

Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста

Е. В. Ших¹, А. Д. Исмагилов², Ж. М. Сизова², О. А. Демидова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 08.11.2016 г. Принята к печати 01.03.2017 г.

Резюме: Подготовлен обзор данных литературы о нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных средств. Установлено, что частота возникновения нежелательных реакций у пациентов старше 60 лет в 2–3 раза превышает аналогичный показатель у больных моложе 30 лет. Рассмотрены особенности фармакокинетики (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) лекарственных средств у пациентов пожилого и старческого возраста. Отмечена опасность комбинаций лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT. Изучены данные литературы о клинически значимых взаимодействиях лекарственных средств, которые метаболизируются CYP3A4, с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии. Указано, что для повышения безопасности фармакотерапии не следует назначать пациентам пожилого и старческого возраста одновременно два препарата, которые удлиняют интервал QT, и не следует применять комбинации лекарственных средств, при использовании которых можно прогнозировать удлинение интервала QT в результате изменения метаболизма одного из лекарственных средств.

Ключевые слова: комбинированная фармакотерапия; взаимодействие лекарственных средств; пожилой возраст; цитохром P450; интервал QT.

Библиографическое описание: Ших ЕВ, Исмагилов АД, Сизова ЖМ, Демидова ОА. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(1): 47–54.

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарственных средств (ЛС), что связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. Считается, что в среднем у одного пациента старше 60 лет обнаруживается 4–5 различных заболеваний, что закономерно сопровождается увеличением применения такими пациентами нескольких ЛС.

Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пожилой возраст – 60–74 года, старческий возраст – 75–90 лет. Известно, что примерно 80 % пожилых людей страдают хроническими заболеваниями. В Великобритании при исследовании репрезентативной выборки, включающей людей старше 65 лет, выяснилось, что 70 % из них принимают ЛС. В среднем на одного человека приходится примерно 2,8 назначенных ЛС. Почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небесспорным». В Италии 40 % людей старше 70 лет ежедневно принимают 4–6 ЛС, а около 12 % принимают свыше 9 препаратов. В Великобритании и в США 30 % всех назначаемых ЛС приходится на людей пожилого возраста. В США человек старше 65 лет получает в среднем 10,7 новых и возобновляемых рецептов в год [1].

Вопрос о назначении того или иного ЛС должен решаться лишь после всестороннего анализа его воздействия на организм пожилого пациента, при этом в первую очередь необходимо учитывать повышенную чувствительность пожилых и старых людей к ЛС

(особенно к сердечным гликозидам, гипотензивным средствам, транквилизаторам, антидепрессантам), а также состояние психики больного и условия, в которых он живет. Поэтому весьма актуальной задачей для врачей различных специальностей является овладение основами гериатрической фармакологии.

Каждому врачу нужны информация и четкое представление об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов (ЛП), о принципах их дозирования в гериатрии, о путях повышения устойчивости организма пожилых людей к нежелательному воздействию медикаментов.

У пожилых людей отмечается ряд физиологических особенностей, которые оказывают влияние на эффективность и безопасность лекарственной терапии. В организме пожилых людей существенно изменяются фармакокинетика и фармакодинамика ЛС. У таких пациентов замедляется абсорбция из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменяется распределение ЛС в организме, нарушается их связывание с белками крови, снижается скорость биотрансформации препаратов в печени, замедляется их выведение из организма. Возникающие при старении структурные и функциональные изменения ЖКТ приводят к нарушению или задержке лекарственной абсорбции. Доказано, что базальная и пиковая продукция желудочного сока уменьшается с возрастом. Это приводит к увеличению кислотности желудочного содержимого (рН), что в свою очередь способствует повышению растворимости липидов, изменению степени ионизации некоторых ЛС и, как следствие, снижению их аб-

сорбции. Однако повышение кислотности желудочного содержимого может приводить к ускоренному опорожнению желудка, что определяет более быстрое начало абсорбции лекарственных средств в тонком кишечнике. Скорость опорожнения желудка и подвижность его стенок определяют скорость доставки ЛП в тонкую кишку, где и происходит путем пассивной диффузии абсорбция большинства ЛС. Замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника приводят к снижению скорости всасывания ЛС, при этом пролонгируется время наступления терапевтического действия. Вместе с тем, у пожилых людей запоры, связанные с гипомоторикой кишечника, могут способствовать увеличению полноты всасывания ЛС вследствие длительного пребывания препаратов в ЖКТ. В результате может наблюдаться усиление терапевтического действия ЛС, что в сочетании с замедлением их элиминации требует коррекции доз и режима назначения. Прием атропина, платифиллина, фенотиазиновых нейролептиков, обладающих М-холиноблокирующим действием, других препаратов, вызывающих замедление моторики желудка и кишечника, приводит к усилению всасывания одновременно назначенных ЛС. Лекарственные препараты, снижающие моторику ЖКТ, такие как наркотические анальгетики и антидепрессанты, также могут оказывать влияние на абсорбцию у этой категории пациентов [2, 3].

Соотношение жидкости и разных тканей в организме является одним из основных факторов, которые могут изменять распределение лекарств у пожилых пациентов. К 80 годам отмечается уменьшение количества жидкости в организме человека и снижение мышечной массы по отношению к общему весу. Это связано с относительным увеличением количества жира у пожилых. Объем распределения водорастворимых ЛС у пожилых меньше, при этом начальная концентрация препарата в плазме повышена.

Объем распределения липофильных ЛС у пожилых возрастает из-за увеличения пропорции жира в общей массе тела. С этим связано возрастное увеличение объема распределения некоторых ЛС: бензодиазепиновых транквилизаторов, фенотиазиновых нейролептиков, барбитуратов.

Скорость и степень распределения ЛС 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: снижения сердечного выброса на 1 % в год, уменьшения скорости кровотока и перераспределения регионального кровотока, изменения тканевой проницаемости.

Важным показателем распределения и выведения ЛС является свободная плазменная концентрация; связывание ЛС с белками плазмы, эритроцитами и другими тканями во многом определяет параметры фармакокинетики у пожилых пациентов. Так, в частности, препараты-основания имеют более высокое сродство к кислым альфа 1-гликопротеинам, а препараты-кислоты характеризуются большим сродством к альбуминам. У пациентов пожилого и старческого возраста концентрация кислых альфа 1-гликопротеинов увеличивается, поэтому связывание некоторых ЛС с альбумином увеличивается. Доказано, 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 [2, 4].

Скорость клубочковой фильтрации у пожилых может снижаться на 35–50 %, что обусловлено возрастными изменениями в почках: атрофия преимущественно кортикального слоя; уменьшение количества активных клубочков; гистологические изменения клубочков и базальной мембраны канальцев. При старении организма развивается артериолонефросклероз почечных артерий, приводящий к ежегодному снижению функции почек в среднем на 1 % после 30-летнего возраста. В связи с этим, пожилых пациентов следует относить к больным с начальной степенью почечной недостаточности. При этом уровень креатинина, как правило, в сыворотке крови не повышается, так как его продукция снижается пропорционально уменьшению мышечной массы. Отмечено, что параллельно снижению скорости клубочковой фильтрации происходит частичное снижение канальцевой секреции и реабсорбции. Снижение почечной функции приводит к повышению концентрации ЛС, экскретирующихся в неизменном виде, и активных или токсических метаболитов, что повышает риск кумуляции ЛС, передозировки и развития нежелательных реакций. К ЛС, требующим коррекции доз у лиц пожилого возраста, относятся препараты с узким диапазоном терапевтического действия: сердечные гликозиды, аминогликозидные антибиотики, а также цефалоспорины, противодиабетические, антиаритмические, урикозурические ЛС, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для выбора дозы и режима дозирования ЛС, которые выводятся через почки, необходимо тщательно следить за уровнем креатинина [2, 4].

Способность печени метаболизировать ЛС не снижается у пациентов пожилого и старческого возраста, однако к 90-летнему возрасту отмечается снижение печеночного кровотока в среднем на 40 %. Уменьшение печеночного кровотока, снижение белковосинтетической и дезинтоксикационной функций печени определяют меньшую активность ферментов метаболизма ЛС у пожилых. Отмечено уменьшение печеночного клиренса некоторых ЛС на 20–40% (варфарин, верапамил, амиодарон, амитриптилин, фентанил, нифедипин и др.), тогда как для других ЛС (диазепам, диклофенак), не зависящих от активности ферментов СYP P450, данный показатель остается неизменным. С другой стороны, у лиц пожилого и старческого возраста снижается способность печени восстанавливаться после повреждений, вызванных, в частности, алкоголем или вирусным гепатитом, что должно определять тактику осторожности дозирования ЛС, которые метаболизируются печенью [5].

Возрастные изменения печени могут приводить к увеличению биодоступности ЛС и повышению их концентрации в плазме крови. С другой стороны, вследствие снижения печеночного клиренса изменяется период полувыведения ($T_{1/2}$) для препаратов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом.

Влияние старения на содержание в печени микросомальных монооксигеназ проводили на ткани из 54 образцов печени от добровольцев в возрасте от 9 до 89 лет. Результаты исследования по оценке содержания микросомального белка и цитохрома P450 и активности НАДФ-Н-цитохром-С-редуктазы не выявили возрастных изменений в содержании ферментов или их активности. Анализ содержания цито-

хрома Р450 и клиренса феназона у 226 добровольцев показал значительное повышение содержания цитохрома Р450 и клиренса феназона у людей старше 70 лет по сравнению с молодыми. Полученные данные могут свидетельствовать о возрастных изменениях метаболизма ЛС, поскольку всем добровольцам была выполнена биопсия печени и были выявлены незначительные гистологические изменения [6].

Люди пожилого возраста болеют чаще, имеют, как правило, не одно хроническое заболевание и часто нуждаются в медицинском обеспечении. В таком случае, когда каждая из имеющихся патологий нуждается в постоянной лекарственной терапии, в несколько раз повышается риск развития нежелательных реакций (НР) на принимаемые ЛС. Согласно медицинской статистике, риск возникновения побочных эффектов у пожилых пациентов старше 60 лет в 2 раза выше, чем у молодых. А у больных 70–79-летнего возраста НР на ЛС развиваются в 7 раз чаще, чем у 25-летних. Наибольшее число летальных исходов, связанных с нерациональной фармакотерапией, приходится на возрастную группу 80–90 лет. Пациенты пожилого возраста более восприимчивы к возникновению серьезных нежелательных явлений (СНЯ), которые в том числе могут быть и результатом взаимодействия лекарственных средств (ВЛС) [7].

ВЛС может быть связано с взаимным влиянием на процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения из организма ЛС. В настоящее время ВЛС являются серьезной проблемой здравоохранения, так как они обуславливают возникновение СНЯ и служат причиной госпитализации пациентов. Вместе с тем, в большинстве случаев ВЛС можно спрогнозировать, и, соответственно, их развития можно избежать. Согласно результатам исследований, частота развития прогнозируемых ВЛС варьирует в пределах от 4 до 46 % [8, 9].

Также следует признать, что разработка и испытание схем фармакотерапии, как правило, идет без учета особенностей воздействия ЛС на пациентов пожилого и старческого возраста. Всему этому есть очевидное объяснение: в клинических исследованиях чаще всего устанавливаются возрастные рамки на участие пациентов. Отсутствие должного внимания к данной возрастной категории на этапе клинических исследований приводит к тому, что переносимость медикаментозного лечения у пациентов пожилого возраста устанавливается, как правило, уже после выпуска ЛП на рынок, когда начато его широкое использование в клинической практике.

Серьезным прецедентом, который привел к изменениям в отношении назначения ЛС пожилым, стала регистрация летальных случаев среди лиц пожилого возраста, которые в начале 1980-х гг. принимали нестероидный противовоспалительный препарат беноксапрофен (Опрен/Орафлекс). Препарат был отозван с рынка. В связи с этим, регуляторными органами были разработаны рекомендации о необходимости использовать для оценки новых ЛС людей пожилого возраста, которым эти лекарства будут назначаться [10].

Эпидемиологии применения ЛС у пациентов пожилого возраста в амбулаторной практике посвящено несколько крупных исследований. По данным результатов исследований, наиболее часто у пожилых применяются сердечно-сосудистые препараты (антигипертензивные и антиангинальные ЛС, антиаритмические препараты) — 55 %; ЛС, которые действуют

на центральную нервную систему — 11 %; ненаркотические анальгетики — 9 %. Среди безрецептурных ЛС, принимаемых пациентами пожилого возраста, анальгетики составили 40 %; витамины и пищевые добавки — 33 %; ЛС, действующие на ЖКТ, включая слабительные — 22 % [3].

Было проведено несколько клинических исследований по оценке правильности назначения ЛС пациентам. Отмечено, что несмотря на снижение с возрастом массы тела, дозы ЛС не снижались адекватно этому, несмотря на то, что риск передозировки увеличивается из-за обусловленного возрастными изменениями нарушения экскреции многих ЛС. Эти же факторы могут повлиять на возникновение побочных медикаментозных реакций.

Гораздо чаще у пациентов пожилого возраста имеет место полипрагмазия. Люди пожилого возраста в среднем получают по 1,5–7,1 медикамента, большая часть ЛС (примерно 3 препарата на одного больного, или 40 % всех назначений) выписываются «по жизненным показаниям», обычно в эту группу препаратов входят седативные средства, гипнотики, анальгетики и слабительные. В Великобритании и скандинавских странах большинство лиц пожилого возраста получают до пяти ЛС [7].

Назначая комбинацию из нескольких препаратов, врач не в полной мере принимает во внимание все аспекты их фармакологического (фармацевтического, фармакодинамического, фармакокинетического) взаимодействия.

Случаи полипрагмазии постоянно растут и по причине коммерческой доступности практически любых ЛС, в изобилии присутствующих на фармацевтическом рынке. Особенно этому способствуют увеличение доступности безрецептурных препаратов и самолечение. По данным ВОЗ, более половины лиц пожилого возраста принимают ЛС, не обращаясь к врачу, и соответственно не знают об их нежелательных эффектах и взаимодействии [10].

Поскольку пожилым пациентам приходится назначать одновременно несколько препаратов, то врачу надо постоянно думать о взаимодействии ЛС и их возможной несовместимости. Так, например, антациды, препараты железа, активированный уголь нарушают всасывание многих препаратов (доксицилин, метациклин, леводопа, метилдофа, ципрофлоксацин, тироксин, каптоприл, фолиевая кислота и др.), что снижает их терапевтический эффект, а ЛС, активно связывающиеся с белками, изменяют распределение ряда ЛС, вытесняя их из связи с белками. Так, фенилбутазон (бутадиион) может вытеснить из связи с белками кумариновые антикоагулянты и гипогликемические препараты, следствием чего являются геморрагические осложнения и гипогликемия. ЛС, влияющие на рН мочи, могут существенно влиять на выделение других ЛС. Например, средства, ощелачивающие мочу, способствуют ускоренному выведению барбитуратов и салицилатов; средства, подкисляющие мочу, способствуют увеличению клиренса кодеина, морфина, новокаина, что приводит к уменьшению эффекта этих препаратов.

В последнее время пристальное внимание в клинической кардиологии отводится проблеме удлинения интервала QT как фактору риска появления угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) — синдром, который проявляется увеличением интер-

вала QT, превышающим норму и сопровождающимся синкопальными состояниями и/или остановкой сердца и внезапной сердечной смертью [11, 12]. В клинической практике комбинируют ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT. Опасность такой комбинации может быть усилена при наличии потенциальной возможности взаимодействия ЛС на уровне метаболизма.

Интервал QT меняется в зависимости от частоты сокращений сердца. Чтобы нивелировать для анализа влияния ЧСС на QT, правильнее пользоваться скорригированным интервалом QT–QTc, который рассчитывается по формуле Базетта.

Влияние ЛС — самая частая причина развития синдрома удлиненного интервала QT. Список таких ЛС постоянно обновляется [11]. Классифицируют 4 категории с риском развития СУИ QT [11, 12]:

- 1) препараты с доказанным риском развития пируэтной тахикардии;
- 2) препараты с вероятным риском развития пируэтной тахикардии;
- 3) препараты с условным риском развития пируэтной тахикардии;
- 4) препараты, применения которых следует избегать при врожденном удлиненном интервале QT.

К ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии относятся: амиодарон, ципрофлоксацин,

галоперидол, левофлоксацин, соталол, домперидон, пропафол. В клинической практике достаточно широко применяются ЛС с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии и их комбинации (табл. 1).

Совместное применение ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT, а также комбинации этих лекарственных препаратов с ЛС, которые могут влиять на активность изоферментов цитохрома P450, их метаболизирующих, требуют от врача особого внимания при назначении, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [13–15].

ЛС, способные увеличивать длительность интервала QT, назначаются в 2,9 % случаев, при этом одновременное назначение нескольких таких ЛС отмечалось у 18,6 % больных. По данным обсервационного проспективного исследования у пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, удлинение интервала QT наблюдалось в 24 % случаев, в 6 % случаев развивалась пируэтная тахикардия (TdP). Предикторами увеличения длительности QT были женский пол, назначение удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов, гипокалиемия, гипокальциемия, гипергликемия, высокий уровень креатинина, гипотиреоз и инсульт в анамнезе, а также возраст старше 65 лет [16].

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ВЕРОЯТНЫМ И УСЛОВНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПИРУЭТНОЙ ТАХИКАРДИИ С УЧЕТОМ МЕТАБОЛИЗИРУЮЩЕГО ИХ ИЗОФЕРМЕНТА P450

МНН	Субстрат изофермента	Ингибитор изофермента	Индуктор изофермента	Клинико-фармакологическая группа
Лекарственные средства с вероятным риском развития пируэтной тахикардии				
Бедаквилин	CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антибактериальное средство
Бортезомиб	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2	CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19	Не индуцирует	Ингибитор протеасом
Окситоцин	—	—	—	Средство, стимулирующее родовую деятельность
Тизанидин	CYP1A2	Не ингибирует	Не индуцирует	Мышечный релаксант
Рилпивирин	CYP3A	Не ингибирует	Не индуцирует	Противовирусное средство
Палиперидон	CYP2D6, CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Атипичное антипсихотическое средство
Исрадипин	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	Гипотензивное средство
Ранолазин	CYP3A4	CYP3A4, CYP2D6	Не индуцирует	Антиангинальное средство
Лекарственные средства с условным риском развития пируэтной тахикардии				
Гидроксизин	CYP3A4	CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	Не индуцирует	Антигистаминное средство
Дифенгидрамин	CYP2D6, CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антигистаминное средство
Ивабрадин	CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антиангинальное средство
Амитриптилин	CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6	CYP2D6	Не индуцирует	Трициклический антидепрессант
Флуоксетин	CYP2D6	CYP2D6, CYP3A4	Не индуцирует	Антидепрессант. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина
Фуросемид	—	—	—	Диуретик
Индапамид	CYP3A	Не ингибирует	Не индуцирует	Диуретик
Торасемид	CYP2C8, CYP2C9	Не ингибирует	Не индуцирует	Диуретик
Метоклопрамид	CYP2D6, CYP1A2	CYP2D6	Не индуцирует	Противорвотное средство
Метронидазол	—	CYP2C9, CYP 3A4	CYP3A4	Антибактериальное средство

Потенциально опасные комбинации ЛС являются серьезной клинической проблемой. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики ЛС с участием цитохромов P450. CYP3A4 является одним из значимых изоферментов большой группы цитохрома P450. Фермент CYP3A4 катализирует реакцию сульфоксидирования, приводящую к образованию сульфогруппы, и биотрансформирует около 60 % окисляемых препаратов. К ингибиторам этого изофермента относятся антидепрессанты, при их приеме метаболизм субстратов CYP3A4 замедляется, так что ЛС-субстрат способен накапливаться в организме и вызывать НР. Нами был проведен обзор данных о клинически значимых взаимодействиях ЛС, с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии, которые метаболизируются CYP3A4 (табл. 2) [11, 13]. Риск от назначения таких комбинаций существенно превышает пользу [17].

К фармакотерапевтическим группам, представители которых наиболее часто вызывают удлинение интервала QTc, относятся антипсихотические препараты. Смертность из-за сердечно-сосудистой недостаточности среди лиц, страдающих шизофренией, достоверно превышает таковую среди населения в целом. Возможно, что наиболее труднообъяснимые внезапные смерти у этих больных могут быть следствием желудочковых нарушений сердечного ритма,

развивающихся на фоне применения антипсихотических препаратов и их комбинаций [17, 18].

Большинство антипсихотических средств проявляют электрофизиологические эффекты, характерные для антиаритмических препаратов класса Ia, в связи с чем могут удлинять интервал QTc и индуцировать развитие пируэтной тахикардии. Перед их назначением необходимо проведение ЭКГ и определение уровня калия в сыворотке крови. Параметры этих исследований необходимо контролировать в процессе лечения. В случае выявления удлинения интервала QTc следует снизить дозу препарата.

Особенно высоким потенциалом аритмогенного действия обладают тиоридазин, мезоридазон, пимозид, сультоприд, дроперидол и в меньшей степени — галоперидол и хлорпромазин. Пируэтная тахикардия описана также при применении трифлуоперазина, перидиклина, прохлорперазина и флуфеназина.

В июле 2000 г. по запросу FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США) фармацевтическая компания Novartis внесла серьезные изменения в маркировку тиоридазина, в которых указывается на риск развития пируэтной тахикардии и внезапной смерти [19]. В связи с угрожающими жизни осложнениями препарат разрешено использовать для лечения шизофрении только в случае непереносимости или неэффективности дру-

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ВЕРОЯТНЫМ И УСЛОВНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПИРУЭТНОЙ ТАХИКАРДИИ, КОТОРЫЕ МЕТАБОЛИЗИРУЮТСЯ CYP3A4

Исрадицин	Ранолазин	Гидроксизин	Ивабрадин	
Доласетрон	Амиодарон	Амиодарон	Бепридил	Эсциталопрам
Итраконазол	Дизопирамид	Анагрелид	Ранолазин	Флуоксетин
	Дофетилид	Хинидин	Дизопирамид	Сертралин
	Дронедарон	Дизопирамид	Дофетилид	Амитриптилин
	Ибутилид	Дофетилид	Дронедарон	Кломипрамин
	Хинидин	Доласетрон	Флекаинид	Дезипрамин
	Соталол	Дронедарон	Ибутилид	Доксепин
	Ивабрадин	Гатифлоксацин	Прокаинамид	Имипрамин
	Бепридил	Ибутилид	Хинидин	Нортриптилин
	Кларитромицин	Ивабрадин	Соталол	Тримипрамин
	Эритромицин	Моксифлоксацин	Азитромицин	Доласетрон
	Моксифлоксацин	Соталол	Бедаквилин	Гранисетрон
	Телитромицин	Спарфлоксацин	Ципрофлоксацин	Ондансетрон
	Циталопрам		Кларитромицин	Флуконазол
	Доласетрон		Эритромицин	Итраконазол
	Флуконазол		Гатифлоксацин	Кетоконазол
	Итраконазол		Гемифлоксацин	Пентамидин
	Кетоконазол		Левифлоксацин	Позаконазол
	Позаконазол		Моксифлоксацин	Вориконазол
	Вориконазол		Норфлоксацин	Астемизол
	Дифенгидрамин		Спарфлоксацин	Гидроксизин
	Эфедрин		Телеванцин	Терфенадин
	Псевдоэфедрин		Телитромицин	Пробукол
	Анагрелид		Тразодон	Эфедрин
			Венлафаксин	Псевдоэфедрин
			Циталопрам	

гих ЛС. Противопоказано назначение тиоридазина больным с нарушениями ритма сердца в анамнезе, пациентам, у которых исходная продолжительность интервала QTc превышает 450 мс. При удлинении QTc в процессе лечения свыше 500 мс препарат должен быть отменен. При передозировке необходимо наладить постоянный мониторинг ЭКГ и избегать назначения ЛС, оказывающих дополнительный пролонгирующий эффект на QTc (дизопирамид, прокаинамид, хинидин). По-видимому, те же предосторожности надо соблюдать и при использовании мезоридазона, являющегося активным метаболитом тиоридазина [15].

К ЛС с выраженной кардиотоксичностью относятся трициклические антидепрессанты. Удлинение QTc описано при применении амитриптилина, доксепина, дезипрамина, имипрамина и кломипрамина. При лечении тремя последними препаратами наблюдались случаи внезапной смерти [15].

Удлинение интервала QTc является достаточно широко распространенной НР, связанной с применением ЛС из различных фармакотерапевтических групп. Своевременная оценка продолжительности скорректированного интервала QT, а также активное выявление индивидуального и семейного анамнеза синкопальных состояний и изначально удлиненного интервала QT позволяют с высокой вероятностью избежать тяжелых и прогностически неблагоприятных клинических состояний.

С целью повышения безопасности фармакотерапии не следует назначать пожилым пациентам одновременно два препарата, которые удлиняют интервал QT, а также применять комбинации ЛС, в которых можно прогнозировать удлинение интервала QT в результате изменения метаболизма одного из ЛС. Необходимо назначать ЛС со схожим фармакодинамическим эффектом, но не оказывающим влияния на длительность интервала QT.

Таким образом, при назначении не только антиаритмических, но и других ЛС, необходимо помнить о возможности увеличения риска смерти пациентов с учетом возрастания вероятности развития пируэтной тахикардии и следить за длительностью интервала QT [2].

При назначении комбинированной фармакотерапии, включающей ЛС, которые оказывают влияние на интервал QT, необходимо прогнозировать возможное ВЛС на уровне метаболизма ЛС [19, 20].

Больные, которые получают комбинации ЛС, влияющие на длительность интервала QT, должны быть предупреждены о необходимости оперативно сообщать лечащему врачу о любых симптомах, которые могут быть проявлениями пируэтной тахикардии: обмороках, приступообразном сердцебиении (особенно впервые развившемся) и предобморочном состоянии, предобморочном состоянии без сердцебиения, а также интеркуррентных условиях или методах лечения, которые могут привести к гипокалиемии (например, гастроэнтерите или приеме мочегонных ЛС). Для выявления бессимптомного удлинения интервала QT > 500 мс необходимо регулярно проводить электрокардиографическое обследование [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной целью современной фармакотерапии у пожилых пациентов является повышение эффективности и безопасности ЛС. Достижение этой цели возможно не только путем создания новых лекарствен-

ных веществ, но и путем более рационального применения уже существующих ЛС.

Частота побочных явлений, связанных с применением ЛС, у больных старше 60 лет в 2–3 раза выше, чем у больных моложе 30 лет.

Это связано не только с особенностями всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС у пожилых пациентов, но и с увеличением числа заболеваний, количества используемых лекарственных препаратов и взаимодействий между ними [21].

Возможность прогнозирования удлинения интервала QT в результате взаимодействия ЛС на уровне метаболизма при назначении комбинированной терапии с использованием ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT и замена в таких комбинациях ЛС на другие, имеющие аналогичный фармакодинамический эффект, позволит повысить безопасность комбинированной фармакотерапии. Назначение комбинаций лекарственных средств с учетом прогнозируемых взаимодействий лекарственных средств — перспективный путь повышения безопасности фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther.* 2005; 30(1): 13–20.
2. Белоусов ЮБ, Леонова МВ. Особенности применения лекарства в гериатрической практике. *Фарматека* 2008; (8): 13–9.
3. Ярыгин ВН, Мелентьев АС, ред. Руководство по геронтологии и гериатрии. Т. 3. Клиническая гериатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
4. Mizusawa Y, Wilde AA. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4): 309–11.
5. Анатомия и физиология ЖКТ. Справочник. Цитохром P450 (изоферменты CYP2C19 и CYP3A4). Available from: <http://www.gastroscan.ru>.
6. Стародубцев АК, Максимов МЛ. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у пожилых людей. В кн.: Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
7. Манешина ОА, Белоусов ЮБ. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов. *Качественная клиническая практика* 2008; (3): 90–3.
8. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(9): 1331–6.
9. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001; 38(6): 666–71.
10. Кузденбаева РС, Алдабергенова КУ. Что такое полипрагмазия и как ее избежать? Available from: <https://goo.gl/Os9lWp>.
11. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). Available from: <https://www.crediblemeds.org>.
12. Лиманкина ИН. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии* 2008; 52: 66–71.
13. Синдром удлиненного интервала Q-T. Симптомы и признаки. Available from: <http://www.medmoon.ru/bolezn/bol43l.html>.
14. Арсентьева РХ. Синдром удлиненного интервала QT. *Вестник современной клинической медицины* 2012; 5(3): 72–3.
15. Ушколова ЕА. Лекарственные средства и интервал QT. *Фарматека* 2001; (7): 45–53.
16. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Critical Care Medicine* 2012; 2(40): 394–9.

17. Фомин Е, Байчоров И, Ших Е, Сизова Ж. Фармакотерапия больных с коморбидностью: возможности взаимодействия лекарственных препаратов на уровне метаболизма. *Врач* 2014; (1): 13–7.
18. Фурман НВ, Шматова СС. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(3): 311–5.
19. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15(3): 179–84.
20. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003; 48(2): 133–43.
21. Johnell K, Klarin I. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety* 2007; 30(10): 911–8.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Сизова Жанна Михайловна. Заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, д-р мед. наук, проф.

Исмагилов Артур Дамирович. Аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Демидова Ольга Александровна; olga.demidova25@mail.ru

SAFETY OF COMBINATION PHARMACOTHERAPY IN ELDERLY PATIENTS

E. V. Shikh¹, A. D. Ismagilov², Zh. M. Sizova², O. A. Demidova¹

¹ Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: The article reviews literature data on adverse reactions to drugs. The frequency of suspected adverse reactions in indoor patients over 60 years old is 2–3 times higher than that in patients younger than 30 years. This is due to peculiarities of drugs pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism and excretion) in elderly patients. It might be dangerous to combine medicines that cause the QT interval prolongation. A literature review was performed in order to analyse clinically relevant interactions of drugs that are metabolized by CYP3A4 and are associated with a potential or conditional risk of torsade de pointes. It was shown that in order to increase the safety of pharmacotherapy in elderly patients, it is not recommended to prescribe two drugs at a time that cause the QT interval prolongation, nor is it recommended to prescribe combinations of drugs that could potentially lead to the QT interval prolongation due to a change in metabolism of one of the drugs.

Key words: combination pharmacotherapy; drug interaction; elderly patient; P450 cytochrome; QT interval.

For citation: Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM, Demidova OA. Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7(1): 47–54.

REFERENCES

1. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivawong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther.* 2005; 30(1): 13–20.
2. Belousov YuB, Leonova MV. Features of the application of drug in geriatric practice. *Farmateka* 2008; (8): 13–9 (in Russian).
3. Yarygin VN, Melentiev AS, eds. Guidelines for Gerontology and Geriatrics. V. 3. Clinical Geriatrics. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
4. Mizusawa Y, Wilde AA. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4): 309–11.
5. Anatomy and physiology of the digestive tract. Directory. Cytochrome P450 (isozymes CYP2C19 and CYP3A4). Available from: <http://www.gastroscan.ru> (in Russian).
6. Starodubtsev AK, Maksimov ML. Pharmacokinetics of drugs in elderly patients. In: Kukes VG, ed. *Clinical Pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects.* Guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
7. Maneshina OA, Belousov YuB. Polypharmacy and drug interactions in elderly patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2008; (3): 90–3 (in Russian).
8. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(9): 1331–6.
9. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001; 38(6): 666–71.
10. Kuzdenbaeva RS, Aldabergenova KU. What is polypharmacy and how to avoid it? Available from: <https://goo.gl/Os9lWp> (in Russian).
11. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). Available from: <https://www.crediblemeds.org>.
12. Limankina IN. Long QT Syndrome and safety problems of psychopharmacotherapy. *Vestnik aritmologii* 2008; 52: 66–71 (in Russian).

13. Long QT Syndrome. Symptoms and signs. Available from: <http://www.medmoon.ru/bolezni/bol43l.html> (in Russian).
14. Arsentieva RH. Long QT Syndrome. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2012; 5(3): 72–3 (in Russian).
15. Ushkalova EA. Medicines and QT interval. *Farmateka* 2001; (7): 45–53 (in Russian).
16. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Critical Care Medicine* 2012; 2(40): 394–9.
17. Fomin E, Baychorov I, Shikh E, Sizova Zh. Pharmacotherapy for patients with comorbidity: possible drug interactions at the level of metabolism. *Vrach* 2014; (1): 13–7 (in Russian).
18. Furman NV, Shmatova SS. Clinical significance of drug-induced intervals QT and QTc prolongation. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* 2013; 9(3): 311–5 (in Russian).
19. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15(3): 179–84.
20. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003; 48(2): 133–43.
21. Johnell K, Klarin I. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety* 2007; 30(10): 911–8.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Shikh EV. Leading research associate of Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Demidova OA. Research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Sizova ZhM. Head of the Department of Medical and Social Expertise, emergency and outpatient therapy. Doctor of Medical Sciences, professor.

Ismagilov AD. Postgraduate of the Department of Medical and Social Expertise, emergency and outpatient therapy.