

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Э.М. НАУМОВА, Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ, К.А. ХАДАРЦЕВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. В обзоре показаны изменения всасывания отдельных лекарственных препаратов, их распределения, биологической трансформации и элиминации с возрастом, ведущие к снижению клиренса, увеличению периода полувыведения, поэтому дозы большинства лекарственных препаратов, назначаемых этой группе больных, целесообразно уменьшать на 1/2-1/3 от стандартных рекомендованных доз, предусматривая увеличение интервалов между их поставкой в организм. Следует отметить, что нарушения гомеостаза у лиц пожилого возраста компенсируются медленнее и неполно по сравнению с молодыми пациентами. Изучение взаимодействия лекарственных препаратов с организмом человека должно сопровождаться адекватной математической обработкой результатов, связанных с правильным разделением пациентов на соответствующие группы исследования.

Ключевые слова: лекарственные препараты, фармакодинамика, фармакокинетика, эмерджентность, геронтология

SOME ASPECTS OF DRUG TREATMENT IN ELDERLY

E.M. NAUMOVA, B.G. VALENTINOV, K.A. KHADARTSEVA

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. The review shows changes in the absorption of individual drugs, their distribution, biological transformation and elimination with age, leading to a decrease in clearance, an increase in the half-life, therefore, the doses of most drugs prescribed to this group of patients should be reduced by 1 / 2-1 / 3 from the standard recommended doses, providing for an increase in the intervals between their delivery to the body. It should be noted that homeostasis disorders in elderly people are compensated more slowly and incompletely compared with young patients. The study of the interaction of drugs with the human body should be accompanied by an adequate mathematical processing of the results associated with the proper separation of patients into the relevant study groups.

Keywords: drugs, pharmacodynamics, pharmacokinetics, emergence, gerontology

Взаимодействие лекарственных веществ с постаревшим организмом человека в значительной степени зависит от состояния этого организма, как сложной биологической динамической системы (*complexity*), характеризующейся особыми свойствами [8, 26].

Изучение ответной реакции такой системы на то, или иное лекарственное вещество – зависит от качества разделения исследуемых пациентов на группы по сравнимым показателям функционирования. Исследования последних лет показали реальную возможность перехода в геронтологии от качественной оценки состояния базовых функций организма человека к точной количественной оценке, когда разные возрастные выборки (группы людей) могут быть отнесены к общим генеральным совокупностям. Если исходные показатели совпадают для разных возрастных групп по разным компонентам вектора состояния организма человека, то статистика – неэффективна. Тогда целесообразно использовать нейрокомпьютеры. При этом мы не только диагностируем различия в выборках, но и получаем ранжирование возрастных изменений регистрируемых диагностических признаков. Однако, разовое решение задачи нейрокомпьютерной бинарной классификации в геронтологии – ошибочно. Для точного решения задачи выделения наиболее значимых диагностических признаков возрастных изменений необходимо многократно повторять (число p итераций обычно $p \geq 1000$) настройку нейрокомпьютера, при этом начальные веса признаков необходимо задавать из равномерного интервала (0, 1), то есть – хаотически. С увеличением p точность решения задачи системного синтеза (идентификации параметров порядка) увеличивается до любых (необходимых) значащих цифр, при этом для $p=10^k$ мы будем иметь k точных значащих цифр после запятой. Таким образом, задача системного синтеза, точность её решения зависит от числа итераций [4, 6, 7, 9, 24].

Терапевтический риск применения *лекарственных препаратов* (ЛП) у пожилых пациентов чрезвычайно высок. Изучение патофизиологии старения позволяет прогнозировать возрастные изменения распределения ЛП и их эффекты. Тем не менее, лекарственная терапия продолжает вносить существен-

ный вклад в заболеваемость и смертность пожилых пациентов. Разумное использование ЛП может значительно продлить жизнь лицам пожилого и старческого возраста и улучшить ее качество [5].

Организм человека в течении жизни, особенно при старении, приобретает новые физиологические свойства, обуславливающие формирование до пяти и более диагностированных заболеваний в возрасте более 60 лет. По мере увеличения возраста и количества заболеваний растет также и потребность в выпускаемых лекарственных препаратах, более трети которых используются пожилыми людьми до 80 лет, а в возрасте свыше 80 лет – свыше двух третей [20, 21]. Это связано с проявлением *эмерджентности* в организме, как сложной системе (*complexity*). *Эмерджентность* (от англ. *emergent* – внезапно появляющийся, возникающий) предполагает наличие у сложной человекомерной системы свойств, не являющихся суммой составляющих эту систему элементов и подсистем. При этом свойства человеческого организма не сводимы к функционированию отдельных его клеток, а имеют новое качество, свойственное жизни целостной системы. Так, объединение множества молекул (каждая из которых не обладает такими свойствами, как температура и давление) в вещество – обуславливает появление у вещества ранее не имевшихся свойств. С возрастом эмерджентность человеческого организма проявляется появлением не свойственных для него в норме патологических реакций [18, 25, 28, 31].

Изменение скорости и эффективности процесса всасывания ЛП в пожилом возрасте обусловлено снижением моторики желудка и кишечника, атрофией кишечных ворсинок, гипохлоргидрией и ахлоргидрией, снижением секреторной активности желез желудка, кишечника, поджелудочной железы, атрофическими процессами в желудке и кишечнике, снижением секреторной и ферментативной активности, уменьшением мезентериального кровотока. При одновременном применении препаратов, ингибирующих всасывание, наличии воспалительных заболеваний слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, сопутствующих заболеваниях других органов и систем – всасывание также ухудшается. На частоту возникновения патологических реакций в пожилом и старческом возрасте влияют изменения на генетическом уровне – первичные нарушения регуляции генетического аппарата, воздействующие на структурные гены, снижают биосинтез белков. На клеточном уровне – происходят структурно-функциональные изменения клеточных мембран, нарушения межорганоидной связи внутри клеток. На органном уровне нарушаются функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, дыхания, пищеварения. На регуляторном уровне – меняются функции нервных структур, желез внутренней секреции, меняется чувствительность тканей к влиянию гормонов и медиаторов [15].

Патологические реакции при лечении ЛП выявляются у 11,8 % пациентов в возрасте 41-50 лет, у 24 % – старше 80 лет. Риск таких реакций в пожилом возрасте в 5-7 раз выше, чем у молодых, а тяжелые реакции у людей пожилого и старческого возраста возникают в 64 % случаев. Последствия полипрагматии развиваются в 21,7 % случаев, а увеличение количества назначаемых одновременно ЛП – является самым значимым фактором риска развития патологических реакций [22, 23].

Но и без сопутствующих заболеваний, кроме болезней желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, всасывание ЛП у лиц старших возрастных групп замедлено, хотя для процессов пищеварения – достаточное. В пожилом и старческом возрасте наличие гастрита, дуоденита, энтерита в значительной степени снижает всасывание ЛП из-за нарушения структуры и функции слизистой оболочки желудка и кишечника. Вероятные причины нарушений в желудочно-кишечном тракте – снижение синтеза циклооксигеназы-1 и защитных свойств слизистой оболочки желудка из-за воздействия *Helicobacter pylori*, которая активизируется *нестероидными противовоспалительными препаратами* (НПВП).

Сердечная недостаточность, сопровождающаяся застоем в портальной системе, вызывает замедление кровотока в мезентериальных сосудах и уменьшение всасывания препаратов. Подкожное или внутримышечное введение ЛП у лиц пожилого и старческого возраста также замедляет их всасывание, а снижение сердечного выброса, уменьшение скорости кровотока и склеротическое уплотнение стенок сосудов – приводит к запоздалому эффекту их воздействия. В пожилом и старческом возрасте фармакокинетика ненаркотических анальгетиков и НПВП не меняется, что, в отсутствие нарушений функции печени и почек, позволяет их дозировку не изменять. Однако, например, лечение большинством опиоидных анальгетиков, должно все-таки начинаться с низких доз.

Кардиоваскулярные и цереброваскулярные патологические реакции инициируются высокоселективными ингибиторами циклооксигеназы-2, поэтому некоторые не следует назначать пациентам старше 65 лет, с отягощенным кардиоваскулярным анамнезом (инсульты, инфаркты, артериальная гипертензия III ст. и др.) После 25 лет величина сердечного выброса уменьшается приблизительно на 1 % ежегодно и к 65 годам снижается на 30–40 %. Это ведет к нарушению перфузии органов и тканей и увеличению времени распределения ЛП.

Масса тела, соотношение мышечной и жировой массы, содержание альбуминов в плазме крови, воды в организме – существенно влияют на процесс распределения ЛП у лиц пожилого и старческого возраста, при этом у них снижается удельная доля мышечной массы, увеличивается – жира, снижается – воды и количества альбуминов. Гипоальбуминемия влияет на увеличение концентрации свободной

фракции препаратов в плазме крови, легко связывающиеся с белками (блокаторы кальциевых каналов, пропранолол, α -адреноблокаторы, некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, кумариновые антикоагулянты и др.). Даже незначительная гипоальбуминемия усиливает фармакологический эффект ряда ЛП, что может вести к патологическим реакциям, почему целесообразно применять меньшие дозы этих препаратов. Как липофильность, так и гидрофильность β -адреноблокаторов также может менять частоту возникновения осложнений (бессонницы, кошмарных сновидений, утомляемости или депрессивного состояния), что связано с проникновением ЛП через гематоэнцефалический барьер [13, 16, 30].

Жирорастворимые препараты (атенолол, пиндолол) и др. вызывают осложнения реже, что обуславливает их назначение пациентам пожилого и старческого возраста. Что касается других β -адреноблокаторов, то оптимумы их доз нуждаются в дробном введении во избежание осложнений [11, 21].

Для водорастворимых ЛП относительное снижение общего содержания воды и увеличение массы жировой ткани (до 48 % от общей массы тела – обуславливают уменьшение объема распределения, соответственно, повышение их концентрации, в частности – этанола и дигоксина. При этом увеличивается объем распределения жирорастворимых препаратов, в частности, бензодиазепинов, лидокаина, с возрастанием периода их полувыведения и продолжительности действия.

При назначении диуретиков, около 2/3 назначений которых осуществляется больным старше 65 лет, следует учитывать, что содержание воды в организме пожилых пациентов снижено, поэтому при незначительной передозировке этих препаратов, возникают – дегидратация (увеличение гематокрита, сгущение крови, ухудшение микроциркуляции, склонность к тромбообразованию), гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия (нарушения ритма, риск гликозидной интоксикации).

Метаболизм в пожилом и старческом возрасте характеризуется – уменьшением печеночного кровотока, снижением активности системы микросомального окисления, второй фазы биотрансформации – конъюгации, ослаблением восстановительных процессов в печени, дефицитом питания, застойной сердечной недостаточностью, потенцирующихся одновременным приемом множества препаратов. Активный метаболизм ЛП в пожилом возрасте снижен, что обусловлено многочисленными факторами.

В пожилом и старческом возрасте масса печени уменьшается как в абсолютных цифрах, так и по соотношению с общей массой тела. Ежегодное снижение на 0,3-1,5 % печеночного кровотока, из-за возрастного снижения сердечного выброса, ведет к повышению концентрации в крови таких ЛП, как *лидокаин*, что обуславливает появление спутанности сознания, парестезий, угнетения дыхания, гипотонии. Такое снижение кровотока в печени, часто усугубляется наличием сердечной недостаточности. Изменения метаболизма в пожилом и старческом возрасте объясняются также состоянием микросомальной системы печени и активностью цитохром *P450*-зависимого монооксигеназного окисления ЛП в гепатоцитах. В особенности, это относится к ЛП, которые подвергаются активной биотрансформации в печени. К ним относятся – *антидепрессанты* (амитриптилин, имипрамин), салицилаты, сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин), β -адреноблокаторы (пропранолол, метопролол), противогрибковые (гризеофульвин), гормональные (эстрадиол, дексаметазон). Замедление метаболизма ЛП с возрастом – обуславливает длительное поддержание их высоких концентраций в тканях, ведущее к увеличению частоты осложнений [2, 10, 17].

Метаболизм в печени *нитроглицерина* и *амлодипина* у пожилых больных замедляется, что связано с возрастным снижением активности ферментов микросомального окисления. Назначение нитроглицерина и амлодипина должно быть обоснованным, особенно при приеме ЛП, стимулирующих, или угнетающих процессы метаболизма в сыворотке крови. Недооценка функционального состояния почек затрудняет оценку степени выведения ЛП почками, что обуславливает необходимость расчета клиренса креатинина, характеризующего состояние клубочковой фильтрации. При этом осуществляется определение адекватных доз ЛП с небольшой терапевтической широтой, выделяющихся преимущественно почками. Динамика почечного клиренса и клиренса креатинина существенно влияют на развитие фармакологических терапевтических и побочных эффектов ЛП. Так, тиазидные диуретики часто применяются у пожилых больных из-за их более медленного начала действия, меньшей опасности дегидратации, большей длительности действия и возможности однократного приема через день. Однако, их почечный клиренс у пожилых снижен, поэтому они применяются в меньших дозах. Так, дневная доза *гидрохлортиазида* у больных старше 65 лет должна составлять 12,5 мг, но тиазидные диуретики при снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин – не действуют, поэтому они должны заменяться петлевыми диуретиками. Период полувыведения *фуросемида* в пожилом возрасте увеличивается до 2-3 ч, а почечный клиренс уменьшается, как и клиренс креатинина. Следовательно, терапевтическая доза фуросемида у таких больных должна быть меньше, чем в молодом возрасте [2, 16, 23, 27].

Снижение содержания альдостерона, при снижении функции почек, на фоне употребления *калийсберегающих диуретиков* обуславливает развитие гиперкалиемии, характеризующейся ригидностью и парестезиями верхних и нижних конечностях, мышечной слабостью, диспепсическими расстройствами, появлением металлического привкуса во рту и болями в животе. Такая симптоматика требует экстренного определения уровня калия в плазме крови.

Для лечения депрессий и маний применяется *карбонат лития*, который хорошо переносится в пожилом возрасте, выделяется почками путем фильтрации, 4/5 его реабсорбируется, поэтому в течение суток содержание лития в плазме крови уменьшается на 50 %.

Из-за особенностей фармакокинетики солей лития на фоне возрастных изменений (в виде ухудшения функционального состояния почек) – у пожилых пациентов требуются меньшие дозы лития, чем у молодых. В случае возникновения осложнений при введении солей лития – они характеризуются диспепсическими расстройствами, мышечной слабостью, тремором, полиурией, жаждой, дисфункцией синусового узла, иногда развитием нетоксического зоба. В случае нарушения выделительной функции почек соли лития противопоказаны [2, 15, 16].

Некоторые ЛП выводятся в зависимости от *pH* мочи. Сульфаниламиды и их ацетилированные и глюкуроновые метаболиты выделяются с мочой, кислая среда которой ведет к выпадению в осадок ацетилированных производных сульфаниламидов в виде кристаллов, часто ведущих к закупорке канальцев почек. Вероятность кристаллурии и выпадения кристаллов в почках уменьшается при обильном питье, особенно, подщелоченной жидкости. Изменение *pH* мочи, связанное с диетой, назначением хлорида аммония, гидрокарбоната натрия, ацетазоламида – может существенно влиять на экскрецию ЛП.

Антиоксидантная функция печени и ее экскреторная функция снижаются параллельно с возрастным уменьшением. Гипокинетическая дискинезия желчных путей замедляет выделение в кишечник желчи и элиминирующихся с ней ЛП, их метаболитов, при этом снижение перистальтики кишечника способствует реабсорбции ЛП. Такая кишечно-печеночная рециркуляция ЛП, их метаболитов – с возрастом продлевается, приводя к кумуляции ЛП в организме лиц пожилого возраста и развитию нежелательных эффектов. [11, 12, 15], особенно при приеме *дигоксина*, *фенолфталеина*, *тетрациклина* и др. При этом отмечается рост концентрации ЛП в крови, вызывая развитие побочных явлений. Так, симптомы передозировки *сердечных гликозидов* в пожилом возрасте отличаются от таковых в молодом возрасте – зачастую отсутствуют тошнота и рвота, изменение цветового зрения, преобладают общие неспецифические жалобы (анорексия, желудочно-кишечный дискомфорт, ощущение видения предметов как бы сквозь туман, беспокойство, мышечная слабость, утомляемость, депрессия, кошмарные сновидения, бред, галлюцинации, синкопальные состояния) [15, 17, 27]. Но, в ряде случаев, аритмии, угрожающие жизни, могут быть единственным и ранним проявлением гликозидной интоксикации.

Использование *метопролола* при заболеваниях печени, способствуя развитию кумулятивных эффектов этого препарата, обуславливает необходимость коррекции его дозировки в сторону уменьшения. В то же время, лечение *эналаприлом* на фоне снижения метаболической активности печени вызывает снижение уровня его активного метаболита – эналаприлата. При этом, необходимо увеличение дозы препарата для достижения необходимого лечебного эффекта [11, 15, 27].

Болезни печени сопровождаются гипопротеинемией с нарушениями связывания ЛП с белком, что также оказывает негативное воздействие на фармакодинамику и повышает риск развития ИР. *Ишемическая болезнь сердца* (ИБС), осложненная сердечной недостаточностью, а также *патология кишечника* с синдромом мальабсорбции, хроническим пиелонефритом с возникновением почечной недостаточности – вызывают нарушения всасывания, распределения, метаболизма и элиминации ЛП.

Применение трициклического антидепрессанта *амитриптилина* в пожилом возрасте с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией может быть ограничено из-за его кардиотоксичности. Развиваются нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность, ортостатический коллапс, наблюдающиеся в 3 раза чаще, чем в молодом возрасте. При этом отмечаются в ряде случаев также – головная боль, сухость во рту, запоры, головокружение, тремор конечностей [13, 16, 30]. При *церебральной атеросклерозе* могут наблюдаться делирии, галлюцинации, экстрапирамидные расстройства. Из-за холиноблокирующего действия вероятно повышение внутриглазного давления – до приступов глаукомы, развитие острой задержки мочи, особенно при аденоме предстательной железы.

Ингибиторы *моноаминоксидазы* (МАО) типа пиразидола – считаются более пригодными при депрессивных расстройствах в пожилом возрасте. При их назначении необходимо определять состояние сердечно-сосудистой системы, соблюдая осторожность при декомпенсации и нарушениях мозгового кровообращения – во избежание ортостатической гипотензии. Однако, в отличие от трициклических антидепрессантов, ингибиторы МАО не обладают холинолитическим действием, что позволяет назначать их при сопутствующей глаукоме и аденоме предстательной железы. При приеме этих ЛП рекомендуется соблюдать диету, исключая богатую тирамином пищу (сыры, копчености) и с осторожностью применять симпатомиметические ЛП (риск развития тахикардии и гипертензии) [11, 15, 17, 27].

Бета-адреноблокаторы (сами, или в сочетании с пилокарпином) используются в пожилом возрасте для лечения глаукомы в виде глазных капель (тимолол) и в целом хорошо переносятся, но при наличии у пациентов заболеваний сердечно-сосудистой системы, возможно развитие нежелательных реакций: брадикардии, нарушений атриовентрикулярной проводимости, ухудшение симптоматики сердечной недостаточности [12, 15, 27]. Вероятно увеличение выраженности клинических проявлений атеросклероза сосудов нижних конечностей, их ишемии, вплоть до развития гангрены.

Назначение *салицилатов*, особенно при почечной недостаточности, в пожилом возрасте способствует их накоплению в организме и может стать причиной острого или хронического отравления, клинические проявления которого известны издавна – тошнота, рвота, звон в ушах, ухудшение слуха, головокружение, спутанность сознания, повышенное потоотделение, тахикардия, одышка.

Лечение *диуретиками* ведет к уменьшению объема циркулирующей крови, что может приводить к нарушению ортостаза. Диуретики, особенно тиазидные, задерживают элиминацию мочевой кислоты, приводя к возникновению гиперурикемии, нарушению пуринового обмена, проявляясь клинически артралгиями.

Заключение. Изменения всасывания ЛП, их распределения, биологической трансформации и элиминации с возрастом – ведут к снижению клиренса, увеличению периода полувыведения, поэтому дозы большинства ЛП, назначаемым этой группе больных, целесообразно уменьшать на 1/2-1/3 от стандартных рекомендованных доз, предусматривая увеличение интервалов между их поставкой в организм. Следует отметить, что нарушения гомеостаза у лиц пожилого возраста компенсируются медленнее и неполно по сравнению с молодыми пациентами. Изучение взаимодействия лекарственных препаратов с организмом человека должно сопровождаться адекватной математической обработкой результатов, связанных с правильным разделением пациентов на соответствующие группы исследования.

Литература

1. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду / Гилберт Д., Чемберс Г., Элиопулос Дж., Сагг. М. [и др.] (ред.) ; пер. с англ. / Под ред. Белобородова В.Б. и Мазуса А.И. 2-е русское издание. М.: Гранат, 2016. 688 с.
2. Аткинсон А.Дж., Абернети Д.Р., Дэниэлс Д., Дедрик Ч.И., Марки С.П. Принципы клинической фармакологии; пер. с англ. / Под ред. Сухих Г.Т. М.: Практическая медицина, 2013. 532 с.
3. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста / Бобылев А.А. [и др.] // Пульмонология. 2015. № 25(3). С. 261–276.
4. Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Химикова О.И., Соколова А.А. Новые методы для геронтологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, № 1. С. 30–36.
5. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Сеницина О.А., Спешилова С.А., Корсаков М.К., Николаева Т.Н., Романова С.В., Чудова Н.В. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике: монография / Под ред. Хохлова А.Л. Москва-Ярославль: ООО «Фотолэйф», 2018. 275 с.
6. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Синенко Д.В. Нейрокомпьютерная идентификация параметров порядка в геронтологии // Успехи геронтологии. 2015. Т. 28, № 3. С. 435–440.
7. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Хаотическая динамика кардиоинтервалов у трёх возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29, № 1. С. 44–51.
8. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Филатов М.А. Живые системы (complexity) с позиций теории хаоса и самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2015. № 3. С. 25–32.
9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Вегетативная нервная система и функциональная асимметрия в геронтологии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5066.pdf> (дата обращения: 03.03.2015).
10. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: практ. рук.; пер. с англ. В 2-х т. М.-СПб.: Бином; Невский Диалект, 2007. 648 с.
11. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум / Под ред. Кукеса В.Г., Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 224 с.
12. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г., Лепехина В.К., Петрова В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 964 с.
13. Клифар "Госреестр" Реестры лекарственных средств России, Украины, Белоруссии, Армении и Казахстана. URL: <http://drugreg.ru>
14. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии. М.: Изд. МАКМАХ, 2013. 480 с.
15. Культура безопасности лекарственной терапии / Хохлов А.Л. [и др.]. Ярославль, 2011. 156 с.
16. Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. Старение. Профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014. 320 с.
17. Манешина О.А. Лекарственные взаимодействия и количество назначаемых лекарств у пожилых. Санкт-Петербург: Медицинская пресса, 2008. С. 89–93.
18. Наука и предельная реальность: квантовая теория, космология и сложность / Ред.-сост.: Дж. Барроу П., Дэвис Ч., Харпер мл. М.- Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2013. 664 с.

19. Отделенов Д.А., Краснова В.А., Ильина Н.М., Сычев Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 12. С. 94–102.
20. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: НИИАХ СГМА, 2007. С. 423–434.
21. РЛС – Энциклопедия лекарств / Под ред. Вышковского Г.Л. Изд. 25. М.: Веданта, 2017. 1288 с.
22. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Том 3. Клиническая гериатрия / Под ред. Ярыгина В.Н., Мелентьева А.С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
23. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Изд. XVIII. М., 2017. 848 с.
24. Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Кошечев В.П., Ватамова С.Н., Соколова А.А. Использование нейроэмуляторов в задачах системного синтеза диагностических признаков в геронтологии // Вестник новых медицинских технологий. 2014. № 3. С. 13–18.
25. Хадарцев А.А. Об эмерджентности в живых системах и идеях Уилера (обзор научной литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. **Ошибка! Закладка не определена.**–6. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374
26. Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Джумагалиева Л.Б., Гудкова С.А. Понятие трех глобальных парадигм в науке и социумах // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 3. С. 35–45.
27. Яковлев В.М. Основы гериатрической кардиологии: руководство для практических врачей. Жанр: Кардиология. М, 2011. 424 с.
28. Mortowitz H. The Emergence of Everything: How the World Became Complex. New York: Oxford University Press, 2002.
29. Onder G., Petrovic M., Tangiisuran B., Meinardi M., Markito-Notenboom W., Somers A., Rajkumar C., Bemabei R., van der Cammen T. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years // Arch Intern Med. 2010. №170(13). P. 1142-1148. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.153.
30. U.S. Department of Health and Human Services. URL: <http://www.fda.gov>
31. Wolfram S. A New Kind of Science. Champaign. IL: Wolfram Media, 2002.

References

1. Gilbert D, Chambers G, Jeliopulos Dzh, Saag M, et al. (red.); per. s angl. Antimikrobnaja terapija po Dzheju Sjenfordu [Antimicrobial therapy according to Jay Sanford]. Pod red. Beloborodova VB. i Mazusa AI. 2-e russkoe izdanie. Moscow: Granat; 2016. Russian.
2. Atkinson ADzh, Aberneti DR, Djenijels D, Dedrik ChI, Marki SP. Principy klinicheskoy farmakologii [Principles of clinical pharmacology]; per. s angl. Pod red. Suhij GT. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2013. Russian.
3. Bobilev AA, et al. Vnebol'nichnaja pnevmonija u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Community-acquired pneumonia in elderly and senile patients]. Pul'monologija. 2015;25(3):261-76. Russian.
4. Gavrilenko TV, Es'kov VM, Hadarcev AA, Himikova OI, Sokolova AA. Novye metody dlja gerontologii v prognozah dolgozhitel'stva korennoho naselenija Jugry [New methods for gerontology in predicting the longevity of the indigenous population of Ugra]. Uspehi gerontologii. 2014;27(1):30-6. Russian.
5. Gus'kova TA, Hohlov AL, Romanov BK, Aljautdin RN, Sinicina OA, Speshilova SA, Korsakov MK, Nikolaeva TN, Romanova SV, Chudova NV. Bezopasnost' lekarstv: ot dokliniki k klinike: monografija [Safety of drugs: from preclinics to the clinic: monograph]. Pod red. Hohlova AL. Moscow-Jaroslavl': OOO «Fotolajf»; 2018. Russian.
6. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Hadarcev AA, Sinenko DV. Nejrokomp'juternaja identifikacija parametrov porjadka v gerontologii [Neurocomputer identification of order parameters in gerontology]. Uspehi gerontologii. 2015;28(3):435-40. Russian.
7. Es'kov VM, Hadarcev AA, Es'kov VV, Vohmina JuV. Haoticheskaja dinamika kardiointervalov u trjoh vozrastnyh grupp predstavitelej korennoho i prishlogo naselenija Jugry [Chaotic dynamics of cardiointervals in three age groups of representatives of the indigenous and alien population of Ugra]. Uspehi gerontologii. 2016;29(1):44-51. Russian.
8. Es'kov VM, Hadarcev AA, Filatova OE, Filatov MA. Zhivye sistemy (complexity) s pozicij teorii haosa i samoorganizacii [Living systems (complexity) from the standpoint of the theory of chaos and self-organization]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2015;3:25-32. Russian.
9. Es'kov VM, Hadarcev AA, Filatova OE, Hadarceva KA. Vegetativnaja nervnaja sistema i funkcionalnaja asimmetrija v gerontologii (obzor literatury) [Autonomic nervous system and functional asymmetry in gerontology (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Mar 03];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5066.pdf>.
10. Katcung BG. Bazisnaja i klinicheskaja farmakologija: prakt. ruk.; per. s angl [Basic and clinical pharmacology: pract. hands.; per. from English In 2 tons.]. V 2-h t. Moscow-Sankt-Peterburg: Binom; Nevskij Dialekt; 2007. Russian.

11. Klinicheskaja farmakologija. Obshhie voprosy klinicheskoy farmakologii: praktikum [Clinical pharmacology. General questions of clinical pharmacology: workshop]. Pod red. Kukes VG, Sychev DA, Dolzhenkova JIS, Prozorova VK. Moscow: GJeOTAR-Media; 2013. Russian.
12. Klinicheskaja farmakologija: nacional'noe rukovodstvo [Clinical pharmacology: national leadership]. Pod red. Belousova JuB, Kukesa VG, Lepahina VK, Petrova VI. Moscow: GJeOTAR-Media; 2014. Russian.
13. Klifar "Gosreestr" Reestry lekarstvennyh sredstv Rossii [Clifar "State Register" Registers of medicines of Russia], Ukrainy, Belorussii, Armenii i Kazahstana. Available from: <http://drugreg.ru> Russian.
14. Kozlov RS, Dehnich AV. Spravochnik po antimikrobnoj terapii [Handbook of antimicrobial therapy]. Moscow: Izd. MAKMAH; 2013. Russian.
15. Hohlov AL, et al. Kul'tura bezopasnosti lekarstvennoj terapii [Safety culture of drug therapy]. Jaroslavl'; 2011. Russian.
16. Lazebnik LB, Vjortkin AL, Konev JuV, Li ED, Skotnikov AS. Starenie. Professional'nyj vrachebnij podhod [Professional medical approach.]. Moscow: Jeksmo; 2014. Russian.
17. Maneshina OA. Lekarstvennye vzaimodejstviya i kolichestvo naznachaemyh lekarstv u pozhilyh [Drug interactions and the number of prescribed drugs in the elderly]. Sankt-Peterburg: Medicinskaja pressa; 2008. Russian.
18. Nauka i predel'naja real'nost': kvantovaja teorija, kosmologija i slozhnost' [Science and ultimate reality: quantum theory, cosmology and complexity]. Red.-sost.: Dzh. Barrou P, Djevis Ch, Harper ml. Moscow-Izhevsk: NIC «Reguljarnaja i haoticheskaja dinamika», Institut komp'juternyh issledovanij; 2013. Russian.
19. Otdelenov DA, Krasnova VA, Il'ina NM, Sychev ES. Polipragmazija: vzgljad klinicheskogo farmakologa [Polypharmacy: a view of the clinical pharmacologist]. Terapevticheskij arhiv. 2016;88(12):94-102. Russian.
20. Prakticheskoe rukovodstvo po antimikrobnoj himioterapii [Practical Guide to Antimicrobial Chemotherapy]. Pod red. Strachunskogo LS, Belousova JuB, Kozlova SN. Moscow: NIIAH SGMA; 2007. Russian.
21. RLS – Jenciklopedija lekarstv [Radar - Encyclopedia of drugs]. Pod red. Vyshkovskogo GL. Izd. 25. Moscow: Vedanta; 2017. Russian.
22. Rukovodstvo po gerontologii i geriatrii [Guide to gerontology and geriatrics]. V 4 t. Tom 3. Klinicheskaja geriatrija. Pod red. Jarygina VN, Melent'eva AS. Moscow: GJeOTAR-Media; 2010. Russian.
23. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema) [Federal guidance on the use of drugs (formulary system)]. Izd. XVIII. Moscow; 2017. Russian.
24. Filatova OE, Hadarcev AA, Koshheev VP, Vatamova SN, Sokolova AA. Ispol'zovanie nejrojemuljatorov v zadachah sistemnogo sinteza diagnosticheskikh priznakov v gerontologii [The use of neuroemulators in the problems of system synthesis of diagnostic signs in gerontology]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2014;3:13-8. Russian.
25. Hadarcev AA. Ob jemerdzhentnosti v zhivyh sistemah i idejah Uilera (obzor nauchnoj literatury) [On emergence in living systems and Wheeler's ideas (review of scientific literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2019;1:129-32. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374 Russian.
26. Hadarcev AA, Filatova OE, Dzhumagalieva LB, Gudkova SA. Ponjatie treh global'nyh paradig v nauke i sociumah [The concept of three global paradigms in science and sociums]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;3:35-45. Russian.
27. Jakovlev VM. Osnovy geriatricheskoj kardiologii: rukovodstvo dlja prakticheskikh vrachej. Zhanr: Kardiologija. Moscow; 2011. Russian.
28. Mortowitz H. The Emergence of Everything: How the World Became Complex. New York: Oxford University Press; 2002.
29. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran V, Meinardi M, Markito-Notenboom W, Somers A, Rajkumar C, Bemabei R, van der Cammen T. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years. Arch Intern Med. 2010;170(13):1142-8. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.153.
30. U.S. Department of Health and Human Services. Available from: <http://www.fda.gov>
31. Wolfram S. A New Kind of Science. Champaign. IL: Wolfram Media; 2002.

Библиографическая ссылка:

Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Хадарцева К.А. Некоторые аспекты лекарственной терапии в пожилом возрасте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №2. Публикация 1-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-13.pdf> (дата обращения: 19.04.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16401.*

Bibliographic reference:

Naumova EM, Valentinov BG, Khadartseva KA. Nekotorye aspekty lekarstvennoj terapii v pozhilom vozraste [Some aspects of drug treatment in elderly] // Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Apr 19];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-13.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16401.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/e2019-2.pdf>