

---

---

# ЛЕКЦИЯ

---

---

УДК 616-053.9:615.03

## ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

*В. И. Петров*

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ*

В лекции, посвященной гериатрической фармакологии, с позиций медицины, основанной на доказательствах, изложены основные принципы рациональной фармакотерапии пациентов пожилого возраста.

*Ключевые слова:* гериатрия, клиническая фармакология, гериатрическая фармакология, нежелательные лекарственные реакции, межлекарственное взаимодействие.

## GERIATRIC PHARMACOLOGY

*V. I. Petrov*

The lecture on geriatric pharmacology reveals the main principles of elderly patients' rational pharmacotherapy from the point of view of evidenced based medicine.

*Key words:* geriatrics, clinical pharmacology, geriatric pharmacology, adverse drug reactions, drug interaction.

**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).

Доказательная база для назначения тех или иных препаратов пожилым пациентам зачастую мала по сравнению с объемами этих назначений. Знания об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики многих препаратов в пожилом возрасте остаются достаточно скудными в связи с тем, что эта категория пациентов зачастую не включается в 1—2 фазы клинических исследований новых лекарственных средств (ЛС). По разным данным, более 35 % опубликованных клинических исследований не включали лиц старше 65 лет, что можно объяснить рядом объективных причин, такими как низкая комплаентность пациентов, необходимость дополнительных затрат на их транспортировку, наличие сопутствующих патологий, способных исказить результаты исследования, высокий риск возникновения побочных эффектов. С этим связаны отсутствие универсальных правил назначения ЛС пациентам пожилого возраста и необходимость индивидуализации терапии в каждом конкретном случае, с учетом изменений фармакокинетики / фармакодинамики (ФК/ФД) назначаемых ЛС (как возрастных, так и обусловленных наличием одного или нескольких хронических заболеваний).

### **Влияние возрастных изменений на основные фармакокинетические процессы**

*Всасывание лекарственных средств.* Основные возрастные изменения функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):

- увеличение желудочного pH,
- снижение кровотока и моторики,
- увеличение времени прохождения пищи по ЖКТ.

Несмотря на это, биодоступность препаратов, поступающих в кровоток путем **пассивной диффузии**, не изменяется. Биодоступность препаратов, поступающих по механизму **активного транспорта**, может несколько снижаться (например, кальция при гипохлоргидрии). Биодоступность препаратов, подвергающихся пресистемному метаболизму ферментами энтероцитов (CYP3A4), может быть несколько повышена за счет снижения активности последних (справедливо в случае морфина, пропранолола). Однако, в целом, принято говорить о том, что **данные особенности не имеют существенного клинического значения**. Связано это во многих случаях с недостаточным количеством накопленных сведений.

*Распределение лекарственных средств.* Относительное увеличение массы жировой ткани у пожилых людей приводит к увеличению объема распределения ( $V_d$ ) липофильных препаратов и увеличению их периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ). Относительное снижение количества воды в организме приводит к снижению объема распределения гидрофильных препаратов и повышению их концентрации в плазме крови. Возрастное снижение концентрации альбумина вызывает повышение свобод-

ной фракции кислотных препаратов (напроксен, фенитоин, варфарин). Повышение концентрации  $\alpha_2$ -кислого гликопротеина (наиболее характерно для тяжелых больных: сепсис, ожоги, травмы, воспалительный ответ и т. д.) приводит к снижению свободной фракции основных препаратов (лидокаин, хинидин, пропранолол). Снижение активности Р-гликопротеина в клетках, образующих систему гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), способствует увеличению подверженности центральной нервной системы (ЦНС) воздействию препаратов и токсинов.

**Метаболизм лекарственных средств.** Печень является важнейшим органом биотрансформации ЛС, включающей реакции I (окислительной) и II (конъюгативной) фаз. Возрастное снижение печеночного кровотока и массы паренхимы печени (особенно если оно усугубляется наличием хронической сердечной недостаточности) приводит к увеличению межиндивидуальной вариабельности печеночной функции у пожилых пациентов. Активность ферментативных систем I и II фаз биотрансформации в печени существенно не изменяется с возрастом (данные разных авторов весьма противоречивы, приводится наиболее распространенная точка зрения). Главной причиной уменьшения метаболизма препаратов с **высокой степенью печеночной экстракции** считается снижение кровотока (особенно при сочетании с хронической сердечной недостаточностью). К препаратам, для которых отмечается возрастное снижение печеночного клиренса, относятся:

- барбитураты,
- диазепам,
- нортриптилин,
- хинидин,
- пропранолол,
- теофиллин и др.

Способность ЛС ингибировать или индуцировать системы печеночной биотрансформации не подвержена возрастным изменениям.

С возрастом отмечается снижение регенераторного потенциала печени после перенесенных инфекционных заболеваний и токсических повреждений. В таких случаях назначение препаратов, выводимых преимущественно гепатобилиарной системой, требует осторожности и более тщательного подбора режима дозирования.

**Выведение лекарственных средств.** Такие возрастные изменения, как уменьшение массы почек, снижение почечного кровотока (у лиц старше 70 лет в 2 раза ниже, чем у лиц среднего возраста), изменения клубочков и базальной мембраны канальцев, склерозирование почечных артериол, способствуют снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевой секреции. Снижение величины почечного клиренса ЛС приводит к **увеличению периода полувыведения и концентрации препарата в крови.**

Таким образом, пожилых людей следует относить к больной с легкой степенью почечной недостаточности (даже в отсутствие выраженных патологических изменений выделительной системы). Ориентировочная коррекция дозы препарата, доза которого известна толь-

ко для взрослых пациентов, может быть сделана на основе вычисления клиренса креатинина с использованием формулы Кокрофта-Гольта (для женщин полученный результат необходимо умножить на 0,85):

Клиренс креатинина (мл/мин) =

$$\frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{массу тела, кг}}{72 \times \text{креатинин плазмы, мг/дл}}$$

При этом нарушение выделительной функции почек может маскироваться за счет снижения продукции креатинина, пропорционального возрастному уменьшению массы мышечной ткани.

К числу ЛС, требующих снижения начальных доз и коррекции интервалом дозирования у лиц пожилого возраста, относятся препараты с узким терапевтическим индексом:

- сердечные гликозиды,
- цефалоспорины,
- аминогликозидные антибиотики,
- антиаритмические средства,
- теофиллин и др.

### Возрастные особенности фармакодинамики

Накопленные данные свидетельствуют о том, что с возрастом «чувствительность» органов и систем органов ко многим группам препаратов изменяется, что способствует развитию нетипичных (идиосинкразических), труднопрогнозируемых реакций на введение ЛС. В качестве объяснения данного феномена условно принято выделять четыре основных взаимосвязанных механизма:

- изменение (чаще всего подразумевается снижение) количества рецепторов,
- изменение аффинитета рецепторов,
- изменение пострецепторных сигнальных каскадов,
- нарушение гомеостатических физиологических механизмов «обратной связи».

**Сердечно-сосудистая (СС) система.** Сердечный выброс в покое при отсутствии сопутствующей СС патологии остается практически неизменным, однако компоненты сердечного цикла подвержены возрастным изменениям: частота сердечных сокращений снижается и адекватный сердечный выброс поддерживается за счет увеличения ударного объема. Рефлекторная тахикардия, наблюдаемая при терапии вазодилататорами, у пожилых пациентов, как правило, менее выражена за счет снижения чувствительности барорецепторов каротидного синуса (следствием этого является склонность к синкопальным состояниям). Сосудистая жесткость увеличивается с возрастом, даже в отсутствии сопутствующих заболеваний, что связано как со структурными (увеличение выработки коллагена), так и с функциональными изменениями (нарушение эндотелий-зависимой и  $\beta_2$ -адренергической релаксации). Клинически это может проявляться повышенным пульсовым давлением, связанным с диспропорциональным увеличением систолического артериального давления (АД) по сравнению с диастолическим. Один из наиболее клинически значимых примеров — это снижение чувствительности к аго-

нистам и антагонистам  $\beta$ -адренорецепторов: положительный хронотропный эффект от приема  $\beta$ -адреномиметиков менее выражен, как и отрицательный хронотропный и гипотензивный эффект от приема  $\beta$ -адреноблокаторов.

**Центральная нервная система.** Пожилые пациенты более чувствительны к бензодиазепиновым анксиолитикам, антипсихотические препараты чаще вызывают спутанность сознания, гипотонию и задержку мочи. У герiatricких пациентов более выражен обезболивающий эффект опиоидных анальгетиков (даже при отсутствии существенных изменений фармакокинетических параметров), значительно быстрее, чем у молодых, наступает угнетение дыхательного и возбуждение рвотного центров.

## Побочные эффекты фармакотерапии у пожилых пациентов

Факторы, повышающие риск развития НЛР, приведены на рис. 1.

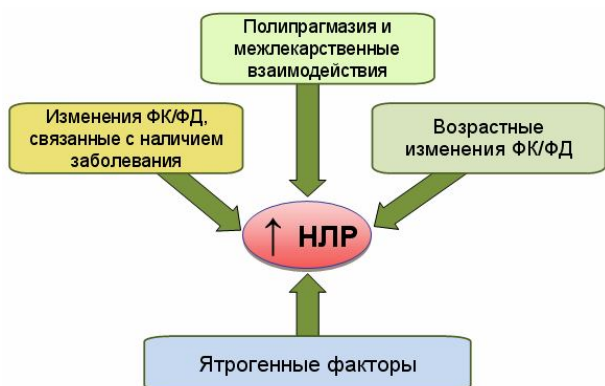


Рис. 1. Факторы, способствующие повышению числа нежелательных лекарственных реакций

Общая частота возникновения НЛР у пожилых вдвое выше, чем среди молодой популяции. НЛР может усложнить проведение дифференциального диагноза. Кроме того, они приводят к:

- снижению функционального статуса и комплаентности пациента к проводимой терапии,
- увеличению затрат на фармакотерапию (стоимость лечения НЛР нередко сравнима с затратами на базисную терапию),
- повышению риска возникновения герiatricких синдромов и частоты госпитализаций, развития угрожающих жизни состояний,
- усложнению проведения дифференциального диагноза вследствие сходства с симптомами обострения основного либо сопутствующего заболевания.

Неправильная интерпретация НЛР приводит к «каскаду назначений» ЛС (рис. 2).

В табл. 1 приведены наиболее распространенные побочные эффекты ЛС при различных заболеваниях у пожилых людей.



Рис. 2. «Каскад назначений» ЛС при неверной интерпретации проявлений НЛР

Таблица 1

## Побочные эффекты ЛС

Заболевания	Препараты	Побочный эффект
Нарушения сердечной проводимости	Бета-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил, трициклические антидепрессанты	Сердечные блокады
Сердечная недостаточность	Бета-адреноблокаторы, верапамил, диопирамид	Усугубление симптомов сердечной недостаточности
Артериальная гипертензия	Нестероидные противовоспалительные средства	Увеличение АД
Ортостатическая гипотензия	Диуретики, трициклические антидепрессанты, вазодилататоры	Головокружение, падения, обмороки
Нарушение функции почек	Аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные средства, радиоcontrastные препараты	Острая почечная недостаточность
Гипокалиемия	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

Данные фармакоэпидемиологических исследований показывают, что **полипрагмазия** является одним из главных факторов риска развития НЛР у гериатрических пациентов. Установлена прямая зависимость между числом принимаемых препаратов и риском возникновения побочных эффектов: частота возникновения различных НЛР у пожилых экспоненциально возрастает от 10 % при применении 1 препарата до 100 % в случае одновремен-

ного приема 10 препаратов. Особое внимание должно быть уделено сбору сведений о безрецептурных препаратах и биологически активных добавках (БАД), принимаемых пациентом без согласования с лечащим врачом.

В табл. 2 приведены клинически значимые взаимодействия (как фармакокинетические, так и фармакодинамические) ЛС с растениями, входящими в состав БАДов.

Таблица 2

Результаты взаимодействия ЛС и растений из состава БАДов

Лекарственное растение	Лекарственное средство	Результат взаимодействия
Зверобой продырявленный <i>Hypericum perforatum</i>	Теofilлин	Повышение концентрации теофиллина в крови
	Дигоксин, циклоспорин, варфарин, индинавир, амитриптилин	Снижение концентрации препаратов в крови
Женьшень	Непрямые антикоагулянты (варфарин и др.)	Уменьшение Международного нормализованного отношения (МНО) — снижение антикоагулянтного эффекта
Чеснок <i>Allium sativum</i> Гинкго двулиственная <i>Ginkgo biloba</i> Дягиль <i>Angelica sinensis</i>	Непрямые антикоагулянты (варфарин и др.) Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин)	Увеличение МНО и удлинение протромбинового времени — геморрагический синдром
Гинкго двулиственная <i>Ginkgo biloba</i>	Тиазидные диуретики	Повышение АД вплоть до гипертонического криза

*Ятрогенные факторы, приводящие к осложнениям фармакотерапии:*

1. Неверная постановка диагноза, наличие недиагностированного заболевания, требующего медикаментозного вмешательства.

2. Необоснованное назначение препаратов (антибиотиков, сердечных гликозидов, антикоагулянтов, диуретиков, слабительных) при отсутствии объективных медицинских показаний.

3. Нерациональный выбор препарата.

4. Отсутствие адекватного мониторинга.

Назначение дозы ЛС без учета возрастных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, их изменением в связи с наличием заболеваний, а также без учета возможных взаимодействий с препаратами, назначенными другими врачами, приводит или к передозировке, или к отсутствию эффекта ЛС.

### Практические аспекты гериатрической фармакологии

В целях снижения риска НЛР и повышения качества проводимой фармакотерапии необходимо соблюдение следующих основных принципов назначения лекарственных средств пожилым пациентам.

*До назначения ЛС врачу необходимо:*

– рассмотреть целесообразность медикаментозного вмешательства;

– тщательно собрать клиничко-фармакологический анамнез;

– строго следовать установленным показаниям для назначения того или иного препарата (**не назначать омепразол при диспептическом синдроме!**);

– при возможности выбрать из существующих фармакотерапевтических альтернатив ту, для которой соотношение «эффективность / риск» является наибольшим;

– оценить риск потенциальных межлекарственных взаимодействий с учетом возрастных особенностей ЖК/ФД, которыми они могут быть спровоцированы;

– доступно и четко объяснить пациенту необходимость и схему приема препаратов, обращая внимание на созвучные названия;

– начинать фармакотерапию с низкой стартовой дозы (как правило 30—50 % от назначаемой пациентам среднего возраста).

*После назначения ЛС врачу необходимо:*

– для достижения желаемого эффекта повышать назначаемую дозу ЛС постепенно;

– априори рассматривать каждый новый симптом как реакцию на прием ЛС до тех пор, пока не будет доказано обратное (во избежание «каскада назначений»);

– при титровании дозы оценки риска возникновения НЛР учитывать лабораторные исследования, терапевтический лекарственный мониторинг (особенно в случае назначения препаратов с низким терапевтическим индексом);

– своевременно оценивать возможные причины снижения **комплаентности** (приверженности) лечению.

Рекомендуемые клинико-лабораторные показатели, мониторируемые для контроля эффективности и безопасности фармакотерапии, приведены в табл. 3.

*Таблица 3*

### Клинико-лабораторные показатели

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	Функциональные печеночные пробы, гемограмма
Варфарин	Протромбиновое время / МНО

*Проявления сниженной комплаентности:*

1. Неточное соблюдение установленной схемы приема ЛС.
2. Прекращение приема назначенных препаратов в ответ на временное улучшение самочувствия.
3. Прием большей или меньшей дозы ЛС по сравнению с назначенной.

*Причины снижения комплаентности:*

1. Снижение качества жизни вследствие проявления побочных эффектов фармакотерапии.
2. Высокая стоимость лекарств. При назначении необходимо оценивать возможность их приобретения пациентом, сообщать о наличии более доступных альтернатив.
3. Ошибки приема препаратов вследствие объективных причин:

- нарушение мелкой моторики (артрит, тремор),
  - нарушения зрения (неразборчивая маркировка препаратов),
  - затрудненное проглатывание таблеток.
4. Невнимательность и забывчивость пациентов. Особенно актуально в случае необходимости приема нескольких препаратов с разными режимами дозирования, наличии болезни Альцгеймера и т. д.
  5. Отсутствие доверительных отношений между врачом и пациентом.
  6. Сознательное нежелание следовать предписаниям врача. Может быть связано с предыдущим неудачным опытом приема данного препарата либо влиянием посторонних источников информации рекламного характера.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Bertram G. Katzung. Basic and Clinical Pharmacology, 11th edition, McGraw-Hill Medical, 2009.*
2. *Dipiro J., et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, McGraw-Hill Medical, 7th edition, 2008.*
3. European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel. Treatment of pressure ulcers: Quick Reference Guide. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2009.
4. *Fauci A. S., Braunwald E., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition, McGraw-Hill Medical, 2008.*
5. *McLean A. J., Le Couteur D. // Pharmacol Rev. — 2004. — Vol. 56. — P. 163—184.*
6. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18th edition, 2006.

### Контактная информация

**Петров Владимир Иванович** — заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, академик РАМН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, восстановительной терапии и курортологии ФУВ, ректор ВолгГМУ, e-mail: post@volgmed.ru.