



«Конгресс «Человек и лекарство» является одним из наиболее представительных медицинских форумов России. Основная привлекательность Конгресса определяется тем, что он создает единую сферу, в которой профессионально, творчески прорабатываются многочисленные проблемы, связанные с широким использованием разнообразных лекарственных средств в интересах здоровья человека.

Постоянно растущий уровень полиморбидности населения нашей страны ставит перед медициной все новые и новые задачи, алгоритм решения которых может успешно определяться только интегральным разумом Конгресса»

ШАБАЛИН ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ

Особенности фармакотерапии у пожилых

Шабалин В. Н., доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический центр» Минздравсоцразвития России.

Pharmacotherapy in elderly patients

Shabalin V. N.

Старение — это универсальный процесс структурных изменений тканей, протекающий на молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном, организменном уровнях. Механизмы и последовательность событий, развивающихся при физиологическом старении, во многом не установлены. Оригинальные структуры молекул субклеточных и клеточных элементов с возрастом теряют устойчивость формы или, наоборот, становятся патологически прочными. В результате молекулы тканей пожилого человека, с одной стороны, приобретают способность вступать в аномальные виды взаимодействия с химическими структурами, а с другой — теряют возможность формировать некоторые физиологические межмолекулярные связи. Эти аномалии лежат в основе повышения или понижения чувствительности к лекарственным средствам (ЛС), развития побочных реакций и осложнений при их применении.

Гериатрическая фармакология является разделом клинической фармакологии, изу-

чающим использование ЛС с учетом особенностей возрастной фармакодинамики и фармакокинетики в целях эффективного и безопасного расширения границ адаптации организма пожилого пациента к внутренним и внешним патогенным факторам [1]. Фармакодинамика отражает биологические и терапевтические эффекты ЛС, фармакокинетика — процессы их всасывания, распределения, метаболизма, экскреции.

Системные возрастные изменения организма человека, определяющие особенности фармакодинамики и фармакокинетики

Ведущую роль в процессах старения играет генетический аппарат. Общебиологический, видовой и индивидуальный разделы генетической программы старения определяют не только характер и скорость инволютивных процессов, но и уровень чувствительности тканевых структур организма к внешнему воздействию, в том числе к ЛС.

Характер метаболизма ЛС является одним из определяющих факторов их лечебной

эффективности. В пожилом возрасте многие препараты либо абсолютно противопоказаны, либо имеют ограничения в применении. Возрастные изменения функции печени, снижение внутриклеточной ферментативной активности тканей различных органов приводят к падению скорости и изменению характера тканевого метаболизма ЛС, замедлению их биотрансформации, повышению концентрации дериватов лекарственных веществ в крови и органах, пролонгации ЛС и развитию лекарственной интоксикации.

Возникновение парадоксальных реакций на ЛС у пожилых обусловлено снижением массы функционально активной ткани, ухудшением кровоснабжения тканей, нарушением адекватности реакций возбуждения — торможения в ЦНС, изменением функциональных показателей клеток и структуры белковых молекул, снижением содержания воды в тканях.

С возрастом замедляется абсорбция ЛС, изменяется характер их распределения в организме, нарушается метаболизм лекарственных веществ в клетках, уменьшается экскреция в связи с функциональными нарушениями в почках, легких, коже, кишечнике.

На процессы фармакодинамики и фармакокинетики влияет уменьшение массы тела пожилого человека за счет снижения объема мышечной и костной ткани, сокращения количества внутриклеточной и межклеточной жидкости. У молодых мужчин жир составляет около 18% массы тела, а у пожилых — 36%. У женщин количество жира в структуре массы тела увеличивается с возрастом с 33 до 48%. Замещение мышечной массы жировой тканью приводит к повышению концентрации вводимых препаратов в физиологически активной ткани организма [4].

Объем циркулирующей крови у пожилых снижается на 20–30%, что является причиной относительного повышения концентрации вводимых препаратов в плазме, их более длительной циркуляции и более

продолжительного действия. Попадая в кровоток, все препараты связываются белками плазмы или рецепторами форменных элементов крови. В результате формируется депо, которое достаточно долго может удерживать препарат, дозированно освобождая его для использования клетками. Качественные и количественные изменения белкового состава крови приводят к нарушению процесса связывания введенного ЛС. Возрастная гипоальбуминемия и снижение рецепторной активности молекул альбумина ведут к повышению концентрации свободной фракции препарата. В результате его лечебная доза для пожилого человека становится избыточной, что на фоне падения скорости дальнейших метаболических превращений может вызывать токсические эффекты.

При старении происходит изменение коллоидного состояния белков, их вторичной структуры, что приводит к уменьшению суммарной поверхности и снижению способности белков удерживать воду. Сокращение содержания воды в организме ведет к увеличению концентрации водорастворимых препаратов (антибиотиков, атенолола, теофиллина и др.), создает риск их передозировки.

Ведущая роль в развитии возрастных инволютивных изменений в органах и тканях принадлежит **ишемии**, которая приводит к ограничению доставки кислорода, энергетических и питательных веществ в ткани, задержке в них продуктов обмена веществ и, как следствие, сначала к обратимым, а затем к необратимым повреждениям тканей. На этом фоне резко меняются механизмы фармакодинамики и фармакокинетики.

Интегральным показателем старения организма является **аморфизация** (деструктурирование) клеточных, жидкостных тканей. Жидкостные системы организма играют исключительно важную роль в фармакокинетике и фармакодинамике, осуществляя дозированную целевую доставку ЛС к определенным клеткам и органам, организуя процесс

вывода ЛС во внутреннюю среду клетки, обеспечивая вывод его метаболитов из клетки, а затем и из организма. Биологические жидкости наиболее доступны для лабораторного исследования и дают клиницисту основную информацию о патофизиологическом состоянии органов и тканей, о состоянии гомеостаза организма, о концентрации ЛС в нем.

С возрастом происходит также угасание всех звеньев **иммунной системы**. У пожилых людей это ассоциируется с увеличением частоты возникновения злокачественных, аутоиммунных, аллергических, грибковых, вирусных и других заболеваний. Отмечается снижение иммунологического клиренса метаболитов в целом и метаболитов ЛС в частности. Для нормализации функций иммунной системы в пожилом возрасте достаточно часто применяются так называемые иммунокорректоры (Тактивин, Миелопид, Ликопид и др.).

Основным местом метаболических превращений ЛС является **клетка**. Вместе с тем физические и физико-химические свойства биологических мембран, биофизические механизмы транспорта веществ через биомембраны, равно как биологическая электродинамика, с геронтологических позиций изучены еще крайне недостаточно.

С возрастом снижается число рецепторов клеточных мембран, взаимодействующих с фармакологическими препаратами, происходит изменение структуры рецепторов, снижаются их avidность и специфическая направленность на молекулы лекарственных веществ. Лечебная активность ЛС значительно ослабевает; повышается риск развития извращенных реакций и появления нежелательных эффектов. Возможно значительное повышение чувствительности органов и тканей к одним препаратам и снижение к другим. В клетках многих тканей при старении нарастает число хромосомных мутаций, увеличивается количество лизосом, тогда как митохондрий становится меньше.

Замедляется деградация белков, обусловленная снижением активности внутриклеточных протеаз. В результате метаболизм ЛС в клетках у пожилых и молодых пациентов имеет значительные различия.

Общая характеристика взаимной связи организма пожилого человека с лекарственными средствами

Для пожилого и старческого возраста характерны полиморбидность (у одного пожилого больного диагностируется в среднем не менее пяти болезней), атипичность клинических проявлений, преимущественно хроническое течение заболеваний, медленное и нередко замаскированное протекание неопластических процессов, пневмоний, инфаркта миокарда, туберкулеза легких, сахарного диабета. Соматические заболевания позднего возраста часто сопровождаются психопатологическими синдромами. Большинство болезней пожилого возраста отличают малая выраженность, скрытность, необычное течение.

В пожилом возрасте возникает проблема полипрагмазии. Прием большого количества разнообразных препаратов нередко вызывает всевозможные осложнения и побочные реакции. Частота осложнений при приеме ЛС у пожилых пациентов старше 60 лет повышается в 2 раза, а старше 70 лет — в 7 раз. Развивается привыкание к длительно применяемым ЛС. Характерно нарушение чувствительности к медикаментам. Она может снижаться, например, к адреналину, эфедрину, атропину, платифиллину (спазмолитическое действие снижается, но число побочных эффектов не уменьшается) или к β -блокаторам (гипотензивное действие снижается, а число побочных эффектов увеличивается).

С другой стороны, структурно-функциональные изменения в организме пожилого человека могут приводить к повышению чувствительности к медикаментам. Например, сердечная мышца становится более чувствительной к сердечным гликозидам — их

обычные дозы могут вызвать нарушения проводимости, экстрасистолию. Возможность быстрого развития передозировки следует учитывать при назначении сердечных гликозидов пожилым людям, особенно при снижении функции почек. Нитраты могут снижать артериальное давление, ухудшать мозговое кровообращение. С возрастом повышается чувствительность к нейролептикам, они могут вызывать у пожилых людей спутанность сознания и другие нарушения. Барбитураты также могут вызывать парадоксальные реакции, например, возбуждение. Меняется чувствительность к наркотикам. Так, морфий у пожилых значительно быстрее, чем у молодых, вызывает угнетение дыхательного и возбуждение рвотного центра.

Выделяют группу ЛС — геропротекторов для лечения пожилых людей и профилактики старения. Они снижают интенсивность свободно-радикального окисления и уменьшают содержание продуктов перекисного окисления липидов, активизируя защитную и трофическую функции соединительной ткани, повышают гемопоэз, оказывают антиоксидантное действие, корректируют возрастные изменения обменных процессов. К геропротекторам относятся биологически активные вещества, витамины, микроэлементы, некоторые гормоны, биогенные стимуляторы растительного или животного происхождения, адаптогены, общетонизирующие средства. Разработаны новые гериатрические препараты: нейропептиды, поливитамины с биологически активными веществами. Но следует подчеркнуть, что строгих доказательств эффективности геропротекторов нет.

Данные, которые убедительно свидетельствовали бы о необходимости профилактического назначения витаминов в пожилом возрасте, отсутствуют. Широкое использование в гериатрической практике препаратов, улучшающих микроциркуляцию и церебральный кровоток, не оправданно, так как они не предотвращают развитие старческой

деменции. Эффективность антилипидемических средств в профилактике коронарного атеросклероза отмечена лишь у больных среднего возраста. Четко доказана необходимость назначения людям пожилого и старческого возраста железа и кальция.

Важно насколько возможно точно установить уровень сохранения физиологических резервов организма пожилого больного, чтобы определить стратегию терапевтических действий: решить вопрос о применении стимулирующих или заместительных ЛС, установить допустимость использования того или иного препарата, составить адекватный протокол лечения.

Взаимодействия между лекарственными средствами, введенными в организм больного

Спектр хронических заболеваний вынуждает пожилого больного принимать одновременно несколько разных ЛС. При этом возрастает вероятность нежелательных взаимодействий различных химических средств в организме. Кроме того, пожилые люди часто без совета врача увеличивают дозы принимаемых препаратов. При правильном комбинированном применении медикаментов эффективность лечения возрастает, а при неадекватных сочетаниях — уменьшается, в то время как количество отрицательных реакций увеличивается. Проблема взаимодействий ЛС в организме сложна и мало изучена.

При пероральном применении ЛС взаимодействие начинается в ЖКТ, но в основном оно развивается в крови, лимфе, интерстициальной жидкости, клетке. Большинство препаратов, поступивших в кровоток, связывается форменными элементами и белками плазмы крови. Одновременное применение нескольких препаратов может приводить к вытеснению из этой связи одного ЛС другим, что повышает концентрацию свободной фракции вытесненного препарата, изменяет его терапевтический

эффект и способствует развитию побочных действий. Например, аспирин более активно связывается альбуминами плазмы крови, вытесняя другие лекарственные вещества (антикоагулянты, психотропные средства и др.), которые высвобождаются в активную форму и могут существенно изменить ожидаемый эффект.

При одновременном назначении нескольких ЛС необходимо учитывать характер их взаимодействия: прямое взаимодействие молекул препаратов (на месте введения, в крови, лимфе, интерстициальной жидкости, клетках); кислотно-щелочной и ферментативный метаболизм; фармакокинетику (всасывание, распределение, выведение); различную связывающую активность органических молекул жидких сред и клеточных рецепторов в отношении тех или иных ЛС, одновременно вводимых в организм.

Использование смесей ЛС для парентерального введения может привести к образованию нерастворимых агрегатов и преципитатов в организме больного. Это возможно и в случае добавления препаратов к высокомолекулярным средам в момент их инфузии. Подобные реакции остаются визуально незамеченными, а их последствия могут быть крайне нежелательны. Считается, что более 20% лекарственных осложнений являются результатом нежелательного взаимодействия введенных в организм препаратов. Наличие комплекса различных заболеваний у пожилого пациента не позволяет ограничиться применением одного-двух препаратов, однако при его лечении всегда следует стремиться к «олиготерапии» с учетом ведущих симптомов текущей патологии.

Возрастные изменения органов и тканей, влияющие на эффективность лекарственной терапии

Изменение чувствительности к лекарственным препаратам со стороны различных органов, тканей и систем носит гетерогенный характер.

Возрастные особенности всасывания в ЖКТ препаратов внутреннего применения у больных пожилого и старческого возраста обусловлены структурными и функциональными изменениями в пищеварительной системе. Данные изменения отчетливо влияют на полноту, скорость и характер всасывания ЛС. Так, на всасывание ЛС влияют: скорость эвакуации из желудка, pH желудочного сока, эффективность перистальтики кишечника, ишемия органов пищеварения, атрофия слизистой оболочки ЖКТ, снижение ферментативной активности кишечного содержимого, изменение состава кишечной флоры.

В желудке всасывание ЛС ограничено — основным местом всасывания является верхний отдел тонкой кишки. Поскольку у лиц пожилого и старческого возраста эвакуация из желудка замедлена, ЛС длительно находится в агрессивной среде, вследствие чего изменяет структуру эффекторных молекул и теряет лечебные свойства. В то же время с возрастом у ряда пациентов кислотообразующая функция желудка снижается, развивается ахлоргидрия. В этих условиях препараты с кислыми свойствами усваиваются медленнее, а со щелочными — ускоренно.

В связи с возрастной атонией мышечной стенки кишечника снижается скорость прохождения содержимого. Нарушения всасывания ЛС обусловлены их более длительным взаимодействием в кишечнике, образованием межлекарственных комплексов, всасывание которых затруднено, а в химической структуре возможны нежелательные изменения. В результате из кишечника в кровь пожилого человека могут всасываться первичные метаболиты ЛС со значительными отличиями от тех, которые образуются у людей молодого и среднего возраста.

Уменьшение плотности капиллярной сети за счет возрастной ишемии и гипотрофии слизистой оболочки кишечника вызывает соответствующее снижение скорости поступ-

РЕМАКСОЛ®

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ



www.polysan.ru



ВОССТАНАВЛИВАЯ УТРАЧЕННОЕ



- **Первый** осмолярный, сбалансированный по ионам Na, K, Mg и Cl комплексный инфузионный **гепатопротектор**
- Восстанавливает энергетический, пигментный и белковый баланс гепатоцитов
- Снижает цитолиз, нормализует детоксицирующую и пигментообразующую функции печени
- Рекомендуется применение при синдроме холестаза и цирротическом поражении печени
- Производится в соответствии с международными стандартами GMP

Показания к применению:

При нарушениях функции печени вследствие острого или хронического её повреждения: вирусные гепатиты, токсические (лекарственные) поражения печени с холестазом

Форма выпуска: стеклянные флаконы по 200 и 400 мл
Регистрационный номер: ЛСР-009341/09

ления лекарственных субстратов из кишечника в кровоток.

Микрофлора кишечника участвует в первичном метаболизме ЛС, прежде всего оказывая прямое ферментативное действие на препарат. Кроме того, она создает соответствующую среду его пребывания в кишечнике, а также оказывает влияние на слизистую и моторику кишечника. Возрастной дисбактериоз в значительной степени меняет параметры содержимого кишечника, оказывает отрицательное действие на слизистую и мышечную стенку кишечника и его кровоснабжение.

У пожилых людей повышается концентрация тех ЛС, которые в основном метаболизируются в печени. Возрастное уменьшение количества гепатоцитов, падение ферментативной активности печени и, особенно, уменьшение синтеза белков (в первую очередь, альбумина) могут радикально изменить характер действия ЛС. Прежде всего изменяется фармакокинетика антибиотиков. Полусинтетические пенициллины, цефалоспорины выводятся из организма значительно медленнее, а их концентрация в крови оказывается повышенной [2].

Замедление выведения медикаментов **почками** представляет одну из важнейших особенностей фармакокинетики в пожилом возрасте. Инволютивные изменения почек (атеросклероз, гиалиноз клубочков, дистрофия канальцев, склероз интерстиция) приводят к повышению почечного сосудистого сопротивления, снижению общего почечного кровотока преимущественно за счет кортикального слоя при относительной сохранности медуллярного, снижению клубочковой фильтрации и канальцевого транспорта веществ, падению осмотической концентрации мочи, нарушению гормональной регуляции процесса образования мочи.

В результате у пожилых людей снижается экскреция продуктов метаболизма ЛС, осо-

бенно препаратов с преобладанием почечной элиминации: антибиотиков, гликозидов, сульфаниламидов, противодиабетических средств и др. Эти препараты необходимо назначать в меньших дозах. При заболеваниях почек у пожилых людей с особой осторожностью следует применять препараты, которые выводятся почками в неизменном виде или в виде активных метаболитов. Надо также подчеркнуть, что у пожилых людей повышена чувствительность к диуретикам, поэтому при их применении может быстро развиться гипокалиемия.

В пожилом и старческом возрасте отмечается очень высокий процент нераспознанных заболеваний почек, минимальные клинические проявления нефропатии ранее врачами оценивались лишь как «старческие изменения».

Возрастные изменения **сердечно-сосудистой системы** оказывают значительное влияние на характер действия ЛС в организме. С увеличением возраста регистрируются снижение сердечного выброса, повышение периферического сопротивления крови, уменьшение числа сердечных сокращений в покое и максимального числа сердечных сокращений в ответ на стрессовую нагрузку.

Замедление кровотока и нарушение микроциркуляции определяют особенности в распределении ЛС по органам и тканям. Увеличивается длительность пребывания ЛС в кровеносном русле, изменяется их распределение в тканях, возникает кумуляция определенных препаратов (общая и локальная), возрастает число побочных реакций [5]. В итоге повышается риск развития лекарственной интоксикации даже при использовании средних доз препаратов.

У пожилых людей увеличивается тромбогенная опасность вследствие истощения фибринолитической системы, уменьшения эластичности сосудистой стенки, изменения

белкового состава крови и уменьшения ее объема. Одновременно отмечается повышенная чувствительность к антикоагулянтам. Применять антикоагулянты и антиагреганты для предупреждения коронарного и церебрального тромбоза у больных пожилого возраста следует лишь под тщательным контролем коагулограммы.

Возрастное изменение функций **легких** характеризуется уменьшением дыхательного объема и эффективности газообмена в результате снижения упругости легочной паренхимы, увеличения жесткости грудной клетки, разрушения межальвеолярных перегородок, уменьшения количества легочных капилляров. Это не только подавляет выделительную активность легких, но и влияет на эффективность метаболических процессов в организме в целом, в том числе и на усвоение ЛС.

Развивающиеся при старении изменения в сосудах **мозга**, такие как повышение тонуса, снижение эластичности сосудистой стенки, изменение ее реактивности на физиологические и фармакологические нагрузки, нарушение общей и церебральной гемодинамики, вызывают достаточно выраженные изменения метаболизма в клетках головного мозга. Цереброваскулярную патологию, включающую преходящие нарушения мозгового кровообращения и хроническую цереброваскулярную недостаточность, диагностируют у 80% пациентов пожилого и старческого возраста.

Выраженное снижение метаболизма в клетках головного мозга ограничивает круг ЛС, которые могут применяться у людей пожилого и старческого возраста. Особенно это относится к анестетикам. Опыт использования в клинике неингаляционных анестетиков ультракороткого действия (пропофола, кетамин, метогекситала) показывает, что, наряду с основным эффектом, они обладают способностью изменять параметры мозгового кровотока и приводить

к диффузным поражениям ткани головного мозга.

Проблема самолечения пожилых больных

С 90-х годов XX в. самолечение признается рекомендуемым при определенных условиях и показаниях.

Коллективный опыт позволил выработать простые и четкие правила самолечения: необходимо чаще советоваться с врачом; сокращать до минимума количество препаратов; принимать жаропонижающие ЛС только при высокой температуре; стараться избегать длительного приема анальгина, так как последний может отрицательно влиять на кроветворение, и помнить, что у каждого ЛС имеются побочные эффекты. Систематически используемые ЛС следует принимать по схеме: 3–7 дней — курс приема; 3 дня — водная нагрузка; 7 дней — «отдых».

Важную роль в самолечении играет наличие правильно подобранной домашней аптечки. Актуальна разработка автоматизированного комплекта «Домашняя аптечка» с понятным и высокоэффективным (возможно, электронным) «путеводителем» от симптоматики к ЛС. Стандартизированный дизайн «Домашней аптечки» должен иметь следующие параметры: техническое удобство для пользователя; логично расположенные и хорошо маркированные ячейки для групп ЛС; отсеки для оказания экстренной помощи при «катастрофах» (кровοизлияниях, кровотечениях, болях в сердце, коме, коликах и др.); навигационное устройство (табло), указывающее путь к нужному ЛС; систематизированная инструкция (электронный вариант); звуковой и световой индикаторы времени приема и номера ячейки ЛС; номера телефонов экстренного вызова медицинской и других видов помощи. Наличие в доме пожилого человека такой аптечки повысит эффективность его лечения и качество жизни.

Заключение

Учитывая все особенности организма человека в пожилом возрасте и связанную с этим специфику фармакокинетики и фармакодинамики, можно оптимизировать лечение и добиться максимально положительного результата при его проведении.

Основные принципы гериатрической фармакотерапии:

- пожилой и старческий возраст не являются противопоказанием к назначению лекарственной терапии;
- не все заболевания в пожилом и старческом возрасте требуют лекарственного лечения;
- применять лекарственные средства следует только тогда, когда они заметно улучшают качество жизни;
- при выборе препарата надо обязательно учитывать его общие и индивидуальные у данного больного побочные эффекты и знать способы их профилактики и устранения;
- при одновременном назначении нескольких препаратов необходимо предвидеть возможные нежелательные результаты их взаимодействия в организме больного;
- препараты должны иметь оптимальную лекарственную форму;
- у больных пожилого и старческого возраста противопоказано применять ударные дозы лекарственных веществ;
- очень важно точно определять дозу назначаемого препарата, так как коли-

чественный диапазон между его положительным и отрицательным эффектами с возрастом сокращается;

- при проведении лечения необходимо строго контролировать его переносимость;
- в процессе лекарственной терапии следует соблюдать адекватный пищевой, водный и солевой режим.

При проведении лекарственной терапии следует не только обращать внимание на характер действия препарата, но и следить за соблюдением таких компонентов лечебной программы, как возрастная диета, водный режим, детоксикация организма, физиотерапия.

Особое значение при лечении пожилых людей имеет индивидуальный подход. Выбор метода фармакотерапии должен определяться не только особенностями болезни, но и физическим, психическим, эмоциональным состоянием больного, условиями его жизни, личностными особенностями [3].

Эффект фармакотерапии в пожилом возрасте зависит от постановки правильного диагноза до начала лечения, оценки необходимости лекарственной терапии, предупреждения приема большого количества лекарственных средств, максимально возможного ограничения числа одновременно назначаемых препаратов, назначения адекватных (меньших, чем у молодых) доз лекарственных средств, систематического проведения клинического, инструментального и лабораторного контроля эффективности и переносимости терапии. ■

Список сокращений

АД	— артериальное давление	СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЦНС	— центральная нервная система
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЭМГ	— электромиография
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ЭЭГ	— электроэнцефалография
МАО	— моноаминоксидаза		