням частоти побічних реакцій [59, 123, 124, 142, 151].

Тому особливої уваги потребує проблема взаємодії ліків у хворих похилого та старечого віку за умов вікової поліморбідності і поліпрагмазії [9, 80, 87].

Взаємодія лікарських засобів в організмі відіграє важливу роль у фармакотерапії, істотно впливаючи на ефективність лікування хворих похилого і старечого віку [88, 112].

В результаті взаємодії ліків при раціональному комбінованому застосуванні медикаментів ефективність лікування зростає, а необґрунтоване одночасне введення декількох лікарських засобів може знизити ефективність лікування і збільшити число побічних реакцій [22, 127].

Взаємодія ліків може приводити до зменшення дії одного із препаратів – антагонізму, або до посилення ефекту комбінації ліків при однонаправленій дії - синергізму.

Лікарські засоби можуть вступати у взаємодію як на етапі транспорту і метаболізму (фармакокінетична



Таблиця 9. Взаємодія на етапі всмоктування лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп у хворих похилого та старечого віку

<b>Взаємодіючі лікарські засоби</b>		<b>Ефект</b>
Гіпотензивні Антиаритмічні Серцеві глікозиди	Антихолінергічні засоби	Зменшується концентрація препарату в крові
Тетрацикліни	Металовмісні засоби (препарати кальцію, магнію, заліза)	Зменшується концентрація препарату в крові
НПЗЗ Саліцилати	Антациди	Посиллюється місцево-подразнююча дія

За рахунок зміни кислотності змінюється ступінь іонізації ліків, їх ліпідо- і водорозчинність.

Лікарські засоби, що підвищують кислотність шлункового вмісту і тим самим збільшують іонізацію кислих лікарських речовин, знижують їх розчинність в ліпідах, що уповільнює всмоктування. Антациди



зменшують всмоктування непрямих антикоагулянтів, деяких сульфаніламідів, нітрофурантоїну, саліцилатів, фенібутазону, а також повністю блокують снотворну дію пентобарбіталу при використанні його в звичайних терапевтичних дозах. Відомо, що бікарбонат натрію, що підвищує рН шлункового соку, пригнічує всмоктування тетрацикліну.

Препарати магнію, алюмінію, біла глина, знижуючи кислотність шлункового вмісту, гальмують всмоктування прийнятих одночасно з ними ліків, які відносяться по хімічній структурі до кислот (саліцилатів, деяких сульфаніламідів, антикоагулянтів, барбітуратів та протидіабетичних засобів), що може призвести до збільшення їх концентрації в плазмі крові і розвитку побічних реакцій.

Ацетилсаліцилова кислота (аспірин), підвищуючи кислотність шлунка, істотно знижує всмоктування індометацину в шлунково-кишковому тракті. Встановлено значне зниження всмоктування протиревматичного препарату диклофенаку під впливом ацетилсаліцилової кислоти. Призначення парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) приводило до значного (приблизно вдвічі) зниження всмоктування рифампіцину в шлунково-кишковому тракті хворих. Всмоктування рифампіцину

знижувалось під впливом ізоніазиду. Встановлено істотне зниження всмоктування дигоксину при одночасному прийомі з неоміціном.

Деякі лікарські засоби підвищують всмоктування інших препаратів. При одночасному внутрішньому введенні кофеїну і феноксиметилпеніциліну відмічено збільшення концентрації антибіотиків у крові, що пояснюється, головним чином, підвищеним всмоктуванням їх в шлунково-кишковому тракті. Протизапальний препарат оксифенбутазон підвищував всмоктування феноксиметил-пеніциліну [8, 19, 41].

Значно впливати на всмоктування лікарських засобів можуть препарати, які діють на моторику шлунково-кишкового тракту.

Пригнічення моторики кишечника гангліоблокаторами, трициклічними антидепресантами, наркотичними аналгетиками, 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 [42].

Уповільнення або неповне всмоктування ряду препаратів (дигоксин, тетрациклін) відмічається при їх

одночасному прийомі з холіноблокаторами, антихолінергічними засобами.

Препарати опію (морфін, кодеїн), уповільнюючи моторику кишківника, значно зменшують швидкість всмоктування прийнятих одночасно з ними препаратів, в зв'язку з чим фармакологічний ефект при одночасному їх застосуванні у пацієнтів старшого віку настає пізніше, ніж при призначенні окремих препаратів [145, 180].

У пацієнтів похилого віку, які протягом тривалого часу отримують нейролептики та антидепресанти, внаслідок холінолітичної дії останніх може ослабитися перистальтика шлунку та кишок і збільшитися всмоктування одночасно прийнятих ліків, в зв'язку з чим зростає небезпека розвитку токсичних ускладнень. Це стосується особливо тих ліків, які неповно та повільно абсорбуються в кишково-шлунковому тракті (серцевих глікозидів, антиаритмічних, гіпотензивних засобів) [120, 127].

Ряд медикаментів (сульфаніламідів, діуретиків, кортикостероїдів, антихолінергічних засобів) можуть порушувати функцію підшлункової залози, що призводить до зниження синтезу її ферментів. В результаті порушується всмоктування амінокислот, цукру, жирних кислот, а також деяких вітамінів [179].

Найбільш сильно порушується всмоктування лікарських засобів у тих випадках, коли препарат зв'язується з іншими препаратами або стає нерозчинним під їх впливом. Так, тетрацикліни при взаємодії з деякими двох- і трьохвалентними іонами (Ca , Al , Fe , Mg ) утворюють комплекси, які практично не всмоктуються. Холестирамін знижує біодоступність дигоксину при прийомі препаратів всередину внаслідок утворення в шлунково-кишковому тракті нерозчинного комплексу, що було підтверджено дослідями *in vitro* [86].

У всмоктуванні деяких ліків приймає участь мікрофлора шлунково-кишкового тракту, 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. При одночасному введенні дигоксину з еритроміцином, який пригнічує мікрофлору кишечника, підвищується концентрація дигоксину в крові, що може супроводжуватися розвитком побічних реакцій, аж до глікозидної інтоксикації [64].

Лікарські засоби, які уповільнюють моторику шлунково-кишкового тракту, сприяють більш тривалому

контакту зі слизовою оболонкою шлунку препаратів з місцево-подразнюючою дією (ацетомінофен), що обумовлює розвиток ульцерогенних ефектів у хворих літнього віку [48].

### ***Взаємодія ліків на етапі розподілу***

Взаємодія ліків на рівні розподілу може суттєво змінити їх концентрацію в плазмі крові. На швидкість і ступінь розподілу в організмі лікарських речовин великий вплив має величина кровотоку, яка залежить від серцевого викиду і тонуусу кровоносних судин. Препарати, що діють на серцево-судинну систему (серцеві глікозиди, гіпотензивні, антиаритмічні препарати, діуретики), можуть впливати на розподіл інших ЛЗ, а також на інтенсивність і тривалість їх дії.

На етапі розподілу суттєве значення має взаємодія між лікарськими засобами з високим ступенем зв'язування з білками плазми крові. При одночасному прийомі препарату з високим ступенем зв'язування з білками з іншим препаратом, внаслідок витіснення з комплексу з білком збільшується його вміст у крові у вільній, фармакологічно активній формі, в результаті чого може підвищитися не тільки терапевтична ефективність, але і токсичність [25].

Так, клофібрат, саліцилати, фенілбутазон, оксифенілбутазон та індометацин витісняють із комплексу з білком варфарин та фенітоїн, що значно збільшує їх концентрацію в плазмі крові при одночасному призначенні і може викликати кровотечі, в тому числі в життєво важливих органах. Сульфаніламід, дикумарол і саліцилати потенціюють дію толбутаміду і метотрексата внаслідок витіснення їх із зв'язку з альбумінами плазми крові. Витіснення із зв'язку з білками плазми бутаміна дикумарином або бутадіоном може призвести до розвитку гіпоглікемічної коми [8].

Широко відомий феномен конкурентної взаємодії ліків за центри зв'язування на сировоткових білках. Зв'язування еритроміцину дещо знижувалося в присутності ацетилсаліцилової кислоти, фуросеміду, фенібутазону і варфарину. Толбутамід значно зменшує зв'язування сульфаніламідів з білками плазми. Є данні, що багато ліків можуть витіснити антикоагулянти із зв'язку їх з білками [8, 79].

В ряді досліджень встановлено, що зв'язування цефазоліну альбуміном сироватки крові істотно знижується при додаванні цефоперазону; у свою чергу цефазолін знижував зв'язування цефоперазона альбумінами плазми. Проведені дослідження показали, що

деякі антибіотики, сульфаніламід, саліцилати інгібують зв'язок лікарських засобів з сировотковими білками і ступінь зниження зв'язку може істотно зменшуватися [178].

Поряд з цим є дані про підвищення зв'язування з білками деяких ліків під впливом різних сполук. Так, бензилпеніцилін та ампіцилін підвищували зв'язування сульфалена білками сироватки крові та не впливали на зв'язування сульфадиметоксину [10]. 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 [8].

Не тільки лікарські засоби, але і їх метаболіти можуть витіснити інші препарати з комплексів з білками. Так, в процесі метаболізму хлоралгідрату утворюється трихлоруксусна кислота, яка активно зв'язується з білками плазми крові і витісняє одночасно прийняті лікарські засоби [87].

Конкурентні взаємодії між ліками на рівні зв'язування можуть давати клінічно значущі результати.

Відомо, що кумарини витісняються зі зв'язків з альбумінами крові такими препаратами, як клофібрат, етакринова кислота, оксифенобутазон, фенілбутазон, хлоралгідрат, а оральні сульфаніламідні засоби – саліцилатами, фенілбутазоном, сульфодимезином. Тому спільне застосування препаратів цих груп у пацієнтів похилого та старечого віку може викликати в першому випадку в зв'язку з витісненням антикоагулянтів із з'єднання з альбумінами і підвищенням їх концентрації в крові – кровотечу, в тому числі і в життєво важливі органи, а в другому – в результаті зростання концентрації цукрознижувальних препаратів – гіпоглікемічну кому.

Особливо важкі клінічні реакції спостерігаються при витісненні зі зв'язку з білками лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, витіснення метотрексату сульфаніламидами і саліциловою кислотою) [8].

Тому з особливою обережністю слід підходити до призначення пацієнтам старших вікових груп препаратів, які витісняють один одного зі сполучення з білками плазми [42].

Препарати однієї фармакологічної групи в неоднаковій мірі зв'язуються з білками плазми крові, що



необхідно враховувати при виборі доз окремих препаратів хворим похилого віку (табл. 10).

Таблиця 10. Зв'язування кардіологічних лікарських засобів з білками плазми крові

Препарат	Зв'язуван- ня, %	Препарат	Зв'язуван- ня, %
1	2	3	4
<i>β-адреноблокатори</i>		<i>Інгібітори АПФ</i>	
Пропранолол	90	Каптоприл	99
Невіболол	98-99	Фозиноприл	98
Бісопролол	25-30	Еналаприл	90
Метапролол	6-16	Периндоприл	90
Атенолол	6-16	Лізиноприл	5
<i>Антагоністи кальцію</i>		<i>Діуретики</i>	
Фелодипін	99	Фуросемід	95-99
Амлодипін	98	Спіронолактон	90
Ніфедипін	90	Індапамід	80
Верапаміл	90	Гідрохлортіазид	40
<i>Статини</i>		<i>Антиаритмічні засоби</i>	
Аторвастатин	98	Пропафенон	97
Ловастатин	95	Аміодарон	90
Симвастатин	95	Прокаїнамід	25

Серцеві глікозиди значно розрізняються за ступенем зв'язування з білками плазми: дигоксин зв'язується на 40%, а строфантин тільки на 1 - 2%. Тому, при лікуванні пацієнтів старшого віку спостерігається підвищення кардіотонічної дії дигоксину при одночасному призначенні з препаратами кальцію, у той час, як ефект строфантину суттєво не змінюється. Це пояснюється тим, що кальцій конкурує з серцевими глікозидами за місце зв'язування з білками плазми, внаслідок чого підвищується концентрація в плазмі крові дигоксину, тоді як концентрації строфантину залишається стабільною.

При одночасному призначенні  $\beta$ -адреноблокаторів з антагоністами кальцію, які конкурують за зв'язування з білками плазми крові, концентрація невібололу, пропранололу в крові значно підвищується, в той час як метапрололу, атенололу суттєво не змінюється.

Неоднозначно впливають антагоністи кальцію на концентрацію окремих інгібіторів АПФ - підвищують вміст каптоприлу, фозиноприлу, менше впливають на еналаприл, периндоприл і не змінюють - лізиноприл.

Встановлено, що різні препарати можуть змінювати зв'язок інших лікарських засобів з тканинами. Так, хінідин витісняє дигоксин з місця його зв'язування в міокарді, в результаті чого рівень дигоксина в крові зростає.

Важливе значення має зміна проникливості через гематоенцефалічний бар'єр при поєднаному прийомі лікарських засобів. Зокрема, кофеїн і еуфілін підвищують проникнення в ліквор пеніцилінів при менінгококовому менінгіті. Аналогічний ефект спостерігається при застосуванні пробенециду з амоксициліном [19, 83, 144, 152].

Враховання можливої взаємодії лікарських засобів на етапі їх розподілу в організмі є важливим фактором підвищення ефективності і безпечності медикаментозної терапії хворих літнього віку.

### ***Взаємодія ліків на етапі метаболізму***

Важливою проблемою при лікуванні хворих похилого та старечого віку є фармакокінетична взаємодія у процесі біотрансформації лікарських засобів [150].

Ферментативна активність мікросомальної системи печінки залежить від багатьох факторів, у тому числі від дії різних лікарських засобів.

Ряд препаратів можуть впливати на синтез і активність ферментів мікросомальної системи печінки, що каталізують метаболізм інших лікарських речовин.

Серед них розрізняють стимулятори (індуктори) і інгібітори мікросомальних ферментів, при цьому гальмуючий або індукуючий ефект одних препаратів на

метаболізм інших супроводжується зміною їх фармакологічної активності та токсичності.

Речовини, що мають стимулюючий вплив на мікосомальну систему ферментів (індуктори), прискорюють метаболізм і, відповідно, зменшують фармакологічну активність одночасно призначених лікарських засобів, зустрічаються серед ліків різних фармакологічних груп — снодійних, обезболюючих, антигістамінних, транквілізаторів, гормонів, антибіотиків

Так, фенобарбітал знижує антикоагулянтну дію варфарину, що обумовлює збільшення дози останнього. При відміні фенобарбіталу метаболізм варфарину повертається до вихідного рівня, тому дозу його потрібно зменшити для уникнення кровотечі.

Мепробомат, седуксен викликають індукцію ферментів мікосомального окислення, чим знижують ефективність кортикостероїдів, естрогенів, прогестерону, антикоагулянтів [42, 99].

Індукцію ферментів можуть викликати також барбітурати (клофібрат, гризеофумін, фентоїн), що необхідно враховувати при використанні їх в комплексній терапії хворих похилого та старечого віку.

Добре вивчена індукуюча дія фенобарбіталу, рифампіциліну і фенітоїну (дифенілу), застосування яких

може супроводжуватися зниженням фармакологічної активності інших препаратів (табл. 11).

Таблиця 11. Препарати, метаболізм яких прискорюється при дії індукторів мікросомальних ферментів – фенобарбіталу, рифампіцину та фенітоїну

<b>Фенобарбітал</b>	<b>Рифампіцин</b>	<b>Фенітоїн</b>
Амідопірін	Антипірін	Антипірін
Аміназин	Варфарин	Гідрокортизон
Антипірін	Гексобарбітал	Дексаметазон
Варфарин	Гідрокортизон	Дигітоксин
Гідрокортизон	Дигітоксин	Дикумарин
Діазепам	Метазон	Тироксин
Дигітоксин	Толбутамід	
Дикумарин		
Доксициклін		
Нітрогліцерин		
Рифампіцин		
Фенілбутазон		
Хінін		

Прийом індукторів метаболізму хворими похилого віку може викликати прискорення біотрансформації і

зниження активності одночасно призначених препаратів [119].

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 [42].

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 [33].

Інгібітори ферментів метаболізму пригнічують біотрансформацію ліків, подовжують час їх виведення і, відповідно, підвищують концентрацію в плазмі. 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.

Макролідні антибіотики інгібують метаболізм теофіліну, внаслідок чого підвищується його концентрація в крові, що призводить до розвитку тяжких ускладнень з боку серцево-судинної і центральної нервової систем.

Антидепресанти (флуоксетин) пригнічують метаболізм бета-адреноблокаторів, що може викликати у хворих похилого віку значне зниження артеріального тиску, брадикардію.

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, сульфаніламідів - ампіпроміну, фенілбутазон – толбутаміду [19, 127, 149].

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% [167].

При одночасному призначенні деяких бета-адреноблокаторів, метаболізм яких здійснюється за допомогою цитохрому P<sub>450</sub> (пропранолол, метапролол, корведилол) і інгібіторів цього ферменту (аміодарон, кларитроміцин) у хворих похилого віку виникає ризик розвитку значної брадикардії (менше 40 уд./хв), атріо-вентрикулярної 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 антикоагулянта -



варфарину, який метаболізується цим цитохромом, є частою причиною розвитку кровотеч у хворих похилого віку [186].

Особливої уваги в геріатрії вимагають препарати з низькою біодоступністю, тобто такі, які активно метаболізуються мікросомальними ферментами і надходять в кровоток в незначній кількості (табл. 12).

Таблиця 12. Біодоступність деяких лікарських засобів, що використовуються в геріатрії

<b>&lt; 10%</b>	<b>10 – 30%</b>	<b>30 – 70%</b>	<b>&gt; 70%</b>
Лацидипін	Аторвастатин	Аміодарон	Амлодипін
Ловастатин	Валсартан	Амітриптилін	Бісопролол
Метапролол	Лозартан	Атенолол	Дексаметазон
Пропранолол	Кандесартан	Берліприл	Ірбесартан
Симвастатин	Карведилол	Діазепам	Кетопрофен
	Розувастатин	Дилтіазем	Моваліс
	Фелидипін	Ніфедипін	Фенігідин
		Периндоприл	

Внаслідок вікового зниження активності цитохрому P<sub>450</sub>, в разі одночасного призначення інгібіторів даного цитохрому, концентрація їх в плазмі у хворих похилого

віку суттєво підвищується, що може супроводжуватися ризиком побічних реакцій [93, 114, 131].

### ***Взаємодія ліків на етапі виведення***

Лікарські засоби можуть взаємодіяти на стадії їх виведення з організму. Найбільше значення мають два шляхи виведення лікарських речовин - нирками і з жовчю.

Виведення ліків нирками здійснюється за участю трьох основних процесів, які відбуваються в нефронах - шляхом фільтрації в клубочках, активної секреції в канальцях і реабсорбції. Взаємодія ліків відбувається на рівні цих процесів. Вплив на фільтрацію може здійснюватися опосередковано, при застосуванні речовин, що збільшують зв'язування ліків білками, так як у клубочках фільтрується тільки не зв'язаний з білками препарат, а зв'язування препарату зменшує виведення його з організму. На секрецію лікарських засобів у нирках можуть впливати речовини, які гальмують секреторну систему нирок, або самі секретуються та конкурентно пригнічують активний транспорт інших лікарських речовин, що секретуються при участі ідентичних механізмів [8].

Прикладом взаємодії ліків на рівні секреторного транспорту нирок може бути вплив діуретиків на активний транспорт ряду препаратів. Виражений сечогінний ефект

діуретиків відіграє значну роль у виведенні з організму препаратів, які екскретуються нирками, зокрема, антибіотики (пеніцилін і цефалоспорини).

Більшість лікарських речовин є слабкими електролітами, їх розчинність залежить від ступеня іонізації. Оскільки на ступінь іонізації речовин великий вплив має кислотність розчину, зміна рН, що викликається іншими препаратами, може істотно змінити виведення лікарських речовин з сечею.

Кислотність сечі підвищується при застосуванні бікарбоната натрію і знижується при лікуванні аскорбіною кислотою. Шляхом введення лікарських засобів, що знижують кислотність сечі, можна підвищити виведення барбітуратів і саліцилатів.

Багато лікарських речовин, особливо органічні кислоти, виводяться з крові в сечу через канальний епітелій шляхом активного транспорту і можуть конкурувати за цей шлях. Так, пробеніцид значно знижує виведення пеніциліну та інших антибіотиків (амоксициліну, окремих цефалоспоринів). Діуретики, зокрема фуросемід, також пригнічують канальцеву секрецію пеніцилінів і підвищують їх концентрацію в крові.

Фуросемід знижує кліренс гентаміцину і левоміцетину, які виводяться з організму шляхом клубочкової фільтрації.

Взаємодія кількох препаратів на стадії ниркового виведення у хворих літнього віку може призвести до значного порушення екскреції одного з них, підвищенню його концентрації в плазмі крові і розвитку побічних реакцій. Так, спіронолактон блокує транспортну систему, яка екскретує серцеві глікозиди, що підвищує їх концентрацію в плазмі крові. Система ниркового транспорту фуросеміду блокується індометацином. Кларитроміцин блокує нирковий кліренс дигоксину [3, 20, 42].

Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів на стадіях всмоктування, розподілу, біотрансформації і виведення з організму може призвести до розвитку побічних ефектів, що необхідно враховувати при призначенні комбінованої терапії хворим похилого та старечого віку за умов вікової поліморбідності і поліпрагмазії.

### **Фармакодинамічна взаємодія ліків у хворих похилого і старечого віку**

Високий рівень захворюваності людей похилого і старечого віку обумовлює необхідність одночасного застосування лікарських засобів різних

фармакотерапевтичних груп, які в організмі хворих вступають в процеси взаємодії.

Фармакодинамічна взаємодія відбувається на рівні фармакоректорів, ефекторних систем клітин, органів і фізіологічних систем організму. Вона здійснюється у місці дії лікарських засобів та може посилювати (синергічна взаємодія) або зменшувати (антагоністична взаємодія) їх основні і побічні ефекти [87].

Так, одночасне призначення діазепаму і барбітурату тіопенталу посилює депресивну дію на центральну нервову систему. Гіпоглікемічна дія інсуліну значно посилюється протидіабетичними засобами групи сульфанілсечовини. Комбінація теофіліну з бета-агоністами, зокрема альбутеролом, має набагато сильнішу бронхолітичну дію, ніж кожен препарат окремо. В той же час, антагоніст бензотіазидових рецепторів флумазепіл зменшує пригнічення центральної нервової системи, викликане діазепамом [64].

В фармакодинамічну взаємодію вступають препарати різних фармакотерапевтичних груп (табл. 13).

Таблиця 13. Фармакодинамічна взаємодія препаратів різних фармакотерапевтичних груп у хворих похилого та старечого віку

<b>Фармакотерапевтичні групи</b>	<b>Підсилення ефективності</b>	<b>Зниження ефективності</b>
1	2	3
Діуретики	Діуретик з іншим механізмом дії (наприклад, фуросемід + гіпотіазит)	Нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди
Бета-адреноблокатори	Циметидин, хінідин	Нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які індукують печінкові ферменти (рифампіцин, фенobarбітал)

1	2	3
Інгібітори АПФ	Хлорпромазин Клозепін	Нестероїдні протизапальні препарати. Антациди
Блокатори кальцієвих каналів	Циметидин Ранітидин	Препарати, що індукують печінкові ферменти (рифампіцин, фенобарбітал)

Передбачувана фармакодинамічна взаємодія, що сприяє підвищенню ефективності та безпечності ліків, широко використовується в комплексній терапії різних захворювань з метою оптимізації терапевтичних ефектів. Її можна передбачити на основі знання фармакологічних властивостей препаратів [19].

Так, при лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку ефективними є комбінації ІАПФ та діуретиків, ІАПФ та блокаторів кальцієвих каналів, блокаторів рецепторів ангіотензину II та діуретиків [34].

Встановлено, що застосування комбінації амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією та високим кардіоваскулярним ризиком, дисліпідемією та цукровим діабетом ефективно знижує рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску. При лікуванні артеріальної гіпертензії широкого поширення набули фіксовані комбіновані препарати – ноліпрел (периндоприл + індапамід); біпрестаріум (периндоприл + амлодипін); лозап Н (лозартан + гідрохлортіазид); екватор (лізиноприл + амлодипін) [46].

Фіксовані комбінації мають ряд переваг, які визначаються раціональним вибором ліків різних фармакотерапевтичних груп, що входять до їх складу: адитивна дія (потенціювання терапевтичного ефекту); контррегуляторна дія (зменшення побічних ефектів один одного); покращення режиму прийому; зменшення кількості прийнятих препаратів. Усе це визначає перспективність використання фіксованих комбінацій під час лікування хворих старших вікових груп за умов комплексної патології [47, 96, 98].

Разом з тим, внаслідок складних вікових змін регуляції функцій і метаболізму, у хворих старших вікових



груп спостерігаються суттєві зміни фармакологічної взаємодії ліків [174].

За умов зниження кількості фармакоректорів одночасне призначення препаратів, які впливають на одні й ті ж органи і системи, може внаслідок конкуренції за рецептори змінювати фармакологічні ефекти. Так, призначення адреналіну одночасно з блокатором  $\alpha$ -адренорецепторів фентоламіном може викликати не підвищення артеріального тиску, а його зниження.

Вікові структурно-функціональні порушення (зменшення кількості фармакоректорів, зміна їх чутливості, зниження активності ферментних систем) при фармакодинамічній взаємодії ліків у хворих похилого віку зумовлюють розвиток небажаних побічних реакцій [4, 9, 150].

Згідно з даними, отриманими при обстеженні пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця, клінічно значущі ПР були виявлені у хворих, які отримували комбінацію аспірину та гепарину – у 29,4%, клопідогрелю та гепарину – у 7,2% [117]. Значна частота ПР у хворих похилого та старечого віку зареєстрована при взаємодії антигіпертензивних препаратів з НПЗЗ [130], аспірину та клопідогрелю [39].

Частота небажаних взаємодій помітно зростає зі збільшенням кількості одночасно призначених ліків. Так, якщо при прийомі одного препарату побічні реакції розвивались у 10,8 % хворих, то при одночасному прийомі 2 препаратів – у 14 %, 3 – у 17 %, 4 – у 19 %, 5 – у 22 %, 6 – у 27 % хворих [17, 94].

Прийом одночасно п'яти і більше лікарських засобів відноситься до факторів ризику розвитку побічних реакцій у хворих похилого і старечого віку (табл. 14).

Таблиця 14. Фармакодинамічні взаємодії, що зумовлюють розвиток побічних реакцій

<b>Взаємодіючі лікарські засоби</b>		<b>Результат</b>
1	2	3
Блокатори бета-адренорецепторів	Верапаміл Дизопірамід Дилтіазем	Посилення негативних інотропного, хронотропного і дромотропного ефектів

1	2	3
Трициклічні антидепресанти	Блокатори М-холінорецепторів	Затримка сечовиділення
Трициклічні антидепресанти	Адреноміметики	Гіпертонічний криз
Петльові діуретики	Аміноглікозиди	Ототоксичність
Міорелаксанти	Аміноглікозиди	Посилення курареподібного ефекту
Опіоїди	Нейролептики	Пригнічення діяльності дихального центру
Засоби, що пригнічують ЦНС	Бензодіазепіни, Барбітурати, Антагоністи H <sub>2</sub> -рецепторів	Порушення концентрації уваги

До комбінацій лікарських засобів, що часто викликають побічні реакції в результаті фармакодинамічної взаємодії у хворих похилого віку, відносять поєднання інгібіторів

ангіотензинперетворюючого ферменту з калійзберігаючими діуретиками; блокаторів кальцієвих каналів з макролідними антибіотиками; варфарину з нестероїдними протизапальними засобами [87].

В процесі старіння відбуваються суттєві зміни  $\beta$ -адренергічної системи – знижується щільність  $\beta$ -адренорецепторів та їх чутливість, підвищується рівень норадреналіну в плазмі, що обумовлює збільшення з віком кількості небажаних реакцій при прийомі бета-адреноблокаторів. Тому особливу обережність у геріатричній клініці слід дотримуватися при одночасному призначенні  $\beta$ -адреноблокаторів 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) [17].

Таблиця 15. Взаємодія бета-адреноблокаторів з іншими лікарськими засобами

<b>Лікарські засоби, що взаємодіють з бета-адреноблокаторами</b>	<b>Можливі реакції взаємодії</b>
Антидіабетичні засоби	Посилення гіпоглікемії
Антиаритмічні засоби	Брадикардія, AV-блокада
Серцеві глікозиди	Брадикардія
Тіазидні діуретики	Збільшення у крові вмісту уратів та тригліцеридів, посилення бронхоспазму
Бронхолітики	Бронхоспазм
Лідокаїн	Токсична дія на ЦНС
Теофілін	Збільшення токсичності теофіліну

Відомо, що периферичні вазодилататори зменшують негативну і ноотропну дію  $\beta$ -адреноблокаторів за рахунок зниження периферійного судинного опору, що забезпечує ефективність їх поєднань при лікуванні ішемічної хвороби серця і артеріальної гіпертензії. У хворих похилого віку при одночасному тривалому призначенні бета-адреноблокаторів (пропранолол) і

антагоністів кальцію (верапаміл, ніфедипін) розвивається застійна серцева недостатність, порушення провідної системи серця і симптоматична гіпертензія [117].

Поєднання бета-адреноблокаторів з препаратами, які знижують цукор, може посилити дію останніх і призвести до розвитку гіпоглікемічної коми у пацієнтів старших вікових груп [17].

Дія гіпотензивних засобів посилюється при призначенні їх разом із спазмолітичними препаратами (похідні папаверину та інші). Разом з тим, слід мати на увазі, що у хворих старших вікових груп така комбінація може внаслідок різкого зниження артеріального тиску викликати погіршення мозкового кровообігу і розвиток ішемічного інсульту.

Антигіпертензивна дія ІАПФ значною мірою обумовлена утворенням вазодилатуючих субстанцій - простагландину E і простацикліну. 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 [22].

Таблиця 16. Взаємодія інгібіторів АПФ з іншими лікарськими засобами

<b>Лікарські засоби, що взаємодіють з інгібіторів АПФ</b>	<b>Можливі реакції взаємодії</b>
Антидепресанти	Підвищення токсичності
Антидіабетичні засоби	Гіпоглікемія
Антиаритмічні засоби	Підвищення токсичності
Калійзберігаючі діуретики	Гіперкаліємія
Нестероїдні протизапальні засоби	Зниження ефективності

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

Значна частота ПР у хворих похилого та старечого віку зареєстрована при взаємодії антигіпертензивних препаратів і нестероїдних протизапальних засобів, аспірину і клопідогрелю, симвастатину і ІАПФ (каптоприл, еналаприл) [78, 130].

Діуретики, які широко використовуються в комплексній терапії хворих похилого і старечого віку, можуть викликати небажані реакції при взаємодії з рядом лікарських засобів (табл. 17)

Таблиця 17. Взаємодія діуретиків з іншими лікарськими засобами

<b>Лікарські засоби, що взаємодіють з діуретиками</b>	<b>Можливі реакції взаємодії</b>
Інгібітори АПФ	Гіперкаліємія
Бета-адреноблокатори	Гіперглікемія
Кортикостероїди	Гіпокаліємія
Антациди	Гіперкальціємія

Ряд дослідників відзначає значну частоту розвитку гіперкаліємії у пацієнтів похилого віку при одночасному призначенні ІАПФ і калійзберігаючих діуретиків. У клінічному дослідженні серед пацієнтів віком (73,2±3,5 років), 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 [14, 136].



Високий рівень гіперкаліємії зареєстрований у хворих, які отримували комбіновану терапію в складі інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту і спіронолактонів [146].

Серцеві глікозиди одночасно з діуретиками часто використовуються для лікування серцево-судинної недостатності у пацієнтів старших вікових груп. Як відомо, чутливість серця до серцевих глікозидів в значній мірі залежить від вмісту в міокарді і плазмі крові йонів калію. З віком концентрація калію в тканинах зменшується, тому при одночасному призначенні серцевих глікозидів і діуретиків, внаслідок викликаної ними гіпокаліємії, збільшується токсичність серцевих глікозидів в старіючому організмі [103, 164].

Особливу увагу слід звертати на взаємодію непрямих антикоагулянтів з іншими лікарськими засобами. Антикоагулянти непрямой 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), циметидин, левоміцетин, алопуринол, аміодарон (уповільнення метаболізму непрямих антикоагулянтів),

анаболічні стероїди (прискорення інактивації факторів згортання). Ряд антибіотиків (цефалоспорини, пеніциліни широкого спектру дії, аміноглікозиди, еритроміцин, тетрацикліни) можуть посилювати дію непрямих антикоагулянтів шляхом пригнічення мікрофлори кишечника, що синтезує вітамін К [68, 87].

Призначення кортикостероїдів підвищує ризик розвитку гіпокаліємії, обумовленої тіазидами і петльовими діуретиками. Одночасне призначення тріамтерену і індометацину може призвести до погіршення функції нирок [23].

Побічні реакції, що розвиваються в результаті фармакодинамічної взаємодії за умов вікової поліпрагмазії, становлять серйозну клінічну проблему.

Проведений ретроспективний аналіз медикаментозної терапії стаціонарних хворих старечого віку з захворюваннями органів кровообігу та супутньою патологією виявив у 37,5% хворих побічні реакції, що асоціювалися з медикаментозною взаємодією. Найчастішими комбінаціями, які викликають побічні реакції, 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 [87, 136].

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% [117]. Значна частота побічних реакцій у хворих похилого та старечого віку зареєстрована також при взаємодії антигіпертензивних препаратів з НПЗЗ [130], аспірину і клопідогрелю [39].

У хворих похилого та старечого віку з психічними розладами та супутньою патологією найбільша частота побічних реакцій зареєстрована при взаємодії антидепресантів з седативними засобами, антиепілептичних препаратів з антибіотиками, анальгетиків з антигістамінними препаратами [71. 134].

Трициклічні антидепресанти блокують  $\alpha$ -адренорецептори, в результаті чого при їх призначенні разом з блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторів (празозин, дексазозин) хворим похилого віку можливі такі побічні реакції, як артеріальна гіпертензія, тахікардія, запаморочення [85].

Барбітурати знижують дію кортикостероїдів, антикоагулянтів, препаратів дигіталіса, тестостерону [16].

У проспективному когортному дослідженні у стаціонарних пацієнтів віком старше 60 років висока кількість побічних реакцій, 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% [79].

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 в результаті фармакодинамічної взаємодії призначених ліків [82].

Медикаментозна взаємодія у хворих похилого та старечого віку може мати наслідки різного ступеня тяжкості – від незначних відхилень до фатальних ускладнень, що залежить від характеру патології та призначених лікарських засобів.

У популяційному дослідженні, що охопило 330 000 хворих старше 65 років з комплексною патологією, важкі побічні реакції внаслідок взаємодії ліків було виявлено у 16% обстежених. Ризик розвитку побічних реакцій зростав із

збільшенням віку хворих та кількістю прийнятих лікарських засобів [17].

У хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією при прийомі антигіпертензивних засобів легкі побічні реакції були зареєстровані у 83,3% хворих, середньої тяжкості – 16,5%, тяжкі – 0,4% [17]. При обстеженні хворих із серцевою недостатністю середнім віком (79,0±7,1) років, які отримували комплексну терапію (антикоагулянти, ІАПФ, діуретики), неважкі побічні реакції були виявлені у 25,7 % пацієнтів, середньої тяжкості – у 65,2 %, важкі - у 92% [117].

У стаціонарних хворих старше 60 років із серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом побічні реакції у результаті лікарської взаємодії були зареєстровані у 66 % випадків, з них 18,5 % реєструвалися як тяжкі. Значна кількість важких побічних реакцій (49,3 %) виявлена у хворих середнім віком 78,0 ± 6,7 років із психічними розладами, які отримували психотропні засоби та препарати для лікування хронічної супутньої патології; легкі - у 17,5% хворих, середньої тяжкості – у 36,4% [71].

Раціональний вибір лікарських засобів з урахуванням їх можливої фармакодинамічної взаємодії забезпечить ефективність і безпечність медикаментозної терапії хворих літнього віку за умов вікової поліморбідності і поліпрагмазії.

## РОЗДІЛ ІV

### ВПЛИВ ЇЖИ НА ФАРМАКОКІНЕТИКУ І ФАРМАКОДИНАМІКУ ЛІКІВ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ВІКУ

Взаємодія ліків і їжі у хворих похилого та старечого віку є однією з актуальних проблем. Це обумовлено рядом факторів, як внутрішніх (вікові метаболічні і функціональні зміни організму, що впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку ліків і обмін харчових речовин), так і зовнішніх (зміни у старості характеру харчування, дефіцит білків, вітамінів у їжі) [1, 5, 97, 140, 156].

При лікуванні хворих похилого і старечого віку в результаті взаємодії ліків з харчовими інгредієнтами може розвинутих ряд ускладнень і побічних реакцій, що обтяжують перебіг основних захворювань [81, 165].

Компоненти їжі впливають на всі етапи **фармакокінетики** - всмоктування, транспорт, метаболізм і елімінацію лікарських речовин [13, 36, 116, 147, 182].

В ряді робіт відмічається суттєвий вплив характеру харчування на фармакокінетику у хворих похилого та старечого віку [15, 105, 138].

Вплив їжі на **всмоктування** ліків залежить від багатьох факторів: розчинності ліків, характеру та

температури їжі, впливу їжі на стан шлунково-кишкового каналу (пристінковий рН, інтерстиціальний кровотік, активність транспортних систем) [122, 179].

На етапі всмоктування компоненти їжі можуть змінювати кислотність шлункового вмісту, моторику шлунка, конкурувати за транспортні системи, що забезпечують надходження лікарських та харчових речовин із просвіту кишечника до системного кровотоку, вступати в комплексоутворення з ліками, утворюючи хелатні сполуки [56].

Всмоктування ліків у травному каналі може значною мірою модулюватися присутньою в ньому їжею (табл. 18).

Таблиця 18. Вплив їжі на всмоктування ліків

<b>Препарат</b>	<b>Всмоктування під впливом їжі</b>	<b>Механізм</b>
1	2	3
Ампіцилін	Посилюється	Сповільнення евакуації з шлунка
Еритроміцин	Посилюється	Сповільнення евакуації з шлунка

1	2	3
Нітрофурантоїн	Посилюється	Сповільнення евакуації з шлунка
Гідрохлоротіазид	Посилюється	Сповільнення евакуації з шлунка
Діазепам	Посилюється	Сповільнення евакуації з шлунка
Дикумарол	Посилюється	Сповільнення евакуації з шлунка
Хлоротіазид	Посилюється	Сповільнення евакуації з шлунка
Дигоксин	Сповільнюється	Абсорбція їжею з високим вмістом жирів або пектинів
Спіронолактон	Сповільнюється	Сповільнення евакуації з шлунка
Метилдопа	Зменшується	Конкуренція за механізми транспорту амінокислот
Варфарин	Зменшується	Зв'язування з білками



1	2	3
Леводопа	Зменшується	Конкуренція за механізми транспорту амінокислот
Пеніциламін	Зменшується	Можливо комплексоутворення з кальцієм
Хлорпромазин	Зменшується	Сповільнення евакуації з шлунка

Компоненти їжі впливають на швидкість та ступінь абсорбції лікарських засобів, що призводить до зміни їх концентрації в плазмі крові та змінює ефективність лікування [160].

Під впливом їжі збільшується шлунково-кишкова секреція. Підвищене утворення соляної кислоти в шлунку після їжі сприяє іонізації ліків основного характеру (ефедрин, гризеофульвін), внаслідок чого всмоктування їх у шлунку знижується і, навпаки, підвищується всмоктування лікарських речовин, що мають кислотний характер (бутадіон, барбітурати, фурадонін, непрямі антикоагуляти) [36].

Ряд ліків (допегіт, рибофлавін, препарати заліза) всмоктуються шляхом активного транспорту за допомогою транспортних систем клітинних мембран. При одночасному прийомі їжі, що також всмоктується шляхом активного транспорту (м'ясний, рослинний та молочний білок), внаслідок конкуренції за загальний транспортний механізм знижується всмоктування ліків [13].

В багатьох роботах наводяться дані щодо впливу їжі на всмоктування окремих ліків. Так, їжа зменшує всмоктування та біодоступність седативних засобів, гіпотіазиду, каптоприлу, леводопи, фенацетину, варфарину, ацетилсаліцилової кислоти, дилтіазему, амлодипіну, таблеток ізосорбід-5-мононітрату [116].

Молочні продукти утворюють малорозчинні комплекси з антибіотиками — ципрофлоксацином, азитроміцином, тетрацикліном, в результаті чого їх всмоктування і біодоступність можуть істотно знизитися [147].

Крім зменшення кількості, їжа може уповільнювати швидкість всмоктування лікарських засобів.

Їжа уповільнює всмоктування гідралазину, антагоністів кальцію, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту [38, 153].

Уповільнення швидкості всмоктування лікарських засобів має клінічне значення, особливо для препаратів з коротким періодом напіввиведення, тому що при цьому не досягається їхня терапевтична концентрація в крові. Так, при оральному прийомі хворими з інфарктом міокарда ніфедипіну до вживання їжі максимальна концентрація його в крові досягалася через 1 годину, при прийомі тієї ж дози препарату після їжі максимальна концентрація в крові досягалася через 4 години і була на третину нижчою [36].

Вплив їжі на всмоктування ліків в значній мірі визначається її характером.

Великі обсяги рідини приводять до прискореного спорожнювання шлунка, а щільна їжа спричиняє протилежний ефект. У зв'язку з цим, вживання щільної їжі, затримуючи спорожнювання шлунка, сповільнює надходження багатьох ліків у тонкий кишечник і подовжує час їхнього всмоктування.

Їжа з високим вмістом жирів покращує засвоєння жиророзчинних ліків (метронідазолу, діазепаму, карбамазепіну, спіронолактону, варфарину, гризеофульвіну), але зменшує всмоктування водорозчинних ліків (саліцилатів, сульфаніламідів, антибіотиків). Лікарські речовини, розчинні в ліпідах, краще всмоктуються після прийому їжі. Так

гризеофульвін, будучи ліпотропною сполукою, краще всмоктується після вживання жирної їжі. В присутності їжі поліпшується біодоступність нітрофурантоїну і метронідазолу. Їжа підвищує біодоступність дикумарину, дифеніну. Описано збільшення майже в два рази абсорбції рибофлавіну і хлортіазиду, прийнятих після їжі, токоферолу - більш ніж у 20 разів.

Вуглеводи уповільнюють евакуацію вмісту шлунка, в результаті збільшується всмоктування багатьох лікарських речовин. Вуглеводи підвищують всмоктування тетрацикліну, дигоксину, ампіциліну, ізоніазиду, кальцію хлориду, ізосорбїду динітрату, ацетамінофену, фуросемїду, фенобарбіталу, цефалексину, рїфампіцину, каптоприлу [21, 179].

У хворих похилого і старечого віку під впливом їжі суттєво змінюються швидкість та ступінь абсорбції лікарських препаратів, що призводить до зміни їхньої концентрації в плазмі крові та змінює ефективність лікарської терапії [57].

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

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 неактивною 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 накопиченню у тканинах, особливо проникненню у центральну нервову систему [69].

Високий ступінь зв'язування з білками характерний для кислих препаратів: бутадіону, сульфаніламідів, непрямих антикоагулянтів, саліцилатів.

При переважанні в раціоні харчування білків збільшується їх кількість у крові, зростає ступінь зв'язування з альбумінами плазми лікарських засобів, зокрема сульфаніламідів, серцевих глікозидів, антикоагулянтів, що призводить до зменшення їх концентрації в крові. Харчова гіперальбумінемія знижує концентрацію у плазмі варфарину та верапамілу і може зменшити їх терапевтичну активність [118].

Вживання їжі, яка багата білком (яйця, сир, молоко, горох, квасоля), зменшує концентрацію в плазмі крові і знижує терапевтичну дію серцевих глікозидів

(дигітоксину), хінідину, кофеїну, теофіліну, тетрацикліну, пеніциліну, антикоагулянтів, нестероїдних протизапальних засобів, сульфаніламідів. Дефіцит білків у дієті може призвести до гіпоальбумінемії та підвищення в плазмі крові лікарських препаратів, що зв'язуються з білками (статици, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію) [179].

Жирні кислоти витісняють із комплексів з альбумінами крові ряд 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.

Ліпофільні ліки мають здатність накопичуватись переважно в тканинах з високим вмістом жиру в жирових депо і зберігаються там досить тривалий час. Мобілізація жирових депо при недостатньому харчуванні призводить до викиду депонованих ліків у кровообіг і підвищення їх концентрації в плазмі.

Деякі речовини, що надходять з їжею, змінюють проникливість бар'єрних систем організму, тканин і клітин, і, отже, можуть впливати на розподіл ліків. Так, нікотинава кислота, піридоксин підвищують проходження фтивазиду

всередину клітин за рахунок збільшення проникності плазматичних мембран. Під впливом нікотинової кислоти фтивазид проникає в тканини мозку, де в звичайних умовах не виявляється [36].

Характер харчування, а особливо кількісний і якісний склад їжі, впливає на **процеси біотрансформації ліків в організмі**. Це пов'язано з тим, що харчові речовини виконують структурну функцію в процесі синтезу всіх компонентів системи метаболізму ліків; багато харчових речовин і їхніх метаболітів транспортуються і піддаються ферментативним перетворенням за участю тих же ферментів, що і лікарські засоби; окремі компоненти харчових речовин модифікують окислювання ксенобіотиків, здійснюване оксидазами змішаних функцій ендоплазматичного ретикулулу клітин печінки, кишечника, легень і інших органів [179, 182].

Активність ферментних систем, під впливом яких відбувається метаболізм ліків, багато в чому визначається характером харчування.

Метаболізм ліків суттєво залежить від вмісту білка у раціоні харчування. Дефіцит білка супроводжується зниженням активності мікосомальних ферментів, що уповільнює швидкість метаболізму ліків і подовжує період їхнього виведення з організму [18].

Біохімічна роль вуглеводів у процесах біотрансформації ліків полягає в утворенні глюкуронової кислоти, а також забезпеченні пулу НАДФ, що продукується в дегідрогеназних реакціях пентозофосфатного циклу (ізоцитратдегідрогеназній і малатдегідрогеназній реакціях). Поряд з цим, вуглеводи їжі впливають на процеси біотрансформації через проміжний обмін, як джерела енергії.

Численні експериментальні дослідження свідчать про вплив вуглеводного компонента раціону на мікросомальне окислення.

Високий вміст у раціоні сахарози, фруктози й особливо глюкози викликає зниження швидкості гідроксилуванню гексобарбіталу, аніліну й інших субстратів. Низький вміст вуглеводів у їжі на тлі високобілкової дієти прискорює метаболізм антипірину і теофіліну, у той час як високовуглеводна дієта істотно не впливає на метаболізм цих ліків [29].

Вітаміни відіграють значну роль у процесах метаболізму ліків.

Насамперед, багато вітамінів виконують функції коферментів безпосередньо в складі ферментних систем, що здійснюють біотрансформацію ліків. Так, вітамін В6 (рибофлавін) входить до складу мікросомальних



флавопротеїдів НАДФН-цитохром Р450 редуктази, НАДН-цитохром В5 -редуктази і флавін-залежної монооксигенази. Крім того, рибофлавін у вигляді ФАД є кофактором альдегідогеназ.

Аскорбінова кислота (вітамін С) відіграє ключову роль у механізмах біотрансформації лікарських речовин. Аскорбінова кислота завдяки своїм окислювально-відновним властивостям стимулює активність монооксигеназної системи, а також спричиняє антиоксидантну дію, що впливає на індуктори пероксидації ліпідів.

Вітамін В<sub>6</sub> (рибофлавін) є необхідним компонентом для синтезу ферментів ендоплазматичного ретикулула печінки, і, отже, для метаболізму ліків [111, 185].

Фізіологічна роль мінеральних речовин у процесах метаболізму визначає їх значення в процесах біотрансформації ліків.

Дефіцит заліза в раціоні призводить до зміни функціональної активності монооксигеназної системи печінки, що дозволяє припустити модифікацію фармакологічного ефекту деяких ліків при залізодефіцитних станах. Кальцій-дефіцитна дієта знижувала рівень цитохрома Р<sub>450</sub> і активність монооксигеназних реакцій.

Достатнє забезпечення організму мінеральними речовинами необхідне для нормального перебігу процесів біотрансформації ліків [102].

В цілому, дефіцит в харчуванні білків, жирів, вітамінів і незамінних мінеральних речовин знижує метаболізм ліків, особливо тих, які підлягають мікросомальному окисленню.

Характер їжі, змінюючи реакцію сечі, може впливати на **ниркову екскрецію** ліків. Швидкість екскреції іонізованих форм хімічних сполук в значній мірі визначається їх реакцією – кислі сполуки швидко екскретуються в лужну сечу, а основні – в кислу. Харчовий алкалоз збільшує екскрецію з сечею кислих ліків (саліцилатів, нітрофуранів), а харчовий ацидоз навпаки пришвидчує екскрецію основ (кофеїн, кодеїн) [147].

Таким чином, їжа, взаємодіючи з лікарськими речовинами на етапах їх всмоктування, розподілу, метаболізму й елімінації, може в значній мірі змінювати фармакокінетику ліків.

Хімічний склад їжі, наявність в ній різних фізіологічно-активних компонентів може впливати на **фармакодинаміку** ліків, змінювати їх фармакологічну активність і токсичність. Це обумовлює необхідність обмеження окремих харчових продуктів при проведенні

медикаментозної терапії у хворих похилого та старечого віку [31].

Ряд харчових продуктів (бринза, сир, печінка, маринована риба, дріжджі) містять адреноміметичну судинозвужуючу речовину – тирамін, який інактивується в печінці, моноамінооксидазою (МАО) шляхом окисного дезамінування. При одночасному прийомі інгібіторів МАО (іпразид, трансамін, токлобемід та інші) в результаті блокади ферменту МАО тирамін їжі залишається непошкодженим і проявляє адреноміметичну дію – викликає сильний головний біль, тахікардію, різке підвищення кров'яного тиску. Хворим, які отримують інгібітори МАО, необхідно обмежувати їжу з високим вмістом тироксину [36].

Одночасне призначення калійзберігаючих діуретиків та харчових продуктів з високим вмістом солей калію (картопля, курага та ін.) може спричинити порушення серцевого ритму.

Харчові продукти, до складу яких входить значна кількість вітаміну К (шпінат, салат, зелені томати, білокачанна капуста), значно послаблюють дію антикоагулянтів внаслідок їх антагонізму.

При призначенні анаболічних гормонів необхідна дієта з високою кількістю білків і солей кальцію (сир, молоко, яйця, м'ясо).

Продукти, консервовані нітратами, рекомендується виключати з дієти хворих, які отримують аміназин, амідопірин, антипірин, сульфаніламідів, антидіабетичні засоби, тетрацикліни, щоб запобігти утворенню високотоксичних нітрозамінів.

При призначенні сульфаніламідів з дієти виключають продукти, до складу яких входить сірка (яйця), яка сприяє утворенню з сульфаніламідів метгемоглобіну [21, 29, 43, 65, 118, 162].

Наведені дані свідчать, що характер харчування є одним з істотних факторів, що визначають ефективність проведення фармакотерапії. При тривалому прийомі лікарських препаратів хворими старших вікових груп з хронічними захворюваннями необхідно враховувати взаємодію ліків з харчовими інгредієнтами, що допоможе підвищити ефективність фармакотерапії і уникнути ускладнень і побічних реакцій.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Медикаментозна терапія хворих похилого і старечого віку має ряд особливостей, зумовлених як морфологічними, обмінними і функціональними порушеннями, що виникають в організмі при старінні, так і віковою своєрідністю розвитку і перебігу захворювань. Все це істотно змінює фармакокінетику і фармакодинаміку ліків і збільшує кількості побічних реакцій при прийомі медикаментів у літніх хворих. Так, якщо у хворих молодого віку кількість побічних реакцій на ліки становить в середньому 10,2 %, то в сьомому десятиріччі вона досягає 18,9 %, у восьмому — 20,3 %, у дев'ятому — 24 %. Тому при призначенні лікарських засобів хворим похилого і старечого віку необхідно вносити відповідну корекцію щодо доз і схем лікування, виходячи з розуміння особливостей їх дії в старечому організмі.

Важливим чинником, що зумовлює частоту виникнення ускладнень і побічних реакцій при медикаментозній терапії у хворих літнього віку, є вікові зміни основних ланок фармакокінетики — всмоктування, розподілу, біотрансформації та елімінації. В результаті структурно-функціональних змін органів травлення при старінні порушується всмоктування ліків, які

призначаються всередину. Тому ряд препаратів надходить в організм старих людей в дещо менших кількостях і більш уповільнено, ніж у хворих молодого віку.

В процесі старіння організму зменшується об'єм розподілу ліків, що зумовлено наступними причинами: зниженням насосної функції серця, порушенням тканинної мікроциркуляції, зменшенням водних просторів організму, збільшенням жирового депо. В результаті цього ліки, введені в однакових дозах, виявляються в крові у старих людей в вищих концентраціях, ніж у молодих.

Лікарські речовини, які потрапляють до кровоносних судин, зв'язуються з білками плазми. Внаслідок вікової гіпоальбумінемії значно збільшується концентрація вільної фракції препаратів у плазмі крові, особливо тих, що легко зв'язуються з білками (блокатори кальцієвих каналів,  $\beta$ -адреноблокатори, деякі інгібітори АПФ).

Істотне значення у вікових змінах фармакокінетики ліків має зниження в процесі старіння активності систем, які здійснюють їх біотрансформацію, перш за все зниження активності мікросомальних ферментів печінки. Уповільнення з віком метаболізму ліків сприяє більш тривалому підтриманню їх терапевтичних концентрацій в тканинах старого організму.

З віком знижується функція нирок, зменшується нирковий кровообіг і клубочкова фільтрація, що визначає в значній мірі уповільнення ниркової елімінації ліків у старечому організмі.

Вікові зміни основних ланок фармакокінетики ліків — всмоктування, розподілу, біотрансформації і елімінації — знаходять відображення в зменшенні в похилому і старечому віці кліренсу більшості лікарських препаратів і подовженню їх періоду напіввиведення, що сприяє підвищенню їх концентрації в плазмі крові та тканинах організму. Внаслідок цього дози більшості лікарських засобів, що призначаються літнім хворим, необхідно зменшувати на  $1/2$ - $1/3$  від дози рекомендованої хворим молодого віку і відповідно збільшувати інтервали між введенням ліків.

В результаті вікових структурних і функціональних змін в організмі при старінні змінюється кількість фармакорецепторів, змінюється їх чутливість до ліків — вона може бути підвищена або знижена в порівнянні з хворими молодого віку, поряд з цим при старінні спостерігаються також зміни вмісту метаболітів, активності ферментів, реакції внутрішнього середовища організму. Вікові зміни чутливості і реактивності

обумовлюють особливості фармакодинаміки різних груп ліків у хворих похилого і старечого віку.

Таким чином, вікові структурні, метаболічні та функціональні зміни на різних рівнях життєдіяльності організму, нерівномірність цих змін суттєво змінюють фармакокінетику і фармакодинаміку ліків в старечому організмі.

Наявність у пацієнтів старших вікових груп декількох захворювань різного генезу (поліморбідність) обумовлює необхідність одночасного призначення лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп. В результаті фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії ліків може змінюватися їх ефективність та безпечність, збільшуватися розвиток побічних реакцій.

Важливим фактором ефективності фармакотерапії хворих літнього віку, є характер харчування. Взаємодію ліків з харчовими інгредієнтами необхідно враховувати при лікуванні даної категорії хворих.

Рациональне призначення лікарських засобів з урахуванням вікових особливостей фармакокінетики, фармакодинаміки та взаємодії ліків за умов вікової поліморбідності і поліпрагмазії підвищує ефективність та безпечність медикаментозної терапії хворих похилого і старечого віку.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Григоров Ю. Г. Состояние питания людей старшего возраста в Украине. Вопросы питания. 2003; **72**, 5: 3-7.
2. Ена Л. М., Купраш Л. П., Купраш Е. В. Коморбидность и полипрагмазия у больных пожилого и старческого возраста. Журн. практичного лікаря. 2006; № 3: 29-33.
3. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У. и др. Изменения фармакокинетики при старении и пути ее коррекции. Вестник АМН СССР. 1986; 7: 47-52.
4. Коркушко О.В. Клиническая фармакология в гериатрии. – М., 1980 – 287 с.
5. Купраш Л. П., Токар А. В., Матюха Л. Ф., Джемайло В. І. Взаємодія ліків та їжі. — К.: Ходак, 2003. — 76 с.
6. Фролькис В.В. Старение клетки. Руководство по геронтологии.- М.: Медицина, 1978.- С. 85-101.
7. Фролькис В.В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. - К.: Наукова думка, 1981. – 310 с.
8. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика – М.: МЕДИЦИНА, 1985. – 463 с.

9. Чеботарев Д.Ф., Бойко В.И. Гериатрические аспекты взаимодействия лекарств. Клин. мед. 1980; 4: 4-11.
10. Яковлев В.П., Бобров В.И., Рудзит Э.А. и др. Циркуляция сульфалена у больных с заболеваниями почек. Антибиотики. 1981; 3: 136-139.
11. Abernethy D.R. Aging effects on drug disposition and effect. Geriatr Nephrol Urol. 1999; 9: 15-19, 1999.
12. Abernethy D.R., Gutkowska J., Winterbottom L.M. Effects of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist in aging hypertension: pharmacodynamics in relation to disposition. Clin. Pharmacol. Ther. 1990; 48: 76-86.
13. Abrams W.B. A discussion of nutrient effects on drug metabolism and action in the elderly. Drug-Nutr. Interact. 1985; 4, 1-2: 209-215.
14. Ahuja T.S., Freeman D.Jr., Mahnken J.D. et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am. J. Nephrol. 2000; 20: 268-272.
15. Akamine D. et al. Drug–nutrient interactions in elderly people. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2007. 10(3): 304-310.

16. Alexopoulos G.S., Streim J., Carpenter D. et al. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Agents in Older Patients. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 (Suppl. 2): 5–99.
17. Ali A.N., Armugam A., Leon T.S. et al. Polypharmacy in Elderly Patients at Discharge Medication. *IJPRD*. 2011; 3(6): 1-9.
18. Alvares A.P. Environmental influences on drug biotransformations in humans. *Nutrition, Food and Drug Interaction Manual*. 1984; 5: 45-59.
19. Aparasu R., Baer R., Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res. Social Adm. Pharm*. 2007; 3: 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: 314—327.
21. Ayo J.A., Aguv H., Madaki I. Food and drug interactions: its side effects. *Nutr Food Sci*. 2005; 35(4): 243-252.
22. 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; 32, 6: 815-821.

23. Baglin A., Boulard J.C., Hanslik T., Prinseau J. Metabolic adverse reactions to diuretics. Clinical relevance to elderly patients. *Drug Saf.* 1995; 12: 161–167.
24. Berbam N.D. Antiarrhythmic therapy in the elderly: pacemakers and drug. *Geriatrics.* 1986; 41: 61-72.
25. Benet L.Z., Hoener B.A. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 71: 115-121.
26. Bernatsky S., Ehrmann J., Feldman D. Discontinuation of methotrexate therapy in older patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: Analysis of administrative health databases in Québec, Canada. *Drugs Aging.* 2008; 25: 879- 884.
27. Betzien G., Kaufmann B., Schneider B. Estimation absorption ration and their variation for orally administered drugs. *Eur Clin Pharmacol.* 1982; 2.-265 p.
28. Borin M.T. et al. Effect of timing of food on absorption of cefpodoxime proxetil. *Clin. Pharmacol.* 1995; 35(5): 505-509.
29. Boullata J.I., Armenti V.T. Handbook of Drug-Nutrient Interactions. Front Cover. Springer Science & Business Media. Science. 2010. Mar 17. 824 p.

30. Bowie MW, Slattum PW: Pharmacodynamics in older adults: A review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007; 5: 263-303.
31. Braun L. An introduction to drug-nutrient interactions. *IMER Meet March, Monash Univ.* 2012: 1-41.
32. Butler J.M., Begg E.J. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin. Pharmacokinet.* 2008; 47: 297-321.
33. Cabrera M.A., Dip R.M., Furlan M.O., Rodrigues S.L. Use of drugs that act on the cytochrome P<sub>450</sub> system in the elderly. *Clinics.* 2009; 64, 4: 273.
34. Calhoun, D.A., Lacourcière, Y., Chiang Y.T., Glazer, R.D. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension.* 2009; 54: 32-39.
35. 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: 616—631.
36. Cardona P. D. Drug-food interactions. *Nutr Hosp.* 1999; 14 (suppl. 2): 129-140.
37. Catterson M.L., Preskorn S.H., Martin R.L. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations

- in geriatric psychopharmacology. *Psychiatr Clin North Am.* 1997; 20: 205-218.
38. Challenor V.F., Waller D.G., Grauchy B.S. et al. Food and nifedipine pharmacokinetics. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 23, 2: 248-249.
  39. Chaurasia R.N., Singh A.K., Gambhir I.S. Rational drug therapy in elderly. *J. Indian Academy of Geriatrics.* 2005; 1, 2: 82-88.
  40. Coresh J., Astor B: Decreased kidney function in the elderly: Clinical and preclinical, neither benign. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 299-301.
  41. Corsonello A., Pedone C., Antonelli I. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Current Medicinal Chemistry.* 2010; 17: 571-584.
  42. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 274-302.
  43. Daphne A., Roe M. Therapeutic effects of drug-nutrient interactions in the elderly. *Journal of the American Dietetic Association.* 1985; 85, 2: 174-179.
  44. Davidson H.E. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Alterations in the Geriatric Patient. *Consult Pharm.* 2008; 23: 324-334.

45. Delafuente J.C. Perspectives on Geriatric Pharmacotherapy. *Pharmacotherapy*. 1991; 11 (3): 222-224.
46. Destro M., Crikelair N., Yen J., Glazer R. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. *Vascular Health and Risk Management*. 2010; 6: 821-827.
47. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. The aspirin and clopidogrel combination which was compared with clopidogrel alone after a recent ischemic stroke or a transient ischemic attack in high risk patients (MATCH): a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331—337.
48. Divoll M., Ameer B., Abernethy D., et al. Age does not alter acetaminophen absorption // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1982. – Vol. 30. – P.240-244.
49. 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.

50. Donnelly R., Elliott H.L. Factors influencing the responses to calcium antagonists in elderly patients with hypertension and ischaemic heart disease. *Exp. Gerontol.* 1990; 25: 375-381.
51. Douville P., Martel A.R., Talbot J. et al. Impact of age on glomerular filtration estimates. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 97-103.
52. Durnas C., Loi C., Cusack B. Hepatic drug metabolism and aging. *Clin. Pharmacokinet.* 1990; 19: 359-389.
53. Edholm K., Ragle N., Rondina M.T. Anti-Thrombotic Management of Atrial Fibrillation in the Elderly. *Med Clin North Am.* 2015; 99(2): 417-430.
54. El Desoky E. S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am. J. Ther.* 2007; 14, 5. – P. 488—498.
55. 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; 11(2). – doi: 10.1371/journal.pone.0146811.



56. Esposito C., Plati A., Mazzullo T. et al. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals. *J Nephrol.* 2007; 20: 617-625.
57. Faraga F., Garsia D.B., de Juana V.P., Bermejo V.M. Influence of foods on the absorption of antimicrobial agents. *Nutr Hosp.* 1997; 12: 277—288.
58. Farnsworth A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: target dose prescription in elderly patients. *Age Ageing.* 1998; 27: 653-659.
59. Farrell D.K.B. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients. *CGS Journal of CME.* 2014;. 4(1): 21-27.
60. Faulkner C.M., Cox H.L., Williamson J.C. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(7): 997-1004.
61. Fehrman-Ekholm I., Skeppholm L: Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol.* 2004; 38: 73-77.
62. 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; 293: 1348-1358.

63. Fick D.M., Cooper J.W., Wade W.E. et al. Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2716–2724.
64. Fokter N., Možina M., Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin. Wochenschr.* 2010; 122: 81—88.
65. Frankel E.H. Drug interactions: Basic concepts. *Handbook of Food-Drug Interactions.* - CRC Press, Boca Raton: 2003 – p. 25-32.
66. Fuiano G., Sund S., Mazza G. et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int.* 2001; 59: 1052-1058.
67. Fulton M.M, Allen E.R. Polypharmacy in the elderly: literature review. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2005; 17, 4: 123-132.
68. 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; 89 (6): 845-854.

69. Gayte-Sorbier A., Airaudo C.B. Nutrition and drug-protein binding. *Nutr., Food and Drug Interact. Man.* - Basel e. a. - 1984. - P. 95-116.
70. Geokas M. C. The aging gastrointestinal tract, liver, and pancreas. *Clin. Geriatr. Med.* 1985; 1: 177–205.
71. Gharakhani M., Jahromi S.R., Sadeghian H. et al. Potential drug interactions in war-injured veterans. *Iranian J. Pharmacol. Therap.* 2011; 10: 44—48.
72. Ginsberg G., Hattis D., Russ A., Sonawane B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environ Health Perspect.* 2005; 113: 1243-1249.
73. Grandison, M.K., Boudinot, F.D. Age-related changes in protein binding of drugs. Implications for therapy. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 38: 271–290.
74. Greenblatt D. Reduced serum albumin concentration in the elderly: report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1979; 27: 301-312.
75. Greenblatt D.J., Sellers E.M., Shader R.J. Drug disposition in old age. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 1081.

76. Greenwald D.A. Aging, the gastrointestinal tract, and risk of acid-related disease. *Am. J. Med.* 2004; 117 Suppl 5A: 8S-13S.
77. Grieco M. Use of antibiotics in the elderly. *Bull. NY Acad. Med.* 1980; 56, 2: 197-208.
78. 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; 11: 79.
79. Guay D., Artz M., Hanlon J. et al. The pharmacology of aging. In: *Textbook of Geriatric Medicine / Tailis R., Fillith H., ed. - NY: Churchill, 2003. - P.155-161.*
80. Gujjarlamudi H.B. Polytherapy and drug interactions in elderly. *J Midlife Health.* 2016; 7(3): 105-107.
81. Gurwitz J.H., Rochon P. Food and Drug Administration. Improving the Quality of Medication Use in Elderly Patients: A Not-So-Simple Prescription. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1707–1712.
82. Hajjar E.R., Cafiero A.C, Hanlon J.F. Polypharmacy in Elderly Patients. *Am. J. Geriatr. Pharmacology.* 2007; 5: 345-356.
83. Hanratty C.G., McGlinchey P., Johnston G.D., Passmore, A. P. Differential pharmacokinetics of

- digoxin in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000; 17: 353-362.
84. 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; 57: 2127-2138.
85. Hayes B.D., Klein-Schwartz W., Barrueto F. Polypharmacy and the geriatric patient. *Clin. Geriatr. Med*. 2007; 23: 37-390.
86. Herrlinger C., Klotz U. Drug metabolism and drug interaction in the elderly. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2001; 15(6): 897-918.
87. Hines L.J., Murphy J.E. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly. *Am. J. Geriatric. Pharmacotherapy*. 2011; 9(6): 364-377.
88. 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; 38: 666–671.
89. Holt S., Schmiedl S., Thürmann P.A. Potentielle inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2010; 107: 543—551.

90. Husted S., Andreasen F. The influence of age on the response to anticoagulants. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 4: 559-565.
91. Hutchison L.C. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *Journal of Pharmacy Practice.* 2007; 20, 1: 4-12.
92. Hyvlek E.M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007; 115: 2689-2696.
93. Jabłeczka A., Korzeniowska K., Smolarek I. The pharmacokinetic of drugs in elderly patients. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 43-46.
94. 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 Safety.* 2007; 30(10): 911-918.
95. Juloski J., Despotovic N., Vujisic A., Erceg P. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: as inappropriate pharmacotherapy in the elderly. *Adv geront.* 2011; 24(2): 308-311.
96. Khalil H., Najem R., Sison J. et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and

- amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. *Vascular Health and Risk Management*. 2015; 11: 71-78.
97. Kinirons M.T.; O'Mahony M.S. Drug metabolism and ageing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 57: 540-544.
98. Kizilirmak P., Uresin Ya., Bulent O. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013; 15, 3: 193-200.
99. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. 2009; 41, 2: 67—76.
100. Koyama H., Mori S., Sugioka N. et al. Age-related alteration of haloperidol-serum protein binding. *J. Pharm. Pharmacol.* 2003; 55: 77-83.
101. Kraehenbuehl S. Polypharmazie im Alter. *Der Informierte Arzt*. 2012; 4: 34-37.
102. Kruse W. Arzneimittel und Ernährung. *Ernahr-Umschau*. 1985; 32, 5: 131-134.
103. Kuprash L.P. Age-related aspects of pharmacodynamics of cardiac glycosides /The 4th Asia/Oceania regional congress of gerontology, Oct. 31.- Nov 3, 1991, Yokohama: Abstr.-Yokohama, 1991.-

p. 17-18 .

104. Lee J., Anggiansah A., Anggiansah R. et al. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1392-1398.
105. Leibovitch E.R. Food-drug interactions: Careful drug selection and patient counseling can reduce the risk in older patients. *Geriatrics (Basel, Switzerland).* 2004; 59(3): 19-22, 32-33.
106. Leslie C. Principal alterations to drug kinetics and dynamics in the elderly. *Medical Laboratory Science.* 2009; 49: 319-325.
107. Lindeman R.D. Assessment of renal function in the old. Special considerations. *Clin. Lab. Med.* 1993; 13: 269-277.
108. Lindley C.M, Tully M.P, Paramsothy V., Tallis R.C. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing.* 2009; 21: 294–300.
109. Mackins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effect of drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2003; 2, 4: 421-429.
110. Mahe D., Ailabouni N., Mangoni A.A. et al. Alterations in drug disposition in older adults: a focus



- on geriatric syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021; 17(1): 41 -52.
111. Malecka S. A., Poprawski K., Bilski B. Prophylactic and therapeutic application of thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) — a new point of view. *Wiad Lek.* 2006; 59, 5-6: 383-387.
112. Mallet L., Spinewine A., Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet.* 2007; 370: 185— 191.
113. Mangoni A.A, Jackson S.H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 57: 6-14.
114. Marcos A.S., Cabrera R.M., Dip M.O., Furlan A.L. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly. *Clinics.* 2009; 64, 4.
115. 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; 19: 211-221.
116. McLean A.J., Melander A. The influence of food on oral drug usage. *Med. Progr.* 1984; 11, 4: 38-39, 41-42.

117. Mateti U.V., Rajakannan T., Nekkanti H. et al. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients. *Pharmacy practice*. 2011; 3, 4: 329-333.
118. Melander A., Wahin E., Danielson K., and Rerup C. On the influence of concomitant food intake on sulfonamide bioavailability. *Acta Med Scand*. 1976; 200: 497.
119. Mihai R. Pharmacokinetics in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2003; 17(2): 191-205.
120. Mintzer J., Burn A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J Soc Med*. 2000; 93: 457-462.
121. Montamat S.C., Abernethy D.R. Calcium antagonists in geriatric patients: diltiazem in elderly persons with hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1989; 45: 682-691.
122. Nakamura K., Ogoshi K., Makuuchi H. Influence of aging, gastric mucosal atrophy and dietary habits on gastric secretion. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53: 624-628.
123. 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; 4: 36-41.
124. 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; 67: 507–519.
  125. Noreddin A.M., Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for antibacterial agents in the elderly. *Drugs Aging*. 2007; 24: 275-292.
  126. North B.J., Sinclair D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012; 110(8): 1097-1098.
  127. 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; 68(2): 1667-1676.
  128. Onder G., Penninx B. et al. Depression and Adverse Drug Reactions Among Hospitalized Older Adults. *Arch. Intern. Med*. 2003; 163: 301-305.
  129. 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; 10(6): 331-342.
130. Pavlicevic I., Kuzmanic M., Rumboldt M., Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 15(3): 372-382.
131. Petrovic M., van der Cammen T., Onder G. Adverse drug reaction in older people: detection and prevention. *Drug Aging.* 2012; 29: 453-462.
132. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs. *Aging Clin Exp Res.* 2003; 15: 494-499.
133. 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; 20: 701-710.
134. Pinguart 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; 11(6): 645—657.
135. 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; 87(5): 331-336.
136. Reardon L.C., Macpherson D.S. Hyperkalemia in outpatients using fngiotensin converting enzyme inhibitors: how much should we worry? *Arch. Intern. Med.* 1988; 158: 26-32.
137. Rengo E., Viscont C., Mosciella S. et al. Comorbidity in the elderly: epidemiology and clinical characteristics. *J Gerontol.* 2005; 53 (SUPPL. 1): 35-38.
138. Rho J. Drug-nutrient Interactions in Elderly Patients. *J. Clin. Nutr.* 2014; 6: 11-18.
139. Rodrigues-Julbe T.N., Ramizes-Ronda C.H., Arovo E. et al. Antibiotics in older adults. *P R Health Sci J.* 2004; 23(1): 25-33.
140. Roux B., Sirois C. et al. potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Family Practice.* 2020; 37 (2): 173-179.
141. Roskos K., Maibach H. Percutaneous absorption in the aged. *Drugs Aging.* 1992; 2: 432-449.

142. Rossi M. I., Young A., Maher R. et al. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2007; 5, 4: 314—316.
143. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Hak E. et al.  $\beta$ -Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 880-887.
144. Sadean M.R., Glass P.S.A. Pharmacokinetics in the elderly. *Clinical Anaesthesiology.* 2003; 17, Is. 2: 191-205.
145. Salomon D.H., Rassen J.A, Glynn R.J. et al. The comparative safety of opioids for non-malignant pain in older adults. *Arch Intern Med.* 2010; 170(22): 1979–1986.
146. Schepkens H., Vanholder R., Billiouw J.M., Lameire N. Lifethreatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am. J. Med.* 2001; 110: 438-441.
147. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interaction. *Drugs.* 2002; 62(10): 1481-1502.

148. Schmucker, D.L. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging*. 2001; 18: 837-851.
149. Secoli S.R., Figueras A., Lebrao M.L. et al. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2010; 27: 759—770.
150. Sera L.C., McPherson M.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28: 273-286.
151. Shah B.M., Hajjar E.R. Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28: 173–186.
152. Shahabudin S., Bharti C., Faizal P. Surveillance of the potential drug-drug interactions in the medicine. *J. Clin. Diagnost. Res*. 2012; 6, 7: 1258—1261.
153. Shepherd A.M.M., Jackson S.H.D, Rogers D. et al. Effect of food on blood hydralazine levels in hypertension. *Clin. Pharmacol. and Ther*. 1988; 43(2): 147 p.
154. Shi S, Mōriike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 183-199.

155. Shi S., Klotz U. Age-Related Changes in Pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*. 2011; 12, 7: 601-610.
156. Singh S., Mishra S. Aging and Nutrition: A Review Article. *Journal of Nursing and Health Science*. 2013; 1, Issue 4: 43-47.
157. Sotaniemi E., Arranto A., Pelkonen O. et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 61: 331-339.
158. Stuhc M, Flegar I, Zelko E. et al. Clinical pharmacist interventions in cardiovascular disease pharmacotherapy in elderly patients on excessive polypharmacy. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2021; 133: 770-779.
159. Steinman M.A., Seth Landefeld C., Rosenthal G.E. et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *Am. J. Geriatrics Society*. 2006; 54(10): 1516-1533.
160. Sultan S. et al. Chapter 7 - Drug-Nutrient Interactions in the Elderly. *Molecular Basis of Nutrition and Aging. A Volume in the Molecular Nutrition Series*. 2016; 73-107.



161. 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; 11, Is. 6: 883-892.
162. Tardo D.S. Drug interactions with natural products. *Drugs, Facts and Comparisons News*. 2000; 2: 16-19.
163. Tateishi T., Fujimura A., Shiga T. et al. Influence of aging on the oxidative and conjugative metabolism of propranolol. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. 1995; 15: 95-101.
164. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med*. 1997; 336: 525-533.
165. Thomas J.A., Burns R.A. Important Drug-Nutrient Interactions in the Elderly *Drugs & Aging*. 1998; 13: 199-209.
166. Thomas T.P. The complication of systemic corticosteroid therapy in the elderly. A retrospective study. *Gerontology*. 2007; 30: 60-65.
167. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; 289, 13: 1681—1690.

168. Thurmann P.A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020; 33(1): 109-113.
169. Trifiro G., Spina E. Age-related Changes in Pharmacodynamics: Focus on Drug Acting on Central Nervous and Cardiovascular Systems. *Current Drug Metabolism.* 2011; 12, 7: 611-620.
170. Tumheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp. Gerontol.* 2003; 38: 843-853.
171. 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; 70(3): 397-405.
172. 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; 10:P. 1-8.
173. Veysier P. Antibiotic therapy in the elderly. *Rev Pract.* 2003; 53(14): 1566-1571.
174. Vuykmd J. Pharmacodynamics in the elderly.

- Best Practice & Research Clinical Anesthesiology. 2003; 17, Is. 2: 207-218.
175. Wagner A.K., Zhang F., Soumerai S.B. et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? Arch Intern Med. 2004; 164: 1567-1572.
176. Wallace S., Verbeek R. Plasma protein binding of drugs in the elderly. Clin. Pharmacokinet. 1987; 12: 41-72.
177. Waring R.H., Harris R.M., Mitchell S.C. Drug metabolism in the elderly: A multifactorial problem? Maturitas. 2017; 100: 27-32.
178. Watanabe Y., Hayashi T., Takada R. et al. Studies on protein binding of antibiotics of cefoperazone. J. Antibiot. 1980; 33: 625-635.
179. Winick M. Nutrition and Drugs. New York, 1983. – 357 p.
180. Wilder-Smith O.H. Opioid use in the elderly. Eur J Pain. 2005; 9: 137-140.
181. Wittkowsky A.K., Whitely 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; 24: 600-605.

182. Won C.S., Oberlies N.H., Paine M.F. Mechanisms underlying food-drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther.* 2012; 136: 186-201.
183. Wynne FI. Drug metabolism and ageing. *J Br Menopause Soc.* 2005; 11(2): 51-56.
184. Wynne H., Cope L.H., Herd M.D., James O.F., Woodhouse K.W. The association of age and frailty with paracetamol conjugation in man. *Age Ageing.* 1990; 19: 419–424.
185. Zannoni V.G., Lynch M.M. The role of ascorbic acid in drug metabolism. *Drug. Metabol. Rev.* 1973; 2, : 57-64.
186. Zakrzewski-Jakubiak H., Doan J., Lamoureux P. et al. Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome p450 based software. *Am. J. Geriatr. Pharmacotherapy.* 2011; 9, 6: 461—470.
187. Zeeh J., Platt D. The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology.* 2002; 48: 121-127.