

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

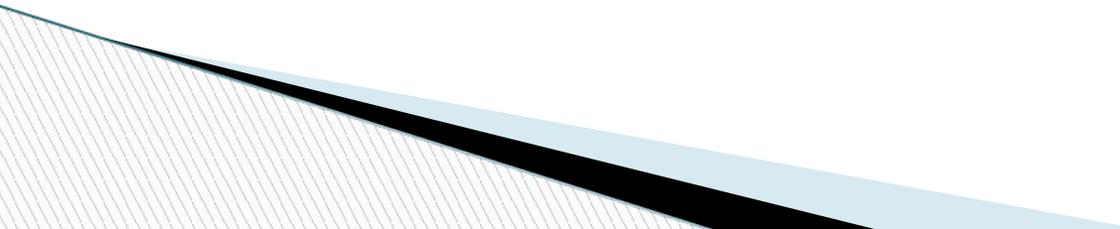
Тема: Побочные эффекты, возрастные особенности применения лекарственных средств

Выполнила: Ысқақ Әйгерім

Группа: 009-02

Приняла:



- *Побочный эффект (side effect)*, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), - любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта (ЛС), развивающийся при использовании его у человека в обычных дозах и обусловленный его фармакологическими свойствами.
 - *Неблагоприятные лекарственные реакции (adverse drug reactions)*, согласно ВОЗ, - вредные, опасные для организма реакции, развивающиеся непреднамеренно при приёме ЛС в дозах, которые используются у человека для профилактики, диагностики и(или) лечения заболеваний, а также для коррекции и модификации физиологических функций.
- 

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.

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.

**Наиболее часто медикаментозные осложнения
возникают у пациентов, входящих в группу
риска:**

- пациентов с заболеваниями печени и почек;
- больных, одновременно принимающих несколько ЛС, что приводит к неконтролируемому их взаимодействию;
- лиц, получающих ЛС с «узкой» терапевтической широтой;
- детей и пожилых пациентов.

Всасывание

- 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 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.

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, 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

- **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 теofilлин 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 теofilлина 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).

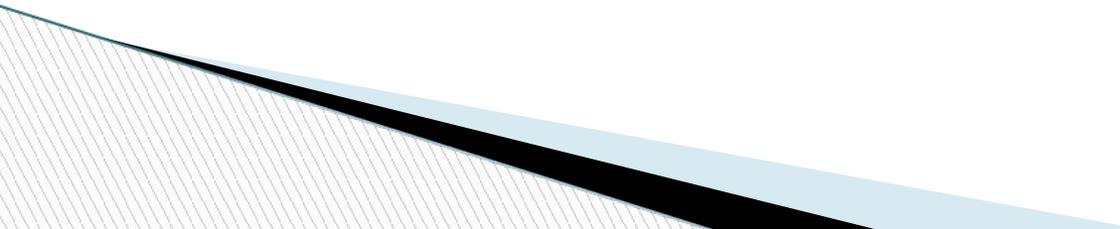
Выведение лекарств

- **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 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.

Статистика. Люди старше 65 лет

- Побочные реакции (ПР) встречаются у 11,8% больных в возрасте 41-50 лет и у 24% – старше 80 лет.
- Согласно данным Р.В. Goldberg, в молодом возрасте при использовании ЛС пр возникают в 10,2% случаев, у 70-летних – в 18,9%, у 80-летних – в 20,3%, у 90-летних – в 24%.
- При этом риск развития пр у пациентов пожилого возраста в 5-7 раз выше, чем у молодых. Пожилые люди в 2-3 раза чаще, чем пациенты молодого и среднего возраста, госпитализируются по поводу пр ЛС.
- В Великобритании пр ЛС являются причиной госпитализации 10% гериатрических больных, а в Канаде – 20%.
- Наибольшее число смертельных исходов, связанных с пр, приходится на возрастную группу 80-90 лет.

фармакологические группы ЛС, применение которых у пожилых лиц сопряжено с потенциальным риском развития пр.

- Пр возникают при назначении нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [НПВЛС] (27%),
 - антибиотиков (23%),
 - аспирина и прочих антикоагулянтов (22%),
 - диуретиков (17%),
 - антигипертензивных препаратов (β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [АПФ]) (9,4%).
- 

По тяжести клинического течения различают следующие группы побочных реакций.

- • Реакции лёгкой степени выраженности: кожный зуд, крапивница, извращение вкуса. Это довольно устойчивые проявления, при их появлении нет необходимости в отмене ЛС. Побочные эффекты исчезают при снижении дозы ЛС или после кратковременного назначения антигистаминных ЛС.
- • Реакции средней степени тяжести - отёк Квинке, экзематозный дерматит, многоформная эритема, моноили полиартрит, токсикоаллергический миокардит, лихорадка, гипокалиемия. При их появлении необходимо изменить проводимую терапию, отменить ЛС и провести специфическое лечение глюкокортикоидами в средней дозе 20-40 мг/сут в течение 4-5 дней в стационарных условиях.
- • Реакции тяжёлой степени - состояния, угрожающие жизни или продлевающие нахождение пациентов в стационаре; анафилактический шок, эксфолиативный дерматит, синдром Лайелла с поражением внутренних органов - миокардитом, нефротическим
- синдромом. При появлении подобных реакций необходимо отменить ЛС и одновременно назначить глюкокортикоиды, иммуномодуляторы и антигистаминные препараты на 7-10 дней.
- • Смертельные реакции.

▣ **Возрастные изменения фармакокинетики**

Фармакокинетика, как известно, включает всасывание, распределение, метаболизм и выведение ЛС либо их метаболитов из организма.

Всасывание

- На этот процесс в пожилом и старческом возрасте влияют:
 - гипокинезия желудка и кишечника;
 - гипо- и ахлоргидрия;
 - одновременное применение препаратов, противоположно влияющих на всасывание;
 - атрофия кишечных ворсинок;
 - снижение секреторной активности желез желудка, кишечника, поджелудочной железы;
 - снижение мезентериального кровотока;
 - наличие воспалительных заболеваний слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта;
 - наличие сопутствующих заболеваний других органов и систем.

- По мере старения организма возникают воспалительные, атрофические процессы в желудке и кишечнике, снижается их секреторная и ферментативная активность. В результате уменьшается всасывание и, вследствие этого, биодоступность многих ЛС.

- Поэтому ряд ЛС (НПВЛС, салицилаты, нитрофураны, антикоагулянты) поступают в организм людей пожилого и старческого возраста более медленно, чем у молодых пациентов.

Распределение

- На процесс распределения влияют масса тела, соотношение мышечной и жировой массы, содержание альбуминов в плазме крови, воды в организме.
- У лиц пожилого и старческого возраста распределение практически всех ЛС изменено. У них понижена удельная доля мышечной массы, увеличена – жира, снижены удельная доля воды и количество альбуминов.

Влияние полиморбидности на фармакокинетику ЛС

- Столь характерная для гериатрических больных полиморбидность (наличие одновременно нескольких заболеваний) также определяет особенности фармакокинетики ЛС и результативность фармакотерапии этого контингента пациентов.
- Например, имеющиеся у одного и того же пациента ишемическая болезнь сердца (ИБС) с признаками сердечной недостаточности, патология кишечника с синдромом мальабсорбции, хронический пиелонефрит с развитием почечной недостаточности оказывают безусловное влияние на всасывание, распределение, метаболизм и элиминацию применяемых ЛС.

КОМПЛАЕНТНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

- COMPLAINT, или выполнение врачебных рекомендаций, является важным фактором успешности 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.

- 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.
- 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.

Основные принципы назначения лекарственных средств пациентам пожилого возраста:

1. Установить необходимость назначения лекарственного средства: установить точный диагноз перед началом лечения; по возможности избегать применения лекарственных средств;
2. Тщательно выявить все условия применения лекарственных средств пациентом;
3. Хорошо знать механизм действия назначаемого препарата: - помнить о возможности возрастных изменений в распределении лекарственных веществ; - назначать хорошо изученные лекарственные средства.
4. Начинать терапию с невысоких доз лекарственных средств;
5. Титровать дозы до нужного эффекта: - определить достигаемый терапевтический эффект; - постепенно довести дозу до такой, применение которой дает предельный терапевтический результат.
6. Упростить режим применения лекарственных средств, обеспечивать приверженность терапии; предложить вести запись приема лекарственных средств; - постоянно контролировать соблюдение больным пожилого возраста режима приема лекарственных веществ.