

Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний

Д. А. Сычев¹, О. Д. Остроумова^{1,2}, *А. П. Переверзев¹, А. И. Кочетков¹,
Т. М. Остроумова², М. В. Клепикова¹, Е. Ю. Эбзеева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Некоторые пациенты в большей степени предрасположены к развитию лекарственно-индуцированных заболеваний в связи с наличием у них ряда факторов риска, одним из которых является пожилой и старческий возраст. Цель работы — анализ влияния пожилого и старческого возраста на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств и риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний. В результате анализа данных литературы установлено, что изменения функции органов и систем, вызванные естественными процессами старения организма, могут потенциально влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств и повышать риск развития нежелательных реакций. Так, для лиц пожилого и старческого возраста характерно, в частности, уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке; уменьшение массы и потеря эластичности сосудов эластического типа, снижение количества функционирующих нефронов, ухудшение фильтрационной способности почек; снижение объема печени, уменьшение количества функционирующих гепатоцитов, снижение печеночного кровотока и др. Показано, что данные изменения напрямую влияют на абсорбцию, метаболизм, распределение и выведение лекарственных средств, что, в свою очередь, может изменять их профиль безопасности. Учет возрастных изменений функции органов и систем, регулярный мониторинг эффективности и безопасности применения назначенных лекарственных средств, изменение режима их дозирования, пересмотр листа назначений специалистами практического здравоохранения будут способствовать оптимизации фармакотерапии и снижению рисков развития нежелательных реакций и лекарственно-индуцированных заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: лекарственные средства; лекарственная безопасность; нежелательные лекарственные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; факторы риска; пожилой возраст; старческий возраст

Для цитирования: Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Эбзеева ЕЮ. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>

* **Контактное лицо:** Переверзев Антон Павлович; acchirurg@mail.ru

Advanced Age as a Risk Factor of Drug-Induced Diseases

D. A. Sychev¹, O. D. Ostroumova^{1,2}, *A. P. Pereverzev¹, A. I. Kochetkov¹,
T. M. Ostroumova², M. V. Klepikova¹, E. Yu. Ebzeeva¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Some patients are more likely to have drug-induced diseases due to a number of risk factors, such as older age. The aim of the study was to analyse the effect of older age on pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicines and the risk of developing drug-induced diseases. The analysis of scientific literature demonstrated that changes in the functions of body organs and systems caused by natural aging processes may potentially affect pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicines and increase the risk of adverse drug reactions. For instance, older people have a decreased cardiac output both at rest and during exercise, weight loss, loss of elasticity of elastic vessels, a reduced number of functioning nephrons, poorer renal filtration capacity, decreased liver volume, a reduced number of functioning hepatocytes, decreased hepatic blood flow. These changes directly affect absorption, metabolism, distribution, and excretion of medicines, which in turn can affect their safety profiles. Consideration of age-related changes in the functions of body organs and systems, regular monitoring of the efficacy and safety of the prescribed medicine, changing the dosage regimen, and revision of the treatment sheet by healthcare professionals will help optimize pharmacotherapy and reduce the risk of adverse reactions and drug-induced diseases in older patients.

Keywords: medicinal products; drug safety; adverse drug reactions; drug-induced diseases; risk factors; older age; advanced age

For citation: Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Advanced age as a risk factor of drug-induced diseases. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>

* **Corresponding author:** Anton P. Pereverzev; acchirurg@mail.ru

Вопрос безопасности фармакотерапии становится все более актуальным во всем мире. Это связано с доступностью для специалистов практически всего здравоохранения современных высокоактивных лекарственных средств (ЛС), сенсibilизацией населения к веществам химического и биологического происхождения, нерациональным применением лекарственных препаратов, а также наличием некачественных и фальсифицированных ЛС [1].

В среднем распространенность госпитализаций в связи с нежелательными реакциями (НР) при применении ЛС среди жителей развитых и развивающихся стран оценивается в 6,3 (3,3–11,0%) и 5,5% (1,1–16,9%) соответственно [2, 3]. Анализ структуры НР показал, что наиболее часто у пациентов наблюдались реакции со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [2, 4]. Ввиду высокой актуальности и в ряде случаев жизнеугрожающего характера осложнений фармакотерапии был даже введен специальный термин — лекарственно-индуцированное заболевание (в англоязычной литературе — *drug-induced disease*), под которым подразумевается НР, которая повышает смертность и/или заболеваемость и/или является причиной возникновения клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации [5].

Некоторые пациенты в большей степени предрасположены к развитию лекарственно-индуцированных заболеваний в связи с наличием у них ряда факторов риска (табл. 1).

Пожилой и старческий возраст является одним из главных факторов риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний [5]. У пожилых пациентов НР при приеме одного ЛС возникают приблизительно в 10% случаев, а при приеме свыше 10 ЛС, то есть в условиях полипрагмазии, — практически в 100% случаев, при этом наблюдается увеличение летальности до 10%².

Цель работы — анализ влияния пожилого и старческого возраста на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств и риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации: научных статьях, индексируемых в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных НР, инструкциях по медицинскому применению ЛС.

Изменения структуры и функции органов и систем, обусловленные процессами старения

У пожилых людей происходят определенные изменения структуры и функции органов и систем, вызванные естественными процессами старения организма, которые могут потенциально влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, повышая риск развития лекарственно-индуцированных заболеваний и НР³ [8–17].

Органы дыхания:

- старческая инволюция легких (уменьшение массы, потеря эластичности, истончение межальвеолярных перегородок);
- уменьшение силы дыхательных мышц, снижение жизненной емкости легких, увеличение остаточного объема легких;
- повышение вентиляции в верхушках легких и снижение вентиляции в базальных отделах;
- повышенная воздушность легочной ткани краевых отделов легких;
- увеличение физиологического мертвого пространства;
- участки ателектаза, старческая эмфизема, диффузный антракоз;
- уменьшение васкуляризации легких.

Сердечно-сосудистая система:

- уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке, снижение частоты сердечных сокращений из-за ослабления чувствительности и количества β -адренергических рецепторов в миокарде;
- постепенное повышение артериального давления вследствие процессов ремоделирования сердца (диффузные склеротические изменения, гипертрофия/атрофия кардиомиоцитов, увеличение/уменьшение полостей сердца) и сосудов

¹ Факторы риска возникновения нежелательных лекарственных реакций. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/лекарственные-препараты/нежелательные-лекарственные-реакции/факторы-риска-возникновения-нежелательных-лекарственных-реакций>

² Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018.

³ Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. Минздрав России; 2018. <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/static/%D0%9C%D0%A0103.PDF>

Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ, ред. Основы гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

Старческая астения. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020. https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=613_1

Кишкун АА. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

Ткачева ОН, Фролова ЕВ, Яхно НН, ред. Гериатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

Ярыгин ВН, Мелентьев АС, ред. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4-х т. Т. I. Основы геронтологии. Общая гериатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

Таблица 1. Факторы риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний¹ [5–7]
Table 1. Risk factors for drug-induced diseases¹ [5–7]

Группа факторов риска	Факторы риска
Немодифицируемые факторы	
Демографические	Возраст Женский пол Раса Беременность
Генетические особенности	Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС: - полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации ЛС; - полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации ЛС; - полиморфные варианты генов, кодирующих транспортеры ЛС. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику ЛС (модификация функции молекул-мишеней — рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков и др.) Полиморфизм генов человеческих лейкоцитарных антигенов (Human Leukocyte Antigens, HLA) (нежелательные побочные реакции типа B)
Коморбидные заболевания	Заболевания почек Заболевания печени Заболевания других органов и систем
Модифицируемые факторы	
Факторы образа жизни	Курение Избыточное потребление алкогольных напитков Употребление наркотических, психотропных и других сильнодействующих препаратов без назначения врача
Межлекарственные взаимодействия	Фармакокинетическое лекарственное взаимодействие Фармакодинамическое лекарственное взаимодействие
Взаимодействия «ЛС–пища»	Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с пищей Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищей Взаимодействие ЛС с жирной, углеводной, белковой пищей, гистаминсодержащими продуктами
Низкая приверженность пациента к лечению	Связанная с заболеванием Связанная с пациентом Связанная с препаратом / схемой лечения Связанная с взаимодействием «врач–пациент»
Ошибки в назначении/использовании ЛС	Со стороны врача / аптечного работника: - неправильный выбор ЛС, лекарственной формы, дозы, неверный режим дозирования и/или длительность курса терапии; - назначение ЛС без учета межлекарственных взаимодействий, взаимодействий с пищей; - неточная передача информации, указанной в рецепте, между различными поставщиками медицинских услуг, в том числе ошибочное прочтение рецепта сотрудником аптеки — неправильный отпуск препарата либо дозировки ЛС; - несоблюдение условий хранения препарата в аптечном учреждении. Со стороны пациента: - прием в неправильной дозе, некорректным способом, несоблюдение схемы и длительности приема ЛС; - ненадлежащее, ошибочное использование препаратов; - использование ЛС с истекшим сроком годности; - несоблюдение условий хранения препарата

Примечание. ЛС — лекарственное (-ые) средство (-а).

Note. ЛС—medicinal product (s).

(активация матриксных металлопротеиназ, увеличение содержания соединительной ткани, гиперплазия гладкомышечных клеток, утолщение интимы), атеросклероза, повышения жесткости аорты и центральных артерий, эндотелиальной дисфункции (снижение синтеза и биодоступности NO, увеличение деградации NO, нарушение регуляции продукции, секреции и деградации эндотелина-1,

ангиотензина II и эйкозаноидов — производных циклооксигеназы), вазоконстрикции и увеличение общего сосудистого сопротивления;

- гиперкоагуляция и склонность к тромбозам;
- отложения амилоида в строме миокарда (преимущественно в области желудочков и предсердий);
- нарушение расслабления, а затем и сокращения миокарда;

- фиброзные и жировые изменения миокарда и проводящей системы сердца;
- кальциноз клапанного аппарата сердца.

Желудочно-кишечный тракт:

- атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, слюнных желез, челюсти;
- потеря зубов;
- смещение и удлинение пищевода;
- нарушение моторики пищевода, желудка, кишечника, снижение эвакуаторной функции желудка, снижение выработки и секреции соляной кислоты в желудке, повышение рН желудочного содержимого, нарушение пищеварения;
- снижение скорости всасывания в кишечнике;
- огрубение стромы поджелудочной железы, разрастание жировой и соединительной ткани, развитие склеротических процессов, уменьшение числа функционирующих ацинусов.

Печень:

- возрастная атрофия печени (уменьшение объема печени, уменьшение количества функционирующих гепатоцитов);
- ухудшение печеночного кровотока, уменьшение количества рибосом, снижение удельного объема мембран гладкой эндоплазматической сети, содержания микросом;
- снижение активности микросомальных ферментных систем печени.

Почки:

- атрофические процессы (уменьшение массы, потеря эластичности, гломерулосклероз, уменьшение количества митохондрий);
- снижение количества функционирующих нефронов, ухудшение фильтрационной способности, тубулярной секреции, почечного кровотока;
- снижение канальцевой секреции, изменение сосудистого почечного русла (утолщение интимы артерий и артериол, атеросклеротическое поражение, сужение просвета сосудов почек).

Нервная система:

- атрофические изменения, проявляющиеся снижением массы и объема головного мозга, истончением коры больших полушарий и мозжечка, расширением и углублением борозд мозга, расширением желудочков, уменьшением количества и разрежением нейронов, снижением числа всех рецепторов и содержания нейротрансмиттеров;
- утолщение мягкой и твердой мозговой оболочки, склероз твердой мозговой оболочки, гиперплазия паутинной оболочки;
- образование амилоидных отложений, сенильных бляшек, амилоидной ангиопатии, телец Хирано;
- накопление липофусцина и жировых вакуолей в цитоплазме нейронов, истончение миелиновых волокон;

- развитие дегенеративной миелорадикуло-невропатии в области спинного мозга, нервных корешков, периферических нервов, демиелинизация, увеличение количества глиальных клеток и макрофагов с пенистой цитоплазмой;

- снижение когнитивных функций, в том числе памяти, нарушения сна.

Органы чувств:

- снижение функции нескольких сенсорных органов у пациента одновременно (например, зрения и слуха) как из-за нарушения работы непосредственно самого органа, так и вследствие изменений в участках периферической и центральной нервной системы;

- изменения органа зрения: склероз (утолщение, снижение эластичности) и помутнение хрусталика, снижение функции цилиарной мышцы, нарушение аккомодации, хориоретинальная атрофия, изменения в пигментном эпителии сетчатки, формирование друз (отложений продуктов метаболизма палочек и колбочек);

- изменения органа слуха: дегенеративные изменения структур среднего уха, уменьшение эластичности костей черепа, атрофия волосковых клеток органа Корти, уменьшение количества нервных клеток спирального ганглия, слухового нерва и центральных структур слухового пути; атрофия сосудистой полоски и ослабление метаболизма в улитке, дегенеративные изменения основной мембраны улитки;

- изменения других лор-органов: атрофические процессы (например, атрофические ринит, фарингит, ларингит), истончение и сухость слизистой оболочки лор-органов, вазомоторный ринит, снижение чувствительности к запахам, снижение способности различать вкус сладкого, кислого, горького и соленого.

Кожа:

- усыхание рогового слоя кожи, изменения активности сальных желез и липидного состава внешних слоев кожи;

- уплотнение дермоэпидермального соединения;
- уменьшение объема подкожно-жировой клетчатки;

- уменьшение количества дермальных капиллярных петель.

Эндокринная система. Характерно сочетание атрофических и гиперпластических процессов в железах внутренней секреции:

- уменьшаются масса и размеры гипофиза, щитовидной железы (до 30–40%), клубочковой и сетчатой зон надпочечников, увеличивается объем пучковой зоны надпочечников, секретирующей глюкокортикоиды (ГКС);

- в щитовидной железе могут возникать плоскоклеточная метаплазия, заместительный фиброз и замещение клеток соединительной тканью;

- увеличение содержания жировой и соединительной ткани в паращитовидных железах;
- склеротические изменения эпифиза, формирование участков глиоза;
- внутри клеток эндокринных желез наблюдается увеличение размеров митохондрий, количества рибосом, количества мешочков эндоплазматической сети, размеров пластинчатого комплекса, уменьшается содержание рибонуклеиновых кислот (РНК) и специфических гранулярных включений, появляются вакуоли, в том числе жировые;
- изменение концентрации гормонов: увеличение уровня ГКС и катехоламинов, снижение синтеза и секреции гормонов роста и половых гормонов;
- увеличение уровня интерлейкина-6;
- снижение синтеза мелатонина.

Иммунная система:

- инволюция тимуса;
- снижение эффективности элиминации инфицированных клеток НК-клетками;
- снижение резерва хемотаксиса, активности клеток-фагоцитов;
- уменьшение количества наивных Т- и В-клеток, увеличение количества Т-клеток, имевших контакт с антигенами, снижение вариабельности Т-клеточных рецепторов.

Другие изменения:

- увеличение объема внеклеточной жидкости;
- уменьшение объема внутриклеточной жидкости;
- увеличение объема жира; уменьшение мышечной массы;
- уменьшение объема жидкости в организме;
- уменьшение количества связывающих ЛС белков плазмы на 10–15%, снижение уровней в крови альбумина, УДФ-глюкуронозилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы, транспортного полипептида органических анионов-1 (ОАТР1) — у женщин сильнее, чем у мужчин, белков множественной лекарственной устойчивости (MRP1, MRP3, MRP4);
- повышение уровня кислого $\alpha 1$ -гликопротеина;
- снижение активности алкогольдегидрогеназы.

Отмеченные возраст-ассоциированные изменения в структуре и функционировании органов и систем, а также изменение плотности и чувствительности рецепторов, ухудшение регуляции гомеостатических механизмов и снижение напряженности врожденного иммунитета могут приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, что может способствовать увеличению риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний и НР⁴.

Кроме того, пожилой и старческий возраст тесно связан с другими факторами риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний — полиморбидностью⁵ [8] и полипрагмазией⁶ [8].

Особенности фармакокинетики у лиц пожилого и старческого возраста

Основными особенностями фармакокинетики ЛС у лиц пожилого и старческого возраста являются⁷ [18]:

1) *на этапе абсорбции (всасывания)*: изменение скорости пассивной диффузии, изменение биодоступности большинства ЛС, уменьшение всасывания некоторых ЛС в ЖКТ в связи с уменьшением кислотности желудочного содержимого (например, солей железа, витаминов группы В, азольных противогрибковых средств и др.), уменьшение активного транспорта некоторых ЛС (например, кальция, железа, витаминов и др.), при трансдермальном использовании — замедление абсорбции ЛС, особенно водорастворимых веществ (например, бензойная кислота, ацетилсалициловая кислота, кофеин и др.);

2) *на этапе распределения*: уменьшение объема распределения и повышение концентрации в плазме для водорастворимых (гидрофильных) ЛС; увеличение объема распределения и удлинение периода полувыведения для жирорастворимых (липофильных) ЛС; увеличение свободной фракции ЛС, имеющих высокую (>90%) связь с белками плазмы крови. Для ЛС, характеризующихся кислотным рН (например, напроксен, варфарин), снижение уровня альбумина в крови, которое у больных пожилого и старческого возраста

⁴ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/проблемы-со-здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты/старение-и-лекарственные-препараты>

⁵ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018. Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ, ред. Основы гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. Минздрав России; 2018. <https://democenter.nitrobase.com/clinrecalg5/static/%D0%9C%D0%A0103.PDF>

⁶ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018.

⁷ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/проблемы-со-здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты/старение-и-лекарственные-препараты> Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ, ред. Основы гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. Минздрав России; 2018. <https://democenter.nitrobase.com/clinrecalg5/static/%D0%9C%D0%A0103.PDF>

Halter JB, Ouslander JG, Tinetti M, Studenski S, High KP, Asthana S, eds. Hazzard's geriatric medicine and gerontology (principles of geriatric medicine & gerontology). 6th ed. Chicago; 2009.

выявляется чаще, чем у пациентов более молодого возраста, может повысить уровень их свободных (несвязанных) фракций и риск развития НР;

3) *на этапе метаболизма*: изменение I фазы печеночного метаболизма, который осуществляется с участием ферментов семейства P450 (CYP450-зависимой); снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для ЛС, метаболизирующихся путем окисления (например, диазепам, теофиллин); снижение пресистемного метаболизма — эффект первого прохождения препарата через печень; повышение риска образования атипичных метаболитов (например, для парацетамола, спиронолактона и др.); повышение чувствительности к гепатотоксическим эффектам ЛС (например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС));

4) *на этапе выведения (элиминации)*: снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для ЛС с преимущественно печеночным путем выведения (например, пропранолол, лидокаин); снижение клиренса и увеличение периода полувыведения ЛС и их метаболитов через почки за счет снижения скорости клубочковой фильтрации.

Рассмотрим представленные изменения фармакокинетики ЛС подробнее.

Абсорбция. Несмотря на возраст-ассоциированное уменьшение площади всасывающей поверхности тонкой кишки, замедление опорожнения желудка и повышение pH желудочного содержимого, изменение абсорбции большинства ЛС имеет незначительное клиническое значение. Однако бывают и исключения. Одним из клинически значимых исключений является карбонат кальция, который требует кислой среды для оптимального всасывания. Таким образом, повышение pH желудка, которое часто имеет место у лиц старшей возрастной группы в связи с наличием определенных заболеваний (например, при атрофическом гастрите) или в связи с частым использованием некоторых ЛС (например, ингибиторов протонной помпы), может уменьшить всасывание кальция и увеличить риск запоров. Поэтому пожилым людям следует рекомендовать препараты кальция в форме солей, которые легче растворяются в менее кислой среде (например, цитрат кальция). Другим примером измененной абсорбции с повышением pH желудка является более раннее высвобождение препарата при использовании кишечнорастворимых лекарственных форм (например, ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке), повышающее риск развития НР со стороны желудочно-кишечного тракта [19].

С возрастом может снижаться абсорбция ЛС при трансдермальном использовании, особенно водорастворимых веществ (например, ацетилсалициловой кислоты), и время достижения пиковой концентрации (T_{max}) может увеличиваться⁸.

Распределение. С возрастом количество жировой ткани обычно увеличивается, а общее количество воды в организме уменьшается. Повышенное содержание жира увеличивает объем распределения высоколипофильных препаратов (например, диазепама, хлордиазепоксида) и может увеличить период их полувыведения.

С возрастом количество сывороточного альбумина уменьшается, а кислого α_1 -глобулопротеина — увеличивается, однако клиническая значимость этих изменений в плане влияния на связывание ЛС с белками плазмы сильно варьирует для разных препаратов и в разных клинических ситуациях. Так, у пациентов с острым заболеванием или недостаточностью питания (синдромом мальнутриции) быстрое снижение уровня сывороточного альбумина может приводить к усилению действия ЛС, поскольку концентрация свободного (несвязанного) препарата в крови может увеличиваться. Примерами препаратов, при применении которых риск токсических эффектов возрастает при снижении уровня сывороточного альбумина, являются варфарин и фенитоин [19].

Метаболизм ЛС в печени. С возрастом снижается печеночный метаболизм многих ЛС, осуществляемый цитохромами P450. Для препаратов со сниженным печеночным метаболизмом клиренс обычно снижается на 30–40%.

У пациентов пожилого и старческого возраста печеночный клиренс препаратов, метаболизируемых путем окисления, восстановления, гидролиза (реакции I фазы), очень часто снижается, и период их полувыведения удлиняется. При этом, как правило, возраст оказывает незначительное влияние на клиренс препаратов, которые метаболизируются путем конъюгации и глюкуронирования (реакции II фазы)⁹ [19, 20].

Пресистемный метаболизм также снижается у пациентов в возрасте старше 40 лет примерно на 1% в год. Таким образом, при пероральном приеме одной и той же дозы ЛС у пожилых людей могут иметь место более высокие концентрации препарата в плазме крови, чем более молодых лиц. Примерами препаратов, риск токсического действия которых возрастает в связи со снижением пресистемного метаболизма, являются нитраты, пропранолол, фенobarбитал и нифедипин¹⁰ [19, 20].

Выделение (элиминация) ЛС почками. Одним из наиболее клинически значимых фармакоки-

⁸ Кулес ВГ, ред. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

⁹ Метаболизм лекарственных препаратов. Справочник MSD, пользовательская версия; 2019. <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/лекарственные-препараты/применение-и-кинетика-лекарственных-препаратов/метаболизм-лекарственных-препаратов>

¹⁰ Там же.

нетических изменений, ассоциированных со старением, является замедление выведения препаратов через почки. У пациентов старше 40 лет клиренс креатинина снижается в среднем на 8 мл/мин/1,73 м² каждые 10 лет, однако возрастное снижение клиренса креатинина существенно варьирует у разных людей. Уровень креатинина в сыворотке крови у людей пожилого и старческого возраста часто остается в пределах нормы, несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации, поскольку они обычно имеют меньшую мышечную массу и менее физически активны, чем лица молодого и среднего возраста, и креатинин вырабатывается у них в меньшем количестве. Снижение функции канальцев с возрастом происходит параллельно снижению функции клубочков¹¹ [20, 21].

Эти изменения уменьшают почечную элиминацию многих ЛС из разных классов¹² [23]:

- ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан, гепарин, эноксапарин натрия, дигоксин, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, хинаприл, прокаинамид, амилорид, фуросемид, гидрохлортиазид, спиронолактон, триамтерен);

- сахароснижающие ЛС (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, хлорпропамид, глибенкламид, эксенатид, ликсисенатид, ситаглиптин, метформин);

- ЛС, применяемые для лечения заболеваний центральной нервной системы (брекспипразол, луразидон, палиперидон, рисперидон, габапентин, препараты лития);

- противомикробные ЛС (амикацин, ципрофлоксацин, гентамицин, левофлоксацин, нитрофурантоин, стрептомицин, тобрамицин, триметоприм);

- анальгетики и противовоспалительные ЛС (меперидин, морфин, N-оксикодон);

- другие ЛС (амантадин, циметидин, ранитидин, метоклопрамид, осельтамивир).

Особенности фармакодинамики у лиц пожилого и старческого возраста

У пожилых людей эффекты аналогичных концентраций препарата в месте действия (чувствительность) могут быть как больше, так и меньше, чем у лиц более молодого возраста (табл. 2).

Различия могут быть обусловлены изменением количества рецепторов в эффекторном органе, изменением способности клеток к ответу при связывании молекулы ЛС с рецептором, к контррегулирующим процессам, которые сохраняют функциональное равновесие. Возрастные изменения фармакодинамических параметров также включают изменения гомеостатических механизмов.

У пациентов пожилого и старческого возраста, помимо уменьшения количества рецепторов в органах-мишенях, одновременно имеет место их функциональное истощение и снижение реактивности. Это способствует развитию труднопрогнозируемых, нетипичных, не адекватных дозе вводимого ЛС и даже парадоксальных реакций при применении ряда ЛС, например сердечных гликозидов, глюкокортикостероидов, нитратов, адреномиметиков и адреноблокаторов, некоторых антигипертензивных ЛС, анальгетиков, барбитуратов, бензодиазепинов, противопаркинсонических ЛС, антиконвульсантов и некоторых других ЛС. Развитию нетипичных реакций при применении ЛС способствуют также сниженная физическая активность, склонность к запорам, недостаток витаминов, ухудшение кровоснабжения тканей, относительное преобладание процессов возбуждения в нервной системе пожилых людей. Например, барбитураты могут вызывать нарушение сознания или парадоксальное возбуждение, задержку мочеиспускания. Отмечено также повышение чувствительности к антипсихотическим средствам, вызывающим спутанность сознания, гипотонию и задержку мочеиспускания. Применение нитратов сопровождается более значительным, чем у пациентов

Таблица 2. Влияние возраста на фармакодинамику некоторых лекарственных средств¹³ [20–25]

Table 2. The effect of age on the pharmacodynamics of some medicines¹³ [20–25]

Изменение фармакодинамики	Примеры лекарственных средств
Увеличение эффекта (увеличение риска развития нежелательных реакций при использовании в стандартных дозах)	Морфин, варфарин, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, дилтиазем, эналаприл, фелодипин, верапамил, глибенкламид, диазепам, дифенгидрамин, галоперидол, мидазолам, леводopa
Уменьшение эффекта (необходимость использования более высоких доз и, следовательно, увеличение риска развития нежелательных реакций)	Альбутерол, β-блокаторы, фуросемид

¹¹ Выведение лекарственных препаратов. Справочник MSD, пользовательская версия; 2019. <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/лекарственные-препараты/применение-и-кинетика-лекарственных-препаратов/выведение-лекарственных-препаратов>

¹² Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. Минздрав России; 2018. <https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/static/%D0%9C%D0%A0103.PDF>

¹³ Там же.

более молодого возраста, снижением артериального давления. Меняется с возрастом и чувствительность к наркотическим анальгетикам: при их введении у пожилых людей значительно быстрее, чем у молодых, наступает угнетение дыхательного и возбуждение рвотного центров¹⁴ [21–24].

Пожилые люди, особенно имеющие когнитивные нарушения, очень чувствительны к антихолинергическим эффектам, которыми обладают многие ЛС (например, трициклические антидепрессанты, седативные антигистаминные препараты, антимускариновые средства, некоторые антипсихотические препараты, противопаркинсонические препараты с атропиноподобной активностью, снотворные ЛС и др.). Антихолинергические препараты также часто вызывают запор, задержку мочеиспускания (особенно у пожилых мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы), помутнение зрения, ортостатическую гипотензию, сухость во рту. Даже при использовании этих препаратов в низких дозах повышается риск теплового удара вследствие подавления потоотделения. В связи с этим пожилым людям следует по возможности избегать использования препаратов с антихолинергическими эффектами¹⁵ [22–25].

Основные принципы фармакотерапии нежизнеугрожающих состояний у пациентов пожилого и старческого возраста (краткие практические рекомендации)

Назначение некоторых ЛС (например, обезболивающие, антикоагулянты, антигипертензивные, противопаркинсонические, диуретики, сахароснижающие, антипсихотики, бензодиазепины и др.) пациентам пожилого и старческого возраста ассоциировано с повышенным риском развития у них лекарственно-индуцированных заболеваний по сравнению с пациентами более молодого возраста. При этом некоторые препараты практически безопасны при использовании в более молодом взрослом возрасте. Поэтому с целью профилактики развития лекарственно-индуцированных симптомов, синдромов и заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста рекомендуется применять специально разработанные валидированные критерии, например STOPP/START-критерии,

критерии Бирса, критерии FORTA (Fit for The Aged), индекс рациональности лекарственных средств [26–29]. Следует, по возможности, регулярно мониторировать развитие как эффектов назначенного ЛС, так и НР (учитывая клинические проявления и данные лабораторных и инструментальных исследований). Необходимо регулярно (в амбулаторных условиях — не реже чем один раз в полгода) пересматривать лист назначений на наличие ЛС, назначение которых у пожилых пациентов нежелательно (связано с повышенным риском развития НР и/или отсутствует достаточное количество доказательств их эффективности). При назначении ЛС пациентам пожилого и старческого возраста, выборе режима дозирования и пути введения ЛС необходимо учитывать связанные с возрастом изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.

Учитывая возможность снижения метаболизма и замедления экскреции многих ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо корректировать дозу и кратность применения некоторых препаратов. Поэтому основным принципом фармакотерапии нежизнеугрожающих состояний у пациентов этой возрастной группы является использование малых доз на начальном этапе лечения с последующей медленной титрацией (подбором) терапевтической дозы (“start low and go slow”)¹⁶.

Следует помнить, что развитие НР может быть отсроченным, поскольку концентрация длительно или пожизненно используемых препаратов увеличивается в течение 5–6 периодов полураспада, пока не будет достигнута равновесная концентрация. Например, некоторые бензодиазепины (диазепам, флуразепам, хлордиазепоксид) или их активные метаболиты у пожилых пациентов имеют период полураспада до 96 ч, поэтому НР могут развиваться только через несколько суток или даже недель после начала терапии¹⁷ [1].

У пациентов пожилого и старческого возраста очень часто снижен печеночный клиренс препаратов, метаболизируемых путем окисления, восстановления, гидролиза (реакции I фазы), и удлинен период полувыведения ряда ЛС, поэтому теоретически поддерживающие дозы таких ЛС должны быть уменьшены пропорционально степени снижения метаболизма. Однако, поскольку скорость их метаболизма у людей сильно варьирует, коррекция дозы должна быть индивидуализирована¹⁸ [19, 20].

¹⁴ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/проблемы-со-здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты/старение-и-лекарственные-препараты>

Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

¹⁵ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/проблемы-со-здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты/старение-и-лекарственные-препараты>

¹⁶ Там же.

¹⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁸ Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

Среди таких препаратов — анальгетики, НПВС (диклофенак, ибупрофен, меперидин, морфин, напроксен), ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой (амлодипин, верапамил, дилтиазем, лидокаин (только у мужчин), нифедипин, пропранолол, хинидин, варфарин) и центральной нервной систем (леводопа, алпразолам, хлордиазепоксид, дезипрамин (только у мужчин), диазепам, имипрамин, нортриптилин, триазолам (только у мужчин), тразодон) и др.

Клиническая значимость снижения почечной элиминации ЛС зависит от степени ее вклада в общую системную элиминацию и от терапевтического индекса препарата (отношение максимальной переносимой дозы к минимальной эффективной дозе). Для определения дозы большинства ЛС, выводимых почками, используется клиренс креатинина. Суточная доза и/или частота приема препаратов, которые в значительной степени выводятся почками, должны быть уменьшены при снижении функции почек. Поскольку функция почек очень динамична, в ряде клинических ситуаций, например при возникновении острой вирусной/бактериальной инфекции, при обезвоживании, поддерживающие дозы ЛС должны быть обязательно скорректированы¹⁹ [21–23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц пожилого и старческого возраста происходят определенные изменения функции органов и систем, вызванные естественными процессами старения организма, которые могут оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, повышая тем самым риск развития нежелательных реакций. Для лиц пожилого и старческого возраста характерно, в частности, уменьшение сердечного выброса в покое и при нагрузке, уменьшение массы и потеря эластичности различных органов и тканей, снижение количества функционирующих нефронов, ухудшение фильтрационной способности почек, снижение объема печени, уменьшение количества функционирующих гепатоцитов, снижение печеночного кровотока и др. Данные изменения напрямую влияют на абсорбцию, метаболизм, распределение и выведение ЛС, что, в свою очередь, может изменять их профиль безопасности.

Повышение уровня информированности специалистов практического здравоохранения об изменении функции органов и систем и обусловленных этими процессами особенностях изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в пожилом и старческом возрасте, использование специальных подходов к фармакотерапии будут способствовать снижению рисков развития НР

и лекарственно-индуцированных заболеваний у пациентов старших возрастных групп.

Вклад авторов. *Д. А. Сычев* — идея, концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, написание текста, утверждение окончательной версии статьи; *О. Д. Остроумова* — написание текста, критический пересмотр содержания, доработка рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *А. П. Переверзев* — существенный вклад в дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, написание, редактирование и доработка рукописи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; *А. И. Кочетков* — сбор, анализ и систематизация данных литературы, написание и оформление текста, работа с табличным материалом; *Т. М. Остроумова* — сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация данных, написание текста, критический пересмотр содержания статьи; *М. В. Клепикова* — сбор и анализ данных клинических рекомендаций, методических руководств, баз данных о нежелательных реакциях, редактирование текста; *Е. Ю. Эбзеева* — сбор данных литературы, написание отдельных разделов статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Authors' contributions. *Dmitry A. Sychev*—elaboration of the study idea, concept, and design, collection and analysis of scientific literature, writing of the paper, approval of the final version of the paper for publication; *Olga D. Ostroumova*—writing and revision of the paper, editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Anton P. Pereverzev*—elaboration of the study design, collection and analysis of scientific literature, summarising of the study results, formulation of conclusions, writing, editing and finalisation of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability; *Aleksey I. Kochetkov*—collection, analysis, and systematisation of scientific literature, writing and formatting of the paper, preparation of tables; *Tatiana M. Ostroumova*—collection, analysis, and systematisation of scientific literature, interpretation of the data, writing and revision of the paper; *Maria V. Klepikova*—collection and analysis of clinical recommendations, guidelines, adverse reaction databases, editing of the text; *Elizaveta Yu. Ebzeeva*—collection of scientific data, writing of individual parts of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Д. А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

¹⁹ Старение и лекарственные препараты. Справочник MSD, пользовательская версия; 2018. <https://www.msmanuals.com/ru/дома/проблемы-со-здоровьем-у-пожилых-людей/старение-и-лекарственные-препараты/старение-и-лекарственные-препараты>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Астахова АВ, Лепяхин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. 2-е изд. М.: Эксмо, 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Drugs. Adverse drug reactions and safety control*. 2nd ed. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
2. Сычев ДА, Остроумова ОД, Кочетков АИ, Переверзев АП, Остроумова ТМ, Клепикова МВ и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека*. 2020;27(5):77–84. [Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pereverzev AP, Ostroumova TM, Klepikova MV, et al. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. *Farmateka*. 2020;27(5):77–84 (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.18565/farmateka.2020.5.77-84>
3. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-drug-reaction-related hospitalisations in developed and developing countries: a review of prevalence and contributing factors. *Drug Saf*. 2016;39(9):847–57. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0444-7>
4. Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events — a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):170–83. <https://doi.org/10.1111/bcp.12314>
5. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
6. Tandon VR, Khajuria V, Mahajan V, Sharma A, Gillani Z, Mahajan A. Drug-induced diseases (DIDs): An experience of a tertiary care teaching hospital from India. *Indian J Med Res*. 2015;142(1):33–9. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.162093> Erratum in: *Indian J Med Res*. 2016;143(1):123.
7. Vuppalachari R, Chalasani N. Risk factors for drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-Induced Liver Disease*. 3rd ed. Academic Press; 2013. P. 265–74. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-387817-5.00016-9>
8. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2079–86. <https://doi.org/10.2147/CIA.S71178>
9. Ткачева ОН, Переверзев АП, Рунихина НК, Котовская ЮВ. К вопросу о безопасности вакцинации против гриппа пациентов пожилого и старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(4):155–61. [Tkacheva ON, Pereverzev AP, Runikhina NK, Kotovskaya YuV. Revisiting the safety of vaccination against the flu in elderly patients. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):155–61 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-155-161>
10. de Almeida AJPO, de Almeida Rezende MS, Dantas SH, de Lima Silva S, de Oliveira JCPL, de Lourdes Assunção Araújo de Azevedo F, et al. Unveiling the role of inflammation and oxidative stress on age-related cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1954398. <https://doi.org/10.1155/2020/1954398>
11. Chinta SJ, Woods G, Rane A, Demaria M, Campisi J, Andersen JK. Cellular senescence and the aging brain. *Exp Gerontol*. 2015;68:3–7. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.09.018>
12. Herrera MD, Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R, Alvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and aging: an update. *Ageing Res Rev*. 2010;9(2):142–52. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.07.002>
13. Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, Di Daniele N. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471–82. <https://doi.org/10.1111/joim.12605>
14. Trindade M, Oigman W, Fritsch Neves M. Potential role of endothelin in early vascular aging. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):33–40. <https://doi.org/10.2174/1573402113666170414165735>
15. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W. The role of renin-angiotensin-aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):137–45. <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0252-5>
16. Nusbaum NJ. Aging and sensory senescence. *South Med J*. 1999;92(3):267–75. <https://doi.org/10.1097/00007611-199903000-00002>
17. Loh KY, Ogle J. Age related visual impairment in the elderly. *Med J Malaysia*. 2004;59(4):562–8, quiz 569.
18. Hughes SG. Prescribing for the elderly patient: why do we need to exercise caution? *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(6):531–3. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00842.x>
19. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(1):6–14. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>
20. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab*. 2009;41(2):67–76. <https://doi.org/10.1080/03602530902722679>
21. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38(8):843–53. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(03)00133-5)
22. Bowie MW, Slatum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(3):263–303. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.10.001>
23. Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S, eds. *Hazzard's geriatric medicine and gerontology*. 6 ed. New York: McGraw Hill; 2009.
24. Trifiro G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):611–20. <https://doi.org/10.2174/138920011796504473>
25. Cusack BJ, Vestal RE. Clinical pharmacology: Special considerations in the elderly. In: Calkins E, Davis PJ, Ford AB, eds. *Practice of geriatric medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1986. P. 115–36.
26. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>
27. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
28. Pagan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging*. 2018;35(1):61–71. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0514-2> Erratum in: *Drugs Aging*. 2018;35(7):677.
29. Hanlon JT, Schmadier KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*. 2013;30(11):893–900. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0118-4>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сычев Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. *Dmitry A. Sychev*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. *Olga D. Ostroumova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Переверзев Антон Павлович, канд. мед. наук. *Anton P. Pereverzev*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Кочетков Алексей Иванович, канд. мед. наук. *Aleksey I. Kochetkov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Татьяна Максимовна, канд. мед. наук. *Tatiana M. Ostroumova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Клепикова Мария Викторовна, канд. мед. наук. *Maria V. Klepikova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Эбзева Елизавета Юрьевна, канд. мед. наук, доцент. *Elizaveta Yu. Ebzeva*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Статья поступила 28.12.2020

После доработки 12.02.2021

Принята к печати 01.03.2021

Article was received 28 December 2020

Revised 12 February 2021

Accepted for publication 1 March 2021