

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ

В.В. Косарев, проф. **С.А. Бабанов**, докт. мед. наук
Самарский государственный медицинский университет

Рассматриваются побочные эффекты фармакотерапии при беременности и кормлении грудью, влияние лекарственных средств на здоровье новорожденных и детей раннего возраста, особенности применения лекарств у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: ненаркотические анальгетики, антигипертензивные средства, гормоны, витамины.

В настоящее время количество лекарственных средств (ЛС), имеющих в распоряжении врачей, измеряется десятками и даже сотнями тысяч. В нашей стране зарегистрировано и внесено в Государственный реестр около 13 тыс ЛС, в ФРГ и Великобритании – более 50 тыс, а общее количество имеющих в разных странах препаратов и различных их комбинаций превышает 200 тыс. Число ЛС особенно быстро возросло за последние годы. Еще 20–30 лет назад 60–80% применяющихся в настоящее время препаратов не были известны или не использовались. При этом увеличивается и количество регистрируемых побочных эффектов фармакотерапии. Представляют интерес особенности применения ЛС в различные возрастные и физиологические периоды.

Лекарственные средства и беременность

Установлено, что у 1/3 новорожденных наблюдаются пороки развития, явившиеся следствием приема ЛС их матерями во время беременности. Практически любой фармакологический препарат может оказать вредное влияние на плод, поэтому фармакотерапия беременной должна быть строго и четко обоснованной.

До начала 40-х годов прошлого столетия предполагали, что врожденные пороки развития являются наследственной патологией. В 1941 г. Норман Грегг доказал, что при заболевании матери в I триместре беременности краснухой у новорожденного выявляются различные пороки. Этот факт сделал очевидным влияние факторов внешней среды на развитие эмбриона. После того как в 1961 г. W. Lenz установил связь между приемом седативного препарата «Талидомид» во время беременности и развитием пороков развития конечностей у плода, стали очевидными возможность проникновения лекарственных препаратов через плаценту и их тератогенное влияние на развитие органов и тканей.

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов.

Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью. При этом беременная женщина может быть субъектом исследования только в том случае, если цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья минимален. Так, в ст. 40 ч. 7 Закона Российской Федерации «О лекарственных средствах» сказано, что запрещается проведение клинических исследований ЛС на женщинах, в том числе беременных. Известно, что талидомидовая трагедия не затронула США, так как эксперт администрации по контролю пищевых продуктов (FDA) Фрэнсис Келси посчитала недостаточными результаты доклинических исследований, в которых изучалось влияние препарата на нервную систему; в результате в США не было зарегистрировано врожденных пороков, индуцированных талидомидом. Ф. Кэлси награждена одним из высших орденов страны.

По данным ВОЗ, рецептурные или безрецептурные ЛС, вещества типа табака и алкоголя или нелегальные препараты (наркотики, галлюциногены и т.п.) принимают во время беременности более 90% женщин. Эти сведения подтверждаются исследованиями, проводимыми в отдельных странах. Согласно результатам опроса 5564 бразильских женщин, 4614 (83,8%) из них принимали в период беременности лекарства (2). В США 62% женщин получают в течение беременности, по крайней мере, 1 лекарственный препарат, 25% применяют опиаты и 13% – психотропные средства. Около 15% женщин принимают ЛС в первые 6 мес беременности, причем 75% из них – от 3 до 10 препаратов (1). ЛС назначают беременным в 38% случаев обращений к врачу (3).

Наиболее часто во время беременности выписывают специально разработанные для беременных витамины, далее следуют поливитамины, антимикробные средства, анальгетики, дерматологические и противоастматические препараты. Согласно данным исследования National Disease and Therapeutic Index™ Survey, проведенного в США в 1994 г., 3-е место среди всех назначений женщинам в возрасте 15–44 лет независимо от статуса беременности занимали психотропные средства, 6-е – контрацептивы (5). Первые входили в число 20, а последние – 10 ЛС, наиболее часто назначаемых женщинам, беременность которых закончилась спонтанным или индуцированным абортom. Анализ 34334 рецептов, выписанных беременным в Дании, по-



казал, что 26,6% назначенных ЛС относились к категории потенциально опасных, а 28,7% – к категории неклассифицированных, риск которых при беременности не определен (6).

Выделяют 3 критических периода беременности, когда эмбрион и плод наиболее уязвимы для воздействия лекарственных средств:

1-й (2-я неделя беременности, когда повышается обмен веществ эмбриона); велика опасность как тератогенных эффектов ЛС, так и гибели эмбриона с последующим выкидышем;

2-й (3–8-я недели беременности – период органогенеза); характерно токсическое и тератогенное действие ЛС с возможным развитием пороков, а также гибели плода;

3-й (18–22-я недели) – наиболее значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга, периферической нервной системы, гемопоэза, функций эндокринных желез; велика опасность развития пороков половых органов у плодов женского пола под влиянием андрогенов.

Высокую частоту развития побочных эффектов фармакотерапии как у матери, так и у плода можно связать со следующими особенностями фармакокинетики ЛС в последнем триместре беременности.

1. Гипоальбуминемия, наблюдаемая у беременных, приводит к повышению свободной активной фракции препаратов в крови. Однако пиковые концентрации большинства ЛС снижаются вследствие увеличения общего количества жидкости в организме (в среднем на 8 л), что и влияет на распределение ЛС.

2. Почечный кровоток во время беременности увеличивается почти в 2 раза, скорость клубочковой фильтрации – на 70%. Поэтому период полувыведения препаратов, выделяющихся преимущественно с мочой, при беременности уменьшается. Наблюдается тенденция к увеличению рН (>7,0), что приводит к нарушению степени ионизации ЛС и их реабсорбции в почечных канальцах.

3. Метаболизм лекарственных препаратов зависит от сроков беременности и изменения уровня стероидных гормонов, влияющих на активность ферментов печени. Так, в середине беременности, как правило, наблюдается угнетение метаболизма, обусловленное высоким уровнем прогестерона и его метаболитов. Напротив, на поздних стадиях беременности возможна

активация системы микросомального окисления в печени вследствие повышения уровня гидрокортизола. Особенно высокие уровни последнего наблюдаются при токсикозе беременных. Таким образом, на разных стадиях беременности метаболизм может быть неизменным, усиленным или ослабленным.

4. Ослабление перистальтики желудка и уменьшение объема желудочной секреции приводят к замедлению всасывания ЛС при приеме внутрь и уменьшению их пиковых концентраций в крови. Давление увеличенной в размере матки на вены таза и нижнюю полую вену препятствует оттоку крови из прямой кишки, что может нарушать всасывание при ректальном пути введения. Увеличение при беременности жировой прослойки является причиной нарушенной абсорбции ЛС при подкожном введении.

5. Во время беременности наблюдаются выраженные изменения деятельности сердечно-сосудистой системы – сосудистого сопротивления, объема циркулирующей плазмы и сердечного выброса. Под влиянием прогестерона расширяются артериолы. Кроме того, снижению сосудистого сопротивления способствует появление дополнительного «круга кровообращения» с низким сопротивлением – плацентарного. Происходит увеличение объема циркулирующей крови, обусловленное возрастанием объемов плазмы и эритроцитарной массы. Повышается частота сердечных сокращений, увеличивается сердечный выброс, изменяется региональное кровоснабжение. Все это оказывает существенное влияние на распределение ЛС. Кроме того, значительное увеличение сердечного выброса (на 30–50%) может вызвать необходимость повышения нагрузочной дозы препарата для достижения терапевтических концентраций в крови.

В большинстве стран существуют классификации категорий риска ЛС для плода. Первая из них была введена в Швеции в 1978 г. (FASS), следующая – классификация FDA (1979), получившая наиболее широкое распространение в мире. На их основе в 1989 г. была разработана австралийская классификация (ADEC). На основании рекомендаций FDA (Federal Drug Administration) выделяют следующие категории лекарственных препаратов в зависимости от тератогенности:

- **категория А:** ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода на протяжении всей беременности (хлорид калия, препараты железа, поливитамины, трийодтиронин);
- **категория В:** экспериментальные исследования не выявили их тератогенного действия либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали лекарственные препараты, входящие в эту группу (инсулин, аспирин, метронидазол);
- **категория С:** на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие препарата; контролируемых испытаний не проводилось либо действие препарата не изучено (изониазид, фторхинолоны, гентамицин, противопаркинсонические препараты, антидепрессанты);
- **категория D:** применение препаратов сопряжено с определенным риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие (диазепам, доксициклин, канамицин, диклофенак);

Таблица 1	
Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)	
ЛС	Последствия для плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтилstilбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения центральной нервной системы (ЦНС)
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов
¹³¹ I	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды (изотретиноин – Роаккутан), этретинат (Тигазон), ацитретин (Неотигазон)	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

Таблица 2	
Лекарственные средства, прием которых связан с серьезным риском для плода и абсолютно противопоказан в период беременности (категория D)	
ЛС	Последствия для плода
Антибиотики: стрептомицин, тетрациклин	Ототоксичность Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
Антидепрессанты: диазепам	Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
Анальгетики: аспирин, индометацин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
Антикоагулянты: варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Противосудорожные: фенobarбитал	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
Гипотензивные: хлоротиазид, резерпин	Холестаз, панкреатит Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Витамины: витамин А в дозах > 10 000 МЕ / сут	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

- **категория X:** доказано тератогенное действие препаратов этой группы, их прием противопоказан до и во время беременности (изотретиноин, карбамазепин, стрептомицин) – табл. 1.

Препараты, относящиеся к категории D (табл. 2), оказывают необходимое терапевтическое действие, но предпочтение в определенных ситуациях следует отдать другим препаратам со сходными фармакологическими свойствами; только в редких, чрезвычайных обстоятельствах препараты этой категории могут быть назначены беременным.

Большие дозы тетрациклина, особенно – на поздних сроках беременности, при парентеральном введении могут вызвать острую желтую дистрофию печени плода. В случае применения даже небольших

доз тетрациклина в поздние сроки беременности возможны окрашивание в желтый цвет зубов ребенка, их гипоплазия, а также замедление развития костного скелета. Стрептомицин быстро проходит через плаценту (концентрация его в крови плода составляет 50% от содержания в крови беременной) и может оказать нейротоксическое (в том числе и ототоксическое) действие, вызвать различные нарушения в строении костей скелета. В последнем триместре беременности не следует назначать сульфаниламиды (особенно препараты длительного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняя билирубин, что может стать причиной желтухи. Вследствие приема Ко-тримоксазола возможно нарушение обмена фолиевой кислоты как у матери, так и у ребенка.

Ненаркотические анальгетики

Во время беременности при необходимости применения анальгетиков рекомендуют использовать малые дозы (кратковременно). Относительно безопасными считают парацетамол и малые дозы ацетилсалициловой кислоты. При использовании ненаркотических анальгетиков на поздних сроках беременности вследствие угнетения простагландинов возможны осложнения в виде переношенной беременности, кровотечений у плода и беременной, преждевременного закрытия боталлова протока с формированием легочной гипертензии (особенно часто – при применении индометацина и вольтарена).

Нейролептик аминазин, который назначают в ряде случаев для лечения токсикоза беременных, проникает через плацентарный барьер и может вызвать гепатотоксическое действие, а также ретинопатию.

Антигипертензивные средства

Назначение пропранолола при беременности чревато повышением тонуса матки, снижением сердечного выброса, гипотрофией и плаценты, и плода. Препарат проходит через плаценту в неизменном виде и может привести к гипоксии плода, вызвать гипогликемию, гипербилирубинемия и брадикардию, а также снизить компенсаторную тахикардию в ответ на гипоксию. После родов у новорожденного возможно угнетение дыхания. При введении беременной перед родами сульфата магния, в том числе и внутримышечно, возможны снижение тонуса скелетных мышц и выраженная заторможенность новорожденного. Применение тиазидных диуретиков бывает причиной тромбоцитопении и нарушений электролитного баланса. Прием беременными ингибиторов АПФ вызывает различные нарушения у плода – почечную недостаточность, неонатальную гипотонию, открытый артериальный проток, респираторный дистресс-синдром, гипоплазию легких, внутриутробную смерть, что связывают с воздействием ингибиторов АПФ на почки. Возможно также нарушение оксификации скуловой кости у ребенка. Применение антагониста кальция нифедипина вызывает незначительные побочные эффекты в виде тахикардии, головных болей, приливов.

Гормональные препараты

У девочек, родившихся от беременных, которые на 8–17-й неделе беременности принимали диэтилstilbэстерол, повышается риск развития аденокарциномы влагалища, а также анатомических и функциональных дефектов женских половых органов: поперечных складок на шейке матки, Т-образной матки, гипоплазии матки, дисфункции яичников. Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 мес беременности из-за риска нарушения развития сердца и конечностей и возможности развития псевдогермафродитизма у мальчиков. Тератогенное действие гормональных контрацептивов описано как синдром VACTERL (вертебральные, анальные, кардиальные, трахеальные, эзофагеальные, ренальные аномалии и аномальное формирование конечностей). Тератогенное действие адренокортикотропного гормона проявляется расщеплением твердого неба. Глюкокортикостероиды беременным необходимо назначать с осторожностью из-за возможности развития гипоплазии надпочечников.

Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные средства

Эфир, хлороформ, закись азота, проникая через плаценту, могут вызвать угнетение дыхательного центра у плода, в связи с чем их не рекомендуют использовать для обезболивания родов, при кесаревом сечении.

Морфин, барбитураты также быстро проникают через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (концентрация их в ЦНС у плода выше, чем у беременной). При злоупотреблении беременной этими препаратами они могут вызвать синдром отмены у новорожденного. При бессоннице беременным можно назначать транквилизаторы, однако в последние недели беременности их необходимо отменять, так как они могут вызвать угнетение дыхания у новорожденных.

При приеме препаратов группы тиреостатиков, особенно с 4-го месяца беременности, когда начинают функционировать собственная щитовидная железа плода, возможно развитие врожденного гипотиреоза.

Антикоагулянты

Гепарин не проникает через плаценту и при необходимости может быть использован у беременных. Непрямые антикоагулянты проходят через плаценту в неизменном виде и могут вызвать кровоизлияния у плода, даже при отсутствии проявлений геморрагического синдрома у беременной. В I триместре беременности непрямые антикоагулянты оказывают и эмбриотоксическое, и тератогенное действие (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалия развития конечностей). Расстройства гемостаза у новорожденных, обусловленные приемом беременными аспирина, проявляются петехиальными высыпаниями, гематурией, субконъюнктивальным кровоизлиянием. В связи с этим беременным для купирования боли рекомендуется назначать парацетамол.

Витамины

Гипо- и гипервитаминозы могут привести к нарушению развития плода. Недостаток витамина В2 вызывает аномалии развития конечностей, расщепление твердого неба, недостаток витамина А – расщепление твердого неба и анэнцефалию (в то время как прием больших доз витамина А оказывает тератогенное действие), фолиевой кислоты – пороки развития сердечно-сосудистой системы, органов зрения (микро- и аномалии, катаракта), витамина С (так же, как и его избыток) – прерывание беременности; кроме того, гиповитаминоз С у беременных обуславливает резкое повышение проницаемости капилляров, ухудшает тканевое дыхание. Гиповитаминоз Е приводит к нарушению развития эмбриона и часто к его гибели. У родившихся детей наблюдаются аномалии мозга, глаз и скелетных костей.

Противосудорожные средства

Дифенин в 10% случаев вызывает задержку внутриутробного развития, различные нарушения строения лицевого черепа (короткий седловидный нос), аномалии сердца и половых органов, концевых фаланг пальцев (отсутствие ногтей). При беременности отдадут предпочтение более безопасным препаратам (барби-

тураты и бензодиазепины). Последние в ряде случаев вызывают у новорожденных коагулопатию, характеризующиеся увеличением частичного тромбопластинового времени и снижением концентрации факторов 2, 7, 9, 10 (у новорожденных возникает кровоточивость уже в 1-е сутки после родов, что может привести к кровотечениям в плевральную или брюшную полость). Для профилактики рекомендуется назначение витамина К.

Гипогликемические препараты

При необходимости назначения препаратов этой группы предпочтение отдают инсулину. Производные сульфаниламочевина более безопасны, чем бигуаниды. Однако во избежание развития гипогликемии у новорожденного их прием следует прекратить за 4 дня до предполагаемых родов.

Лекарства и кормление грудью

Многие лекарственные препараты выводятся с грудным молоком и соответственно могут оказывать влияние на новорожденного. Факторами, оказывающими влияние на проникновение лекарственных веществ в грудное молоко, являются кровоток в молочных железах, метаболизм лекарственных веществ, их молекулярная масса, степень ионизации, растворимость в воде и жирах, степень связывания с белками молока и плазмы, различие pH материнской плазмы и молока. Концентрация лекарственного препарата в плазме ребенка, кроме того, зависит от времени, частоты, продолжительности кормления, объема потребленного молока, способности организма ребенка метаболизировать препарат. При этом незрелость ферментативных систем у ребенка приводит к тому, что период полувыведения ЛС из организма новорожденного может быть значительно больше, чем у матери.

К числу препаратов, применение которых противопоказано во время кормления грудью, относят ципрофлоксацин (артропатии), левомецетин (подавление костного мозга), радиоактивный йод (деструкция щитовидной железы), препараты золота (сыпь, нефрит, гепатит), циклофосфамид (нейтропения), йодсодержащие препараты и амиодарон (поражение щитовидной железы), андрогены, эрготомин (рвота, диарея), слабительные (диарея). Кроме того, необходимо помнить, что некоторые лекарственные препараты подавляют лактацию (бромкриптин, тиазидовые диуретики, комбинированные оральные контрацептивы), поэтому их применять у кормящих матерей также не следует.

Особенности клинической фармакологии у новорожденных и детей раннего возраста

Поскольку после 5 лет основные клинико-фармакологические параметры у детей мало отличаются от таковых у взрослых, привлекают к себе внимание их особенности у детей от момента рождения до 5 лет. Существуют особенности всасывания у новорожденных и детей раннего возраста: у них снижено содержание желчных кислот, что уменьшает всасывание жирорастворимых ЛС, а усиленная моторика желудочно-кишечного тракта снижает биодоступность пенициллинов и сульфаниламидов; при парентеральном введении препаратов всасывание хуже у недоношенных; ЛС при введении в бедро всасываются лучше,

чем при введении в ягодицу; всасывание ЛС у детей гораздо лучше (в 2–3 раза), чем у взрослых, что может привести к осложнениям. У новорожденных и детей раннего возраста существуют **особенности связывания с белками и распределения ЛС**: связывание с белками понижено из-за перегруженности последних эндогенными продуктами метаболизма (билирубин, жирные кислоты), из-за снижения аффинности белков к ЛС (ампициллин – 10%, лидокаин – 10–15%, пропранолол – 55–70%); из-за снижения уровня β_1 -глобулина, который также связывает лекарственные вещества. Свободные жирные кислоты вытесняют из связи с белками некоторые ЛС (ацетилсалициловую кислоту, фенилбутазон, дикумарол), повышая объем их распределения и усиливая фармакологическое действие. Некоторые лекарства (сульфаниламиды, салицилаты и др.) способны вытеснять билирубин из связи с белками и вызывать желтуху у новорожденных; у детей жидкости в организме больше, чем у взрослых, поэтому ЛС назначают в большей дозе из расчета на 1 кг массы тела.

Особенности биотрансформации ЛС у новорожденных и детей раннего возраста определяются тем, что биотрансформация путем окисления снижена. Имеются и качественные различия метаболизма: теofilлин у взрослых деметируется и выводится, а у новорожденных метилируется в кофеин. Кроме того, у новорожденных и детей раннего возраста снижена функция почек из-за низкой интенсивности кровотока и, особенно, сниженной канальцевой секреции, что приводит к накоплению некоторых лекарственных препаратов (аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллины, фуросемид, дигоксин и др.). Несомненно, проведение лекарственной терапии у детей раннего возраста без учета вышеприведенных особенностей чревато серьезными осложнениями.

Особенности применения лекарственных средств у лиц пожилого возраста

Организм пожилого человека характеризуется целым рядом физиологических особенностей, которые влияют на фармакокинетику ЛС. Снижение функции почек – основной фактор, обуславливающий повышение концентрации лекарственных веществ в крови пожилых. Известно, что после 30 лет средняя скорость почечного кровотока падает примерно на 1% в год, в связи с чем у большинства пожилых людей этот показатель уменьшается на 30–40%. К 70 годам происходит также снижение массы почек и числа функционирующих клубочков, замедление канальцевой секреции.

Процессы дистрофии и атрофии паренхиматозной ткани при старении – один из важных факторов, изменяющих фармакодинамику лекарственных препаратов: снижается скорость их биотрансформации (уменьшение активности микросомальных ферментов печени) и элиминации. Вследствие атрофии клеточных структур паренхимы печени, снижения ее кровоснабжения, уменьшения массы, а также содержания в них гликогена и снижения активности ферментативных систем снижаются белково-образовательная, антиоксидантная и другие функции печени.

Для лиц пожилого возраста характерны также серьезные изменения и в желудочно-кишечном тракте с пре-

валированием атрофических процессов. Даже у практически здоровых людей этого возраста снижена секреция слюнных желез, изменяется жевательный аппарат, прогрессирует гипокинезия желудка и кишечника, снижена секреторная функция желудка, изменен состав микрофлоры кишечника. У пожилых снижаются биодоступность и распределение лекарственных веществ вследствие повышения pH желудочного сока, замедления опорожнения кишечника, снижения абсорбции в нем ЛС (например, дигоксина).

Из-за снижения уровня сывороточного альбумина свободная концентрация многих лекарственных веществ, связываемых с белками, уменьшается и соответственно увеличивается их активность. Возрастная гипоальбуминемия особенно важна для ЛС, которые более чем на 80% связываются с белками плазмы (пропранолол, дигоксин, диазепам, салицилаты). Их передозировка может наблюдаться у пожилых пациентов даже в тех случаях, когда ЛС используются в обычных дозах (как у молодых).

В пожилом возрасте происходит уменьшение массы миокарда, что обусловлено атрофическими и дистрофическими процессами, приводящими к кардиосклерозу и фиброзу миокарда; снижается сократительная способность миокарда, страдает регионарная гемодинамика, что сказывается на изменении распределения лекарственных препаратов в организме (в частности, в связи с замедлением их транспорта с кровью).

Значительно нарушается нейрогуморальная регуляция сердечно-сосудистой системы. Наряду со снижением чувствительности рецепторов к нейромедиаторам в старческом возрасте выявляется гиперчувствительность или парадоксальность реакций на вазопресорные гуморальные факторы, что во многом определяет ответ стареющего организма на вводимые ЛС.

В этом возрасте происходит также изменение фармрецепторов: уменьшение их количества, их блокирование продуктами эндогенного метаболизма, снижение их аффинности и селективности к лекарственным веществам. Из-за возрастных изменений головного мозга, снижения его компенсаторных возможностей возрастает чувствительность тканей мозга к некоторым препаратам, что ведет к имеющему центральный характер усилению эффекта их стандартных доз.

Таким образом, у пожилых людей все звенья, определяющие терапевтическую активность ЛС, механизмы, ответственные за всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию поступающих в организм препаратов, нарушены вследствие возрастных морфологических и функциональных изменений внутренних органов. Врач обязан иметь определенные знания в области физиологии, патологии и фармакологии, чтобы лечить пожилого больного, не причиняя ему вреда, с минимальным риском для его здоровья.

Так, требуется осторожность при сочетанном применении *сердечных гликозидов и диуретиков* у лиц старшего возраста при лечении сердечно-сосудистой недостаточности. Как известно, чувствительность сердечной мышцы к сердечным гликозидам в значительной мере зависит от содержания в ней и сыворотке крови ионов калия. С возрастом содержание калия в миокарде и крови уменьшается. Мочегонные средства, оказывая салуретическое действие, приводят к значи-

тельной потере калия, что усиливает токсичность сердечных гликозидов.

Действие гипотензивных средств усиливается при назначении их совместно со спазмолитическими средствами (производные папаверина). Вместе с тем следует иметь в виду, что у больных старших возрастных групп такая комбинация может вызвать в результате резкого снижения артериального давления ухудшение мозгового кровообращения вплоть до ишемического инсульта, нередко – с летальным исходом.

С возрастом усиливается число нежелательных реакций при приеме β -адреноблокаторов; поэтому особую осторожность в гериатрической клинике следует соблюдать при одновременном их назначении с такими ЛС, как апрессин (могут вызвать тахикардию, стенокардию, головную боль), метил-ДОФА (возможно развитие постуральной гипотензии), трициклические антидепрессанты (иногда обуславливают бессонницу, кошмарные сновидения, галлюцинации), диуретики (наблюдаются расстройства сна, депрессии, головокружение, бронхоспазм, левожелудочковая недостаточность). Сочетание β -адреноблокаторов с сахароснижающими препаратами может усилить действие последних и привести к развитию гипогликемической комы у пациентов старших возрастных групп.

Салицилаты довольно широко используются пациентами старших возрастных групп, особенно в составе анальгезирующих, комбинированных препаратов. Следует учитывать, что салицилаты усиливают действие пенициллина, сульфаниламидов, фенилбутазона, вытесняя их из связи с белками плазмы. Вместе с тем они уменьшают фармакологическую активность таких препаратов, как пробеницид, индометацин, фенилбутазон, спиронолактон.

Вышеизложенное объясняет повышенную в сравнении с таковой в общей популяции частоту осложнений при фармакотерапии у лиц пожилого возраста: при приеме сердечных гликозидов она составляет до 30%, антибиотиков – до 40%, бензодиазепинов – до 40%. Ввиду увеличения частоты побочных реакций, появления с каждым годом новых лекарственных препаратов знания в области клинической фармакологии необходимы медицинским работникам всех специальностей.

По нашему мнению, пожилым пациентам следует назначать минимальное количество ЛС (не более 2–3). Надо бороться с полипрагмазией: назначением одновременно 7–19 фармакологических препаратов разными специалистами, каждый из которых считает «свое» лечение основным. Нельзя одновременно лечить все имеющиеся у пациента болезни (известно, что при увеличении числа принимаемых лекарств до 10 частота побочных эффектов достигает 10%).

Необходимо подробно ознакомиться с лекарственным анамнезом пациента, так как многие пациенты, да и некоторые врачи, недооценивают возможные неблагоприятные последствия взаимодействия лекарств, назначенных врачом, и тех средств, которые пациент принимает сам и о которых он не считает нужным сообщать лечащему врачу, полагая, что они безвредны. Необходимо также снижать назначаемые дозы большинства ЛС в 1,5–2 раза по сравнению с общепринятыми. Важно учитывать сочетание фармакологических препаратов, принимая во внимание их эффективность

и безопасность, особенности их фармакодинамики, особенности фармакокинетики стареющего организма.

Важнейший принцип гериатрической фармакологии – индивидуализация доз. Оптимальная кратность приема назначаемых ЛС – 1–2 раза в сутки. У лиц старшего и пожилого возраста предпочтительны таблетированные формы лекарственных препаратов, так как жидкие и ингаляционные формы могут быть неправильно дозированы пожилыми пациентами с нарушенной координацией движений, плохим зрением (так, при ингаляции необходимо синхронизировать ингаляцию и вдох, что затруднительно для многих лиц старшего возраста). Кроме того, сами таблетированные препараты должны назначаться в блистерной форме (не в пузырьке), чтобы облегчить подсчет и контроль принятых таблеток. Желательно назначать препараты с медленным высвобождением действующих веществ. К преимуществам этих лекарственных форм относится удобство применения вследствие сокращения числа приемов, уменьшения токсического действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Назначенное пожилым людям лечение не должно нарушать их активность и социальные контакты. Нельзя не учитывать и экономический аспект проблемы. Стоимость назначенного курса лечения должна быть сопоставимой с доходами конкретного пациента и его семьи. Если это не учитывать, пациент может полностью отказаться от лечения или заняться самолечением.

Литература

1. Brucker M.C. Top ten pharmacologic considerations in pregnancy. Program and abstracts of the 5th Annual Conference of the National Association of Nurse Practitioners in Women's Health; September 27–29, 2002; Scottsdale, Arizona.
2. Mengue S.S., Schenkel E.P., Duncan B.B. et al. Drug use by pregnant women in six Brazilian cities // *Rev. Saude Publica.* – 2001; 35: 415–420.
3. National Center for Health Statistics, CDC. National Ambulatory Medical Care Survey (public use data files), 1997.
4. Olesen C., Sorensen H.T., de Jong-van den Berg L. et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1999; 78: 686–692.
5. Weiss S.R., McFarland B.E., Corelle C. et al. Patterns of drug use in pregnancy (abstract) // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 1997; 6 (Suppl. 2): 69.
6. Weiss S.R. Prescription Medication Use in Pregnancy // *Medscape Pharmacotherapy.* – 2000; 2(2).

THE SPECIFIC FEATURES OF USING MEDICINES IN DIFFERENT AGE AND PHYSIOLOGICAL PERIODS

Prof. V.V. Kosarev, MD; S.A. Babanov, MD

Samara State Medical University

The paper considers the side effects of pharmacotherapy in pregnancy and lactation, the effects of drugs on neonates and infants, and the specific features of using medicines in geriatric patients.

Key words: *non-narcotic agents, antihypertensive agents, hormones, vitamins.*