

ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ.



- **Гериатрическая фармакология** раздел клинической фармакологии, изучающий принципы дозирования и особенности взаимодействия лекарственных средств у пожилых людей с целью повышения эффективности фармакотерапии и разработки путей предотвращения нежелательных лекарственных реакций (НЛР).
- Приступая к лекарственному лечению больных пожилого и старческого возраста, необходимо иметь четкое представление о влиянии физиологических и патологических изменений, происходящих при старении, на эффективность фармакотерапии.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ.

- Реакция пожилого больного на лекарственный препарат в значительной степени зависит от физиологических и патологических изменений, происходящих при старении.
- У лиц пожилого возраста и престарелых для большинства препаратов практически все фармакокинетические процессы протекают **замедленно**, в связи с чем наблюдается повышение количества свободных препаратов в кровеносном русле. По этим причинам пожилые больные обычно нуждаются в меньшем количестве лекарств для достижения необходимого терапевтического эффекта.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВСАСЫВАНИЯ ЛС.

- Пожилым больным наиболее часто назначают лекарственные препараты *внутри*.
- Всасывание в желудочно-кишечном тракте при старении отличается уменьшением всасывающей поверхности, ослаблением моторики, замедлением эвакуации, сниженной секреторной активностью, уменьшением кровотока в мезентериальных сосудах, приводящим к замедлению всасывания.
- Принято считать, что всасывание ЛС, назначаемых *внутри*, с возрастом *уменьшается*. **НО!** Снижение кислотообразования в пожилом и старческом возрасте на всасывание лекарственных средств непосредственно не влияет, так как процесс абсорбции происходит главным образом в тонкой кишке.

- Выработка и активность большинства ферментов зависят от соляной кислоты. Изменение внутрижелудочной pH может нарушать растворимость и ионизацию лекарственных средств в желудке и pH-зависимую абсорбцию, что будет влиять на полноту всасывания.
- Ахлоргидрия может вызывать повышенную абсорбцию нестойких по отношению к кислоте ЛС (пенициллины).
- Снижение усвоения железа обусловлено не только уменьшением всасывания в желудочно-кишечном тракте, но и изменением депонирующих функций некоторых органов, в первую очередь **печени**.
- **Наибольшее значение** имеют ослабление моторики кишечника и замедление эвакуаторной способности желудка у пожилых людей. Это приводит к замедлению всасывания лекарственных средств, при этом увеличивается и время развития терапевтического действия.

- Вместе с тем запоры у пожилых с гипомоторикой кишечника могут способствовать увеличению полноты всасывания лекарственных средств вследствие длительного пребывания препаратов в ЖКТ.
- В результате возможны усиление и пролонгирование терапевтического действия лекарственных средств, что в сочетании с замедлением их элиминации требует коррекции доз и режимов назначения.
- При **подкожном и внутримышечном введении лекарственных средств** у пожилых также замедляется всасывание в кровь ЛС вследствие снижения сердечного выброса, замедления кровотока и изменения проницаемости стенок сосудов.

- Всасывание трансдермальных лекарственных форм (контактные кожные пластыри, трансдермальные терапевтические системы) нарушается вследствие физиологического старения кожи.
- Возрастные изменения кожи начинаются уже **с 40 лет, а в возрасте 60 лет** заметно истощаются все слои кожи вследствие атрофии и дегенеративных процессов. Уменьшается также количество сосудов и проницаемость сосудистых стенок; нарушения микроциркуляции проявляются в виде стаза, микротромбозов, запустевания капилляров.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБЪЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛС.

- С возрастом происходит изменение объема распределения многих лекарств (гипотетический объем жидкости, в котором лекарство может распределяться в концентрации, равной концентрации в плазме).
- У пожилых он равен в среднем *18,4 л, у молодых лиц 29,1 л.*
- У пожилых больных скорость и степень распределения лекарственных средств могут нарушаться как вследствие снижения клеточной массы и нарушения тканевой архитектоники, так и в результате уменьшения массы тела и изменения его состава, а также из-за циркуляторных расстройств. Возрастными изменениями, способствующими изменению объема распределения, являются замена метаболически активных тканей на жировую, уменьшение количества воды в организме, изменение тканевой проницаемости и др.

- Уменьшение мышечной массы и количества воды приводит к уменьшению объема распределения гидрофильных лекарственных средств и увеличению их концентрации в плазме крови и тканях. Возрастает опасность передозировки и лекарственной интоксикации.
- Это относится к *аминогликозиды антибиотикам, сердечным гликозидам, гидрофильным β -адреноблокаторам, H₂-блокаторам*. Увеличение количества жировой ткани в пожилом возрасте способствует увеличению объема распределения и уменьшению концентрации липофильных препаратов в тканях, что сопровождается замедлением начала и увеличением длительности действия. Это касается *тетрациклинов, бензодиазепиновых транквилизаторов, фенотиазиновых нейролептиков, барбитуратов*.

МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ПОЖИЛЫХ.

- У лиц пожилого и старческого возраста биотрансформация лекарственных средств замедлена вследствие атрофии паренхимы печени и уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности микросомальных ферментов и извращения метаболизма.
- Масса печени в возрасте старше 65 лет снижается на 25%, а печеночный кровоток почти на 35-45% по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Эти существенные изменения приводят к увеличению биодоступности лекарственных средств и повышению концентрации в плазме. Вследствие снижения печеночного клиренса изменяется период полувыведения для препаратов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом. Эти изменения имеют наибольшее практическое значение для *психотропных препаратов, наркотических анальгетиков, β -адреноблокаторов, антикоагулянтов, антиаритмических препаратов, нестероидных противовоспалительных средств.*

- Более значительно нарушается I фаза печеночного метаболизма несинтетические реакции (окисление, гидролиз), осуществляемые системой микросомальных ферментов цитохрома P450 (для β -блокаторов, антагонистов кальция, теофиллина). Для II фазы печеночного метаболизма синтетических реакций (конъюгации) нарушения менее существенны, преимущественно изменяется активность глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы (для нестероидных противовоспалительных средств, бензодиазепинов).

- Снижение почечной функции приводит к повышению концентрации препаратов, экскретирующихся в неизменном виде, и активных или токсичных метаболитов, а также увеличивает период полувыведения, создавая опасность кумуляции лекарственных средств, передозировки и побочных эффектов. У пожилых необходима коррекция доз лекарственных средств с малой шириной терапевтического действия: *сердечных гликозидов (строфантин, коргликон, дигоксин), аминогликозидных антибиотиков, а также цефалоспоринов, противодиабетических, антиаритмических, урикозурических средств, клофелина, нестероидных противовоспалительных препаратов.*
- Назначение пожилому больному стандартной дозы для взрослых может привести к непропорционально высокому содержанию препарата в сыворотке крови.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛС.

- Влияние лекарственных препаратов на организм имеет существенные особенности в старческом возрасте. При ухудшении условий доставки лекарств тканям число специфических рецепторов уменьшается, но их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и извращается. Этим объясняются разнонаправленность и трудности прогнозирования ответа старческого организма на лекарственные средства. Извращенным реакциям на препараты способствуют *сниженная физическая активность, меньшее потребление пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание возбуждательных процессов нервной системы старых людей.*

- О.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарев и Е.Г. Калиновская разработали принципы лекарственной терапии больных пожилого и старческого возраста:
- 1. При назначении медикаментозных средств необходимо помнить о высокой вероятности проявления побочных эффектов у пожилых и старых людей.
- 2. В старости компенсаторные резервы в отношении поврежденных факторов снижены, поэтому даже при небольшой степени медикаментозной интоксикации возможны значительные изменения в стареющем организме.
- 3. Люди пожилого возраста, не только больные, но и практически здоровые, часто и длительно принимающие различные лекарственные препараты, склонны к самолечению. Поэтому, прежде чем назначить курс лечения, необходимо подробно изучить лекарственный анамнез пожилого пациента и скорректировать назначения с ранние проведенной терапией.

- 4. Назначать лекарственную терапию людям пожилого и старческого возраста нужно по строгим показаниям.
- 5. Медикаментозное лечение следует назначать по поводу основного, определяющего в данный момент тяжесть данного состояния больного заболевания.
- 6. Индивидуальный подход к лечению. Адекватную дозу лекарственного препарата пожилому больному нужно подбирать с учетом чувствительности и реактивности органа, системы и целостного организма, скорости всасывания, разрушения и выделения препарата у данного больного. При этом назначаются только те лекарственные препараты, лечебное и побочное действие которых хорошо известны.

- 7. Для лечения больных пожилого и старческого возраста, особенно в начале, применяют малые дозы медикаментов (правило малых доз). Медленно повышая малую дозу ($1/2$, $1/3$ общепринятой дозы), определяют индивидуальную толерантность больного к препарату и его оптимальную терапевтическую дозу. После достижения клинического эффекта устанавливают поддерживающую дозу для длительного лечения.
- 8. Более сложный патогенез многих заболеваний в старости является основанием для назначения комплексных лекарственных препаратов с однотипным терапевтическим эффектом компонентов, но с разным механизмом их действия, что является средством потенцирования их влияния, понижения интенсивности лекарственного и в целом средством повышения эффективности лечения больных старших возрастов.

- 9. При одновременном назначении нескольких лекарственных средств следует исключить возможность их неблагоприятного для организма старого человека воздействия.
- 10. В связи с хроническим течением заболеваний у людей старших возрастов лекарственные препараты назначают длительное время, что вызывает привыкание к ним, приводит к увеличению доз и повышает опасность развития интоксикации. Следует учитывать, что хроническая болезнь является динамическим процессом с периодами обострения и затихания, поэтому необходима постоянная коррекция (уменьшение количества одновременно назначаемых препаратов, переход на поддерживающие дозы, замена одних лекарственных препаратов другими однонаправленным терапевтическим действием, профилактическое лечение, разумные перерывы в лечении) медикаментозное лечение.

- 11. Для профилактики медикаментозной интоксикации у людей старших возрастных групп особое значение имеет правильный пищевой, водный и солевой режим. Обязателен контроль за количеством выделяемой мочи, поскольку старые люди часто потребляют недостаточное количество жидкости, что ведет к обезвоживанию организма, нарушению функции экскреторных органов, а следовательно, усугубляет риск лекарственной интоксикации. Следует придерживаться по возможности важного в геродиетике принципа – максимального щажения вкусов и привычек больного.

- 12. При проведении лекарственной терапии следует учитывать психическое состояние старика, социальные условия, наличие постороннего ухода. Нужно выбирать как можно более простой способ приема лекарства. Больного следует обеспечить необходимыми рекомендациями по лечению в письменном виде.
- 13. Медицинский персонал, обслуживающий старика, и родственники должны знать основные клинические признаки передозировки принимаемых им подопечными лекарственными средствами, чтобы своевременно их распознать и сообщить об этом лечащему врачу. Это очень важно, потому что сам больной часто не может адекватно оценивать свое состояние. Подобная информация поможет врачу своевременно провести коррекцию лечения.

- 14. В процессе старения прогрессивно снижается толерантность организма к лекарствам. Поэтому для оптимизации лекарственного лечения очень важно использовать методы и средства, повышающие толерантность стареющего организма к лекарствам. Эти виды лечения потенцируют действие используемых в гериатрической практике малых доз фармакологических препаратов, определяют адекватный ответ пациента на лекарства. Таким эффективным средством повышения выносливости к лекарствам является рациональный режим двигательной активности.

Заболевания	Препараты	Побочный эффект
Гипокалиемиа	Дигоксин	Сердечные аритмии
Гипонатриемия	Пероральные гипогликемические ЛС, диуретики, карбамазепин	Снижение плазменной концентрации натрия
Хроническая обструктивная болезнь легких	Бета-адреноблокаторы, опиоиды, седативные ЛС	Бронхоконстрикция, угнетение дыхания
Глаукома	Холиноблокаторы	Обострение глаукомы
Доброкачественная аденома простаты	Альфа-адреномиметики, холиноблокаторы	Задержка мочи
Остеопения	Глюкокортикоиды	Увеличение риска переломов
Депрессия	Бензодиазепины, опиоиды, антигипертензивные препараты центрального действия, глюкокортикоиды	Обострение депрессии

Рекомендуемые клиничко-лабораторные показатели, мониторируемые для контроля эффективности и безопасности фармакотерапии

Препарат	Показатель для мониторинга
Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента (АПФ)	Уровень калия в крови
Диуретики	
Противосудорожные ЛС	Концентрация препарата в плазме (ТЛМ)
Литий	
Теofilлин	
Аминогликозиды	Сывороточный креатинин, концентрация препарата в плазме
Дигоксин	
Парацетамол (более 4 г/сутки)	Функциональные печеночные пробы
Статины	
Фибраты	
Варфарин	Протромбиновое время / МНО

Заболевания	Препараты	Побочный эффект
Гипокальциемия	Дигоксин	Сердечные аритмии
Гипонатриемия	Пероральные гипогликемические ЛС, диуретики, карбамазепин	Снижение плазменной концентрации натрия
Хроническая обструктивная болезнь легких	Бета-адреноблокаторы, опиоиды, седативные ЛС	Бронхоконстрикция, угнетение дыхания
Глаукома	Холиноблокаторы	Обострение глаукомы
Доброкачественная аденома простаты	Альфа-адреномиметики, холиноблокаторы	Задержка мочи
Остеопения	Глюкокортикоиды	Увеличение риска переломов
Депрессия	Бензодиазепины, опиоиды, антигипертензивные препараты центрального действия, глюкокортикоиды	Обострение депрессии

ОСНОВНЫМИ ПРОБЛЕМАМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ ЯВЛЯЮТСЯ

- необходимость назначения более одного лекарственного препарата в силу полиморбидности данного возрастного контингента (вынужденная *полипрагмазия*); необходимость длительного применения медикаментов в связи с хроническим течением многих заболеваний (сердечная недостаточность, заболевания опорно-двигательного аппарата, артериальная гипертензия и др.); нарушение фармакодинамики и фармакокинетики медикаментов на фоне возрастных инволюционных органов и систем, а также имеющейся гериатрической патологии;

- нарушение **комплаенса** – недостаточное или неправильное выполнение предписанного режима медикаментозной терапии; наличие в позднем возрасте нескольких заболеваний, конкурирующих в выраженности клинических симптомов, влиянии на прогноз и качество жизни, является объективной предпосылкой полипрагмазии. Сочетанное применение нескольких препаратов может усиливать как фармакодинамическое, так и токсическое побочное действие некоторых из них. Учитывая высокую потребность пожилых и старых пациентов в медикаментозном лечении, все большее значение приобретает реализация принципов рациональной фармакотерапии в гериатрической практике.