

ФАРМАКОТЕРАПИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Рахматова М.Р.

Бухарский государственный медицинский институт

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста имеет ряд особенностей, отличающих ее от лекарственной терапии лиц среднего и молодого возраста. Так, у пожилых пациентов имеются возрастные изменения организма (снижение печеночного кровотока и массы печени, СКФ и др.), которые изменяют фармакокинетику и могут приводить к передозировке или кумуляции ЛС в организме; большое количество коморбидностей, требующих одновременного применения нескольких ЛС (полипрагмазия); наличие гериатрических синдромов (например, старческой астении) и проблем; другие конечные цели фармакотерапии. Все это может стать причиной повышения у данной категории пациентов риска развития нежелательных реакций (НР), в том числе серьезных и с летальным исходом. Возрастные изменения организма, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств и безопасность лекарственной терапии. Возрастные изменения в организме в значительной мере определяют особенности фармакотерапии у лиц пожилого возраста, влияя на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств и безопасность медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста:

Возраст-ассоциированные изменения организма

- Увеличение объема внеклеточной жидкости;
- Уменьшение объема внутриклеточной жидкости;
- Увеличение жира;
- Уменьшение мышечной массы;
- Снижение альбумина крови;
- Повышение $\alpha 1$ -гликопротеина. Изменения сердечно-сосудистой системы
- Повышение жесткости аорты и центральных артерий;
- Снижение чувствительности β -адренорецепторов миокарда;
- Повышение риска ортостатической гипотонии в виду снижения функции барорефлекса;
- Уменьшение сердечного выброса;
- Повышение общего сосудистого сопротивления;
- Гипертрофия левого желудочка;
- Уменьшение ЧСС в покое и при нагрузке. Изменения центральной и периферической нервной системы

- Снижение веса и объема мозга и его долей (гиппокампа, лобных, теменных и височных долей);
 - Снижение числа всех рецепторов;
 - Снижение содержания нейротрансмиттеров;
 - Ухудшение когнитивных функций;
 - Ухудшение памяти;
 - Автономная барорецепторная дисфункция, снижение функции барорефлекса;
 - Расстройства сна. Изменения эндокринной системы
 - Атрофия щитовидной железы, повышение частоты заболеваний щитовидной железы;
 - Инсулинорезистентность, повышение частоты сахарного диабета;
 - Уменьшение уровня эстрогенов у женщин и постменопауза;
 - Уменьшение уровня тестостерона у мужчин;
 - Уменьшение продукции мелатонина шишковидной железой. Изменения пищеварительной системы
 - Повышение рН желудка (преимущественно базальной);
 - Ухудшение гастро-интестинального кровотока;
 - Замедление опорожнения желудка;
 - Замедление скорости транзита по кишечнику и снижение его перистальтики;
 - Уменьшение всасывающей поверхности желудочнокишечного тракта. 9
- Изменения гепато-билиарной системы
- Уменьшение массы печени;
 - Ухудшение кровотока печени;
 - Уменьшение количества функционирующих гепатоцитов;
 - Снижение активности оксидазной системы и гидролиза в печени;
 - Уменьшение продукции факторов свертывания крови. Изменения дыхательной системы
 - Уменьшение силы дыхательных мышц;
 - Снижение эластичности грудной клетки;
 - Уменьшение общей площади альвеол;
 - Снижение жизненной емкости легких;
 - Увеличение остаточного объема;
 - Снижение респираторной функции;
 - Уменьшение пиковой скорости форсированного выдоха. Изменения почек
 - Уменьшение массы почек;
 - Снижение количества функционирующих нефронов;
 - Снижение индекса гломерулярной фильтрации;
 - Ухудшение почечного кровотока;
 - Ухудшение фильтрационной способности;

- Ухудшение тубулярной секреции;
- Снижение уровня базального ренина. Сенсорные изменения
- Ухудшение слуха;
- Ухудшение зрения;
- Ухудшение способности к аккомодации приводит к развитию дальнозоркости;
- Ухудшение ночного зрения;
- Снижение чувствительности к запахам и вкусам;
- Снижение способности различать вкус сладкого, кислого, горького и соленого.

Баланс и походка

- Неустойчивость при стоянии;
- Предрасположенность к падениям;
- Укорочение шага и замедление скорости ходьбы;
- Уменьшение амплитуды движений в суставах верхних и нижних конечностей.

Изменения скелета

- Остеопения;
- Ухудшение подвижности в суставах (ослабление связок, дегидратация и дегградация хрящевой ткани). Изменение иммунной системы
- Усиление аутоиммунных реакций;
- Снижение продукции антител в ответ на введение антигенов. Изменения мочеполовой системы
- Атрофия эпителия влагалища;
- Гипертрофия предстательной железы;
- Гиперреактивность детрузора и недержание мочи. Изменения волос и кожи
- Уменьшение рогового слоя;
- Уменьшение клеток Лангерганса, меланоцитов и тучных клеток;
- Уменьшение объема подкожножировой клетчатки;
- Утончение волос и замедление их роста.

Изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, вследствие трансформации функций органов и систем (например, уменьшение массы печени, ухудшение кровотока печени, снижение скорости клубочковой фильтрации и др.) вызванных естественными процессами старения, в сочетании с другими возраст-ассоциированными проблемами пациента (когнитивные нарушения, повышение риска ортостатической гипотонии, повышение риска падений, потребность в приеме большого числа лекарственных средств вследствие полиморбидности и др.) значительно повышают риск нежелательных реакций, связанных с возможной передозировкой, межлекарственными взаимодействиями, неправильным приемом лекарств. У лиц пожилого и старческого возраста имеются следующие изменения фармакокинетики лекарственных препаратов, связанные с возрастом

11 Абсорбция (всасывание)

- Минимальные изменения пассивной диффузии;
- Минимальные изменения в биодоступности для большинства лекарств;
- Уменьшение всасывания солей железа, витаминов группы В, азольных противогрибковых средств в связи с уменьшением кислотности;
- Уменьшение активного транспорта некоторых лекарств;
- Замедление первого прохождения через печень для некоторых лекарств (например, пропранолол, морфин).

Распределение

- Уменьшение объема распределения и повышение концентрации в плазме для водорастворимых (гидрофильных) лекарств;
- Увеличение объема распределения и удлинение периода полувыведения для жирорастворимых (липофильных) лекарств;
- Изменение свободной фракции лекарств с высокой связью с белками;
- Для лекарств с кислотным рН (например, напроксен, фенитоин, варфарин) снижение уровня альбумина может повысить уровень их свободных фракций и риск развития побочных эффектов;
- Повышение уровня α 1-гликопротеина снижает уровень свободных фракций и риск побочных эффектов лидокаина, пропранолола, хинидина, имипрамина.

Выведение

- Снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для лекарств с окислительным метаболизмом (например, диазепам и теофиллин);
- Снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для лекарств с преимущественно печеночным путем выведения (например, пропранолол, лидокаин, имипрамин);
- Снижение клиренса и увеличение периода полувыведения лекарств и их метаболитов через почки обусловлено ухудшением гломерулярной фильтрации.

Наиболее важным является изменение выведения лекарств, обусловленное снижением функции печени и почек. Так, у пациентов пожилого и старческого возраста происходит физиологическое снижение функции почек, которое может усугубляться наличием первичного почечного заболевания, артериальной гипертензии, сахарного диабета и других влияющих факторов. Лекарственные средства тестируются на предмет изменения их фармакокинетических показателей в зависимости от изменения функционального состояния почек. Следует обращать внимание на информацию в инструкции по применению лекарственного средства, учитывать метод оценки функции почек при проведении соответствующего фармакокинетического исследования и использовать именно этот метод для решения вопроса о необходимости коррекции дозы препарата. Современным методом оценки функции почек

в клинической практике с целью диагностики хронической болезни почек является расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Однако в большинстве фармакокинетических исследований для градации функции почек использовался расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта, реже — расчет СКФ по формуле MDRD. Формула Кокрофта-Голта для расчета клиренса креатинина (мл/мин) Клиренс креатинина* = $88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}$ Клиренс креатинина* = $(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл}$ *для женщин результат умножают на 0,85 Расчеты можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm, http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ И ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА Как и в других возрастных группах у пациента пожилого (старческого) возраста фармакотерапия должна обеспечивать надежный и безопасный контроль заболевания, по поводу которого она назначается, в том числе с учетом изменений в организме, вызванных естественными процессами старения. Однако помимо этого существуют и специфические цели фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста, наиболее важной из которых является поддержание (улучшение) функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц. Такая цель подразумевает также профилактику прогрессирования существующих и появления новых гериатрических синдромов. Например, старческая астения — ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, общая слабость. Старческая астения сопровождается снижением физической и функциональной активности многих систем, адаптационного и восстановительного резерва организма, способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию, ухудшает прогноз состояния здоровья и жизни. Старческая астения включает более 85 различных гериатрических синдромов, основными из которых являются синдромы падений, мальнутриции (недостаточности питания), саркопении (уменьшение массы мышечной ткани и мышечной силы), недержания мочи, сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия.

ПОЛИПРАГМАЗИЯ, МЕТОДЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ

Полипрагмазия определяется как одновременное назначение 5 и более

лекарственных препаратов для длительного применения. Полипрагмазия значительно чаще встречается у пациентов пожилого/старческого возраста и сопряжена со значительным повышением риска нежелательных явлений, увеличением длительности госпитализации и ухудшением исходов. Так, в Великобритании при исследовании репрезентативной выборки лиц старше 65 лет выяснилось, что 70% из них были назначены лекарства, а 60% — принимали одно или несколько назначенных лекарств за 24 часа перед интервьюированием. Почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небесспорным». В Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4—6 лекарств, а 12% принимают свыше 9. В Великобритании и США пожилые люди потребляют не менее 30% всех назначаемых лекарств [15]. В США средний человек старше 65 лет получает 10,7 новых и возобновляемых рецептов в год. В связи с широким распространением полипрагмазии среди пациентов пожилого и старческого возраста следует регулярно проводить ревизию назначенных лекарственных средств на предмет рациональности и необходимости их применения конкретному пациенту. С целью скрининга потенциально нерациональных назначений лекарственных препаратов целесообразно использование валидированных STOPP/START критериев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brixius K., Bundkirchen A., Bolck B. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium// Brit. J. Pharmacol. – 2001. – V. 133. – P. 1330-1338.
2. Jalolova V. Z. et al. ГИПОМАГНЕМИЯ, ГИПОПОТАССЕМИЯ И ИХ ИСПРАВЛЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ НАСТОЯЩИХ МОРСКИХ МОСХОВ //Новый день в медицине. – 2020. – №. 4. – С. 511-513.
3. Khamidova Z. N. rakhmatova MR, Shajanova NS. The frequency of hypertensive nephropathy and its course in women of fertile age with arterial hypertension //Bull Council Young Sci Spec Chelyabinsk Reg. – 2016. – Т. 4. – №. 5-15. – С. 54-58.
4. Orziyev, Z. M., Rakhmatova, M. R., Jalolova, V. Z., & Musulmanova, D. F.. REGIONAL REASONS OF THE EXTRAHEPATIC SUBTRANSAMINAZEMIYA //Таърир майъати. – 2017. – С. 22.
5. Баратова М.С., Атаева М.А., Жалолова В.З., Рахматова М.Р. Эффективность тиотриазолина при аритмиях // Вестник СМУС74. 2016. №2 (13).
6. Джумаева Г. А., Рахматова М. Р., Жалолова В. З., Мустафаева Ш. А. Сравнительная оценка влияние бисопролола и физиотенза на эндотелий зависимую тромбоцитопатию у больных гипертонической болезнью // Биология и интегративная медицина. 2020. №1 (41). стр 15-32.
7. Джумаева, Г. А., Рахматова, М. Р., Жалолова, В. З., & Юлдашева, Н. М.. Аспекты выбора препаратов при лечении артериальной гипертензии //Биология и интегративная медицина. – 2020. – №. 4 (44). – С. 57-71.12.

8. Жалолова В.З. , Жумаева Г.А.2, Рахматова М.Р. , Мустафаева Ш.А Состояние эндотелиальных факторов у больных гипертонической болезнью// Тиббиётда янги кун – 2020. №2 (30/2)– С. 147-150.
9. Жалолова В.З. , Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р. , Кличова Ф.К. . Клинико фармакологические подходы лечения гипертонической болезни // Тиббиётда янги кун – 2020. - №1– С. 26-30.
10. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З. , Нурова З.Х.. Достигнутые успехи в изучении патогенеза и диагностики гипертонической болезни // Тиббиётда янги кун – 2020. - №1– С. 30-34.
11. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З., «Бисопролол и физиотенз при артериальной гипертензии» /монография LAP LAMBERT academic publishing RU 2020
12. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З., ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ ФИЗИОТЕНЗА И КОНКОРА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ // Биология и интегративная медицина. 2019. №10 (38). - С. 13-56.
13. Жумаева Г. А. и др. Значение эндотелия сосудов в регуляции местного кровотока //Биология и интегративная медицина. – 2020. – №. 4 (44). – С. 44-57.
14. Жумаева Г. А., Рахматова М. Р., Жалолова В. З. Бисопролол и физиотенз при артериальной гипертензии //монография LAP LAMBERT academic publishing RU. – 2020.
15. Хамидова З.Н., Рахматова М.Р., Шаджанова Н.С. Частота распространения гипертензивной нефропатии и особенности её течения у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией // Вестник СМУС74. 2016. №4 (15)- С. 55-58.
16. Орзиев З. М. и др. Развитие железодефицитной анемии в зависимости от региона //Хабаршысы вестник том. – 2018. – №. 7. – С. 74-76.
17. Орзиев, З. М., Рахматова, М. Р., Жалолова, В. З., & Мусульманова, Д. Ф.. СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ТЕРАПИИ ИКТЕРИЧНОЙ ФОРМЫ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА //Тадрир майъати. – 2017. – С. 25.
18. Кароматов И. Д., Рахматова М. Р., Жалолова В. З. Лекарственные растения и медикаменты: Сочетанное применение синтетических лекарственных средств с лекарствами натурального происхождения //EDN XDQLFB. – 2020.
19. Максимов М. Л. и др. Общие вопросы клинической фармакологии и фармакотерапии. – 2020.