

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ. ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Е.А. Ушкалова<sup>1\*</sup>, О.Н. Ткачева<sup>2</sup>, Н.К. Рунихина<sup>2</sup>, Н.А. Чухарева<sup>3</sup>, А.Ю. Бевз<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>2</sup> Российский геронтологический научно-клинический центр. 129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

<sup>3</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова  
117997 Москва, ул. Опарина, 4

Обсуждаются особенности фармакотерапии пожилых пациентов. Представлены данные по фармакокинетике и фармакодинамике, коморбидности, полипрагмазии и приверженности лечению среди пациентов данной возрастной категории.

**Ключевые слова:** пожилые пациенты, возрастные изменения, фармакокинетика, фармакодинамика, полипрагмазия, коморбидность, приверженность лечению.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):94-100**

### Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem

E.A. Ushkalova<sup>1\*</sup>, O.N. Tkacheva<sup>2</sup>, N.K. Runikhina<sup>2</sup>, N.A. Chukhareva<sup>3</sup>, A.Yu. Bevz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> People's Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

<sup>2</sup> Russian Gerontological Research Clinical Center. Leonova Pervaya ul. 16, Moscow, 129226 Russia

<sup>3</sup> Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

Features of pharmacotherapy in the elderly patients are discussed. Data on the pharmacokinetics and pharmacodynamics, comorbidity, polypragmasy and treatment adherence among patients of this age group are presented.

**Keywords:** elderly patients, age-related changes, pharmacokinetics, pharmacodynamics, comorbidity, polypragmasy, adherence.

**Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):94-100**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eushk@yandex.ru

### Введение

Успехи в области медицины, достигнутые в последние десятилетия, позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения, что, в свою очередь, привело к его старению. К началу 2013 г. доля лиц в возрасте 65 лет и старше составила в среднем по России около 13%, а в некоторых регионах – около 28% [1]. По прогнозам, доля лиц пожилого возраста к 2050 г. будет составлять в глобальной структуре населения 21%, а в России число людей в возрасте 65 лет и старше к началу 2021 г. должно составить 22,9 млн человек, 80 лет и старше – 5,5 млн человек; 100 лет и старше – 7266 человек [1].

*Сведения об авторах:*

**Ушкалова Елена Андреевна** – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов

**Ткачева Ольга Николаевна** – д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра

**Рунихина Надежда Константиновна** – д.м.н., зам. директора того же центра

**Чухарева Наталья Александровна** – м.н.с. терапевтического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

**Бевз Алина Юрьевна** – к.м.н., с.н.с. Российского геронтологического научно-клинического центра

Постарение населения ставит новые проблемы перед клиницистами, регуляторными органами и социальными службами. Наиболее важной медицинской проблемой является адекватное лечение пациентов пожилого возраста и, прежде всего, фармакотерапия.

К факторам, осложняющим лечение пожилых больных, относятся:

- возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС);
- соматическая и психическая коморбидность, влекущая за собой назначение ЛС несколькими врачами;
- снижение когнитивных функций и низкая обучаемость пациентов;
- социальные факторы, включая одиночество, беспомощность, бедность;
- низкая приверженность лечению;

Комплекс этих факторов обуславливает более высокую частоту полипрагмазии и других проблем фармакотерапии у лиц пожилого возраста, в том числе:

- применение ЛС в случаях, когда фармакотерапия не показана;
- неправильный выбор ЛС, включая не рекомендованные пожилым лицам;
- недостаточное применение эффективных ЛС;
- применение неадекватной дозы ЛС и/или продолжительности лечения;

Таблица 1. Изменения фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста [6, 9, 10]

Фармакокинетический параметр	Физиологические изменения у пожилых	Комментарии
Всасывание	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ желудочной секреции</li> <li>↑ рН в желудке</li> <li>↓ площади всасывания</li> <li>↓ моторики ЖКТ</li> <li>↓ кровотока в ЖКТ</li> <li>атрофия мышц</li> <li>↓ кровотока на периферии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение всасывания многих ЛС; возможна отсрочка начала действия ЛС при пероральном и внутримышечном введении.</li> <li>Возможно усиление всасывания ЛС, подвергающихся метаболизму при первом проходе через печень (описано при применении нитратов, липофильных β-адреноблокаторов, опиоидов, метоклопрамида), в связи с чем рекомендуется снижение стартовой дозы этих препаратов.</li> <li>Активация некоторых пролекарств (например, эналаприла или периндоприла) при первом проходе через печень может уменьшаться или замедляться, однако это не имеет клинического значения при хроническом применении этих ЛС.</li> </ul>
Распределение	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ сердечного выброса</li> <li>↓ общего содержания воды в организме (часто усугубляется дегидратацией)</li> <li>↓ тощей массы тела</li> <li>↑ жировой массы тела</li> <li>↓ альбуминов</li> <li>↑ α<sub>1</sub>-кислого гликопротеина</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>К 80 годам доля жидкости в организме уменьшается на 10–15%. Содержания жира у лиц 65–85 лет снижается на 18–36% у мужчин и на 33–45% у женщин по сравнению с лицами 18–25 лет.</li> <li>В результате, происходит увеличение Vd жирорастворимых препаратов (например, бензодиазепинов, морфина и амиодарона), что приводит к увеличению их T<sub>1/2</sub>. Это может привести к развитию длительно продолжающихся эффектов и НР после прекращения терапии. Повышение Vd и T<sub>1/2</sub> описано для диазепамы, тиопенатала и лидокаина.</li> <li>Vd водорастворимых препаратов (например, гентамицина, дигоксина, лития, теофиллина) имеет тенденцию к снижению, что приводит к повышению их сывороточных концентраций, особенно у пациентов с дегидратацией. Возможно развитие токсических эффектов. Рекомендуется снижение нагрузочной дозы водорастворимых ЛС.</li> <li>Снижение Vd водорастворимых ЛС может уравниваться снижением почечного клиренса.</li> <li>Влияние возраста на T<sub>1/2</sub> водорастворимых ЛС небольшое.</li> <li>Снижение тощей массы тела может приводить к снижению Vd ЛС, связываемых с мышцами (например, дигоксина, гентамицина).</li> <li>Снижение связывания с белками плазмы приводит к повышению свободной фракции ЛС, возможно усиление фармакологических эффектов. Усиление эффекта и повышение частоты НР при низком уровне альбуминов описаны для фенитоина, вальпроевой кислоты, диазепамы, варфарина.</li> <li>Повышение уровня α<sub>1</sub>-кислого гликопротеина приводит к снижению концентрации активной фракции ряда ЛС, включая лидокаин, хинидин, пропранолол, эритромицин и амитриптилин.</li> </ul>
Метаболизм	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ общего количества изоферментов цитохрома P<sub>450</sub></li> <li>индукция ферментов</li> <li>↓ массы печени</li> <li>↓ кровотока в печени</li> <li>↓ активности оксидазных систем со смешанной функцией</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов старше 70 лет общее количество изоферментов цитохрома P<sub>450</sub> снижается на 30%.</li> <li>Показано существенное снижение клиренса многих ЛС, метаболизирующихся с помощью реакций I фазы (окисление и восстановление).</li> <li>Метаболизм при помощи реакций II фазы (например, глюкуронирование) существенно не изменяется. Вследствие отсутствия активных метаболитов такие ЛС не кумулируют в организме и более предпочтительны для применения в гериатрии.</li> <li>Изменения метаболизма могут быть причиной повышенного риска лекарственных взаимодействий у пожилых.</li> </ul>
Экскреция	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ размеров почек</li> <li>↓ скорости клубочковой фильтрации</li> <li>↓ почечного кровотока</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Размеры почек к 70 годам снижаются на 20–30%.</li> <li>Почечная экскреция, начиная с 30 лет, снижается в среднем на 1% в год (на 10 мл/мин за десятилетие). Эффективный почечный плазмоток снижается в большей степени, чем СКФ: если в молодом возрасте СКФ в среднем составляет 120 мл/мин, то в возрасте 80 лет и старше она не превышает 75–60 мл/мин, а эффективный почечный плазмоток снижается соответственно с 650 до 250 мл/мин.</li> <li>Возможна кумуляция ЛС, выделяющихся почками.</li> <li>Пожилых лиц рекомендуется рассматривать как лиц с легкой степенью почечной недостаточности и корректировать им дозу ЛС, выделяющихся почками.</li> </ul>

ЛС – лекарственное средство; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; Vd – объем распределения; T<sub>1/2</sub> – время полувыведения; НР – нежелательные реакции; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

- повышенный риск развития нежелательных реакций (НР) ЛС и неблагоприятных последствий взаимодействия ЛС между собой, с растительными средствами, БАДами, пищевыми продуктами и алкоголем;
- неадекватный мониторинг терапии [2].

В США, где люди в возрасте 65 лет и старше составляют в настоящее время примерно 13% населения, так же, как в России, пожилые потребляют 33% всех рецептурных препаратов [3,4]. По мере старения населения и увеличения числа сопутствующих заболеваний по-

требление ЛС возрастает. В период с 1988 по 2010 гг. медиана количества лекарственных средств (ЛС), потребляемых данной возрастной группой, в США удвоилась (с 2 до 4), а доля лиц пожилого возраста, одновременно принимающих более 5 ЛС утроилась – с 12,8% до 39,0% [5]. Пять и более ЛС в неделю принимают свыше 40% амбулаторных пожилых пациентов, 10 ЛС и более – 12%. При этом около 50% пожилых пациентов получают, по крайней мере, 1 неадекватный препарат [3, 4]. Прогнозируется, что к 2040 г. пожилые лица, доля которых возрастет в США до 25%, будут потреблять 50% всех рецептурных ЛС [5].

### Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в пожилом возрасте

Известно, что возрастные изменения организма могут приводить к выраженным изменениям фармакокинетики ЛС (табл. 1), у лиц пожилого возраста может изменяться количество, плотность и чувствительность рецепторов, что способствует усилению или ослаблению основного фармакологического эффекта. В частности, с возрастом снижается плотность рецепторов паратиреоидного гормона, опиоидных рецепторов, холинергических и допаминергических D<sub>2</sub>-рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС), а также β-адренорецепторов [6, 7]. Одновременно снижается чувствительность β-адренорецепторов к ЛС. Поэтому, несмотря на более высокую концентрацию в крови у пожилых пропранолола и агонистов β<sub>2</sub>-адренорецепторов, возможно снижение эффекта этих препаратов. Изменение количества рецепторов и медиаторов в ЦНС, а также повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) делает пожилых пациентов особенно уязвимыми в отношении центральных побочных эффектов, которые часто проявляются спутанностью сознания [8].

Особенного внимания требует тот факт, что у пожилых людей снижается содержание ацетилхолина в ЦНС, поэтому они значительно более чувствительны к антихолинергическим эффектам ЛС, чем молодые, и эти эффекты могут клинически проявляться у пожилых парадоксальными нежелательными реакциями (НР).

Изменению фармакодинамики ЛС в пожилом возрасте также способствуют нарушения контррегулирующих (гомеостатических) механизмов. Это приводит как к усилению терапевтического ответа, так и к большей частоте и интенсивности НР.

Лекарственные средства, фармакодинамика которых может изменяться в пожилом возрасте, представлены в табл. 2.

К сожалению, данные об изменениях фармакокинетики и фармакодинамики в пожилом возрасте имеются лишь для ограниченного числа ЛС, поскольку подавляющее большинство из них не изучались в клинических исследованиях у этой категории пациентов.

Еще более ограничены доказательные данные об эффективности и безопасности ЛС у пожилых и, особенно, у лиц старше 80 лет [13], т.к. пожилые пациенты продолжают исключаться из клинических исследований. Целенаправленное исследование PREDICT (Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials) показало, что из 251 проанализированного исследования по изучению сердечной недостаточности пациенты старшего возраста исключались только на основании возрастного ограничения в 25,5%, а еще в 43,4% случаев – на основании одного или большего количества плохо обоснованных критериев [14].

Наиболее часто изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС приводят к снижению клиренса, и, как следствие, к повышению чувствительности к эффектам ЛС, что требует для пожилых людей снижения доз ЛС, удлинения интервала между введениями, медленной титрации доз. В связи с тем, что, начиная с 30-летнего возраста, почечная экскреция в среднем снижается на 10 мл/мин за 10 лет, всех пациентов пожилого возраста исходно рекомендуется рассматривать как лиц с легкой степенью почечной недостаточности и корректировать им дозу ЛС, выделяющихся почками. Лечение рекомендуется начинать с низкой дозы с последующей постепенной титрацией. Проблеме расчета доз пожилым пациентам с почечной недостаточностью будет посвящена отдельная статья.

### Коморбидность

Коморбидность наблюдается у подавляющего большинства пожилых пациентов. В зарубежных исследованиях 1-4 сопутствующих заболевания выявляли у 70-75% пожилых [15-17], в РФ у больных пожилого возраста, госпитализированных в гастроэнтерологические отделения, одновременно диагностировали 5-8 нозологических форм [18]. В целенаправленном популяционном исследовании, проанализировавшем 17 заболеваний, был продемонстрирован сложный паттерн мультиморбидности и коморбидности в пожилом возрасте, который авторы подразделили на несколько кластеров (сосудистый, метаболический, нейродегенеративный, ментальный в сочетании с другим кластером, и мышечноскелетный в сочетании с другим кластером) [17]. В свою очередь, хроническая коморбидность, особенно гипертензия, сахарный диабет (СД), деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, рак и дисфункция щитовидной железы способствуют развитию гериатрических синдромов (головокружение и высокий риск падений, когнитивные дисфункции, депрессия, анемия, недержание мочи, нарушения сна и др.) [19].

Особое внимание следует уделять профилактике и лечению депрессии, которая отрицательно влияет на ис-

Таблица 2. Лекарственные средства, фармакодинамика которых может изменяться у пожилых пациентов [10-12]

Класс ЛС	Потенциальные последствия изменения фармакодинамики	Комментарии
ЛС, угнетающие ЦНС	Усиление эффекта	Возможно развитие делирия, спутанности сознания, возбуждения или седации
Антикоагулянты	Усиление эффекта антагонистов витамина К, повышенный риск кровотечений	<ul style="list-style-type: none"> <li>Начинать лечение с низкой дозы</li> <li>Тщательно мониторировать МНО</li> <li>Риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных, повышается при одновременном применении с НПВС</li> </ul>
Антигипертензивные ЛС	Повышенный риск развития ортостатической гипотензии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Факторами, предрасполагающими к развитию ортостатических реакций, являются: снижение сердечного выброса и эластичности сосудов, уменьшение чувствительности адренорецепторов миокарда к стимулирующему действию катехоламинов, нарушение барорецепторной регуляции в ответ на гипотензию.</li> <li>Применять с осторожностью</li> <li>Лечение следует начинать с низких доз</li> <li>АД и частоту сердечных сокращений пациентам пожилого возраста, особенно с сердечно-сосудистыми симптомами или склонностью к падениям, следует измерять в горизонтальном и вертикальном положении</li> </ul>
Верапамил	<ul style="list-style-type: none"> <li>Усиление антигипертензивного эффекта</li> <li>Усиление влияния на ЧСС</li> <li>Снижение влияния на атрио-вентрикулярную проводимость</li> </ul>	
Дилтиазем	<ul style="list-style-type: none"> <li>Усиление антигипертензивного эффекта</li> <li>Удлинение интервала PR при внутривенном болюсном введении</li> </ul>	Усиление антигипертензивного эффекта и ЧСС менее выражено, чем при применении верапамила и может не иметь клинического значения
Производные ди-гидропиридина	Усиление антигипертензивного эффекта возможно вследствие возрастного снижения ответа барорецепторов	Усиление антигипертензивного эффекта может носить транзиторный характер и исчезать в течение 3 месяцев
ЛС для наркоза	Усиление анестезирующего эффекта большинства внутривенных и ингаляционных ЛС для наркоза	
Антихолинергические ЛС	Повышение чувствительности	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЛС с антихолинергическим действием могут вызывать когнитивные расстройства и нарушать ориентацию особенно у пациентов с холинергическим дефицитом (например, при болезни Альцгеймера).</li> <li>Возможно развитие делирия и деменции.</li> <li>Применения следует избегать.</li> </ul>
Бензодиазепины	Повышенная чувствительность (например, сонливость, спутанность сознания, ортостатические реакции)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Применение бензодиазепинов – основная причина падений и переломов у пожилых пациентов.</li> <li>Применять с осторожностью в минимальной переносимой дозе.</li> <li>Избегать одновременного применения других препаратов центрального действия</li> </ul>
$\beta$ -адреноблокаторы (например, пропранолол)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение ответа <math>\beta</math>-адренорецепторов</li> <li>Снижение антигипертензивного эффекта</li> </ul>	Для достижения эффекта необходимо применение в более высоких дозах
$\beta_2$ -адреномиметики	Снижение бронходилатирующего эффекта	
Диуретики	Повышение чувствительности, более выраженная гипокалиемия, гипонатриемия и гипомagnesемия	<ul style="list-style-type: none"> <li>В период лечения необходимо мониторировать АД и уровень электролитов</li> <li>Действие фуросемида ослабляется с возрастом, однако клиническая значимость этого наблюдения до конца не выяснена</li> </ul>
Антипсихотики	Усиление седации, повышения риска экстрапирамидных симптомов, сердечных аритмий и ортостатической гипотензии	Применение антипсихотиков, антидепрессантов, бензодиазепинов и седативных/снотворных средств у пожилых людей следует ограничивать в связи с риском падений.

Таблица 2 (продолжение). Лекарственные средства, фармакодинамика которых может изменяться у пожилых пациентов [10-12]

Класс ЛС	Потенциальные последствия изменения фармакодинамики	Комментарии
Дифенгидрамин	Повышение риска ортостатической гипотонии	
Морфин и другие опиоиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиление анальгезирующего эффекта и седации</li> <li>• Влияние на дыхание существенно не изменяется</li> </ul>	Чувствительность к опиоидам повышается на 50%

ЛС – лекарственное средство; ЦНС – центральная нервная система; МНО – международное нормализованное отношение; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; Vd – объем распределения; T1/2 – время полувыведения; НР – нежелательные реакции

Таблица 3. Среднее число ЛС, ежедневно принимаемых пациентами пожилого и старческого возраста в РФ [по 18]

Группа	Возраст (лет)					
	60	66	71	76	81	старше
Физически активные	6,7	6,0	5,5	5,8	5,9	5,6
Физически неактивные	5,8	6,3	6,5	8,2	8,0	5,3

ход многих соматических заболеваний, включая сердечно-сосудистые и СД, и часто развивается у пожилых на фоне социальных проблем (одиночество, бедность, зависимость от помощи посторонних лиц и др.) [20,21].

### Полипрагмазия

Одной из наиболее важных проблем фармакотерапии у пожилых пациентов является полипрагмазия. Однако само понятие полипрагмазии окончательно не определено. В большинстве клинических исследований под полипрагмазией понимали одновременный прием более 4-5 ЛС. Однако существует и другое определение – «применение большого числа ЛС, чем это необходимо

с медицинской точки зрения, или применение ненужных ЛС (не показанных при данной нозологии, с недоказанной эффективностью, дублирующих ЛС)» [4, 22]. Основными причинами полипрагмазии у пожилых являются назначения ЛС врачами разных специальностей, сложные режимы фармакотерапии, рекомендуемые в руководствах по лечению различных заболеваний, психосоциальные проблемы (самолечение, агрессивный маркетинг производителей ЛС, в том числе направленный на промоцию off-label назначений), а также НР ЛС и связанный с ними «каскад назначений» (рис. 1).

Среднее число ЛС, ежедневно принимаемых пациентами пожилого и старческого возраста в РФ, представлено в табл. 3. Аналогичные данные получены в европейских и североамериканских исследованиях [16, 23-28].

Негативные последствия полипрагмазии включают в себя: повышение частоты НР и лекарственных взаимодействий, развитие гериатрических синдромов, снижение эффективности лечения и приверженности к нему, снижение качества жизни пациента, повышение частоты госпитализации и смертности вследствие снижения эффективности и безопасности терапии, повышение стоимости лечения.

При этом следует иметь в виду, что пациенты пожилого возраста особенно уязвимы к НР ЛС. Результаты большого мета-анализа

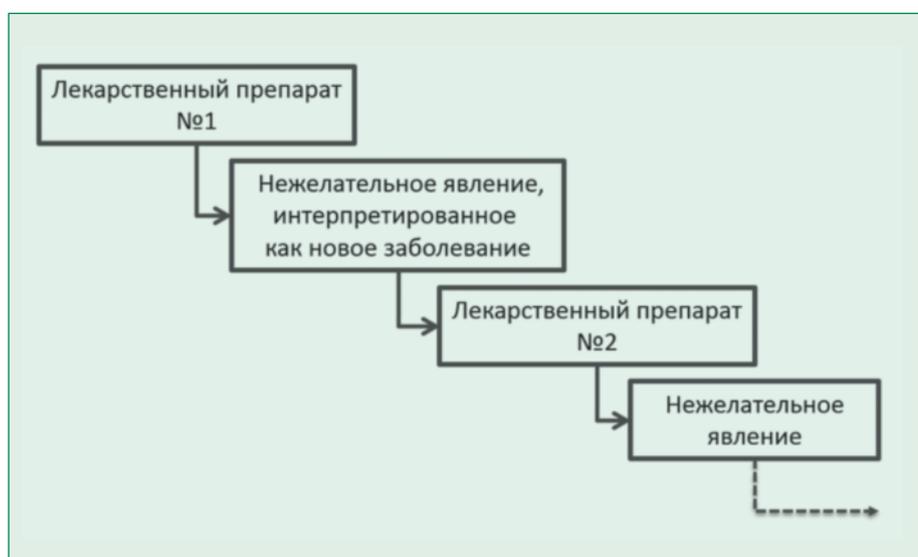


Рисунок 1. Каскад назначений вследствие развития побочных эффектов

Таблица 4. Примеры атипичных НР у лиц пожилого возраста [по 31,32]

Лекарственное средство	Нежелательная реакция
ЛС с антихолинэргическим эффектом (снотворные, антипаркинсонические, антигистаминные, антими- гренозные, антидепрессанты, ЛС, влияющие на функции органов пищеварения, и др.)*	Спутанность сознания, потеря памяти, нарушения ориентации и зрения, беспокойство, тахи- кардия, развитие симптомов делирия и деменции. Нарушение координации движений вслед- ствие антихолинэргического эффекта является причиной частых падений и связанных с ними переломов шейки бедра
Петлевые диуретики	Недержание или острая задержка мочи, ортостатическая гипотония (частые падения и повы- шение риска переломов)
Прокаинамид (новокаинамид)	Периферическая нейропатия, аритмия, депрессия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцито- пения, кожные реакции
Папаверин	Поражение печени, повышение АД
Хлорпропамид	Гемолитическая анемия
Пропранолол	Тяжелая диарея, галлюцинации
Препараты наперстянки	Анорексия, аритмия, нарушения зрения
Фуросемид	Электролитный дисбаланс, нарушения слуха, нарушения функции печени, панкреатит, лейко- пения, тромбоцитопения
НПВС	Нефротический синдром, нарушения слуха, гастрит, нефротоксичность
Соли лития	Диарея, анорексия, спутанность речи, тремор, нарушения зрения, полиурия, судороги
Карбамазепин	Сонливость, атаксия
Метилдопа	Нарушения функции печени, депрессия, тахикардия, тремор
Леводопа	Некротический васкулит, гипотензия
Фенотиазины	Тахикардия, аритмия, гипертермия, антихолинэргические эффекты
Тиоридазин	Изменения психики
Теофиллин	Анорексия, желудочнокишечные кровотечения, тахикардия, аритмия, инсомния, судороги, задержка мочи
Трициклические антидепрессанты	Аритмия, сердечная недостаточность, судороги, галлюцинации, гипертермия, антихолинэрги- ческие эффекты
Клонидин	Обострение псориаза
Метоклопрамид	Изменения психики

\*Антихолинэргические НР усиливаются при одновременном применении нескольких ЛС с антихолинэргическим действием

позволяют предположить, что риск развития НР у лиц в возрасте 65 лет и старше в 4 раза превышает таковой у взрослого населения в целом [29]. Еще более уязвимы в этом отношении «хрупкие» пациенты и пациенты с некоторыми гериатрическими синдромами, например, падениями или зависимостью в повседневной жизни от посторонних лиц [30].

Нежелательные реакции, могут проявляться у пациентов пожилого и, особенно, старческого возраста атипично (табл. 4). Наиболее часто атипичные проявления НР (делирий, деменция) встречаются при применении ЛС с антихолинэргическими свойствами, в связи с чем применения этих препаратов следует избегать.

### Приверженность терапии

Назначенный режим фармакотерапии хронических заболеваний не соблюдают более 50% пожи-

лых пациентов [33-35]. Приверженность терапии снижается по мере усложнения режимов фармакотерапии и увеличения кратности приема ЛС в сутки – для ЛС, предназначенных для однократного приема в сутки, она составляет 73-79%, для двукратного – 69-70%, трехкратного – 52-65%, четырехкратного – 42-51% [36,37]. Ухудшению приверженности лечению могут способствовать и некоторые лекарственные упаковки и устройства, например, флаконы с «защитой от детей» и устройства для ингаляционного введения ЛС, которые трудно использовать пожилым пациентам с некоторыми соматическими заболеваниями или с когнитивными дисфункциями.

### Заключение

Таким образом, множественные проблемы фармакотерапии у пожилых пациентов требуют, чтобы «ле-

карстенная терапия в гериатрии начиналась с момента разработки и производства ЛС, их адекватного тестирования в клинических исследованиях, рационального и безопасного назначения, надежного и безопасного введения и применения с использованием, в том числе, мониторинга эффективности ЛС» [38]. Более подробно обсуждению мер, направленных на

повышение эффективности и безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов, будет посвящена отдельная статья.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- In Russia the share of the population older than working age exceeded 23% - the Ministry of Labour. Available at: <http://www.finmarket.ru/news/3496901>. Checked 01/20/2016. In Russian (В России доля населения страны старше трудоспособного возраста превысила 23% - Минтруда. Доступно на: <http://www.finmarket.ru/news/3496901>. Проверено 20.01.2016).
- Pham CB, Dickman RL. Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients. *Am Fam Physician* 2007;76(12):1837-44.
- Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2(4):274-302.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(1):57-65.
- Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, et al. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(8):989-95.
- Belovol AN Kazakov II Clinical pharmacology in geriatrics. *Medix Anti-aging* 2012; 1 (25): 50-5. In Russian (Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология в гериатрии. *Medix Anti-aging* 2012; 1(25): 50-5).
- Wong DF, Pearson GD, Tune LE, et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17(3):331-42.
- Mattappallil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther* 2014;36(11):1489-1511.e4.
- Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77.
- Wooten JM., Pharmacotherapy Considerations in Elderly Adults. *South Med J* 2012;105(8):437-45.
- Jansen PA, Brouwers JR Clinical pharmacology in old persons. *Scientifica (Cairo)* 2012;2012:723678.
- Mangoni AA, Jackson S D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(1):6-14.
- Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 2012;29(6):477-94.
- Cherubini A, Oristrelli J, Pla X, et al. The persistent exclusion of older subjects from ongoing clinical trials in heart failure. *Arch Intern Med* 2011; 171 (6): 550-6.
- Olshansky SJ, Goldman DP, Zheng Y, Rowe JW. Aging in America in the twenty-first century: demographic forecasts from the MacArthur Foundation Research Network on an aging society. *The Milbank Quarterly* 2009;87(4):842-62.
- Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300(24):2867-78.
- Held FP, Blyth F, Gnjidic D, et al. Association Rules Analysis of Comorbidity and Multimorbidity: The Concord Health and Aging in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015 Oct 27. [Epub ahead of print].
- Lazebnyk LB, Konev YV, Drozdov VN, Efremov LI. Polypharmacy: Geriatric aspect of the problem. *Consilium-medicum* 2007; 12: 29-34. In Russian (Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагматизм: гериатрический аспект проблемы. *Consilium-medicum* 2007; 12: 29-34).
- Vetrano DL, Foebel AD, Marengoni A, et al. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity. *Eur J Intern Med* 2016;27:62-7.
- Franck L, Molyneux N, Parkinson L. Systematic review of interventions addressing social isolation and depression in aged care clients. *Qual Life Res* 2015 Dec 8. [Epub ahead of print]
- Molinari E, Spatola C, Pietrabissa G, et al. The Role of Psychogeriatrics in Healthy Living and Active Ageing. *Stud Health Technol Inform* 2014;203:122-33.
- Tjia J, Velten SJ, Parsons C, et al. Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review. *Drugs Aging* 2013;30:285-307.
- Rossi MI, Young A, Maher R, et al. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:317-23.
- Hajjar E, Hanlon JT, Sloane RJ, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1518-23.
- Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *Am Geriatr Soc* 2006;54(10):1516-23.
- Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay and inpatient mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:507-19.
- Dwyer L, Han B, Woodwell D, et al. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;8:63-72.
- Bronskill S, Sudeep S, Gill MD, et al. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *JAMDA* 2012;309, e15-e21.
- Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24(2):46-54.
- Lattanzio F, Landi F, Bustacchini S, et al. Geriatric conditions and the risk of adverse drug reactions in older adults: a review. *Drug Saf* 2012;35 Suppl 1:55-61.
- Belousov YB, Gurevich KG Clinical pharmacokinetics. The practice of dispensing medication. Moscow: Litterra; 2005. In Russian (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. Москва: Литтерра; 2005).
- Kovalenko V., ed. Features of the application of drugs in elderly and senile age. Guidelines for cardiology. Kiev: Morion; 2008. In Russian (Коваленко В.Н., ред. Особенности применения лекарственных средств в пожилом и старческом возрасте. Руководство по кардиологии. Киев: Морин; 2008).
- Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000011.
- Bloom BS. Daily regimen and compliance with treatment. *BMJ* 2001;323(7314):647.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288(4):455-61.
- Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984;6(5):592-9.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
- Stegemann S, Ecker F, Maio M, et al. Geriatric drug therapy: neglecting the inevitable majority. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 384-98.

Поступила: 12.01.2016  
Принята в печать: 18.01.2016