

## Особенности фармакотерапии лиц старших возрастных групп

В лекции рассмотрены факторы, влияющие на эффективность и безопасность фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста, возможные побочные эффекты и осложнения лечения, особенности фармакокинетики лекарственных препаратов с доказанным благоприятным эффектом и длительное применение которых нежелательно у лиц старше 60 лет. Приведено 12 правил назначения препаратов больным пожилого и старческого возраста. Ключевые слова: пожилой возраст, фармакотерапия, препараты, фармакологический эффект, фармакологический класс.

Лицами пожилого возраста считаются люди 60 - 74 лет, старческого – свыше 75 лет. Об особенностях лечения этих категорий накоплен немалый материал, который мы постарались систематизировать в данной лекции.

Население земного шара, особенно в промышленно развитых странах неуклонно стареет. В настоящее время на Земле доля лиц старше 60 лет составляет 12 % населения. В Республике Беларусь число лиц пенсионного возраста приближается к 20 % от общей численности народонаселения и имеет устойчивую тенденцию к увеличению.

Любой практикующий врач знает, что субъективное мнение отдельно взятого пожилого человека о необходимости фармакотерапии его хронических заболеваний весьма значительно варьирует. Этот разброс мнений колеблется от признания «я не могу жить без лекарств» до полного отрицания необходимости лечения типа «таблетки мне не помогают». Как бы ни относился к лекарственной терапии конкретный пожилой человек, статистика приводит впечатляющие цифры: люди старше 60 лет потребляют более 1/3 всех выпускаемых лекарств ?2?.

Факторы, влияющие на эффективность и безопасность фармакотерапии у пожилых лиц следующие ?4?:

- культурные, экономические, физические и психологические затруднения в уяснении необходимости лечения;
- атипичное (скрытое, малосимптомное) течение болезни;
- полиморбидность (множественность) заболеваний у одного человека;
- деменция;
- нарушение зрения и слуха;
- несоблюдение режима лечения (обусловленное культурными, экономическими или психологическими факторами);
- полипрагмазия;
- повышенная склонность к побочным воздействиям лекарств;
- возрастные изменения фармакотерапии и фармакодинамики.

На последние три положения следует обратить особое внимание.

Полипрагмазия является частой врачебной ошибкой, но особенно у лиц старших возрастных групп. У людей после 60 лет интернист сталкивается с проблемой терапии двух-трех, а то и более заболеваний одновременно. Это естественным образом подталкивает к назначению нескольких лекарств. Ведь в процессе обучения будущему врачу неоднократно внушали, что лечение должно быть комплексным, патогенетическим (с воздействием на основные звенья патогенеза) и

индивидуальным. Индивидуальный план терапии ни у кого не вызывает возражений и именно в нем отражается эрудиция и искусство врача.

Устоявшийся штамп мышления и речи «комплексность и патогенетичность» на наш взгляд нуждается в пояснении. Ведь даже при лечении острого заболевания (например, пневмонии) возникает необходимость в назначении трех - четырех препаратов. У пожилых мы имеем дело с полиморбидностью и приходится лечить два-три заболевания одновременно, что поневоле ведет к полипрагмазии, ибо врачу хочется действовать на разные звенья патогенеза. Отечественные клиницисты давно выработали правило, позволяющее избегать лекарственной избыточности. Правило очень простое: больной (даже самый тяжелый) не должен получать более 4 - 5 препаратов одновременно. Все, что более – это избыточность лечения, т.е. полипрагмазия. Поэтому у каждого конкретного пациента приходится проходить между Сциллой и Харибдой, иными словами действовать согласно старой заповеди: *est modus in rebus* (блюди меру).

Побочные эффекты и осложнения фармакотерапии у пожилых людей встречаются в 2 - 4 раза чаще, нежели у молодых. Поэтому каждое назначение нового препарата должно быть тщательно взвешенным на весах врачебной осмотрительности вкупе со знанием особенностей действия препарата (фармакодинамики). Прописывая новое лекарство следует подумать, не отменить ли какое - то «старое». Согласно патогенетическому принципу побочные эффекты и осложнения лечения принято делить на пять разновидностей. ?1?.

Таблица 1

Предсказуемые побочные реакции, обусловленные особенностями фармакодинамики

Препарат (фармакологический класс)	Реакция	Клиническое значение
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	Поражения желудка, нефротоксичность, задержка натрия и воды.	НПВС – гастропатии с возможными кровотечениями, почечная недостаточность, уменьшение эффекта гипотензивных препаратов и сердечных средств.
Аминогликозиды	Нефротоксичность.	Почечная недостаточность, токсические реакции.
Антихолинэргические средства (М-холинблокаторы)	Сухость во рту, замедление моторики органов пищеварения и мочевого пузыря, расширение зрачка, ортостатическая гипотензия, седативное действие.	Запоры, задержка мочи, нарушения сознания, шаткость при ходьбе, нарушения зрения, обмороки, головокружение, обострение глаукомы.
Бета-адреноблокаторы	Нарушения сердечной сократимости, проводимости, снижение артериального давления.	АВ блокады, прогрессирование сердечной недостаточности, брадикардия, обмороки.

Побочные реакции, связанные с фармакологическим действием лекарств. Эти реакции можно отнести к ожидаемым (планируемым). Некоторые предсказуемые побочные эффекты приведены в таблице I в качестве примера.

I. Токсические осложнения вследствие абсолютной или относительной передозировки лекарств. Абсолютная передозировка у лиц старческого возраста наиболее часто обусловлена двумя причинами. Первая: сознательный прием

увеличенной дозы «чтобы скорее подействовало». Вторая причина: забывчивость на фоне ишемических и склеротических процессов в головном мозге, что влечет повторный прием уже принятой дозы.

На практике чаще встречается относительная передозировка, связанная с возрастными изменениями фармакокинетики (см. ниже). Другими словами, относительная передозировка – это токсический эффект терапевтической дозы, т.е. дозы, которая по абсолютной величине является терапевтической, но становится токсической для стареющего организма.

III. Побочные эффекты, которые непредсказуемы и зависят от индивидуальных особенностей. Например, головная боль, нарушения сна и т.д. Эти эффекты по механизму не связаны с фармакодинамикой, т.е. механизмом действия лекарств. Именно поэтому их прогнозирование невозможно.

IV. Аллергические реакции немедленного и замедленного типов. Кроме анамнестических указаний на непереносимость и проведения внутрикожных проб на переносимость антибиотика не существует предикторов реакций данного типа.

V. Синдром отмены, который развивается наиболее часто после внезапной отмены бета-блокаторов (ББ), клофелина и некоторых других гипотензивных препаратов. Заключается в относительно быстром развитии тахикардии, гипертонического криза и др.

Фармакокинетика включает всасывание, распределение, метаболизм и выведение. Все указанные процессы изменяются с возрастом, причем их изменения носят клинически значимый эффект.

Всасывание. По мере старения развиваются атрофические процессы в желудке и кишечнике. Снижается секреторная и ферментативная активность желудка, замедляется его моторика. В результате уменьшается всасывание и, вследствие этого, биодоступность многих лекарств. Считается, что без сопутствующих заболеваний всасывание лекарств у лиц старших возрастных групп замедлено, но в целом достаточное [5]. Ситуация изменяется в худшую сторону при застойных явлениях в портальной системе, например при сердечной недостаточности.

Распределение практически всех лекарств изменено у лиц пожилого и старческого возраста. За немногими исключениями лекарственные препараты циркулируют в крови не в свободном состоянии, а связанные с альбуминами. Поэтому даже при умеренной гипоальбуминемии следует ожидать усиления фармакологического эффекта. На процесс распределения влияет масса тела, соотношение мышечной и жировой массы, а также содержание воды. В целом можно постулировать, что распределение лекарств (особенно жирорастворимых) с возрастом заметно изменяется.

Метаболизм. Превращение любого лекарства в активные и неактивные метаболиты происходит в «биохимической лаборатории» человека – печени. Печеночный метаболизм весьма вариабелен и зависит от возраста, генотипа, образа жизни, печеночного кровотока, возможных заболеваний печени и взаимодействий с другими лекарствами. В кратком обзоре нет возможности останавливаться на всех компонентах лекарственного метаболизма. Отметим главное – наиболее уязвимы с возрастом реакции метаболизма, связанные с цитохромом P450 [4, 5]. В практическом аспекте любого пожилого человека врач должен расценивать как

лицо с замедленным лекарственным метаболизмом и назначать уменьшенные дозы препарата.

Выведение. Большинство лекарств выводятся с мочой. Лишь некоторые препараты (например, эритромицин) экскретируются с желчью и калом. Путь выведения для каждого лекарственного средства можно уточнить при пользовании фармакологическим справочником.

Так как почки являются главным органом выведения лекарств, необходимо учитывать влияние возраста на их функциональное состояние. После 35 лет каждое десятилетие клубочковая фильтрация снижается на 7 %, т.е. к 65 годам число функционирующих клубочков почек уменьшается на 30 %. Помимо этого параллельно уменьшается процесс канальцевой секреции.

С возрастом уменьшается масса тела, поэтому у пожилых уровень креатинина в сыворотке крови недостаточен для оценки функционального состояния почек. Существует формула Кокрофта для определения клиренса креатинина (клубочковой фильтрации).

Клубочковая фильтрация =  $(140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)} / (72 \times \text{креатинин крови (мг \%)} \times (0,85 \text{ для женщин}))$

Например, у 25 - летнего и 85 - летнего мужчин с одинаковой массой тела 72 кг и равным уровнем креатинина 1 мг % (76 мкмоль/л) у первого клубочковая фильтрация составит 115 мл/мин, тогда как у 85 - летнего мужчины лишь 45 мл/мин. Уровень клубочковой фильтрации очень важно учитывать при лечении препаратами, которые с одной стороны выводятся почками, с другой – имеют узкий терапевтический диапазон (т.е. терапевтические и токсические концентрации близки). В этой ситуации возможны токсические проявления при назначении лекарств в терапевтических дозах, так как экскреция с возрастом уменьшается. К подобным препаратам относятся аминогликозиды, соли лития, сердечные гликозиды, новокаинамид. В таблице 2 указаны препараты, которые наиболее часто вызывают токсические реакции из-за нарушений почечной экскреции или печеночной биотрансформации.

Таблица 2

Препараты, требующие терапевтической настороженности у лиц старших возрастных групп в связи с повышенной вероятностью токсических реакций

Уязвимое звено фармакокинетики	Препараты
Почечная экскреция	Аминогликозиды, практически все фторхинолоны, пенициллины, сердечные гликозиды, новокаинамид, имипенем, литий, некоторые ИАПФ (эналаприл, лизиноприл, квиналаприл, рамиприл), соталол, атенолол, надолол, H <sub>2</sub> -блокаторы (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин), хлоргпропамид.
Фаза I печеночной биотрансформации (через цитохром P450)	Альпразолам (ксанакс), мидазолам, триазолам, верапамил, дилтиазем, лидокаин, антагонисты кальция группы дигидропиридина (нифедипина), диазепам, имипрамин, теофиллин (вся группа).
Фаза II печеночной биотрансформации	Лоразепам, оксазепам, изониазид, новокаинамид.

В обычных условиях печень и почки пожилых и старых людей достаточно успешно справляются с задачей поддержания гомеостаза, тем более, что с возрастом снижается напряжение метаболических процессов. Особое внимание следует уделять лекарственной терапии при адаптационных срывах: оперативные вмешательства, сердечная или дыхательная недостаточность, инфекционные заболевания, интоксикации. При этих обстоятельствах токсические лекарственные реакции наиболее вероятны. Тем не менее, даже при относительной сохранности фармакокинетических параметров существует следующее практическое правило: у лиц после 60 лет дозы всех препаратов следует уменьшать на 1/3, а после 75 лет – наполовину. Исключением являются лишь антибактериальные средства, которые назначаются в среднетерапевтических дозах.

У мужчин после 50 лет есть еще одна специфическая проблема – доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Этот процесс постепенно прогрессирует, вызывая нарушения мочеиспускания. Многие лекарственные препараты усугубляют нарушение мочеотделения вплоть до полной задержки мочи. Классический пример – острая задержка мочи после введения атропина или иного М-холиноблокатора. Врачу при выборе препарата у мужчин после 55 - 60 лет следует помнить о возможном влиянии на мочеиспускание и чаще пользоваться справочной литературой.

Фармакодинамика у пожилых людей изучена недостаточно. Весьма ограниченное число работ посвящено изучению чувствительности рецепторного аппарата клеток в зависимости от возраста. Примером могут быть больные с бронхиальной астмой. С возрастом уменьшается количество бета-адренергических рецепторов в бронхах, а число холинергических рецепторов остается прежним.

Этим объясняется клинически известный факт, что с возрастом бета-агонисты становятся менее эффективными, тогда как роль антихолинергических препаратов (например, атровента) увеличивается.

Мифы и предубеждения, или без каких лекарств можно обойтись. Распространено мнение, что организму с возрастом свойственен дефицит витаминов и минералов. Это мнение активно поддерживается фармацевтическими фирмами, которые выпускают специальные формуляры для лиц пожилого и старческого возраста. Следует заметить, что в строго научном плане у лиц после 60 лет доказан возможный дефицит только кальция и железа. Именно эти вещества в виде добавок или лекарственных препаратов допустимы, а порою необходимы. Однако, в настоящее время нет научных данных о необходимости назначения пожилым и старым людям каких бы то ни было витаминных комплексов, включая «модные» антиоксиданты.

Ни одна фирма-производитель не может утверждать, что ее метаболическая, витаминная, микроэлементная или антиоксидантная продукция реально влияет на процессы старения, продлевает жизнь, улучшает течение каких-либо заболеваний. Все «научные» доводы, проталкивающие подобную продукцию на рынок, это не более, чем спекуляции, основанные на умозрительных построениях без солидных клинических доказательств ?4, 5?.

Необходимые лекарства. Под необходимыми мы имеем в виду те препараты, которые в рандомизированных долговременных клинических исследованиях доказали полезность для лиц после 60 лет. Под необходимостью понимается не

пресловутое качество жизни, а те необходимые препараты, которые действительно увеличивают выживаемость и снижают абсолютный и относительный риск сердечно-сосудистых событий (катастроф). – табл.3, цит. по ?6?.

Таблица 3.

Лекарства с доказанным благоприятным эффектом для лиц старше 60 лет

Клиническое состояние	Препарат	Эффект
Перенесенный инфаркт миокарда, стабильная и нестабильная стенокардия, атеросклероз периферических артерий; состояния после нарушений мозгового кровообращения (для тех, кому не показаны непрямые антикоагулянты)	Аспирин 75 - 100 мг/сутки	Снижение риска сердечно-сосудистых событий, особенно при приеме более 3 лет. Предполагается, что защитный эффект длится пожизненно при продолжении приема.
Состояние после инфаркта миокарда (ИМ)	Бета-адреноблокаторы (ББ)  Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)	Снижение риска повторного ИМ и внезапной смерти. Лечение ББ начинается в стационаре и продолжается не менее года, оптимально – до появления противопоказаний или побочных эффектов. Максимум защитного действия отмечен у лиц после 65 лет и после крупноочаговых (трансмуральных) ИМ. Показаны для лечения явной или доклинической ХСН после ИМ, увеличивая выживаемость при многолетнем приеме.
Артериальная гипертензия (АГ), в том числе систолическая	Тиазидные диуретики, ББ, ИАПФ	Увеличение выживаемости, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	ИАПФ (любые)	Уменьшение летальности и частоты госпитализаций.
	Спиронолактон 12,5-25 мг/сутки	Дополнительное уменьшение летальности у больных с III IV функциональным классом.
Гиперхолестеринемия	Статины (начало лечения с половинной дозы)	Показаны для первичной профилактики у лиц 50 - 80 лет с холестерином ЛПНП более 3,35 ммоль/л, а также увеличивают выживаемость при вторичной профилактике.
Фибрилляция предсердий (без пороков сердца)	Непрямые антикоагулянты (варфарин)	Существенное уменьшение риска нарушений мозгового кровообращения.

Из таблицы следует, что существует весьма ограниченное число препаратов (фармакологических групп), которые у возрастных пациентов способны увеличивать выживаемость и уменьшать потребность в госпитализациях. По нашему мнению, именно назначение практическими врачами данных препаратов должно быть более широким. Не милдронат у больных после ИМ увеличивает шансы на выживаемость, а бета-адреноблокаторы. Другой пример – человек перенес нарушение мозгового кровообращения. Что назначить в первую очередь? Ответ: аспирин (возможно, фенилин) и только как дополнение ноотропные препараты. К сожалению, в назначениях чаще бывает наоборот.

Давайте еще раз взглянем на таблицу 3. В ней перечислены все известные на сегодня препараты с доказанным полезным эффектом для лиц старших возрастных групп.

Ноотропные, метаболические и антиоксидантные средства не обладают реальным воздействием на течение и исходы заболеваний органов кровообращения ?2, 4?.

В таблице 4 представлены препараты, которыми без веских оснований не следует пользоваться у людей пожилого и старческого возраста.

Запоры представляют немаловажную проблему у лиц пожилого и старческого возраста. Чем старше человек, тем вероятнее данный синдром. Многие лекарственные препараты способствуют развитию или усугублению запоров.

В каждом конкретном случае врач должен взвешивать ожидаемый благоприятный эффект, соотнося его с обстипирующим побочным действием.

Препараты (фармакологические группы), способствующие запорам:

- антагонисты кальция, особенно группы нифедипина (дигидропиридины);
- нитраты (все);
- препараты железа;
- противосудорожные;
- диуретики;
- кальцийсодержащие средства;
- транквилизаторы и седативные;
- спазмолитики и холинолитики;
- бета-адреноблокаторы.

Таблица 4.

Препараты, длительное применение которых нежелательно у лиц старше 60 лет

Препарат (фармакологический класс)	Нежелательный эффект
Антигистаминные (H <sub>1</sub> - блокаторы): димедрол, супрастин, тавегил и др.	Препараты этой группы широко применяются для лечения аллергических состояний и предполагаемой аллергии, для улучшения сна. Побочное действие на ЦНС в виде сонливости, нарушения памяти, дезориентации особенно вероятно у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией.
Дипиридамол (курантил), тиклопидин (тиксид)	Дезагреганты широко используются для лечения разнообразных ишемических процессов. Дипиридамол потенциально опасен при любой форме ИБС (синдром обкрадывания). Исключение – лица после протезирования клапанов сердца. Тиклопидин не имеет преимуществ перед аспирином у лиц после 60 лет, но гораздо токсичнее и дороже.
Гипотензивные центрального действия (допегит, клофелин) и резерпинсодержащие препараты (кристегин, бринердин, адельфан)	Избыточный седативный эффект со снижением настроения, усиление или появление депрессии, ортостатическая гипотензия.
Антиаритмические средства I класса (все)	Увеличение летальности у больных ИБС за счет проаритмогенных действий. В качестве антиаритмиков следует пользоваться ББ (III класс) и амиодароном.
Барбитураты, транквилизаторы (особенно группы бензодиазепинов)	Когнитивные и поведенческие нарушения у части больных, увеличение риска падений и переломов.
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	Любой препарат группы способен вызвать НПВС - гастропатию с возможным кровотечением. Кроме того, способствует задержке натрия и воды, что снижает эффективность гипотензивных и сердечных средств.

В заключение следует отметить, что стареющие люди – это не просто лица с ограниченными физическими возможностями. У них развиваются не только количественные, но и качественные изменения во всех органах и системах. Ярким примером может быть специфический психический статус в старших возрастных группах, который порою не очень тактично определяется словом «склеротик».

Поэтому лечение людей после 60 лет имеет немало нюансов и составляет особый раздел фармакотерапии.

Для практического применения сформулировано 12 правил лечения пожилых и старых пациентов:

1. В каждом конкретном случае назначения нового препарата следует взвесить все за и против, имея в виду риск-эффект, т.е. соотношение полезных эффектов и побочных действий.
2. Помнить, что токсические лекарственные реакции с возрастом встречаются в 4 раза чаще и протекают тяжелее.
3. Не назначать более 3 - 4 препаратов одновременно даже у тяжелых больных, т.е. избегать полипрагмазии. Назначая новое лекарство, следует подумать, не отменить ли одно из «старых».
4. Начинать лечение с доз, уменьшенных наполовину, с постепенным увеличением дозы при необходимости.
5. В полной дозе у пожилых применяются только антибактериальные препараты.
6. Иметь в виду, что любой новый симптом может быть проявлением не болезни, а связан с побочным, либо токсическим действием препарата.
7. Длительное применение препарата нередко приводит к привыканию (толерантность) с угасанием фармакологического эффекта.
8. Сочетать лекарства нужно логично, преследуя цель повышения терапевтического эффекта (взаимное усиление эффекта малых доз).
9. Следует учитывать возможность взаимодействия лекарств с пищей, что может повлиять на биодоступность. Поэтому нужно четко регламентировать прием лекарств относительно еды.
10. Целесообразно проверять (через родственников, путем подсчета оставшихся таблеток), выполняет ли больной назначения.
11. Выбирать нужно самые необходимые лекарства: «Назначать следует не то, что можно, а то, что нужно».
12. При назначении лекарства убеждать больного, что это очень эффективное средство. Эффект от препарата, в который пациент верит, гораздо выше.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Маслеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Москва: «Универсум», 1993. – С.63 - 66.
2. Chutkan D.S., Evans J.M., Fleming K.C., Mikkelsen K.J. Symposium on geriatrics – part I: drug prescribing for elderly patients // Mayo Clin. Proc. – 1995.-Vol.70.- P.685 - 693.
3. Heinrich J. Health products for seniors: potential harm from «antiaging» products/ Washington, DC: US. Zeneral. Accounting office, 2001.
4. Kans R.L., Ouslander J.L., Abrass J. Drug therapy. Jn: Kans R.L., Ouslander J.L., Abrass J. Essentials of clinic geriatrics. 4th ed. New York: Mc Jraw. Hill, 1999:- P.379 - 411.
5. Luisi A.F., Owens N.J., Hume A.L. Care of the clderly: clinical aspects of aging 5th ed. Philadelphia: Williams and Wiking, 1999. – P.59 - 87.
6. Williams C.M. Using medications appropriately in older adults. // Am. Family Physician.-, 2002.-Vol 66, № 10. - P. 1917 - 1924.