

О.В. Закревська
Дніпропетровська
міська поліклініка №4

ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ

Резюме

Протягом останніх десятиріч спостерігається збільшення чисельності осіб похилого віку та значне погіршення здоров'я людей у цьому віці. Процес старіння — це поступова інволюція тканин та порушення фізіологічних, біологічних, фізичних і соціальних функцій людини. Люди похилого віку становлять найбільш гетерогенну популяцію, і є основними споживачами призначених лікарських засобів (ЛЗ). Раціональний підхід до фармакотерапії літніх пацієнтів повинен базуватись на розумінні змін із віком фармакокінетики и фармакодинаміки ЛЗ. Як правило, застосування ЛЗ в осіб старшого віку потребує особливого режиму дозування. Крім того, у осіб похилого та старечого віку, у зв'язку з поліморбідністю, зазвичай використовується більша кількість ЛЗ, що збільшує ризик розвитку небажаних ефектів. Ось чому виникає потреба вивчення лікарями основ сучасної геріатричної фармакотерапії, яка є основою ефективності та безпеки медикаментозної терапії хворих похилого та старечого віку.

Ключові слова

Фармакотерапія, геріатрія, пацієнти похилого віку.

Демографічна еволюція призвела до значного збільшення кількості людей у віці старше 65 років. Україна належить до демографічно старих країн світу. Частка населення, старшого за працездатний вік, становить 23,4%, з прогнозованою тенденцією до подальшого підвищення [1]. Згідно з даними Global Age Watch Index 2013, до 2050 р. кількість літніх людей в Україні перевищить 30% населення. Старіння є фізіологічним процесом, який розвивається з віком внаслідок впливу екзогенних та ендогенних факторів і проявляється обмеженням адаптаційних можливостей організму, підвищенням вірогідності розвитку захворювань і смерті. За класифікацією ВООЗ (2012 р.), вік розподіляють таким чином: від 25 до 44 років – молодий вік; 44-60 років – середній; 60-75 років – літній; 75-90 років – старечий, а після 90 – це довгожителі. Загальний показник захворюваності літнього населення у 2,6 рази вищий, ніж серед населення працездатного віку; загальні показники інвалідності та смертності є вищими, відповідно, у 1,5 та 8 разів. Серед населення у віці 70 років і старше – 18,3% потребують щоденної соціально-побутової допомоги, 82% постійно вживають ліки [1].

Функціональні здатності більшості систем і органів поступово знижуються після 45 років. Геріатрична фармакотерапія відрізняється специфікою, що зумовлено морфологічними та функціональними порушеннями, які виникають в організмі

© О.В. Закревська

при старінні (табл. 1). Це призводить до вікових змін основних ланок фармакокінетики лікарських засобів (ЛЗ) – усмоктування, розподілу, біотрансформації та елімінації. Одночасно при старінні змінюється й фармакодинаміка різних груп ЛЗ, яка залежить від онтогенетичних змін кількості фармакоректорів, їх чутливості до ЛЗ (вона може збільшуватися або зменшуватися порівняно з хворими молодого віку), чисельності метаболітів, активності ферментів, реакцій внутрішнього середовища організму.

В осіб похилого віку дуже часто існує потреба тривалого прийому медикаментів у зв'язку з хронічним перебігом захворювань. Водночас спостерігається поєднання кількох захворювань (поліморбідність), що підвищує ризик взаємодії ЛЗ *in vivo* при політерапії. Показано, що 86% населення ≥70 років, має що найменш одне хронічне захворювання, серед яких переважають ураження

Таблиця 1. Деякі вікові зміни в організмі людини, що впливають на фармакокінетику ЛЗ [2]

Показник	Молодий вік	Похилий вік
Вода в організмі, % маси тіла	61	53
М'язова маса тіла, % маси тіла	19	12
Жири в організмі, % маси тіла	26-33 (жінки) 18-20 (чоловіки)	38-45 36-38
Альбумін плазми, г/100 мл	4,7	3,8
Маса нирок, % показника в молодому віці	100	80
Кровообіг в печінці, % показника в молодому віці	100	55-60

серцево-судинної системи, ЦНС, опорно-рухового апарату и шлунково-кишкового тракту. Два супутні захворювання знайдено у 27%, три – 19%, чотири та більше у 24% [3]. Взаємодія ліків є однією з найважливіших проблем у лікуванні хворих літнього та старечого віку з комплексною хронічною патологією. Внаслідок медикаментозної взаємодії може підвищуватися токсичність або знижуватися фармакологічна активність ЛЗ, і можуть розвиватися побічні реакції (ПР). Ризик виникнення ПР у хворих старше 60 років у 2-3 рази вище, ніж у молодих людей і пацієнтів середнього віку (табл. 2) [4]. Крім того, для цієї вікової групи характерні зниження рівня психічної активності, зміна сприйняття та адекватності реакції на рекомендації лікаря, як і можливості їх виконання.

Усі ці аспекти треба враховувати з метою підвищення ефективності та безпеки застосування ЛЗ у літніх пацієнтів.

Вікові зміни фармакокінетики. Вікові зміни всмоктування ЛЗ можуть бути причиною значних змін абсорбції препаратів. Принципово на цей процес у похилому й старечому віці впливають:

- гіпо- та ахлоргідрія;
- зниження секреторної активності залоз шлунка, кишечника, підшлункової залози;
- гіпокінезія шлунка та кишечника;
- одночасне застосування препаратів із різнонаправленим впливом на всмоктування;
- атрофія кишкових ворсинок;
- зниження мезентеріального кровообігу;
- наявність запальних захворювань слизової оболонки ШКТ;
- наявність супутніх захворювань інших органів і систем.

Зміна рН шлункового вмісту значною мірою визначає швидкість та обсяг усмоктування лікарських речовин у тонкій кишці, ступінь розчинності яких залежить від зсуву рН у кислую сторону. У людей старечого віку гіпохлоргідрія та ахлоргідрія спостерігаються майже в 50% випадків [5]. Разом з ослабленням кислотоутворення значно змінюється вироблення та активність ферментів. Крім цього, до уповільнення всмоктування призводить гальмування евакуації зі шлунка, зниження мото-

рики кишечника та його випорожнення не тільки за рахунок інволюційних процесів, але й, іноді, препаратів, що впливають на абсорбцію та спричиняють уповільнення випорожнення шлунка (антациди, проносні та антигіпертензивні засоби) і зменшення кровообігу в кишечнику.

Слід зазначити, що, з однієї сторони, перераховані вище фактори зменшують надходження ЛЗ у кров та їхній терапевтичний ефект, а з іншого, внаслідок тривалішого перебування ЛЗ в шлунку сприяють зростанню їх подразливої дії на слизову оболонку, що супроводжується розвитком диспепсичних явищ, болем в епігастральній ділянці, і, навіть, можуть призводити до утворення виразок у шлунку та шлункових кровотеч. Гіпокінезія шлунка та кишечника сприяє швидшому руйнуванню кислотонестійких препаратів, зниженню терапевтичного ефекту ЛЗ із коротким періодом напіввиведення. Посилення моторики, частий рідкий стілець, прийом проносних засобів, прокінетиків зумовлює зменшення всмоктування препаратів, що використовуються. Разом із тим, закрепи в літніх людей із гіпомоторикою кишечника можуть сприяти збільшенню повноти всмоктування ЛЗ внаслідок тривалого перебування препаратів у ШКТ. У цьому випадку можливе посилення та пролонгування терапевтичної дії ЛЗ, що в поєднанні з уповільненням їх елімінації вимагає корекції доз і режимів призначення. Таким чином, у літніх пацієнтів важко точно спрогнозувати рівень перорально використаних ЛЗ у сироватці крові.

При підшкірному та внутрішньом'язовому введенні ЛЗ у літніх людей сповільнюється їх усмоктування в кров внаслідок зниження серцевого викиду, уповільнення кровообігу та зміни проникності стінок судин. Усмоктування трансдермальних ЛЗ порушується внаслідок фізіологічного старіння шкіри. Вікові зміни шкіри починаються вже з 40 років, а у віці 60 років помітно виснажуються всі шари шкіри через атрофію та дегенеративні процеси. Зменшується також кількість судин і проникність судинних стінок; порушення мікроциркуляції проявляються у вигляді стазу, мікротромбозів, запустіння капілярів.

Вікові зміни розподілу ЛЗ. У літніх хворих швидкість і ступінь розподілу ЛЗ можуть порушуватися внаслідок зниження клітинної маси, зміни її складу (заміна метаболічно активних тканин на жирові), порушення тканинної архітектоники, а також через розлади циркуляції (зменшення кількості води в організмі, зміна тканинної проникності тощо).

Зменшення м'язової маси й кількості води призводить до зменшення об'єму розподілу гідрофільних ЛЗ і збільшення їх концентрації в плазмі крові й тканинах. Зростає небезпека передозування та лікарської інтоксикації. Це відноситься до аміноглікозидних антибіотиків, серцевих глікозидів, гідрофільних β-адреноблокаторів, H₂-блокаторів.

Таблиця 2. Найчастіші побічні реакції в людей літнього віку при проведенні фармакотерапії (ВООЗ, 2004)

Гострий делірій	Гострий напад глаукоми
Рухові розлади	Гіпокаліємія
Зміни зорової функції	Ортостатична гіпотензія
Брадикардія	Парестезія
Аритмія	Психічні розлади
Хорєя	Набряк легень
Сплутаність свідомості	Серйозна кровотеча
Закріп	Дискінезія
Втомленість	Порушення сечовипускання

Збільшення кількості жирової тканини в літньому віці сприяє збільшенню обсягів розподілу та зменшенню концентрації ліпофільних препаратів у тканинах, що супроводжується уповільненням початку та збільшенням тривалості дії. Це стосується тетрацикліну, бензодіазепінових транквілізаторів, фенотіазинових нейролептиків, барбітуратів.

Важливим аспектом розподілу препарату є його зв'язування з білком. Старіння організму супроводжується зменшенням вмісту альбумінів у плазмі крові в середньому на 10-15%. Гіпоальбумінемія призводить до зменшення зв'язаної фракції препарату та збільшення концентрації вільної фракції, що підвищує ефективність ЛЗ, збільшує можливість передозування, появи токсичних і побічних реакцій. Концентрація багатьох препаратів у плазмі хворих похилого віку істотно зростає, іноді досягаючи токсичного рівня, особливо в препаратів із невеликою терапевтичною дією. Це має значення для ЛЗ, переважно кислот, що володіють високим ступенем зв'язування з білками плазми (понад 80%): β -адреноблокаторів, сульфамідів, саліцилатів, серцевих глікозидів, бензодіазепінових транквілізаторів, антикоагулянтів непрямой дії, протидіабетичних засобів, наркотичних анальгетиків, протисудомних препаратів. Водночас, у літніх людей спостерігається тенденція до збільшення концентрації α 1-кислого глікопротеїну, який зв'язує ЛЗ, переважно основи, що, навпаки, може уповільнювати фармакологічну дію.

Розподіл ЛЗ у літніх людей змінюють також порушення циркуляції: зниження серцевого викиду на 1% щороку, уповільнення та перерозподіл регіонального кровообігу, зміна тканинної проникності. Компенсаторно зростає симпатичний тонус для поліпшення кровопостачання серця, головного мозку. При цьому страждає периферичний, нирковий і печінковий кровообіг. Зниження печінкового кровообігу призводить до зменшення метаболічного кліренсу ЛЗ, швидкість метаболізму яких визначається кровообігом [2, 4, 5].

Метаболізм ЛЗ у літніх. В осіб похилого віку біотрансформація ЛЗ сповільнена внаслідок атрофії паренхіми печінки та зменшення кількості активних гепатоцитів, зниження активності ферментів і зниження метаболізму. Маса печінки в людей віком старше 65 років знижується на 25%, а печінковий кровообіг – майже на 35-45% порівняно з особами молодого та середнього віку. Ці суттєві зміни призводять до збільшення біодоступності ЛЗ і підвищення концентрації в плазмі. Внаслідок зниження печінкового кліренсу змінюється період напіввиведення для ЛЗ як із швидким, так і з повільним метаболізмом. Ці зміни мають найбільше практичне значення для психотропних препаратів, наркотичних анальгетиків, β -адреноблокаторів, антикоагулянтів, антиаритмічних препаратів, нестероїдних протизапальних засобів.

У літніх людей у більшості випадків знижується активність ферментів печінки, що беруть участь в окисленні ЛЗ (у I фазі реакцій детоксикації). Втім, активність гідролізу, навпаки, підвищується. Швидкість реакцій II фази (кон'югація, ацетилювання) не змінюється. У зв'язку з цим у багатьох лікарських засобах подовжується період напіврозпаду і сповільнюється кліренс (наприклад, пропранололу). Порушення метаболізму можуть супроводжуватися утворенням атипичних метаболітів ЛЗ (наприклад, парацетамолу, спіронолактону), деколи – більш токсичних. Крім того, літні хворі чутливіші до шкідливої дії ЛЗ на печінку (парацетамол та інші нестероїдні протизапальні засоби).

Серед мікросомальних ферментів, що здійснюють біотрансформацію ліків, основне місце належить цитохрому P450 – комплексу білка з гемом (металопротеїном), який забезпечує приєднання кисню. Цитохром P450 має декілька ізоферментів, номенклатура яких визначається подібністю амінокислотних послідовностей [6]. Цими ферментами метаболізується більшість ЛЗ, які використовуються в геріатричній практиці: серцево-судинні (β -адреноблокатори, статіни, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори кальцієвих каналів, варфарін); нейротропні засоби; нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) тощо. [6, 8]. Препарати-індуктори (фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн, преднізолон) підвищують активність цитохромів P450, внаслідок чого у хворих старших вікових груп може знизитися активність одночасно призначених препаратів-субстратів, або можуть продукуватися токсичні метаболіти. Інгібітори цитохрому P450 уповільнюють метаболізм ЛЗ, через що підвищується їх концентрація в крові та зростає ризик виникнення ПР. До них належать: бензодіазепіни, трициклічні антидепресанти, НПЗП, а також деякі інші ЛЗ [9]. При їх використанні необхідно враховувати метаболічні характеристики одночасно призначених препаратів, що допоможе мінімізувати ризик медикаментозної взаємодії.

Так, тривалий (понад 2 тижні) прийом барбітуратів, галоперидолу, аміназину, амітриптиліну, діазепаму – індукторів печінкового метаболізму – знижує ефективність непрямих антикоагулянтів, створюючи умови для їх використання в підвищених дозах. При відміні засобів, які прискорюють метаболізм, потрібне обов'язкове зниження доз антикоагулянтів для уникнення геморагічних ускладнень. Ця закономірність справедлива для рифампіцину, амідопіріну, бутадіону. Тривалий прийом індукторів метаболізму може викликати прискорення біотрансформації фолієвої та аскорбінової кислот, вітамінів B_6 і D, сприяючи в осіб старечого віку розвитку макроцитозу, мегалобластної анемії, гіперхолестеринемії.

Із віком знижується інтенсивність не тільки системного, а й пресистемного метаболізму: при цьо-

му спостерігається підвищення біодоступності ЛЗ із високим ефектом «першого проходження», що зумовлено зниженням метаболізму при першому пасажі, тобто того процесу, під час якого препарат після прийому всередину метаболізується в печінці, ще не досягнувши системного кровообігу. Тому при лікуванні літніх хворих призначати дозу препарату необхідно з урахуванням цієї елімінації, яка відбувається до надходження ліків в системний кровообіг. Високою інтенсивністю метаболізму першого пасажу володіють такі препарати, як лабеталол, пропранолол, лідокаїн, нітрати. Паління та прийом алкоголю більшою мірою, ніж у людей молодого віку впливають на метаболізм ЛЗ.

Зниження знешкоджуючих функцій печінки в літньому віці сприяє накопиченню в організмі введених ЛЗ і продуктів їх метаболізму. Усе це полегшує виникнення медикаментозної інтоксикації в людей похилого віку [4].

Екскреція ЛЗ у літніх людей. Видалення ЛЗ з організму, здійснюється печінкою, нирками, кишечником, легенями, залозами зовнішньої секреції. Головну роль в цьому процесі відіграють печінка й нирки.

Печінка разом із жовчю екскретує як незмінені сполуки, так і метаболіти, які в ній утворилися. При цьому більшість речовин назад не всмоктуються й виводяться кишечником. Однак глюкуроніди та деякі інші парні сполуки, що виділяються з жовчю, можуть гідролізуватись кишковими або бактеріальними ферментами з утворенням ліпідорозчинних речовин, які знову реабсорбуються й потрапляють у кров, підтримуючи в ній і тканинах свою концентрацію, а потім знову екскретуються з жовчю. Так здійснюється ентерогепатична циркуляція. При печінковій недостатності, яка наявна в осіб похилого та старечого віку, коригування режиму дозування препаратів вкрай складне, тому на практиці воно проводиться емпірично, ґрунтуючись на клінічних ефектах. За неможливості модифікації дозування препарат відміняють, шукаючи йому заміну.

Для більшості ЛЗ ниркова екскреція є основним, а в багатьох випадках і єдиним шляхом елімінації. Видільна функція нирок із віком знижується навіть при відсутності явних захворювань. Артеріолонефросклероз призводить до зменшення функції в середньому на 1% на рік після 50-річного віку [2]. Нирковий кровообіг у хворих старше 70 років є у 2 рази нижчим, ніж в осіб середнього віку. При цьому рівень креатиніну в сироватці не підвищується, оскільки його продукція знижується пропорційно зменшенню м'язової маси. Таким чином, літні хворі мають легку ниркову недостатність.

Виведення ліків нирками включає їхню фільтрацію, секрецію та реабсорбцію. Фільтрація ліків у клубочках здійснюється пасивно. Молекулярна маса ЛЗ не повинна бути більше 5-10 тис. дальтонів та ліки не повинні бути пов'язані з білками

плазми крові. Секреція є активним процесом (із втратою енергії за участі спеціальних транспортних систем), незалежним від зв'язування препаратів із білками плазми крові. Реабсорбція глюкози, амінокислот, катіонів та аніонів відбувається активно, а жиророзчинних речовин – пасивно. Здатність нирок до виведення ліків шляхом фільтрації перевіряється по екскреції ендogenous креатиніну, оскільки обидва процеси відбуваються паралельно з однаковою швидкістю [4].

При оцінці стану нирок в осіб старечого віку слід враховувати невідповідність рівня креатиніну в плазмі крові кліренсу креатиніну, оскільки для визначення істинної функціональної здатності нирок останній є головним показником. Під кліренсом розуміють гіпотетичний об'єм плазми крові, який повністю очищається від ЛЗ за одиницю часу. У нормі кліренс ендogenous креатиніну становить 80-120 мл/хв. Для визначення кліренсу ендogenous креатиніну існують спеціальні нормограми. Вони складені з урахуванням рівня креатиніну в сироватці крові, маси тіла та зросту людини. Визначивши кліренс, лікар користується відповідними рекомендаціями щодо дозування та/або кратності призначення відповідного препарату.

Зазвичай для контролю за корекцією доз і режимом уведення найінформативнішим є визначення рівня ЛЗ у плазмі крові при відомих терапевтичних і токсичних концентраціях речовини, але зробити це буває не завжди можливим. Крім цього, кількісно елімінацію препарату можна оцінити й за допомогою коефіцієнта елімінації. Він відображає ту частину (у відсотках) ЛЗ, на яку відбувається зменшення його концентрації в організмі в одиницю часу (частіше за добу). Зв'язок між об'ємом розподілу та кліренсом речовини виражається періодом напівелімінації ($t_{1/2}$). Період напівелімінації речовини – це час, за який концентрація його в плазмі крові знижується наполовину. Таким чином, при введенні постійної підтримуючої дози ЛЗ при однаковому інтервалі дозування в середньому через 4-5 $t_{1/2}$ у плазмі крові створюється його рівноважна концентрація. Саме у цей час потрібно починати реагувати на триваючі скарги хворого, тобто треба збільшувати дозу або міняти препарат. Саме через цей період (4-5 $t_{1/2}$) можна оцінювати результат терапії після відміни препарату. Нарешті, зникнення більшості небажаних ефектів (крім алергічних) відбувається теж у цей час. Знання та ретельний облік всіх перерахованих вище фармакокінетичних параметрів ЛЗ забезпечує збереження їх концентрації в плазмі крові в межах терапевтичного діапазону.

Зниження ниркової функції призводить до підвищення концентрації препаратів, які екскретуються в незміненому вигляді, й активних чи токсичних метаболітів, а також збільшує $t_{1/2}$, створюючи небезпеку кумуляції ЛЗ, передозування та побічних

ефектів. У літніх людей необхідна корекція доз ЛЗ із малою широтою терапевтичної дії: серцевих глікозидів, аміноглікозидних антибіотиків, а також цефалоспоринів, протидіабетичних, антиаритмічних, урикозуричних засобів, клофеліну, НПЗП. Призначення літньому хворому стандартної дози для дорослих може призвести до непропорційно високого вмісту препарату в сироватці крові. Враховуючи неповноцінність печінкового метаболізму та зменшення видільної функції нирок, початкові дози ЛЗ у літніх слід знижувати на 30-50%. Таким чином, у літніх людей внаслідок вікових змін фармакокінетики та супутніх захворювань ефекти ЛЗ можуть посилюватися (табл. 3) [4].

Вікові зміни фармакодинаміки ЛЗ. У більшості випадків при корекції дози ЛЗ з урахуванням зміни фармакокінетичних параметрів необхідно аналізувати додаткові дані про чутливість до ЛЗ. Величина ефекту ЛЗ залежить від кількості рецепторів в органах, здатності клітин до відповіді при зв'язуванні молекули ЛЗ із рецептором і контррегулювальних процесів, які зберігають функціональну рівновагу. У літніх людей поряд зі зменшенням кількості рецепторів в органах-мішенях відзначається функціональне виснаження та зниження реактивності останніх. Це сприяє розвитку важкопрогнозованих, нетипових, неадекватних щодо кількості введеного ЛЗ, і, навіть, парадоксальних реакцій при застосуванні, наприклад, серцевих глікозидів, глюкокортикостероїдів, нітратів, адреноміметиків та адреноблокаторів, деяких гіпотензивних ЛЗ, анальгетиків, барбітуратів, бензодіазепінових анксиолітиків, протипаркінсонічних і протисудомних ЛЗ.

Розвиткові нетипових реакцій на введення ЛЗ сприяє також знижена фізична активність, схильність до закріпів, вітамінна недостатність,

Таблиця 3. Зміна фармакокінетики лікарських засобів у людей літнього віку

Препарат	Особливості фармакокінетики
Блокатори β-адрено-рецепторів	Підвищення біодоступності (для ліпофільних блокаторів β-адренорецепторів); збільшення C_{max} і $T_{1/2}$ внаслідок зниження кліренсу
Антагоністи кальцію	Підвищення біодоступності (внаслідок зменшення ступеня пресистемного метаболізму); збільшення C_{max} і $T_{1/2}$ у 2 рази; зниження ниркового кліренсу на 1/3, у тому числі активних метаболітів
іАПФ	Збільшення C_{max} і $T_{1/2}$; зниження ниркового кліренсу
Серцеві глікозиди	Збільшення C_{max} і $T_{1/2}$ (для гідрофільних глікозидів) унаслідок зниження кліренсу
Діуретики	Збільшення $T_{1/2}$ на 30-50% внаслідок зниження кліренсу; для спіронолактону – утворення метаболітів
Теofilin	Збільшення $T_{1/2}$ унаслідок зниження кліренсу
Блокатори H ₂ -рецепторів	Збільшення $T_{1/2}$ унаслідок зниження кліренсу
НПЗП	Збільшення C_{max} і $T_{1/2}$ унаслідок зниження кліренсу (>50% у пацієнтів віком понад 70 років)

Примітки. C_{max} – максимальна концентрація в плазмі крові. $T_{1/2}$ – період напіввиведення

погіршення кровопостачання тканин і відносно переважання процесів збудження в нервовій системі літніх людей. У результаті, наприклад, барбітурати часто спричиняють порушення свідомості або парадоксальне збудження, затримку сечовипускання, а також зниження чутливості до β-адреноблокаторів й α-адреноміметиків. Відзначається також підвищення чутливості до антипсихотичних засобів, що викликають сплутаність свідомості, гіпотонію та затримку сечовипускання. Застосування нітратів і прокаїнамідів супроводжується більш значним, ніж у пацієнтів середнього віку, зниженням артеріального тиску й можливим погіршенням мозкового кровообігу. Виявлено зростання чутливості до непрямих антикоагулянтів. Змінюється з віком і чутливість до наркотичних анальгетиків – при їх уведенні в літніх людей значно швидше, ніж у молодих, настає пригнічення дихального та збудження блювотного центрів.

Слід зазнати, що існуючі схеми фармакотерапії розроблені та випробувані без урахування особливостей взаємодії в пацієнтів похилого віку. Неможливо урахувати всі можливі ПР ЛЗ, проте, кожен лікар і провізор повинен знати клінічно значущі. Розглядаючи геріатричний аспект ускладнень фармакотерапії, необхідно враховувати такі моменти[10]:

- ризик виникнення ПР від застосовуваних ЛЗ у пацієнтів літнього віку в 5-7 разів вищий, ніж у молодших;
- особи літнього віку в 2-3 рази частіше, ніж пацієнти молодого та середнього віку, госпіталізуються у зв'язку з ПР ЛЗ;
- найбільша кількість смертельних випадків, які пов'язані з ПР ЛЗ у пацієнтів літнього та старечого віку, припадає на вік 80-90 років;
- при призначенні трьох або більше препаратів, пов'язаних із ПР у старечому віці, ймовірність їх виникнення збільшується в 10 та більше разів.

Найчастіше ПР виникають при призначенні НПЗП (27%), антибіотиків (23%), аспірину, антикоагулянтів (22%), діуретиків (17%), антигіпертензивних препаратів (β-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента – АПФ – 9,4%). За системними проявами ПР у 2008 р. в Україні переважали алергічні реакції (60,0%), серцево-судинні (12,1%) та реакції з боку ШКТ (11,8%). ТОП-10 ЛЗ із найчастішими проявами ПР становили: цефтріаксон ← амоксицилін та його комбінації з інгібіторами ензимів ← диклофенак натрію ← розчини електролітів та їх комбінації ← пентоксифілін, еналаприл, ципрофлоксацин ← декстран ← амлодипін [4]. Вибір препарату – важливий фактор, який впливає на вірогідність розвитку ПР. Було запропоновано список ЛЗ, призначення яких слід уникати літнім пацієнтам. Він включає амітриптилін, дизопірамід, докsepін, метилдопа, пентазоцин, алкалоїди беладоны і тиклопідин.

Взаємодія ліків є однією з найважливіших проблем у лікуванні хворих літнього та старечого віку з комплексною хронічною патологією. Частота й тяжкість ПР при взаємодії ліків у цієї категорії хворих корелює з віком та кількістю призначених препаратів. Прийом двох препаратів призводить до виникнення медикаментозної взаємодії в 6% випадків, п'яти – в 50%, десяти – у 66% випадків. Клінічно значущі наслідки медикаментозної взаємодії зареєстровано в 25% амбулаторних та 46% стаціонарних пацієнтів літнього віку, які отримували одночасно два й більше лікарські засоби [7]. Взаємодія ЛЗ, які найчастіше зустрічаються в геронтологічній практиці наведено в табл. 5 [11].

Принципи фармакотерапії в літніх людей. Єдиних методичних підходів стосовно дозування ЛЗ у геріатрії немає, тому слід виходити з особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки конкретних груп препаратів. Потреба в медикаментозному лікуванні повинна бути належно оцінена в геріатричних пацієнтів; кількість препаратів, яких приймають водночас, повинно бути зменшено наскільки це можливо.

Основні принципи призначення ліків у літніх людей такі [12] :

1. Визначення необхідності призначення ліків:
 - не всі хвороби літніх вимагають медикаментозного лікування;
 - за можливістю необхідно уникати застосування ЛЗ, але обов'язково призначати їх, коли стоїть питання про якість життя;
 - перед початком лікування повинно бути поставлено точний діагноз.
2. Ретельне виявлення характеру вже проведеного лікування, усіх звичок хворого:
 - хворий може отримувати рекомендації та лікування від декількох лікарів;

Таблиця 5. Взаємодія лікарських засобів у геріатрії

ЛЗ	Взаємодія ЛЗ	Результат
β-адрено-блокатори	Гуанідин, верапаміл	AV-блокада
іАПФ	Калійзберігаючі діуретики	Гіперкаліємія
Антикоагулянти	Аспірин, метронідазол	Підвищення антикоагулянтної дії
НПЗП	іАПФ	Зниження ефективності обох препаратів
Теофілін	β-адрено-блокатори	Зниження ефективності теофіліну
Рифаміцин	Кортикостероїд	Зниження ефективності кортикостероїду
Дигоксин	Пропранолол	AV-блокада, зниження інотропного ефекту дигоксину
Дигоксин	Діуретики	Підвищення токсичності дигоксину

Примітки: AV-блокада – атріовентрикулярна блокада; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

- відомості про терапію, яку вже отримує хворий, дозволять уникнути небажаних лікарських взаємодій;
 - паління, алкоголь, вживання кави можуть призвести до посилення дії ліків.
3. Добре знання механізму дії ЛЗ, які призначаються:
 - знання про можливість змін у розподілі ліків і відповіді на лікування у вікових хворих;
 - призначення добре вивчених ліків.
 4. Ініціація терапії з невеликих доз ліків:
 - стандартна доза часто завелика для літніх людей; хворим віком понад 60 років препарати призначають в кількостях, що дорівнює 2/3-1/2 дози дорослого. Літнім людям потрібно обережно призначати лікарські засоби, які підвищують АТ, збуджують серцево-судинну систему, викликають блювоту та проносні засоби. Дози хіміотерапевтичних засобів не зменшують, а вітамінних препаратів – більші.
 - хоча вплив віку на печінковий метаболізм не завжди передбачуваний, відомо, що ниркова екскреція ліків та їх метаболітів знижується з віком;
 - літні хворі сприйнятливіші до препаратів, що впливають на ЦНС.
 5. Необхідність титрування дози до потрібного ефекту:
 - визначають досяжний терапевтичний ефект;
 - доводять дозу до певного терапевтичного результату або можливої межі, після якої можуть виникнути побічні явища;
 - в окремих випадках використовують комбіновану терапію як адекватнішу та ефективнішу.
 6. Найпростіші режими застосування забезпечують комплаєнтність:
 - уникають складних режимів дозування, найприйнятніший прийом ліків – один-два рази на добу;
 - ретельно інструктують хворих та їх родичів щодо приймання ліків;
 - пояснюють, для чого виписано ліки;
 - пропонують вести записи щодо приймання ліків;
 - за літніми хворими необхідний постійний контроль.

Висновки

Похилий вік можна вважати фактором ризику для фармакотерапії, який погано прогнозований. Стандартні дози ЛЗ можуть бути дуже високими для старих людей, також визивати гетерогенні реакції в літніх пацієнтів. Тому немає уніфікованих рекомендацій щодо призначення ЛЗ даній групі пацієнтів. Доза має бути визначена індивідуально, при цьому особливої уваги потребує корекція доз при зменшеній ваги тіла, а також урахування зниження ниркової елімінації в конкретного пацієнта.

Список використаної літератури

1. Чайковська В. Геріатрична допомога населенню України / В. Чайковська // Соціальна політика і соціальна робота : Український науковий і громадсько-політичний часопис. – 2003. – №1. – С. 89-99.
2. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукуеса. М.: ГЭОТАР-Медиа – 2009. – 432 с.
3. Naughton C., Bennett K., Feely J. Prevalence of chronic disease in the elderly based on a national pharmacy claims data base. *Age Aging*. – 2006. – V. 35 (6) / – P. 633-636.
4. Вікторов О.П. Побічні реакції при медичному застосуванні ліків в Україні: віковий аспект. Частина перша. – *Раціональна фармакотерапія*. – №2. – 2010. – С. 6-14.
5. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Геріатрическая фармакотерапія. *Успехи геронтолог.* 2009. Т. 22., № 1. – С. 139-149.
6. 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. – V. 64, № 4. – P. 273-78.
7. Безруков В.В. Вікові аспекти взаємодії, фармакокінетики та фармакодинаміки ліків / В.В. Безруков, Л.П. Купраш, Л.М. Єна // *Рац. фармакотерапія*. – 2012. – № 2 (23) / – С. 38-41.
8. 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.
9. 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.
10. Талибов О.Б. Особенности фармакотерапии пожилых [Текст] / О.Б. Талибов // *Российские аптеки*. – 2003. – № 9. – С. 42-44.
11. Chaurasia R.N., Singh A.K., Gambhir I.S. Rational drug therapy in elderly // *J. Indian Acad. Geriatrics*. – 2005. – 1, № 2. – P. 82-88.
12. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. – Москва. – Издательство «Литтерра». – 2005.

Надійшла до редакції 05.06.2015

COMMON APPROACHES TO THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS

O.V. Zakrevska

Summary

In recent decades, an increase in the number of older people and a significant deterioration in the health of people in this age are considered. Aging is a gradual involution of tissues and violations of physiological, biological, physical and social functions of human being. The elderly are the most heterogeneous population and are the main consumers of medicines. A rational approach to the drug therapy of elderly patients should be based on an understanding of the age changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. Generally, the use of drugs in older people needs special dosing regimen. In addition, the elderly and senile age people due to polymorbing commonly use larger number of drugs that increases the risk of adverse effects.

Keywords: Therapy, geriatrics, elderly patients.