***Содержание***

Введение

Предмет фармакологии, ее история и задачи

Глава 1. Возрастные лекарства и лекарства для детей

1.1 Лекарства и кормление грудью

1.2 Особенности у новорожденных и детей раннего возраста

1.3 Особенности взаимодействия организма и лекарства у детей

Глава 2. Пациенты старше 65 лет

2.1 Побочные лекарственные реакции у пожилых

2.2 Комплаентность у пожилых больных

2.3 Абсорбция лекарств у пожилых

Заключение

Список литературы

# ***Введение***

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

# ***Предмет фармакологии, ее история и задачи***

Фармакология - наука о действии лекарственных веществ на живые организмы и о путях изыскания новых лекарственных средств. Она является одной из самых древних наук. Известно, что в Древней Греции (III в. до н.э.) Гиппократ использовал различные лекарственные растения для лечения заболеваний. Во II в. н.э. римский врач Клавдий Гален широко применял в медицинской практике различные вытяжки из лекарственных растений. Известный врач средневековья Абу Али ибн Сина (Авиценна) в своих сочинениях упоминает большое количество лекарственных средств растительного происхождения (камфару, препараты белены, ревеня, спорыньи и др.). XV-XVI вв. - Парацельс применяет в лечебной практике уже неорганические лекарственные вещества: соединения железа, ртути, свинца, меди, мышьяка, серы, сурьмы. Постепенно развиваются экспериментальные методы исследования, благодаря которым стало возможным получение из растений чистых высококачественных веществ (папаверина, стрихнина и др.) и синтетических соединений. Большое значение имели реформы Петра I, послужившие началу зарождения фармацевтической промышленности в России.

В конце XVIII - начале XIX вв. появились первые руководства по лекарствоведению, написанные в России Н.М. Максимовичем-Амбодиком и А.П. Нелюбиным. Развитию фармакологии способствовали достижения химии и физиологии XIX в. Были открыты фармакологические лаборатории. К экспериментальной фармакологии определенный интерес проявляли клиницисты Н.И. Пирогов и А.М. Филомафитский. Они экспериментально изучали действие первых наркотических препаратов - эфира и хлороформа - на организм животных. Огромное значение для развития фармакологии имели исследования И.П. Павлова в области физиологии сердечно-сосудистой системы и его учение об условных рефлексах.

лекарственное средство возрастной физиологический

Под его руководством и при непосредственном участии в клинике С.П. Боткина были исследованы многие лекарственные растения (горицвет, ландыш, строфант и др.).

Кроме того, И.П. Павловым была создана крупная школа отечественных фармакологов. После И.П. Павлова кафедру возглавил Н.П. Кравков, и оба они основоположники современной отечественной фармакологии. Изучая действие лекарственных веществ в условиях искусственно вызванных патологических состояний, Н.П. Кравков создал новое направление в развитии экспериментальной фармакологии. Применение им нелетучих наркотических веществ в качестве базисных наркотиков легло в основу современных принципов обезболивания. Большой вклад в дальнейшее развитие отечественной фармакологии внесли многие ученики и последователи Н.П. Кравкова: М.П. Николаев, А.И. Кузнецов, Н.В. Вершинин, С.В. Аничков, А.И. Черкес, академики В.В. Закусов, М.Д. Машковский, А.В. Вальдман, профессора Д.А. Харкевич, А.Н. Кудрин и др. Они создали новые школы и направления отечественной фармакологии и обогатили ее фундаментальными трудами.

# ***Глава 1. Возрастные лекарства и лекарства для детей***

# ***1.1 Лекарства и кормление грудью***

Многие лекарственные препараты выводятся с грудным молоком и соответственно могут оказывать влияние на новорожденного ребенка. 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 рН 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 лекарственных средств из организма новорожденного может быть значительно больше, чем у матери.

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

# ***1.2 Особенности у новорожденных и детей раннего возраста***

Поскольку после пяти 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 пяти лет. Существуют особенности всасывания у новорожденных и детей раннего возраста: у них снижено содержание желчных кислот, что уменьшает всасывание жирорастворимых лекарственных средств, а усиленная моторика желудочно-кишечного тракта снижает биодоступность пенициллинов и сульфаниламидов; при парентеральном введении препаратов всасывание хуже у недоношенных; всасывание лекарственных средств при введении в бедро происходит лучше, чем при введении в ягодицу; чрезмерное всасывание лекарственных средств у детей гораздо выше, чем у взрослых (в 2-3 раза), что может привести к осложнениям. У новорожденных и детей раннего возраста существуют особенности связывания с белками из-за распределения лекарственных средств: связывание с белками понижено из-за перегруженности последних эндогенными продуктами метаболизма - билирубином, жирными кислотами; из-за снижения аффинности белков к лекарственным средствам (ампициллин - 10 %, лидокаин - 10-15 %, пропранолол - 55-70 %); из-за снижения уровня альфа-1-гликопротеина, который также связывает лекарственные вещества; свободные жирные кислоты вытесняют из связи с белками некоторые лекарственные средства (АСК, 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 содержание жидкости в организме выше, чем у взрослых, поэтому лекарственные средства назначают в большей дозе из расчета на 1 кг массы тела.

Особенности биотрансформации лекарственных средств у новорожденных и детей раннего возраста определяются тем, что биотрансформация путем окисления снижена; активность глюкуронилтрансферазы, эстеразы ниже (метаболизирует салициламид, хлорамфеникол, теофиллин). Имеются и качественные различия метаболизма: теофиллин у взрослых деметилируется и выводится, а у новорожденных метилируется в кофеин. Кроме того, у новорожденных и детей раннего возраста снижена функция почек за счет малой интенсивности кровотока и особенно пониженной канальцевой секреции, что приводит к накоплению некоторых лекарственных препаратов (аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллины, фуросемид, дигоксин и др.). Несомненно, что проведение лекарственной терапии у детей раннего возраста без учета вышеприведенных особенностей чревато серьезными осложнениями.

# ***1.3 Особенности взаимодействия организма и лекарства у детей***

Теперь нам уже известно, что деятельность органов и систем нашего организма оказывает существенное влияние на всасывание, воздействие и выведение принимаемого нами препарата. Такое влияние может носить как общий, так и частный характер. К числу факторов частного характера относятся индивидуальные особенности организма, которые в значительной степени влияют на действие лекарств и требуют определенного подхода в каждом конкретном случае. К числу общих факторов, которые учесть значительно легче, относится возраст пациента. Чувствительность по отношению к лекарствам меняется в зависимости от возраста. Поэтому выделяют две категории пациентов - дети (до 14 лет) и пожилые люди (старше 65 лет), для которых в силу возрастных особенностей организма отдельно устанавливают дозировки и частоту приема лекарств.

Воздействие лекарства на организм, то есть его фармакодинамические свойства, практически не зависят от возраста пациента. Поэтому специальных лекарств для пожилых людей или для детей не существует. Исключение делается только для детей младшего возраста, лечение которых предъявляет особые требования не столько к самому лекарству, сколько к лекарственной форме. Детям чаще дают сиропы, эликсиры, порошки, то есть лекарственные формы, которые им легче принимать или которые можно добавлять в пищу при кормлении ребенка.

Тем не менее, физиологические процессы, влияющие на фармакокинетику лекарств (всасывание, выведение и другие) у детей и у пациентов пожилого возраста, имеют свои особенности, и в большинстве случаев требуется изменение дозировки препарата в сторону уменьшения.

Дети и подростки до 14 лет. Одним из факторов, влияющих на изменение дозировок препаратов, назначаемых детям, является постоянное изменение массы тела быстро растущего организма.

Помимо массы тела, по мере взросления у детей значительно изменяются и особенности протекания физиологических процессов, которые определяют фармакокинетику лекарств. Этот фактор играет особенно существенную роль в первые несколько месяцев жизни. Период развития плода от 28 недель до родов и по 7-е сутки жизни ребенка называют перинатальным периодом. В этот период влияние лекарств на организм ребенка особенно велико. Это связано с недостаточностью ферментов, незрелостью многих систем, в том числе центральной нервной системы. Некоторые из этих особенностей остаются и на протяжении всего первого года жизни.

Весь путь лекарства в организме человека любого возраста можно разделить на четыре этапа: всасывание, распределение, превращение (биотрансформация) и выведение (экскреция). И каждый из этих этапов в детском организме имеет свои особенности, которые врач учитывает при назначении лекарств.

Всасывание лекарств у детей происходит по тем же законам, что и у взрослых, однако имеет некоторые особенности. Например, из-за малой мышечной массы и недостаточности периферического кровообращения трудно предсказать, какие результаты могут дать внутримышечное и подкожное введение лекарств. Препарат может оставаться в мышце и всасываться медленнее, чем ожидалось. Но в какой-то момент возможна активация кровообращения (использование грелки, физические упражнения), и тогда в общий кровоток быстро и неожиданно поступает большое количество лекарства. Это может привести к созданию высоких и даже токсических концентраций лекарственного вещества в организме. Примерами препаратов, наиболее опасных в таких ситуациях, являются: сердечные гликозиды, антибиотики аминогликозидного ряда и противосудорожные средства.

В первые годы жизни большие изменения происходят в желудочно-кишечном тракте ребенка. Увеличивается выделение (секреция) желудочного сока, меняются скорость удаления содержимого из кишечника, активность ферментов, концентрация желчных кислот и другие факторы, определяющие скорость и полноту всасывания лекарства из желудочно-кишечного тракта. Интенсивность перистальтики и, следовательно, время прохождения пищи по кишечнику трудно предсказать, поэтому, если перистальтика ослаблена, то всасывание лекарственных средств в тонком кишечнике увеличивается, и стандартная доза может оказаться токсичной. При поносе, сопровождающемся усилением перистальтики, время прохождения пищи, следовательно, и лекарственных средств по кишечнику сокращается, это ведет к уменьшению всасывания. Пониженная активность пищеварительных ферментов и желчных кислот уменьшает всасывание жирорастворимых лекарств.

У новорожденных (до 4 недель) и грудных детей (до 1 года) наблюдается повышенная проницаемость кожи, поэтому местное применение лекарств или их случайное попадание на тело ребенка могут вызвать системные и токсические эффекты из-за всасывания препарата прямо через кожные покровы.

Свои особенности у детей, в том числе раннего возраста, имеет и распределение лекарств. Детский организм отличается повышенным содержанием воды.

У новорожденного вода составляет 70-75% массы тела, в то время как у взрослых этот показатель равен лишь 50-55%. Межтканевой жидкости у детей также больше - 40% массы тела, по сравнению с 20% у взрослых.

Это следует учитывать при определении дозировок. В меньшей степени это относится к жирорастворимым лекарствам, хотя и содержание жира в организме меняется с возрастом.

Другим фактором, влияющим на распределение лекарств, является их связывание с белками плазмы крови. Как правило, у новорожденных связывание с белками ослаблено, поэтому концентрация свободного препарата в плазме повышается. Поскольку именно свободное (несвязанное) вещество оказывает фармакологическое действие, это может привести к усилению действия лекарства или даже к проявлениям токсичности. Например, если назначить диазепам в рассчитанной в соответствии с массой тела дозе, но не учитывать низкого связывания его с белками плазмы, то можно получить концентрацию свободного препарата, которая в пять раз превысит концентрацию у взрослых при той же суммарной (связанный плюс несвязанный препарат) концентрации в крови. Такая доза может с самого начала оказаться токсичной.

Биотрансформация большинства лекарств происходит в печени. У новорожденных и детей до 4 лет активность ферментов печени, ускоряющих и облегчающих превращение лекарств, более низкая, чем у взрослых, поэтому многие препараты медленно разрушаются и долго циркулируют в организме. Период полувыведения, который характеризует время нахождения лекарства в организме, у детей раннего возраста в 2-3 раза выше, чем у взрослых. Особенно это касается фенитоина, анальгетиков, сердечных гликозидов, барбитуратов.

Например, у новорожденных теофиллин выводится из крови крайне медленно, достигая уровня выведения у взрослых только через несколько месяцев жизни ребенка. А вот к 1-2 годам этот показатель начинает даже превышать взрослый, но к школьному возрасту нормализуется. Поэтому для поддержания концентрации теофиллина в крови на терапевтическом уровне новорожденному нужна очень низкая доза, а детям от 4 месяцев до 6 лет - более высокая, чем даже для взрослых (в пересчете на массу тела).

Выведение лекарств из организма происходит главным образом с участием почек. Мочевыделительная система у новорожденных детей развита недостаточно, ее функция достигает значений, характерных для взрослых (из расчета на единицу площади поверхности тела), только к концу первого года жизни. Поэтому выведение лекарств почками у грудничков происходит медленнее, чем у детей постарше и у взрослых, что также учитывается при подборе дозы.

Другой особенностью раннего детского возраста является незрелость гематоэнцефалического барьера, защищающего центральную нервную систему, что создает опасность проникновения лекарств из крови через этот барьер и, соответственно, повышает вероятность токсического воздействия на центральную нервную систему, которая и так еще не до конца сформировалась. Например, по этой причине детям до 5 лет противопоказано применение морфина.

# ***Глава 2. Пациенты старше 65 лет***

# ***2.1 Побочные лекарственные реакции у пожилых***

Другую возрастную группу, физиологические особенности которой требуют корректировки доз, составляют люди пожилого и старческого возраста. Пожилые люди представляют наиболее гетерогенную группу больных. Даже в отсутствие выраженных патологических симптомов и находясь в одинаковом возрасте, различные индивидуумы в физиологическом отношении являются более молодыми или старыми по сравнению друг с другом. Например, функция почек, снижающаяся с годами, может быть как практически нормальной, так и значительно нарушенной в отсутствие серьезного почечного заболевания. В отличие от детского возраста, когда рост и развитие организма происходят достаточно предсказуемо, процесс старения органов и систем может начинаться с 40 лет и протекать совершенно по-разному у различных людей. Кроме того, пожилые пациенты (старше 65 лет) обычно страдают от множественных заболеваний и возрастных изменений психики, что создает значительные трудности при их лечении. Желание отделить возрастные изменения от признаков заболевания заставило исследователей заняться изучением распределения и действия лекарств в группах здоровых пожилых и здоровых молодых добровольцев. Такие исследования не предназначены для выявления возможных различий в течение заболеваний или действии лекарств у пожилых по сравнению с молодыми пациентами; обычно при их проведении получают информацию о возрастных отличиях или процессе старения. Очевидно, что при назначении лекарственных средств пожилым пациентам врачу следует учитывать всю информацию, связанную с процессами старения.

Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что частота побочных явлений, связанных с применением медикаментов у госпитализированных больных старше 60 лет, составляет от 10 до 25 %. Этот в 2-3 раза выше, чем у больных моложе 30 лет. Демографические факторы (пожилой возраст, женский пол, малый вес тела, печеночная или почечная недостаточность, прием нескольких лекарств и предыдущие побочные реакции) коррелируют с частотой побочных реакций. Кроме того, у пожилых возрастают реакция на стандартные дозы лекарств и ответ на фармакологический стресс. Тем не менее вероятность учащения побочных лекарственных реакций с возрастом остается спорным вопросом. Нет убедительных оснований считать, что возраст сам по себе является фактором, увеличивающим число нежелательных лекарственных явлений. Есть основания считать, что возрастание риска побочных лекарств у пожилых обусловлен скорее не старением, а увеличением числа заболеваний и используемых фармацевтических препаратов.

# ***2.2 Комплаентность у пожилых больных***

Комплаентность, или выполнение врачебных рекомендаций, является важным фактором успешноcти лечения острых и хронических заболеваний. От 25 до 50 % амбулаторных больных не выполняют правильно врачебные рекомендации. У пожилых пациентов получены примерно такие же результаты. Отсутствие ясного понимания необходимости выполнения предписанного лечебного режима приводит к терапевтическим неудачам. В одном из исследований показано, что несоблюдение врачебных рекомендаций по приему лекарств имело место у 40 % пожилых больных, причем очень часто такое несоблюдение было сознательным. В частности, оно могло быть вызванным желанием использовать большее количество медикаментов и получить назначение от нескольких врачей.

Одним из способов улучшения комплаентности является уменьшение количество лекарств, принимаемых ежедневно. У больных старше 65 лет частота несоблюдения режима приема лекарств возрастает в 2 раза при ежедневном приеме 3 и более медикаментов, тогда как у больных моложе 65 лет она одинакова при приеме и 1, и 2, и 3, и большего количества лекарств.

Однако в нескольких исследованиях, посвященных комплаентности у больных старше 70 лет, частота соблюдения режима приема лекарств была высокой (80-90 %) во всех возрастных категориях, включая и пациентов старше 80 лет, особенно при лечении систолической гипертензии пожилых.

Иногда некомплаентность связана с желанием уменьшить или избежать побочных реакций. Некоторые больные сознательно снижают дозы препаратов во избежание негативных эффектов. Например, около 10 % пациентов, принимающих дигоксин, сознательно нарушают режим приема препарата.

Особенности фармакокинетики лекарств у пожилых

Основные фармакокинетические показатели - абсорбция, распределение, метаболизм и выведение - могут меняться у пожилых людей. В табл. 1 представлены факторы, влияющие на фармакокинетические параметры в пожилом возрасте.

# ***2.3 Абсорбция лекарств у пожилых***

У пожилых наблюдается функциональная перестройка ЖКТ, что приводит к нарушению или задержке лекарственной абсорбции. Известно, что базальная и пиковая продукция желудочного сока уменьшается с возрастом. Это приводит к возрастанию рН желудочного содержимого, что в свою очередь способствует повышению растворимости липидов, изменению степени ионизации некоторых лекарств и снижению абсорбции. Однако эффект повышения рН желудочного сока как такового труднопредсказуем; например, оно может вести к ускоренному опорожнению желудка, что в свою очередь приводит к более быстрому началу лекарственной абсорбции в тонком кишечнике. Опорожнение желудка и его подвижность определяют скорость доставки лекарства в тонкую кишку, где и происходит путем пассивной диффузии абсорбция большинства лекарственных средств. Наибольшее значение у пожилых людей имеет замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника. Это замедляет скорость всасывания лекарственных средств, при этом увеличивается время наступления терапевтического действия. Вместе с тем запоры у пожилых, характеризующиеся гипомоторикой кишечника, могут способствовать увеличению полноты всасывания лекарственных средств вследствие длительного пребывания препаратов в ЖКТ. В результате может наблюдаться усиление и пролонгирование терапевтического действия лекарственных средств, что в сочетании с замедлением их элиминации требует коррекции доз и режимов назначения. Лекарства, снижающие моторику ЖКТ, такие как наркотические анальгетики и антидепрессанты, также могут влиять на абсорбцию у пожилых.

Микроскопическое исследование биопсийного материала тощей кишки у пожилых пациентов выявило уменьшение поверхности слизистой оболочки на 20 %. Клиническая значимость этого явления неизвестна; спорной остается его связь со снижением абсорбции орально принятых лекарств у пожилых. Вместе с тем активный транспорт кальция, железа, тиамина и витамина В12 с возрастом однозначно снижается.

Трансдермальный путь доставки лекарств (контактные кожные пластыри, трансдермальные терапевтические системы) имеет преимущества у пожилых перед их пероральным применением. Следует, однако, учитывать физиологическое старение кожи, начинающееся уже с 40 лет. В возрасте 60 лет происходит заметное истощение всех слоев кожи вследствие атрофии и дегенеративных процессов. Уменьшаются также количество сосудов и проницаемость сосудистых стенок; имеют место нарушения микроциркуляции в виде стаза, микротромбозов, запустевания капилляров. К сожалению, все еще мало известно о влиянии возраста на трансдермальную абсорбцию лекарств.

При подкожном и внутримышечном введении лекарств у пожилых также наблюдается замедление их всасывания вследствие снижения сердечного выброса, уменьшения скорости кровотока и изменения проницаемости стенок сосудов.

Биодоступность лекарств зависит от абсорбции и пресистемного метаболизма через стенки ЖКТ и печень. Биодоступность таких лекарств, как лидокаин, пропранолол и лабетолол, характеризующихся высоким печеночным клиренсом, выше у пожилых больных из-за сниженного пресистемного метаболизма в этой возрастной группе. С другой стороны, абсолютно противоположные данные были получены для празозина.

Любые изменения в биодоступности могут быть связаны с возрастной разницей в абсорбции. Так как нет явных клинических доказательств изменения абсорбции с возрастом, то и биодоступность препаратов с низким печеночным клиренсом клинически не различается в разных возрастных группах.

Состав тела является одним из основных факторов, которые могут изменять распределение лекарств у пожилых. К 80 годам количество жидкости в человеческом организме уменьшается на 10-15 %. Мышечная масса с возрастом также уменьшается по отношению к общему весу. Это происходит из-за относительного увеличения количества жира у пожилых. Сравнивая возрастные группы 18-25 и 65-85 лет, можно отметить увеличение содержания жира на 18-36 % у мужчин и на 33-45 % у женщин. Однако у очень пожилых людей имеется тенденция к уменьшению количества жира в общей массе тела. Но в любом случае мышечная масса с возрастом уменьшается у всех индивидуумов.

Водорастворимые лекарства, распределяющиеся в основном в жидкости человеческого организма и мышечной ткани, имеют у пожилых более высокую концентрацию в крови, если доза рассчитывается по общему весу или общей поверхности. Исходя из вышеизложенного, объем распределения водорастворимых лекарств у пожилых меньше, при этом начальная концентрация в плазме повышена. Это было продемонстрировано на примере этанола: эквивалентные концентрации этанола в крови достигались у пожилых при дозе, на 10-15 % меньшей, чем у молодых лиц. Можно привести и другие примеры: дигоксин, атенолол, циметидин.

Совершенно противоположная картина в случае с липофильными лекарствами. Объем их распределения у пожилых возрастает из-за увеличения пропорции жира в общей массе тела. С этим связано возрастное увеличение объема распределения некоторых бензодиазепиновых транквилизаторов, фенотиазиновых нейролептиков, барбитуратов.

Скорость и степень распределения лекарственных средств могут нарушаться у пожилых больных как вследствие снижения клеточной массы и нарушения тканевой архитектоники, так и в результате уменьшения массы тела и его состава, а также циркуляторных расстройств. К ним относятся: снижение сердечного выброса на 1 % в год, уменьшение скорости кровотока и перераспределение регионального кровотока, изменение тканевой проницаемости.

Свободная плазменная концентрация является важным показателем распределения и выведения медикаментов; изменения в связывании лекарств с белками плазмы, эритроцитами и другими тканями - важные факторы изменения фармакокинетики у пожилых. Многие препараты-основания имеют более высокое сродство к кислым a1-гликопротеинам, чем препараты-кислоты, а препараты-кислоты характеризуются большим сродством к альбуминам. Следует учитывать, что с возрастом концентрация кислым a1-гликопротеинов увеличивается. Поэтому связывание некоторых щелочных лекарств, таких как лидокаин и дизопирамид, с годами возрастает. Концентрация альбуминов в крови с возрастом уменьшается на 10-20 %, причем хронические заболевания и обездвиженность, возможно, имеют важнейшее значение для синтеза альбуминов. В некоторых исследованиях показано, что изменения в связывании белков с препаратами-кислотами у пожилых весьма велики. Так, средняя концентрация свободного (несвязанного) напроксена в плазме у пожилых в 2 раза превышает таковую у молодых. В этих исследованиях не была показана взаимосвязь между свободной концентрацией и эффективностью и токсичностью лекарства, но был поднят вопрос о необходимости снижения дозы напроксена у пожилых.

У лиц пожилого и старческого возраста наблюдается замедление биотрансформации лекарственных средств вследствие атрофии паренхимы печени, уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности микросомальных ферментов и извращения метаболизма. Исследования аутоптатов показали, что масса печени в возрасте старше 65 лет снижается на 18-25 %, а по данным ультразвукового исследования - на 11-32 %. Печеночный кровоток уменьшается почти на 35-45 % по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. С возрастными изменениями печени и печеночного кровотока связаны и возрастные изменения клиренса некоторых лекарств. Печеночный клиренс лекарственных средств зависит от активности ферментов, ответственных за биотрансформацию, и печеночного кровотока, определяющего транспорт лекарств в печень. У препаратов с низким печеночным клиренсом (при относительно медленном метаболизме в печени) клиренс пропорционален печеночному метаболизму.

Как уже было отмечено выше, пожилой возраст связан со снижением пресистемного метаболизма пропранолола и лабетолола, различающихся высокой скоростью выделения. Соответственно, биодоступность этих препаратов с возрастом увеличивается. По этим же причинам другие лекарства с высокой скоростью выведения из печени (например, блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, большинство важнейших транквилизаторов) следует назначать пожилым с большой осторожностью, т.к. и их низкие дозы могут быть достаточны и для достижения терапевтического эффекта, и для проявления токсичности.

Таким образом, возрастные изменения печени приводят к увеличению биодоступности лекарственных средств и повышению их концентрации в плазме. С другой стороны, вследствие снижения печеночного клиренса изменяется период полувыведения (Т1/2) для препаратов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом.

Наряду с общими нарушениями печеночного клиренса лекарств изменяются реакции биотрансформации типа I (окисление, восстановление, гидролиз) и типа II (глюкоронизация, ацетилирование и сульфатирование), осуществляемые микросомальными или немикросомальными ферментами. Обычно реакции типа I снижены у пожилых. У хлордиазепоксида, диазепама, клоразепама, празепама, т.е. у тех лекарств, которые подвергаются окислительному метаболизму до образования активных метаболитов, с возрастом снижается клиренс и удлиняется период полувыведения. Наоборот, у оксазепама, лоразепама, темазепама элиминация происходит по типу реакций конъюгации (тип II), и их клиренс не изменяется с возрастом. Это значит, что кумулятивный или длительный седативный эффект маловероятен при применении последней группы бензодиазепинов.

Кроме того, определенные патологические состояния, внутренняя генетическая предрасположенность больного могут сыграть важную роль в клиренсе лекарств. Например, имеется положительная взаимосвязь между возрастом и развитием медленно ацетилирующего фенотипа, что может привести к развитию рака желчного пузыря при длительном контакте с ариламинами и гидразинами. Такого рода информация важна для предположения о возникновении побочных токсических реакций или отсутствии терапевтического эффекта у больных с генетическим нарушением путей биотрансформации. Примерами могут служить энкаинид, прокаинамид, фенитоин.

С возрастом в целом снижается индукция печеночных ферментов курением. Активность микросомальных ферментов печени увеличивается под влиянием курения. Однако в отношении различных лекарств этот процесс протекает по-разному. Так, усиление метаболизма пропранолола наблюдали только у курильщиков молодого и среднего возраста. Напротив, клиренс теофиллина возрастал и у молодых, и у пожилых курильщиков. Таким образом, снижение дозы метаболизируемого лекарства исключительно из-за возраста может привести к неадекватному терапевтическому эффекту у пожилых курильщиков.

Следует учитывать способность отдельных лекарственных препаратов стимулировать или угнетать метаболизм других лекарственных средств в старческом организме. Так, длительный (более двух недель) прием барбитуратов, галоперидола, аминазина, амитриптилина, диазепама - индукторов печеночного метаболизма, снижает эффективность непрямых антикоагулянтов, создавая предпосылки для их использования в повышенных дозах. При отмене средств, ускоряющих метаболизм, требуется обязательное снижение доз антикоагулянтов во избежание геморрагических осложнений. Отмеченная закономерность характерна для рифампицина, амидопирина, бутадиона. При одновременном назначении антикоагулянтов и снотворных средств наименьшее влияние на печеночный метаболизм оказывает нитразепам. Длительный прием индукторов метаболизма может вызвать ускорение биотрансформации фолиевой и акскорбиновой кислот, витаминов В6 и D, приводя к развитию макроцитоза, мегалобластической анемии, гиперхолестеринемии у лиц старческого возраста.

# ***Заключение***

Как видно из приведенных выше примеров, число факторов, влияющих на выбор препаратов и их дозировку для детей и пожилых, чрезвычайно велико. Поэтому не следует пытаться самостоятельно решить такую сложную проблему.

Нет никаких универсальных правил расчета дозы, которые могли бы гарантировать эффективность и безопасность применения лекарств у детей, особенно новорожденных, и правильно назначить препарат может только врач-педиатр.

Рациональный подход заключается в расчете дозировки на основе знаний фармакокинетики детского организма с поправкой на ожидаемую ответную реакцию и индивидуальные особенности каждого ребенка. Такими знаниями и опытом располагает врач-педиатр, поэтому родителям не следует подменять его и пытаться самостоятельно назначать лечение ребенку. Это может привести к печальным последствиям.

Выяснением же особенностей действия и применения лекарств у людей пожилого и старческого возраста занимаются гериатрическая фармакология и гериатрическая медицина (от греческого geron - старик и iatros - врач), приобретающие в последнее время все большее значение в связи со значительным увеличением числа пожилых людей.

# ***Список литературы***

1. Клиническая фармакология: Учеб. / Под. ред. В.Г. Кукеса. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008.

2. Клиническая фармакология: Учеб. / Под. ред. В.Г. Кукеса. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009.

. Фармакология [Текст]: учеб. для вузов / под ред. Р.Н. Аляутдина. - 3-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008.

. Харкевич, Д.А. Фармакология [Текст]: учеб. для вузов / Д.А. Харкевич. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008.

. . Бегг, Э. Клиническая фармакология: учеб. Пособие; пер. с англ. Т.П. Мосоловой. - М.: Бином. Лабораторные знания, 2004. - 104 с

. Лекарственные средства (препараты), применяемые в амбулаторно - поликлинической практике у детей: учеб. пособие; под ред.Я.И. Жакова. - Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2007. - 95с.

. Клиническая фармакология: под редакцией Кукеса В.Г. - 3 изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: Под общей редакцией Хабриева Р.У. - 2 изд. - М., 2005

. Фармакология: Харкевич Д.А. - 9 изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

. Химические элементы в физиологии и экологии человека: Скальный А.В. - М.: Оникс 21 век, Мир, 2004.