

# **Проблемы безопасности фармакотерапии отдельных категорий пациентов и фармакологических групп.**

**Умерова Аделя Равильевна**

**Зав. кафедрой клинической фармакологии, д.м.н.**

# Отдельные категории пациентов

это:

- Пожилые пациенты (лица старше 65 лет)
- Беременные женщины
- Лактирующие (кормящие) женщины

➤ В современной медицине существуют так называемые «лекарственно-обусловленные проблемы», связанные с последствиями применения лекарственных препаратов у пациентов различных категорий.

➤ Это следующие проблемы:



- Необоснованная лекарственная терапия (назначение ЛС при отсутствии показаний)
- Нелечённое показание (наличие показания без назначения ЛС)
- Неправильный выбор ЛС
- Субтерапевтическая доза
- Передозировка
- Неэффективность ЛС
- Побочные реакции
- Взаимодействие ЛС между собой, с пищей или болезнью
- Несоблюдение режима лечения
- Ошибки при назначении, отпуске и использовании ЛС

# Факторы, способствующие развитию неблагоприятных побочных реакций (НПР) на ЛС в современном мире

- **постарение населения** и увеличение в его структуре лиц, страдающих хроническими заболеваниями;
- высокая распространенность **иммунодефицитных состояний**;
- растущая **сенсibilизация** населения к биологически активным и химическим веществам
- широкое внедрение в практику **новых лекарственных средств** с высокой биологической активностью;
- **полипрагмазия** и нерациональное использование ЛС;
- **медицинские ошибки**;
- присутствие на фармацевтическом рынке большого количества **дженериков**, часть из которых может не соответствовать критериям качества;
- распространение **фальсифицированных ЛС**.

## Пациенты групп риска

- Пожилые
- Дети
- Беременные и кормящие грудью женщины
- Пациенты с нарушениями функции почек и/или печени
- Лица с иммунодефицитом

# **Особенности фармакотерапии у ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**



# НПР у пожилых

- **Риск** возникновения **НПР** у пациентов в возрасте 65 лет и старше в **3 РАЗА ВЫШЕ**, чем у молодых, в возрасте 70-79 лет в **7 раз выше**.
- **17% всех госпитализаций пожилых лиц обусловлены НПР** (риск в 6 раз выше, чем для населения в целом)
- В европейских странах от 6,7 до 14,2% всех посещений врачей пожилыми людьми обусловлены НПР.
- 75-80% НПР у пожилых **относятся к дозозависимым и потенциально предотвратимым** реакциям типа А

# Причины повышенного риска развития НПР у пожилых

- Высокий уровень потребления ЛС → пожилые люди составляют менее 13% населения ⇒ **ПОТРЕБЛЯЮТ ОКОЛО 1/3** рецептурных и безрецептурных ЛС
- Наличие нескольких заболеваний и полипрагмазия - ежедневно 4,5 рецептурных и 2 безрецептурных ЛС
- При одновременном приеме 2 препаратов риск развития неблагоприятных последствий лекарственных взаимодействий составляет 13%,
  - ✓ 4 ЛС – 38%,
  - ✓ **7 и более ЛС – 82%**
- У пожилых людей, одновременно получающих 4 и более ЛС, **в 9 раз возрастает риск** развития снижения памяти и умственной работоспособности.
- с повышением числа принимаемых препаратов существенно повышается **риск падений и переломов**

Особенности **фармакокинетики** ЛС, как  
причина повышенного риска развития  
НПР у пожилых



# Причины повышенного риска развития НПР у пожилых - особенности фармакокинетики ЛС

- Ухудшение и/или задержка всасывания ЛС при приеме внутрь (особенно - формы, имеющие кишечнорастворимое покрытие!), подкожном и внутримышечном введении ⇒ **НПР в месте введения**
- Нарушения распределения ЛС - изменение соотношения жировой ткани и жидкости в организме:
  - ✓ уменьшается объем распределения гидрофильных ЛС, повышаются их начальные концентрации в плазме крови ⇒ увеличивается риск развития токсических эффектов ⇒ **рекомендуется уменьшать дозу**
  - ✓ может повышаться объем распределения липофильных препаратов, что приводит к удлинению периода полувыведения ⇒ пролонгирование действия ⇒ при длительном применении увеличивается вероятность развития относительной передозировки ⇒ **рекомендуется увеличивать интервалы между введениями**

## Причины повышенного риска развития НПР у пожилых - особенности фармакокинетики ЛС

- Снижение общего объема жидкости ⇒ требуется соблюдать особую осторожность при применении диуретиков ⇒ риск дегидратации, увеличения гематокрита, ухудшения микроциркуляции, тромбообразования, электролитных нарушений, сопровождающихся **нарушениями сердечного ритма!**
- Снижение общего белка крови (особенно у лиц старческого возраста и тяжело больных) ⇒ изменение фармакокинетики препаратов с высокой степенью связывания с белками плазмы ⇒ **рекомендуется снижать дозу**

# Причины повышенного риска развития НПР у пожилых - особенности фармакокинетики ЛС

- **Нарушения метаболизма** (уменьшение массы печени, снижением печеночного кровотока и снижение активности ферментативных систем, застойная сердечная недостаточность и одновременный прием нескольких ЛС)
- Наиболее существенным изменениям подвергается метаболизм типа I (окисление, восстановление и гидролиз), а также пресистемный метаболизм в стенке ЖКТ и печени ⇒ **поддержание высоких концентраций ЛС в крови** и тканях и повышение риска развития НПР
- По возможности, **избегать назначения пожилым антидепрессантов, гормональных средств, непрямых антикоагулянтов, некоторых бета-адреноблокаторов, нитроглицерина, амлодипина, бензодиазепинов.**

# Причины повышенного риска развития НПР у пожилых - особенности фармакокинетики ЛС

- **Нарушения выведения** (снижение клубочковой фильтрации и канальцевой секреции)
- Начиная с 30 лет, почечная экскреция снижается в среднем **на 1% в год!**
- Особенно опасно снижение выделения **ЛС с узким терапевтическим действием**, например, дигоксина, аминогликозидов, цефалоспоринов, антиаритмических препаратов, НПВС, что приводит к быстрому созданию в крови их токсических концентраций ⇒ **необходима коррекция доз**

Особенности **фармакодинамики** ЛС, как  
причина повышенного риска развития  
НПР у пожилых



# Причины повышенного риска развития НПР у пожилых - особенности фармакодинамики ЛС

- Изменению фармакодинамики ЛС в пожилом возрасте способствуют **нарушения механизмов гомеостаза** ⇒ усиление терапевтического ответа и большая частота и интенсивность НПР
- У пожилых чаще возникает:
  - ✓ **ортостатическая гипотензия** при применении антигипертензивных препаратов,
  - ✓ **дегидратация** и электролитные нарушения при применении диуретиков,
  - ✓ **кровотечения** при применении пероральных антикоагулянтов
  - ✓ **гипогликемия** при применении антидиабетических средств
  - ✓ **эрозивно-язвенные поражения ЖКТ** при применении НПВС

## Центральные НПР у пожилых

- Изменение количества рецепторов и медиаторов в ЦНС (снижение содержания ацетилхолина в ЦНС)
- Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)
- Повышенная чувствительность к антихолинэргическим эффектам (снотворные, антипаркинсонические, антигистаминные и антимигренозные препараты, антидепрессанты, ЛС, влияющие на функции органов пищеварения, и т.д. ⇒ спутанность сознания, потеря памяти, нарушения ориентации и зрения, беспокойство, тахикардия, нарушение координации движений ⇒ частые падения и переломы шейки бедра)

## Другие атипичные НПР у пожилых

Петлевые диуретики	Недержание или острая задержка мочи, ортостатическая гипотония
Пропранолол	Тяжелая диарея, галлюцинации
Теofilлин	Задержка мочи
Папаверин	Поражение печени, повышение АД
Леводопа	Гипотензия
Тиоридазин	Изменения психики
Карбамазепин	Сонливость, атаксия
Метоклопрамид	Изменения психики
Прокаинамид	Периферическая нейропатия

# Группы ЛС, связанные с повышенным риском переломов у пожилых

- **Риск переломов** повышается при применении ЛС, способных вызывать головокружение, сонливость, нарушение координации и спутанность сознания:
  - ✓ Антидепрессанты
  - ✓ Антипсихотики
  - ✓ Бензодиазепины
  - ✓ Антигипертензивные средства
  - ✓ Антигистаминные (особенно с седативным действием)

# Группы ЛС, связанные с повышенным риском переломов у пожилых

- Противосудорожные средства
- Нестероидные противовоспалительные средства
- Кортикостероиды
- Миорелаксанты
- Наркотические анальгетики
- Антиаритмические средства класса IA
- Нитраты
- Антипаркинсонические средства
- Дигоксин
- H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы
- Средства, вызывающие гипогликемию

# Другие факторы, способствующие развитию НПР у пожилых людей

- Несоблюдение назначенного режима лечения
- Медицинские ошибки
- Применение незарегистрированных ЛС и нерегламентированное (off-label) применение ЛС

# Нерегламентированное (off-label) применение

- использование противопоказанного препарата;
- назначение ЛС по новым, незарегистрированным показаниям;
- использование в дозах, отличных от указанных в инструкции по применению;
- использование у детей в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению;
- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- выбор неоговоренного в инструкции пути введения.

# Нерегламентированное (off-label) применение ЛС – масштабы проблемы

- Доля нерегламентированных назначений составляет более 20%, а для препаратов отдельных фармакологических групп (психотропных, противоопухолевых) превышает 30 %
- Наиболее часто нарушения инструкции по медицинскому применению отмечаются при применении антиконвульсантов (74%), антипсихотиков (60%) и антибиотиков (41%)
- Наиболее распространенными являются нерегламентированные назначения препаратов, влияющих на ЦНС

# Нерегламентированное (off-label) применение ЛС, влияющих на ЦНС у пожилых

- Антипсихотические средства назначаются лицам 50 лет и старше преимущественно по незарегистрированным показаниям, прежде всего, для лечения ажитации и агрессии, связанной с деменцией
- Назначение пожилым официально не рекомендованных с этой целью препаратов для лечения нарушений сна
- Широкое использование антиконвульсантов по незарегистрированным показаниям

# Другие области нерегламентированного (off-label) применения ЛС у пожилых

- Онкология
- Токсикология
- Редкие (сиротские) заболевания
- В последние годы расширяется применение у пожилых больных по незарегистрированным показаниям препаратов, полученных биотехнологическими методами

# Последствия нерегламентированного применения ЛС у пожилых

Таким образом, нерегламентированное применение лекарственных средств ассоциируется с повышенной частотой развития нежелательных побочных реакций!

# Особенности фармакотерапии у беременных



## «Золотое правило» фармакотерапии беременных

- Назначай лекарственное средство только в случае, если ожидаемая **польза для матери** превышает потенциальный **риск для плода**.

# Особенности фармакотерапии у беременных

- В настоящее время практикующему врачу любой специальности достаточно сложно получить исчерпывающую информацию и выбрать наиболее безопасное и в то же время достаточно эффективное ЛС для беременной пациентки.
- Безопасность применения ЛС у беременных характеризуется классификацией, разделяющей ЛС по опасности для плода на категории **A, B, C, D, X** (по классификации FDA).

# Особенности фармакотерапии у беременных

- Перед назначением любого ЛС женщине детородного возраста необходимо убедиться, к какой из указанных категорий оно относится. Назначая женщинам фертильного возраста ЛС из группы **X** и **D**, проводите тест на беременность и в случае необходимости длительного применения проконтролируйте надежную контрацепцию. При применении ЛС из категории **X** также периодически необходимо проводить тест на беременность.

# Особенности фармакотерапии у беременных

Существует и другой аспект фармакотерапии — чрезмерный страх беременных пациенток, а иногда и врачей, перед фармакотерапией. В связи с этим необходимо выделить ряд состояний, при которых фармакотерапия беременным должна проводиться обязательно (потенциальный вред для плода при отсутствии лечения превышает вред от применения ЛС), к таким состояниям относятся:

- бронхиальная астма;
- эпилепсия;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- тяжелая пневмония и другие гнойно-воспалительные заболевания;
- ВИЧ-инфекция;
- токсоплазмоз;
- гестозы

# Потенциальные последствия применения ЛС во время беременности

- внутриутробная смерть
- врожденные аномалии
- сенсibilизация
- замедление внутриутробного развития
- интоксикация и синдромом отмены
- тератогенность
- осложнения беременности
- спонтанные аборты и преждевременные роды
- осложнения в послеродовом периоде

# Многоцентровое ретроспективное исследование (Российская Федерация)

- Чаще всего беременным женщинам назначаются (по результатам исследования):
  - ✓ Минерало-витаминные препараты – 92,4%
  - ✓ Препараты железа – 80,9%
  - ✓ Антимикробные препараты для местного применения – 50,3%

# Меры, направленные на повышение безопасности использования ЛС у беременных

- Подготовка информации о безопасности ЛС во время беременности и обеспечение ее доступности медицинским и фармацевтическим работникам, включая компьютерные программы на рабочем месте
- Введение классификации категорий риска
- Ведение регистров беременности производителями
- Активный мониторинг применения ЛС во время беременности и исходов медицинскими, фармацевтическими работниками и пациентами

# Особенности фармакотерапии у лактирующих



➤ Безопасность фармакотерапии при лактации остается актуальной проблемой современной клинической фармакологии. Основными параметрами, определяющими безопасность фармакотерапии при лактации, считаются **концентрация препарата в грудном молоке** и **потенциальная токсичность** для младенца. Например, препарат может проникать в грудное молоко, но не оказывать негативного влияния на ребенка, и наоборот.

При назначении ЛС лактирующей женщине необходимо обратить внимание на фармакокинетические характеристики ЛС!

Фармакокинетическими характеристиками ЛС, которые **позволяют применять** его у лактирующей женщины, считаются следующие:

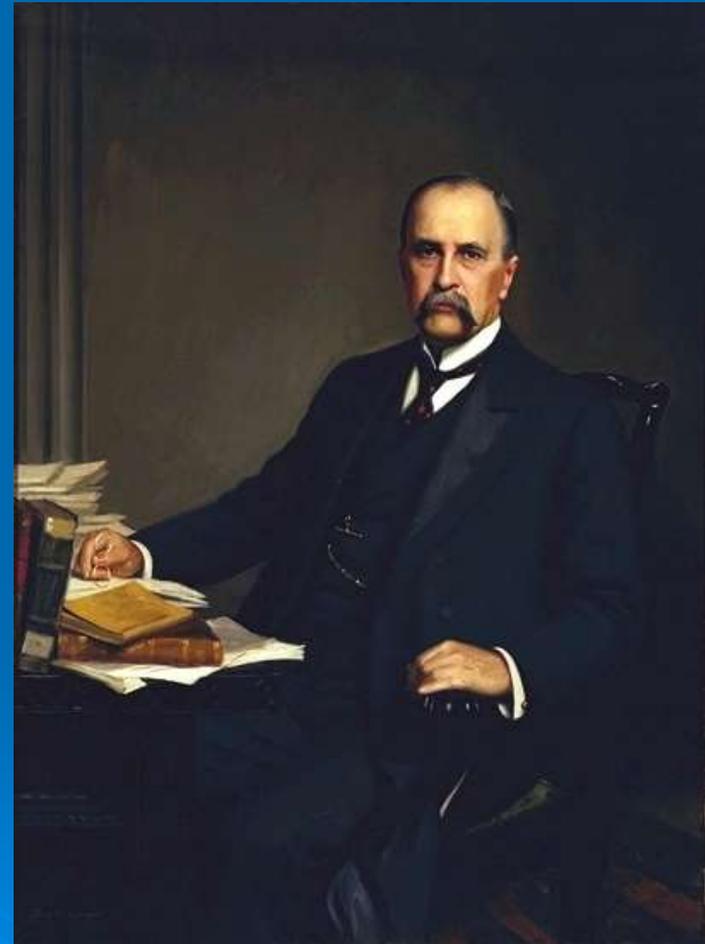
- низкая биодоступность при приеме внутрь;
- короткий период полувыведения;
- отсутствие активных метаболитов;
- высокий процент связи ЛС с белками плазмы крови.

При этом **рекомендуется кормить грудью перед приемом очередной дозы ЛС**, т.е. в момент минимальной равновесной концентрации, что обеспечивает минимальное проникновение ЛС в молоко матери.

При необходимости применения **опасных для младенца ЛС грудное вскармливание рекомендуют прервать**. К таким препаратам относятся соли лития, цитостатики, радиоизотопы, многие антибактериальные препараты (тетрациклины, фторхинолоны), ретиноиды, амиодарон.

# Уильям Ослер (1849 - 1919), известный канадский врач-терапевт

- Желание принимать лекарство является, возможно, самой большой особенностью, которая отличает человека от животных.
- Поэтому одна из главных обязанностей врача — научить людей не принимать лекарства бездумно.



Благодарю за внимание!

