

ГЕРИАТРИЯ

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 2. — С. 126–136

УДК 616-053.9-08:615.2

В. В. Безруков, Л. П. Купраш

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114*

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы)

Высокий уровень полиморбидности определяет назначение больным пожилого и старческого возраста несколько лекарственных препаратов различных фармакотерапевтических групп, вступающих в организме в фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие. Вследствие возрастных изменений фармакодинамики и фармакокинетики при взаимодействии лекарств могут развиваться побочные реакции, частота и тяжесть которых коррелирует с характером и количеством принятых препаратов и возрастом больных. Рациональный выбор лекарственных средств с учетом возрастных особенностей фармакодинамики, фармакокинетики и взаимодействия является основой эффективности и безопасности лекарственной терапии больных пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: гериатрия, полипрагмазия, лекарственные взаимодействия.

Взаимодействие лекарств является одной из актуальных проблем медикаментозной терапии больных пожилого и старческого возраста с комплексной патологией [28, 55]. Наличие нескольких заболеваний, характеризующихся хроническим течением и тяжестью патологического процесса, обуславливает одновременное назначение этим больным лекарственных средств (ЛС) различных фармакотерапевтических групп, количество которых превышает 5–6 препаратов на одного больного [2, 5, 23, 30, 32]. Взаимодействие лекарств, имеющих различные механизмы действия, может изменить выраженность клинических эффектов и вызвать развитие побочных реакций (ПР) [44, 45, 50, 57, 61].

Частота и тяжесть развития ПР при взаимодействии лекарств коррелирует с количеством принятых препаратов и возрастом больных [19, 23, 25, 38, 51]. Так, у больных молодого возраста прием двух препаратов вызывает нежелательные лекарственные взаимодействия в 6 % случаев, пяти препаратов — в 50 %, десяти — в 60 % случаев [40]. У больных старшего возраста клинически значимые взаимодействия возникали при приеме двух препаратов у 25 % амбулаторных и 46 % стационарных пациентов [40]. Согласно данным *S. Shahabudin* и соавт. [57], у больных в возрасте старше 60 лет, получавших в среднем 8 препаратов, ПР зарегистрированы у 66 %. Прием одновременно пяти и более ЛС является фактором риска развития ПР у больных пожилого и старческого возраста [3, 22, 52].

С помощью многофакторного регрессионного анализа показано, что статистически значимыми факторами риска ПР, обусловленных взаимодействием лекарств, является возраст (старше 70 лет), уровень полиморбидности (три и более заболеваний), количество принятых лекарств (пять и более препаратов) [55]. В исследовании *C. F. Lin* и соавт. [35] установлена линейная связь между частотой ПР, возрастом больных и количеством препаратов, не показанных для применения больным старческого возраста. Частота развития ПР при взаимодействии лекарств в значительной мере зависит от характера лекарственной терапии [22, 47, 54].

Проведенный ретроспективный анализ медикаментозной терапии стационарных больных старческого возраста с заболеваниями органов кровообращения и сопутствующей патологией за десятилетний период (2000–2010 гг.) выявил у 37,5 % больных ПР, ассоциирующиеся с медикаментозным взаимодействием. Наиболее частыми комбинациями, вызывающими ПР, были следующие: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецептора ангиотензина и калийсберегающий диуретик, антагонист кальция и макролидный антибиотик, варфарин и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), теофиллин и ципрофлоксацин [28].

Согласно данным, полученным при обследовании пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, клинически значимые ПР были выявлены у больных, получавших комбинацию аспирина и гепарина, — у 29,4 %, клопидогреля и гепарина — у 7,2 % [40]. Значительная частота ПР у больных пожилого и старческого возраста зарегистрирована при взаимодействии антигипертензивных препаратов с НПВС [36, 48], аспирина и клопидогреля [17], симвастатина и ИАПФ (каптоприл, эналаприл) [62].

В проспективном когортном исследовании [26] у стационарных пациентов в возрасте старше 60 лет наибольшее количество ПР, обусловленных взаимодействием лекарств, наблюдалось у больных, принимавших варфарин (37 %), ацетилсалициловую кислоту (17 %) и спиронолактон (17 %). Геморрагические осложнения были отмечены у 37 % больных, гиперкалиемия — у 17 %, гастропатии — у 13 %.

У больных с психическими расстройствами и сопутствующей патологией наибольшая частота ПР зарегистрирована при взаимодействии

антидепрессантов с седативными средствами, антиэпилептических препаратов с антибиотиками, анальгетиков с антигистаминными препаратами [24]. Медикаментозное взаимодействие у больных пожилого и старческого возраста может иметь последствия разной степени тяжести — от незначительных отклонений до фатальных осложнений, что зависит от характера патологии и назначенных ЛС [8, 37, 43]. В популяционном исследовании, охватившем 330 000 больных старше 65 лет с комплексной патологией, тяжелые ПР в результате взаимодействия лекарств были выявлены у 16 % обследованных. Риск развития ПР возрастал с увеличением возраста больных и количеством принятых ЛС [7]. У больных пожилого возраста с артериальной гипертензией при приеме антигипертензивных средств нетяжелые ПР были зарегистрированы у 83,3 % больных, средней тяжести — у 16,5 %, тяжелые — у 0,4 % [10]. При обследовании больных с сердечной недостаточностью средним возрастом $79,0 \pm 7,1$ лет, получавших комплексную терапию (антикоагулянты, ИАПФ, диуретики), нетяжелые ПР были выявлены у 25,7 % пациентов, средней тяжести — у 65,2 %, тяжелые — у 9,2 % [50]. У стационарных больных старше 60 лет с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и сахарным диабетом ПР в результате лекарственного взаимодействия были зарегистрированы в 66 % случаев, из них 18,5 % регистрировались как тяжелые [57].

Наибольшее количество тяжелых ПР (49,3 %) выявлено при обследовании стационарных больных средним возрастом ($78,0 \pm 6,7$) лет с психическими расстройствами, получавших психотропные средства и препараты для лечения хронической сопутствующей патологии; нетяжелые ПР установлены у 17,5 % больных, средней тяжести — у 36,4 % [24].

Потенциально опасные комбинации лекарств, вызывающие тяжелые ПР, представляют собой серьезную клиническую проблему. Пациенты пожилого возраста являются группой высокого риска развития ПР в результате лекарственного взаимодействия. Основными факторами риска развития ПР при взаимодействии лекарств у данной категории больных являются возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарств, обусловленные изменениями, происходящими в процессе старения на всех уровнях жизнедеятельности организма — молекулярно-генетическом, клеточном, регуляторном [3, 16, 18].

ПР развиваются при взаимодействии лекарств как на этапе транспорта и метаболизма (фармакокинетическое взаимодействие), так и на уровне фармакорепреции (фармакодинамическое взаимодействие) [31]. Так, среди ПР, зарегистрированных у больных пожилого и старческого возраста с заболеваниями органов кровообращения, 64,9 % развились вследствие фармакокинетического взаимодействия, 20,1 % — фармакодинамического, а у 15,2 % механизмы взаимодействия не были установлены [18]. Фармакокинетическое взаимодействие осуществляется в процессе всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарств [18, 31].

На фоне возрастного снижения моторной и секреторной функций желудочно-кишечного тракта прием препаратов холинолитического дей-

ствия увеличивает всасывание одновременно принятых ЛС, в связи с чем при их совместном приеме у больных пожилого и старческого возраста увеличивается опасность развития токсических осложнений [98]. В процессе старения уменьшается объем распределения лекарств, увеличивается их концентрация в крови, что повышает риск развития ПР [31].

Возрастная гипоальбуминемия способствует значительному увеличению свободной фракции препаратов в крови, особенно тех, которые легко связываются с белками (блокаторы кальциевых каналов, α -адреноблокаторы, некоторые ИАПФ, статины). Одновременное назначение этих ЛС с препаратами, вытесняющими их из соединений с белками плазмы крови, приводит к развитию ПР у больных старших возрастных групп [31].

Основная роль в развитии ПР у больных пожилого и старческого возраста принадлежит фармакокинетическому взаимодействию ЛС в процессе их биотрансформации. С возрастом снижается активность микросомальных ферментов печени и их способность к индукции, вследствие чего замедляется метаболизм лекарств, повышается их концентрация в крови, что увеличивает риск развития ПР [16]. Среди микросомальных ферментов, осуществляющих биотрансформацию лекарств, основное место принадлежит цитохрому *P*-450 — комплексу белка с гемом, обеспечивающему присоединение кислорода. Этими ферментами метаболизируются большинство ЛС, используемых в гериатрической практике: сердечно-сосудистые средства (β -адреноблокаторы, статины, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, варфарин); нейротропные средства; НПВС и др. [13, 39]. При совместном назначении препаратов этих групп с ингибиторами цитохрома *P*-450 снижается их метаболизм, повышается концентрация в крови и увеличивается риск развития ПР [64].

Так, большинство статинов метаболизируются в печени с помощью цитохрома *P*-450. При их одновременном назначении с антиаритмическими средствами (амиодароном, пропафенолом) и некоторыми антибиотиками (кларитромицином, эритромицином), являющимися ингибиторами этого фермента, концентрация статинов в крови людей пожилого возраста может увеличиваться в 10–20 раз, что приводит к развитию клинически значимых ПР (нарушение структуры печени, почек, значительное увеличение концентрации креатинфосфата в крови, миалгия, рабдомиолиз) [60]. Мышечные судороги и миалгии при приеме статинов наблюдаются у 0,1–0,5 % больных, а при одновременном назначении ингибиторов цитохрома *P*-450 их частота возрастает до 3–5 % [62]. Для предупреждения ПР при необходимости одновременного назначения статинов и антибиотиков альтернативным антибиотиком может быть азитромицин, не влияющий на активность цитохрома *P*-450 [14].

При совместном назначении некоторых β -адреноблокаторов, метаболизм которых осуществляется при помощи цитохрома *P*-450 (пропранолол, метапролол, корведилол), и ингибиторов этого фермента (амиодарон, пропранолол, кларитромицин) у больных пожилого возраста

возникает риск развития значительной брадикардии (< 40 уд./мин), АУ-блокады [64]. Препаратом выбора может быть атенолол, который не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде. Одновременное назначение указанных ингибиторов цитохрома *P*-450 и перорального антикоагулянта — варфарина, который метаболизируется этим цитохромом, является частой причиной развития кровотечений у больных пожилого возраста [64].

С возрастом снижается функция почек, уменьшается почечный кровоток, клубочковая фильтрация и канальцевая секреция, вследствие чего замедляется элиминация лекарств в старости [18]. Взаимодействие нескольких ЛС на стадии почечного выведения может привести к значительному нарушению экскреции одного из них, повышению его концентрации в крови и развитию ПР [31, 37]. Назначение лекарств больным пожилого и старческого возраста без учета их нежелательного фармакокинетического взаимодействия приводит к развитию клинически значимых ПР, что подтверждается данными проведенных клинических исследований [9, 61].

Фармакодинамическое взаимодействие происходит на уровне фармакорепторов, эффекторных систем клеток, органов и физиологических систем организма. Оно осуществляется в месте действия ЛС и может усиливать или уменьшать их основные и побочные эффекты. Предсказуемое фармакодинамическое взаимодействие используется в комплексной терапии различных заболеваний с целью оптимизации терапевтических эффектов. Вместе с тем, фармакодинамическое взаимодействие у больных пожилого возраста на фоне возрастных структурно-функциональных сдвигов (уменьшение количества фармакорепторов, изменение их чувствительности, снижение активности ферментных систем) может привести к развитию нежелательных ПР [9, 15, 53, 56]. Так, некоторые авторы отмечают значительную частоту развития гиперкалиемии у пациентов пожилого возраста при одновременном назначении ИАПФ и калийсберегающих диуретиков [6, 56]. В исследовании *D. N. Junrlink* и соавт. 622 285 пациентов средним возрастом ($73,2 \pm 3,5$) лет среди больных, получавших ИАПФ в комбинации с калийсберегающими диуретиками, гиперкалиемия была выявлена в 24,4 % случаев, в то время как при комбинации ИАПФ с индапамидом гиперкалиемия наблюдалась только у 1,3 % больных [53]. Сочетание β -адреноблокаторов с сахароснижающими препаратами может усилить действие последних и вызвать развитие гипогликемии у пациентов старших возрастных групп [9].

Антигипертензивное действие ИАПФ в значительной мере обусловлено образованием вазодилатирующих субстанций — простагландина *E* и простаглицлина. НПВС, ингибируя активность циклооксигеназы, снижают антигипертензивный эффект ИАПФ, что необходимо учитывать при выборе антигипертензивных средств больным пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями костно-мышечной системы, при которых используются НПВС [10, 32].

Таким образом, возрастные изменения фармакодинамики и фармакокинетики лекарств определяют развитие клинически значимых ПР у больных пожилого и старческого возраста в процессе взаимодействия лекарств в условиях полипрагмазии. В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос, насколько оправданным является назначение большого количества лекарств в гериатрической клинике и как можно уменьшить возможные нежелательные последствия взаимодействия ЛС [25, 34, 42, 46, 52, 63].

Согласно результатам исследований, проведенных в ряде стран, полипрагмазия у больных старших возрастов в значительной мере является следствием назначения лекарств, не показанных в данной клинической ситуации. Так, в широкомасштабном исследовании, проведенном в Голландии, установлено, что в группе пациентов пожилого возраста, получавших шесть и более препаратов, непоказанные ЛС были назначены 43 % больных, в то время как в группе больных, получавших меньше четырех препаратов, непоказанные лекарства назначались в 13,5 % случаев [33]. В исследовании, проведенном в Австрии, непоказанное лечение получали 48,1 % пациентов пожилого возраста с полипрагмазией и 19,9 % — при назначении четырех и меньше препаратов [54].

Необоснованное назначение большого количества лекарств значительно повышает риск развития ПР у больных пожилого и старческого возраста [1, 4, 19, 25, 52]. При этом необходимо учитывать то обстоятельство, что в условиях возрастной полиморбидности и полипрагмазии побочные эффекты лекарств могут ошибочно расцениваться как симптомы нового заболевания, для лечения которого дополнительно назначаются лекарственные средства, что, в свою очередь, увеличивает развитие ПР [12]. Поэтому при назначении лекарственной терапии этим больным необходимо избегать ненужной полипрагмазии и назначать только ЛС, показанные в данной клинической ситуации с учетом их возможного взаимодействия.

Для предупреждения или уменьшения ПР при лекарственном взаимодействии у больных пожилого и старческого возраста в ряде стран разработаны перечни ЛС, которые из-за высокой частоты возникновения ПР и возможных нежелательных взаимодействий не рекомендуется использовать в гериатрической практике [11, 20, 49, 58]. Впервые такой перечень был составлен в 1997 г. в США группой экспертов под руководством профессора *M. H. Beers* [11]. В дальнейшем этот список постоянно уточнялся, а последняя редакция была утверждена в 2003 г. [21]. В ряде европейских стран разработаны аналогичные перечни, в которые включены ЛС, применяющиеся в этих странах; в частности, в Германии широко используется *PRISCUS-Liste* [29]. Использование этих списков в клинической практике позволяет ограничить назначение ЛС, потенциально увеличивающих их нежелательное взаимодействие у больных пожилого и старческого возраста [20, 49, 58].

Рациональный выбор оптимального количества ЛС, показанных в данной клинической ситуации с учетом возрастных особенностей их

фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия, является основой эффективной и безопасной фармакотерапии больных пожилого и старческого возраста.

Список использованной литературы

1. *Безруков В. В., Купраш Л. П.* Геріатричні аспекти медикаментозної терапії // Вісник фармакології та фармації. — 2005. — № 12. — С. 23–27.
2. *Ена Л. М., Купраш Л. П., Купраш Е. В.* Коморбидность и полипрагмазия у больных пожилого и старческого возраста // Журн. практичного лікаря. — 2006. — № 3. — С. 29–33.
3. *Купраш Л. П.* Особливості фармакодинаміки і фармакокінетики ліків у похилому і старечому віці // Пробл. старения и долголетия. — 2004. — **13**, № 3. — С. 454–458.
4. *Купраш Л. П., Купраш О. В., Гударенко С. О.* Рациональна фармакотерапія в геріатричній клініці (фармакоепідеміологічне дослідження) // Фармакологія і лікарська токсикологія. — 2011. — № 5. — С. 184–187.
5. *Лазебник Л. Б.* Старение и полиморбидность // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 1. — С. 10–11.
6. *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**. — P. 268–272.
7. *Ali A. N., Armugam A., Leon T. S. et al.* Polypharmacy in Elderly Patients at discharge medication // Internat. J. Pharmaceut. Res. Dev. — 2011. — **3**, № 6. — P. 1–9.
8. *Almeida S. M., Gama C. S., Akamine N.* The prevalence and the classification of drug-drug interactions in intensive care patients // Einstein. — 2007. — **5**, № 4. — P. 347–51.
9. *Aparasu R., Baer R., Aparasu A.* Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings // Res. Social. Adm. Pharm. — 2007. — **3**. — P. 426–437.
10. *Bacic-Vica V., Marusic S., Erdeljic V. et al.* The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with hypertension // Pharmacy World and Science. — 2010. — **32**, № 6. — P. 815–821.
11. *Beers M. H.* Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly // Arch. Intern. Med. — 1997. — **157**. — P. 1531–536.
12. *Budnitz D. S., Lovegrove M. C., Shehab N., Richards C. L.* Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans // N. Engl. J. Med. — 2011. — **365**. — P. 2002–2012.
13. *Cabrera M. A., Dip R. M., Furlan M. O., Rodrigues S. L.* Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly (Sao Paulo) // Clinics. — 2009. — **64**, № 4. — P. 273–78.
14. *Chatzizisis Y. S., Koskinas K. C., Misirli G. et al.* Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment // Drug Safety. — 2010. — **33**. — P. 171–187.
15. *Chaurasia R. N., Singh A. K., Gambhir I. S.* Rational drug therapy in elderly // J. Indian Acad. Geriatrics. — 2005. — **1**, № 2. — P. 82–88.
16. *Cusack B. J.* Pharmacokinetics in older persons // Am. J. Geriatr. Pharmacother. — 2004. — **2**. — P. 274–302.
17. *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**. — P. 331–337.
18. *El Desoky E. S.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly // *Am. J. Ther.* — 2007. — **14**, № 5. — P. 488–498.
 19. *Evans D. C., Gerlach A. T., Christy J. M.* et al. Pre-injury polypharmacy as a predictor of outcomes in trauma patients // *Int. J. Crit. Illn Inj. Sci.* — 2011. — **1**. — P. 104–109.
 20. *Fialova D., Topinkova E., Gambassi G.* et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe // *JAMA*. — 2005. — **293**. — P. 1348–1358.
 21. *Fick D. M., Cooper J. W., Wade W. E.* et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults — results of a US consensus panel of experts // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — **163**. — P. 2716–2724.
 22. *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**. — P. 81–88.
 23. *Fulton M. M., Alien E. R.* Polypharmacy in the elderly: a literature review // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* — 2005. — **17**. — P. 123–132.
 24. *Gharakhani M., Jahromi S. R., Sadeghian H.* et al. Potential drug interactions in war-injured veterans // *Iranian J. Pharmacol. Therap.* — 2011. — **10**. — P. 44–48.
 25. *Green J. L., Hawley J. N., Rask K. J.* Is the number of prescribing physicians an independent risk factor for adverse drug events in an elderly outpatient population? // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* — 2007. — **5**, № 1. — P. 31–39.
 26. *Hajjar E. R., Cafiero A. C., Hanlon J. F.* Polypharmacy in Elderly Patients // *Am. J. Geriatr. Pharmacology*. — 2007. — **5**. — P. 345–356.
 27. *Herrlinger C., Klotz U.* Drug metabolism and drug interaction in the elderly // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — **15**, № 6. — P. 897–918.
 28. *Hines L. J., Murphy J. E.* Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly // *Am. J. Geriatric. Pharmacotherapy*. — 2011. — **9**, № 6. — P. 364–377.
 29. *Holt S., Schmiedl S., Thürmann P. A.* Potentielle inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste // *Dtsch. Drztebl. Int.* — 2010. — **107**. — S. 543–551.
 30. *Junjus-Walker J., Theile G., Hummers-Pradier E.* Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany // *Fam Pract.* — 2007. — **24**, № 1. — P. 14–19.
 31. *Klotz U.* Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly // *Drug Metabolism Reviews*. — 2009. — **41**, № 2. — P. 67–76.
 32. *Kraehenbuehl S.* Polypharmazie im Alter // *Der Informierte Arzt*. — 2012. — **4**. — S. 34–37.
 33. *Kuijpers M. A., van Marum R. J., Egberts A. C., Jansen P. A.* OLDY (Old people drugs and dysregulation) study group: Relationship between polypharmacy and underprescribing // *Br. J. Clin. Pharmacology*. — 2008. — **65**. — P. 130–133.
 34. *Laroche M. L., Charmes J. P., Nouaille Y.* et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — **63**. — P. 177–186.
 35. *Lin C. F., Wang C. Y., Bai C. H.* Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan: a retrospective computerized screening study // *Drugs Aging*. — 2011. — **28**. — P. 219–225.
 36. *Mackenzie I. S., MacDonald T. M.* Treatment of osteoarthritis in hypertensive patients // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2010. — **11**, № 3. — P. 393–403.
 37. *Magro L., Conforti A., Del Zotti F.* et al. Identification of the severe potential DDIs by using an Italian general practitioner database // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — **64**. — P. 303–309.

38. *Malone D. C., Hutchins D. S., Hauptert H.* et al. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* — 2005. — **62**. — P. 1983–1991.
39. *Mangoni A. A., Jackson S. H.* Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — **57**. — P. 6–14.
40. *Mateti U. V., Rajakannan T., Nekkanti H.* et al. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients // *Pharmacy practice.* — 2011. — **3**, № 4. — P. 329–333.
41. *Medeiros-Souza P., Santos-Neto L. L., Kusano L. T., Pereira M. G.* Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly // *Revista de Saúde Pública.* — 2007. — **41**, № 6. — P. 1049–1053.
42. *Neuner-Jehle S.* Weniger ist mehr — wie Polypharmazie vermeiden? // *Mini-Review Praxis.* — 2013. — **102**, № 1. — P. 21–27.
43. *Nobili A., Pasina L., Tettamanti M.* et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2009. — **34**. — P. 377–386.
44. *Obreli-Neto P. R., Nobili A., Baldoni A. O.* et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2012. — **68**, № 2. — P. 1667–1676.
45. *Obreli-Neto P. R., Vieira J. C., Teixeira D. R. A.* et al. Potential risks in drug prescriptions to elderly: a cross-sectional study in the public primary health care system of Ourinhos micro-region, Brazil // *Acta Farm. Bonaerense.* — 2011. — **30**. — P. 629–635.
46. *Page R. L., Ruscini J. M.* The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* — 2006. — **4**, № 4. — P. 297–305.
47. *Patel V. K., Acharya L. D., Rajakannan T.* et al. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital // *Australasian Med. J.* — 2011. — **4**, № 1. — P. 9–14.
48. *Pavlicević I., Kuzmanić M., Rumboldt M., Rumboldt Z.* Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — **15**, № 3. — P. 372–382.
49. *Pick D. M., Cooper J. W., Wade W.* Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults — results of a US consensus panel of experts // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — **163**. — P. 2716–2724.
50. *Pilotto A., Franceschi M., Niro V.* et al. Comorbidity and polypharmacy in elderly // *J. Gerontol.* — 2005. — **53**. — P. 57–62.
51. *Rengo E., Viscontt C., Mosciella S.* et al. Comorbidity in the elderly: epidemiology and clinical characteristics // *J. Gerontol.* — 2005. — **53**, Suppl. 1. — P. 35–38.
52. *Rossi M. I., Young A., Maher R.* et al. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* — 2007. — **5**, № 4. — P. 314–316.
53. *Schepkens H., Vanholder R., Billiouw J. M., Lameire N.* Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases // *Am. J. Med.* — 2001. — **110**. — P. 438–441.
54. *Schuler J., Diickelmann C., Beindl W.* et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria // *Wien Klin. Wochenschr.* — 2008. — **120**. — P. 733–741.
55. *Schulin J., Gebben H., Veehof L. J., Haaijer-Ruskamp F. M.* Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study // *BMC Fam. Pract.* — 2012. — **13**. — P. 56.

56. *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**. — P. 759–770.
57. *Shahabudin S., Bharti C., Faizal P.* Surveillance of the potential drug-drug interactions in the medicine // *J. Clin. Diagnost. Res.* — 2012. — **6**, № 7. — P. 1258–1261.
58. *Siebert S., Elkeles B., Hempel G.* et al. Die PRISCUS-Liste im klinischen Test // *Gerontologie + Geriatrie*. — 2013. — **46**, № 1. — P. 35–47.
59. *Spinewine A., Schmader K. E., Barber N.* et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? // *Lancet*. — 2007. — **370**. — P. 173–184.
60. *Staffa J. A., Chang J., Green L.* Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis // *Engl. J. Med.* — 2002. — **346**, № 7. — P. 539–540.
61. *Straubhaar B., Krahenbuhl S., Schlienger R. G.* The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge // *Drug Safety*. — 2006. — **29**. — P. 79–90.
62. *Thompson P. D., Clarkson P., Karas R. H.* Statin-associated myopathy // *JAMA*. — 2003. — **289**, № 13. — P. 1681–1690.
63. *Tulner L. R., Frankfort S. V., Gilson G. J.* et al. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance // *Drugs Aging*. — 2008. — **25**, № 4. — P. 343–355.
64. *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. — P. 461–470.

Поступила 17.05.2014

ВЗАИМОДІЯ ЛІКІВ У ГЕРІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (огляд літератури)

В. В. Безруков, Л. П. Купраш

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Високий рівень поліморбідності обумовлює призначення хворим літнього та старечого віку декількох лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, які вступають у фармакодинамічну та фармакокінетичну взаємодію. Внаслідок вікових змін фармакодинаміки та фармакокінетики при взаємодії ліків можуть розвинути побічні реакції, частота та тяжкість яких корелює із характером та кількістю прийнятих препаратів і віком хворих. Раціональний вибір лікарських засобів з урахуванням вікових особливостей їх фармакодинаміки, фармакокінетики та взаємодії є основою ефективності та безпечності медикаментозної терапії хворих літнього та старечого віку.

**DRUG-DRUG INTERACTION IN THE GERIATRIC PRACTICE
(review of literature)**

V. V. Bezrukov, L. P. Kuprash

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS of Ukraine", 04114 Kyiv

A high level of multimorbidity determined a prescription to the geriatric patients of several medicinal products belonging to different pharmacotherapeutic groups, which interact pharmacodynamically and pharmacokinetically in the organism. The age-related changes in pharmacodynamics and pharmacokinetics in interaction of medicinal products may result in the development of adverse events, which occurrence and severity correlate with the combination and quantity of drugs taken and the age of patients. A rational choice of medicinal products with due consideration of age peculiarities of pharmacodynamics, pharmacokinetics and interaction is a basis for efficacy and safety of drug therapy of the geriatric patients.

Сведения об авторах

В. В. Безруков — директор института, академик НАМН Украины (ig@geront.kiev.ua)
Л. А. Купраш — руководитель группы эпидемиологической фармакологии, д.м.н.