ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ. ПРЕПАРАТЫ I И II КЛАССА ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОГНА-ВИЛЬЯМСА

Е.А. Ушкалова^{1*}, С.К. Зырянов¹, К.Э. Затолочина¹, А.П. Переверзев¹, Н.А. Чухарева²

¹ Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Опарина, 4

Применение антиаритмических препаратов I класса у пожилых пациентов ограничивают их нежелательные реакции, аритмогенное действие (I A и I C) и высокий риск лекарственных взаимодействий. Применения дигопирамида следует избегать из-за выраженных антихолинергических свойств, сопряженных с риском развития когнитивных и соматических расстройств и падений у самых пожилых пациентов. Имеющиеся данные позволяют предположить, что у пожилых лиц нет существенных ограничений к применению β -адреноблокаторов. Однако для определения препаратов данной группы с оптимальным соотношением польза/риск у лиц пожилого возраста с коморбидностью необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: антиаритмические препараты I и II классов, пожилые пациенты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):471-478

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-471-478>

Antiarrhythmic drugs use in elderly patients. Vaughan Williams class I and II drugs

E.A. Ushkalova^{1*}, S.K. Zyryanov¹, K.E. Zatolochina¹, A.P. Pereverzev¹, N.A. Chukhareva²

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

² Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

Use of class I antiarrhythmic drugs in the elderly is limited by their adverse drug reactions (ADRs), proarrhythmic effect (I A and I C) and high risk of drug interactions. Disopyramide use should be avoided due to its strong anticholinergic properties associated with the risk of cognitive and physical disorders and falls in the "very elderly" patients. Available data suggest that elderly patients do not have significant limitations for beta-blockers use. However to determine beta-blockers with the best benefit/risk ratio in elderly patients with co-morbidity further clinical trials are needed.

Key words: class I and II antiarrhythmic drugs, elderly patients.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):471-478

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-471-478>

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

Введение

Старение ассоциируется со множественными изменениями в структуре, электрофизиологических свойствах и функциях миокарда, уменьшением его ответа на катехоламины и угнетением барорецепторных рефлексов [1]. Эти изменения предрасполагают к развитию сердечных аритмий, являющихся важной причиной заболеваемости и смертности в пожилом возрасте [1-3].

В свою очередь сердечные аритмии повышают риск развития сердечной недостаточности и инсульта, являются основной причиной внезапной смерти, а также множественных симптомов (сердцебиения, боль в груди, одышка, синкопе и др.), снижающих качество жизни пожилых больных и приводящих к развитию тревоги и депрессии [4,5]. Кроме того, аритмии могут клинически проявляться спутанностью сознания и необъясни-

мыми падениями, которые у лиц пожилого возраста сопряжены с повышенным риском переломов [6].

Распространенность аритмий увеличивается с возрастом. При целенаправленном скрининге желудочковые аритмии обнаруживаются у 70-80% пациентов старше 60 лет, хотя во многих случаях остаются бессимптомными [7-8], фибрилляция предсердий – менее чем у 1% лиц моложе 60 лет и у 9-17,6% – старше 80 лет [9-11]. Более 80% внезапных сердечных смертей возникает у лиц старше 65 лет [12].

Данные об эффективности и безопасности антиаритмической терапии у пациентов очень пожилого возраста ограничены, так как в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) участвовало крайне небольшое число пациентов старше 80 лет [8]. Оценку эффективности антиаритмической терапии у этой категории пациентов затрудняет и лимитированная ожидаемая продолжительность жизни.

Помимо возрастных изменений сердечно-сосудистой системы при проведении фармакотерапии у пациентов старшего возраста следует учитывать их субъективное восприятие аритмии, отличное от такового у более молодых, и обусловленное нарушением множественных физических и когнитивных функций, а также взаимодей-

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., зав. той же кафедрой

Затолочина Карина Эдуардовна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Переверзев Антон Павлович – к.м.н., доцент той же кафедры

Чухарева Наталья Александровна – м.н.с. терапевтического отделения НИИ акушерства и гинекологии им. В.И. Кулакова

ствием аритмии с сопутствующими заболеваниями [13]. Все это не позволяет рассматривать клиническую оценку симптомов аритмии в качестве надежного показателя эффективности терапии у этой категории пациентов [13].

Согласно современным представлениям эффективность фармакотерапии сердечных аритмий существенно не различается у лиц пожилого и более молодого возраста, а выбор конкретного антиаритмического препарата пожилым должен преимущественно определяться их безопасностью [14]. Однако в связи с гетерогенностью группы пожилых пациентов эксперты предупреждают, что результаты клинических исследований, полученных с участием лиц старше 60 лет, не следует автоматически экстраполировать на пациентов более старшего возраста [15]. При принятии решения о назначении лечения самым пожилым также следует учитывать желание самого пациента и его родственников, которое может иметь приоритет перед существующими рекомендациями [3].

Антиаритмические препараты I класса

Препараты класса I A (хинидин, прокаинамид, дизопирамид и др.) эффективны при широком спектре желудочковых и суправентрикулярных аритмий, однако их применение у лиц пожилого возраста ограничивает узкий терапевтический индекс [16] и проаритмогенный эффект, повышающий риск смерти [16, 17]. Проаритмия, вызываемая этими препаратами, может проявляться чрезмерной брадикардией, желудочковыми экстрасистолами, удлинением интервала QT, мономорфной и полиморфной желудочковой тахикардией по типу пируэта (*torsades de pointes*) [18].

Выраженными проаритмическими свойствами также обладают препараты класса I C. В исследованиях CAST (the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) лечение энкаинидом, флекаинидом (не зарегистрирован в РФ) и морицизином в постинфарктном периоде ассоциировалось с повышением риска смертности в 2,5 раза [19]. При этом пожилой возраст был независимым предиктором нежелательных событий, связанных с применением этих препаратов, включая летальный исход. С каждым десятилетием жизни риск развития нежелательных событий увеличивался в 1,30 раза [20]. Пожилые пациенты наиболее уязвимы в отношении аритмии *torsades de pointes* вследствие частого наличия у них дополнительных факторов риска – гипокалиемии (например, на фоне применения диуретиков), брадикардии, застойной сердечной недостаточности, пароксизмальной мерцательной аритмии [13].

Максимальный риск проаритмогенного эффекта ассоциируется с применением хинидина и флекаинида, минимальный – препаратов класса I B [18]. Он значительно увеличивается на фоне лекарственных взаимодействий [21].

Препараты I класса могут вызывать и другие серьезные нежелательные реакции (НР) со стороны сердца, в

частности, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую блокады.

Флекаинид оказывает отрицательный инотропный эффект, и у пациентов со сниженной функцией левого желудочка может индуцировать развитие застойной сердечной недостаточности.

Препараты I класса A обладают антихолинергическими свойствами (наиболее выражены у дизопирамида), в связи с чем могут повышать риск развития когнитивных и соматических расстройств, а также падений у самых пожилых пациентов [22]. Этот риск значительно увеличивается при их сочетании с другими лекарственными средствами, оказывающими антихолинергический эффект, в том числе – с рядом антидепрессантов и антипсихотиков. Последние часто назначают пожилым людям с деменцией, аффективными и поведенческими расстройствами. Кроме того, препараты с антихолинергическим действием противопоказаны при аденоме предстательной железы и глаукоме.

В целом пожилые пациенты плохо переносят хинидин и дизопирамид [23]. Применение дизопирамида в наибольшей степени ограничивают антихолинергические эффекты (сухость во рту, задержка мочи и др.), хинидина – желудочно-кишечные расстройства (диарея, боль и спазмы в животе), кожные сыпи и фотосенсибилизация [23]. Диарею при лечении хинидином испытывают до трети больных [24].

Флекаинид и пропафенон лучше переносятся пожилыми, чем хинидин и пропафенон, но повышают смертность у пациентов со структурным заболеванием сердца (например, ишемической болезнью сердца, гипертрофией левого желудочка, сердечной недостаточностью, дисфункцией клапанов сердца). Поскольку с возрастом риск их развития повышается, эти препараты следует назначать пожилым людям с осторожностью [19, 25].

Для препаратов класса I C и особенно I B характерны побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, к которым пожилые пациенты более чувствительны, чем молодые.

Применения препаратов I класса у пожилых, особенно «самых пожилых», обычно рекомендуется избегать [14, 18]. Рекомендация не применять препараты класса I A и I C в качестве средств первой линии при фибрилляции предсердий (ФП) была включена в критерии Beers (критерии нерационального применения лекарственных средств у пожилых), разработанных Американским гериатрическим обществом, однако из последней версии (2015) этого документа она была удалена. Основанием для этого явились полученные в последние годы доказательные данные, предполагающие, что контроль ритма при ФП приводит, по крайней мере, не к худшим, а, возможно, и лучшим исходам, чем контроль частоты сердечных сокращений [26]. Единственный препарат этого класса, применение которого по-прежнему не реко-

мендуется пожилым – дизопирамид (из-за выраженных антихолинергических свойств).

В случае необходимости использования препаратов I класса следует учитывать изменения их фармакокинетики в пожилом возрасте (табл. 1), а для флекаинида и пропafenона – и генетический полиморфизм изофермента CYP2D6, принимающего участие в их метаболизме. Медленным инактиваторам требуется снижение стартовой дозы флекаинида на 50%, пропafenона – до 70% [27]. С учетом возрастных изменений фармакокинетики и сопутствующих заболеваний пожилым пациентам из группы медленных инактиваторов может потребоваться еще большее снижение начальной дозы этих препаратов. В частности, дозу пропafenона больным с циррозом печени рекомендуют снижать на 80% [13].

Особое внимание у лиц пожилого возраста следует уделять лекарственным взаимодействиям. В частности, хинидин способен вступать в фармакокинетические взаимодействия более чем с 20 лекарственными средствами (ЛС) [14, 18]. Совместное назначение разных препаратов класса IA или их одновременный прием с препаратами класса III приводит к повышению кардиотоксичности – удлинению интервала QT на ЭКГ и риска развития аритмии *torsades de pointes*, а также риска остановки сердца. При комбинировании препаратов класса IA с β -адреноблокаторами повышается риск развития брадикардии, гипотензии, снижения сердечного выброса, с дигоксином – риска развития токсических эффектов сердечных гликозидов. При совместном применении хинидина с дигоксином дозу дигоксина необходимо снижать в 2 раза. Хинидин также повышает токсичность мексилетина [14].

Риск развития НР хинидина повышают препараты IV класса (дилтиазем и верапамил), лидокаин (сердечные аритмии, гипотензия, судороги и другие проявления нейротоксичности) и амиодарон (кардиотоксические эффекты, включая удлинение QT) [14].

Повышение риска кардиотоксичности также возможно при одновременном применении препаратов класса IA с ингибиторами ферментов цитохрома P450 – антибиотиками из группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), противогрибковыми препаратами (итраконазол, кетоконазол), а также со многими антипсихотиками и антидепрессантами. Поскольку мощным ингибитором CYP3A4 является грейпфрутовый сок, его применения в период лечения препаратами класса IA следует избегать [14]. Напротив, индукторы ферментов (фенитоин, фенобарбитал, рифампицин) способны усиливать метаболизм хинидина и дизопирамида и снижать их эффективность [13].

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении хинидина, дизопирамида и пропafenона с варфарином, так как они усиливают эффект антикоагулянта и повышают риск кровотечений [13]. При необходимости совместного применения дозу варфарина

следует корректировать на основании результатов тщательного мониторинга МНО.

Стартовую дозу большинства антиаритмических препаратов, включая препараты I класса, рекомендуется снижать пожилым на 50%, а затем медленно титровать ее до получения терапевтического ответа. В связи со сниженным клиренсом, расчетное уменьшение дозы хинидина у пожилых пациентов 65–81 года без выраженной коморбидности по сравнению с более молодыми составляет 35%, дизопирамида – 32%, флекаинида – 31% [13].

Изменению фармакокинетики антиаритмических средств у пожилых способствуют и сопутствующие заболевания. Например, у больных с гепатитом или циррозом печени обнаружено увеличение общего клиренса, объема распределения и периода полувыведения хинидина, что связывают со снижением синтеза белков плазмы (альбумина и кислых α -гликопротеинов), повышением свободной (не связанной с белками) фракции препарата и увеличением его поступления в печень [18]. При тяжелой печеночной или сердечной недостаточности непочечный клиренс препарата снижается примерно на 50%, что может потребовать снижения дозы, однако при более легких нарушениях функции этих органов коррекции дозы, как правило, не требуется [28, 29].

Антиаритмические препараты II класса

II класс антиаритмических препаратов представлен β -адреноблокаторами – гетерогенной группой ЛС, показанием к применению которых, наряду с сердечными аритмиями, являются артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. С теоретической точки зрения назначение β -адреноблокаторов пожилым пациентам с сердечно-сосудистой коморбидностью может позволить одновременно решить несколько терапевтических задач и, таким образом, снизить число лекарственных назначений и неблагоприятных последствий полипрагмазии. Кроме того, β -адреноблокаторы лишены аритмогенных свойств и являются единственной группой антиаритмических препаратов, применение которой ассоциировалось со снижением смертности [32, 33]. По результатам исследования AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), β -адреноблокаторы – самая эффективная группа для контроля частоты сердечных сокращений у пожилых пациентов ($69,8 \pm 8,9$ лет) с ФП [34]. В связи со способностью предотвращать внезапную смерть в руководстве Европейского общества кардиологии (ESC) по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями β -адреноблокаторы рекомендуются при отсутствии противопоказаний всем пожилым больным, перенесшим инфаркт миокарда [15]. В критериях START/STOPP применение β -адреноблокаторов рассматривается в качестве терапии первой линии у пожилых пациентов со стабильной стенокардией [35, 36].

Table 1. Pharmacokinetics of class I antiarrhythmic drugs and recommendation for dosing in elderly patients and patients with comorbidities

Таблица 1. Фармакокинетика антиаритмических препаратов I класса и рекомендации по дозированию у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями [13, 14, 30, 31]

Лекарственное средство	T _{1/2}	Объем распределения (л/кг)	Клиренс плазмы (мл/мин/кг)	Путь выведения (%)	Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности	Снижение дозы здоровым пожилым пациентам	Снижение дозы у пациентов с циррозом печени	Снижение дозы пациентам с сердечной недостаточностью
Лекарственные средства класса IA								
Дизопирамид	↑	НД	↓	Почечный (40-60) Печеночный (35)	При СКФ 0-30 мл/мин – 1 100 мг 2 р/сут; СКФ 30-40 мл/мин – 100 мг 3 р/сут	30-34%	12%	НД
Прокаионамид	НД	НД	↓	Почечный (40-70) Печеночный (15-30)	При СКФ < 60 мл/мин интервал между введениями должен составлять 6-12 ч; СКФ < 30 мл/мин – 8-24 ч	50%	НД	НД
Хинидин	↑	НС	↓	Печеночный (50-90) Почечный (10-50)	Из-за опасности кумуляции препарата пожилым пациентам с нарушением функции печени и почек рекомендуется снижать дозу	35%	0	32%
Лекарственные средства класса IB								
Лидокаин	↑	↑	НС	Печеночный	В связи с риском кумуляции метаболитов следует с осторожностью применять при терминальной почечной недостаточности	НД	НД	НД
Мексилетин	НД	НД	НД	Печеночный	При нарушении функции печени начальную суточную дозу следует снижать в 2 раза	Коррекция дозы не требуется	НД	НД
Токаинид	↑	НД	↓	Печеночный/ почечный	Коррекция дозы необходима при тяжелой почечной недостаточности	Коррекция дозы не требуется	НД	НД
Лекарственные средства класса IC								
Морацизин	НД	НД	НД	Печеночный	Коррекция режима дозирования требуется при выраженных нарушениях функции почек	НД	НД	НД
Пропафенон	НД	НД	НД	Печеночный (>99)	При СКФ < 10% доза составляет 20-30% от стандартной	Снижение дозы рекомендуется пациентам старше 70 лет, а также с массой тела менее 70 кг	50%	80%
Флекаинид	↑	↑	↓	Печеночный (20-40)/ почечный (10/50)	Отсутствует прямая зависимость между СКФ и выведением препарата из плазмы крови. При СКФ < 35 мл/мин рекомендуют начинать с дозы 50 мг 2 р/сут под контролем уровня флекаинида в плазме с последующим осторожным повышением дозы. При печеночной недостаточности суточная доза не должна превышать 100 мг (по 50 мг 2 р/сут)	31% Рекомендуемая начальная суточная доза – 100 мг (по 50 мг 2 р/сут), максимальная – 300 мг (по 150 мг 2 р/сут), однако есть данные о безопасном применении обычных доз у пациентов ≥ 80 лет	70%	21%
T _{1/2} – период полувыведения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НС – незначительно; НД – нет данных								

Однако результаты эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют, что β -адреноблокаторы недостаточно широко применяют у больных пожилого возраста [37-39]. Причиной этого, прежде всего, является страх врачей перед риском развития серьезных нежелательных эффектов препаратов этой группы, в том числе – снижения сократимости миокарда, угнетения атриовентрикулярной проводимости, выраженной брадикардии, ухудшения периферического кровообращения [40].

При этом пожилые пациенты более уязвимы в отношении брадикардии и нарушений атриовентрикулярной проводимости, чем лица среднего возраста, а клинически эти нарушения могут проявляться головокружением и падениями, что ассоциируется с риском серьезных травм [31]. Пожилой возраст также предрасполагает к формированию синдрома слабости синусового узла, риск которого может повышаться под влиянием β -адреноблокаторов [41].

Применение β -адреноблокаторов у пожилых пациентов может ограничивать их неблагоприятные метаболические эффекты, что продемонстрировано в большинстве исследований, в том числе – вызываемое ими снижение чувствительности к инсулину и повышение в среднем на 33 % частоты возникновения новых случаев сахарного диабета по сравнению с плацебо [42,43], а также негативное влияние на липидный профиль сыроворотки крови [44] и тонус бронхов.

Однако данные, ограничивающие применение β -адреноблокаторов у пациентов с сопутствующей патологией, были получены преимущественно в исследованиях пропранолола, атенолола и метопролола. Поскольку группа β -адреноблокаторов характеризуется крайней гетерогенностью с точки зрения химических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств препаратов (липо- и гидрофильность, разница в метаболизме, в том числе обусловленной генетическим полиморфизмом, различие в продолжительности действия, наличие или отсутствие внутренней симпатомиметической активности, вазодилатирующих свойств и т.д.), результаты, полученные в исследованиях одних β -адреноблокаторов, нельзя автоматически экстраполировать на другие. Несмотря на недостаток непосредственных сравнительных исследований между разными препаратами, результаты недавно опубликованных мета-анализов позволяют предположить наличие существенных различий, которые могут повлиять на выбор конкретного β -адреноблокатора пациентам с коморбидностью, а в некоторых случаях и опровергают общепринятые представления об их безопасности для этих пациентов. В частности, в мета-анализе 38 РКИ с участием 57026 пациентов было показано существенное различие между разными представителями этой группы в отношении риска развития периферической вазоконстрикции, причем эта разница

ассоциировалась не с селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, а с наличием внутренней симпатомиметической активности [45]. В целом риск развития периферической вазоконстрикции был существенно выше у пациентов, получавших β -адреноблокаторы, по сравнению с пациентами контрольной группы (7% против 4,6%; $p < 0,001$). Однако достоверное повышение риска было выявлено только при применении пропранолола и атенолола, в то время как при применении пиндолола, ацебутолола и окспренолола этот риск был сопоставим с плацебо. Результаты данного мета-анализа позволяют предположить, что у больных с нарушением периферического кровообращения безопасно применение β -адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью, однако это требует дальнейшего подтверждения в адекватных сравнительных исследованиях, в том числе, с участием очень пожилых пациентов.

В версии критериев START/STOPP от 2008 г. назначение некардиоселективных β -адреноблокаторов в связи с риском развития бронхоспазма не рекомендовалось пожилым больным с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [35], однако из версии 2015 г. это положение было удалено в связи с недостаточными доказательствами [36]. Более того, результаты мета-анализа 15 когортных исследований с периодом наблюдения от 1 до 7,2 лет позволяют предположить, что у пациентов с ХОБЛ β -адреноблокаторы могут не только снижать риск общей смертности, но и риск развития ее обострений [46]. Следует отметить, что данное предположение требует подтверждения в адекватно спланированных РКИ.

Применение некардиоселективных β -адреноблокаторов (внутрь или местно при глаукоме) по-прежнему не рекомендовано пожилым пациентам с бронхиальной астмой в анамнезе [35, 36]. Согласно критериям START/STOPP, β -адреноблокаторы также не показаны пожилым больным сахарным диабетом 2 типа с частыми (>1 в месяц) эпизодами гипогликемии из-за риска маскировки гипогликемических симптомов [35, 36].

В нескольких небольших исследованиях были показаны преимущества β -адреноблокаторов с сосудорасширяющими свойствами (карведилол, небиволол) перед атенололом и метопрололом по влиянию на липидный профиль крови и метаболические показатели [44, 47], а карведилол и бисопролол превосходили атенолол и метопролол по способности предотвращать смертность у пожилых пациентов ($71,8 \pm 7,9$ лет) с сердечной недостаточностью и вновь диагностированным сахарным диабетом [48].

Результаты мета-анализа индивидуальных данных 13833 участников 11 РКИ свидетельствуют, что переносимость β -адреноблокаторов существенно не различается у больных сердечной недостаточностью с синусовым ритмом в возрасте 50, 60, 68 и 75 лет [49]. Данных о сравнительной безопасности и переносимости β -адреноблокаторов у пациентов разных возрастных групп с сердечными аритмиями в до-

Table 2. Changes in the pharmacokinetics of class II anti-arrhythmic drugs in elderly patients

Таблица 2. Изменения фармакокинетики антиаритмических препаратов II класса у пожилых пациентов
 [13, 14, 30, 31, 51]

Лекарственное средство	T _{1/2}	Объем распределения (л/кг)	Клиренс плазмы (мл/мин/кг)	Путь выведения	Комментарии
Неселективные β-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности					
Надолол	НС	–	–	Почечный	С осторожностью применять при хронической почечной недостаточности. Рекомендуемые режимы применения: при СКФ > 50 мл/мин вводить с интервалом 24 ч; при СКФ 31-50 мл/мин – с интервалом 24-36 ч, при СКФ 10-30 мл/мин – с интервалом 24-48 ч, при СКФ < 10 мл/мин – 40-60 ч
Пропранолол	↑	НС	↓	Печеночный	С осторожностью применять у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. У пациентов с циррозом печени после однократного внутривенного введения дозы 10 мг T _{1/2} увеличивался до 7,2 ч (по сравнению с 2,9 ч в контрольной группе)
Селективные β₁-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности					
Атенолол	↑	НС	↓	Почечный	Уровень концентраций в крови у пожилых пациентов выше, чем у молодых, общий клиренс составляет примерно 50% от такового у молодых. При СКФ > 35 мл/мин существенной кумуляции препарата не наблюдается. При СКФ от 15 до 35 мл/мин максимальная суточная доза составляет 50 мг, при СКФ < 15 мл/мин – 25 мг
Бисопролол	–	–	–	Печеночный (50%)/ почечный (50%)	Снижения дозы у гериатрических пациентов не требуется. При тяжелой почечной и печеночной недостаточности уровень препарата в плазме повышается не более чем в 2 раза. Максимальная доза у этих пациентов не должна превышать 10 мг/сут. Коррекции дозы при легкой и среднетяжелой формах не требуется
Эсмолол	–	–	–	Эстеразы эритроцитов	Коррекции дозы у пожилых, в том числе с печеночной недостаточностью, не требуется. Не требуется коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью, получающим препарат в дозе до 150 мкг/кг не более 4 часов. Данных о переносимости препарата у больных с почечной недостаточностью при применении в более высоких дозах или на протяжении более длительного времени нет
Селективные β₁ – адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью					
Метопролол	НС	НС	НС	Печеночный (>95%)	Концентрации препарата у гериатрических пациентов немного (клинически не значимо) выше, чем у молодых. T _{1/2} может увеличиваться при печеночной недостаточности. Пожилым пациентам и пациентам с печеночной недостаточностью лечение рекомендуется начинать с низких доз с последующим их постепенным повышением на основании клинического ответа. Пациентам с циррозом печени дозу препарата следует снижать на 64%. Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется
Ацебутолол	↑	↓	–	Печеночный (30-40%)/ билиарный (50%)	Биодоступность ацебутолола и его активного метаболита у пожилых пациентов может удваиваться, поэтому может потребоваться снижение поддерживающих доз. Поскольку активный метаболит препарата выделяется почками, снижение дозы на 50% рекомендуется пациентам с СКФ < 50 мл/мин и на 75% – с СКФ < 25 мл/мин
Неселективные β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью					
Пиндолол	–	–	–	Печеночный/ почечный	У гериатрических пациентов T _{1/2} составляет 7-15 ч (в норме – 3-4 ч), у пациентов с циррозом печени – 2,5-30 ч., с почечной недостаточностью – 3-11,5 ч. При нарушении функции печени концентрации препарата в плазме могут существенно повышаться, поэтому дозу следует корректировать. Нарушение функции почек оказывает минимальное влияние на клиренс препарата. При клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин с мочой в неизменном виде выделяется менее 15% введенной дозы
Карведилол	–	–	–	Печеночный	У пожилых пациентов плазменные уровни карведилола в среднем на 50% выше, чем у молодых. У больных с циррозом печени плазменные уровни карведилола повышаются в 4-7 раз. Препарат противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности. Коррекция дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется

T_{1/2} – период полувыведения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НС – несущественно; НД – нет данных

Table 3. The metabolism of the most commonly used β -blockers [adapted from 52]

Таблица 3. Метаболизм наиболее широко применяемых β -адреноблокаторов [адаптировано из 52]

β-адреноблокаторы, подвергающиеся интенсивному метаболизму	β-адреноблокаторы, подвергающиеся частичному метаболизму	β-адреноблокаторы, не подвергающиеся существенному метаболизму
• Пропранолол	• Бисопролол	• Атенолол
• Метопролол		• Целипролол
• Карведилол		• Соталол
• Небиволол		
• Эсмолол		

ступной литературе обнаружить не удалось. В небольшом исследовании переносимость карведилола не отличалась у пациентов старше 70 лет с сердечной недостаточностью с синусовым ритмом и с хронической ФП [50].

С целью определения препаратов β -адреноблокаторов с наилучшим соотношением польза/риск у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями необходимо проведение дальнейших исследований, однако имеющиеся данные не позволяют выявить существенные ограничения к применению данной группы у лиц пожилого возраста. Изменения фармакокинетики β -адреноблокаторов и рекомендации по их применению у пожилых представлены в табл. 2. Стартовую дозу β -адреноблокаторов (за исключением эсмолола) рекомендуется снижать на 50%, а затем постепенно титровать ее до получения терапевтического ответа.

У пожилых пациентов с коморбидностью следует принимать во внимание потенциальные последствия лекарственных взаимодействий β -адреноблокаторов. Риск фармакокинетических взаимодействий наиболее высок для препаратов, подвергающихся интенсивному метаболизму в печени (табл. 3). Основной изофермент, принимающий участие в их метаболизме – CYP₄₅₀ 2D6, поэтому β -адреноблокаторы вступают в конкурентные взаимоотношения с препаратами, также биотрансформируемыми с участием того же изофермента – другими антиаритмическими средствами (амиодарон, пропафенон, энкаинид, флекаинид), трициклическими антидепрессантами (например, амитриптилин) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин), антипсихотиками (рисперидон, галоперидол), циметидином, ингибиторами протеаз, кодеином и др. При этом следует учитывать, что активность изофермента CYP₄₅₀ 2D6 подвержена генетическому полиморфизму, а все население в зависимости от этого показателя делится на «слабых», «интенсивных» и «ультрабыстрых» метаболизаторов [52]. Слабые метаболизаторы составляют 7% среди европеоидного населения и 1% – среди азиатского, ультрабыстрые – 3-5 и 15-20%, соответственно. Кроме того, активность ферментов цитохрома P₄₅₀ может изменяться при поражениях печени, в частности при циррозе печени [52]. В результате, разница в концентрациях одного и того же β -адрено-

блокатора, например, метопролола у разных пациентов может отличаться в 6 раз [52]. Хотя клинические последствия таких различий изучены плохо, трудно предположить, что они не оказывают существенного влияния на эффективность и переносимость терапии у пожилых и особенно «хрупких» пожилых пациентов. Дозу метопролола пожилым рекомендуется снижать в среднем на 40% по сравнению с более молодыми пациентами [13], а слабым метаболизаторам – на 50% и более [27].

Есть данные, что бисопролол в отличие от метопролола оказывает относительно постоянный бета-блокирующий эффект вне зависимости от генотипа CYP2D6 [53], и в связи с этим может быть более предпочтителен у пожилых, чем метопролол [13]. Кроме того, преимуществом бисопролола перед всеми другими β -адреноблокаторами является его двойной путь выведения, в связи с чем коррекция дозы требуется только при тяжелой степени почечной или печеночной недостаточности.

В критериях START/STOPP в качестве наиболее клинически значимого взаимодействия β -адреноблокаторов рассматривается их взаимодействие с верапамилом, последствием приема которого является развитие симптоматической блокады сердца [35,36]. В связи с выраженным усилением отрицательного хронотропного, дромотропного и инотропного эффектов внутривенное введение верапамила пожилым пациентам, получающим β -адреноблокаторы, допускается только под тщательным контролем в отделениях интенсивной терапии [31]. Усиление отрицательного инотропного и дромотропного эффектов возможно при совместном применении с антиаритмическими препаратами класса IA и амиодароном. При одновременном применении с препаратами наперстянки повышается риск развития атриовентрикулярной блокады и брадикардии.

Закключение

Таким образом, применение антиаритмических препаратов I класса у пожилых пациентов ограничивают их нежелательные реакции и аритмогенное действие (IA и IC). Применения дизопирамида следует избегать из-за выраженных антихолинергических свойств, сопряженных с риском развития когнитивных и соматических расстройств, а также падений у самых пожилых пациентов. Имеющиеся данные позволяют предположить, что у по-

жилых лиц нет существенных ограничений к применению β -адреноблокаторов, однако для определения препаратов данной группы с оптимальным соотношением польза/риск у лиц пожилого возраста с коморбидностью необходимы дальнейшие исследования.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin* 2012;8:143-64.
2. Blackmore HL, Ozanne SE. Programming of cardiovascular disease across the life-course. *J Mol Cell Cardiol* 2015;83:122-30.
3. Takahashi K, Hayashi M, Iwasaki YK, et al. Urgent Catheter Ablation in Octogenarians with Serious Tachyarrhythmias. *J Nippon Med Sch* 2016;83(2):62-70.
4. Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
5. Withers KL, Wood KA, Carolan-Rees G, et al. Living on a knife edge-the daily struggle of coping with symptomatic cardiac arrhythmias. *Health Qual Life Outcomes* 2015;13:86.
6. Leal MA, Field ME, Page RL. Ventricular arrhythmias in the elderly: evaluation and medical management. *Clin Geriatr Med* 2012;28(4):665-77.
7. Chow GV, Marine JE, Fleg JL. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med* 2012;28(4):539-53.
8. Mirza M, Strunets A, Shen WK, Jahangir A. Mechanisms of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med* 2012;28(4):555-73.
9. Go AS, Hylek EA, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
10. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(1):47-53.
11. Bulanova NA, Stazhadze LL, Alekseeva LA et al. The prevalence of atrial fibrillation in patients seen in outpatient settings. *Kardiologia* 2011;12:29-35. In Russian (Буланова Н.А., Стажадзе Л.Л., Алексеева Л.А. и др. Распространенность фибрилляции предсердий у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники. *Кардиология* 2011;12:29-35).
12. Schwartz JB, Zipes DP. Cardiovascular disease in the elderly. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's heart disease-a textbook of cardiovascular medicine*. 9th edition. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 1727-56.
13. Deneer VH, van Hemel NM. Is Antiarrhythmic Treatment in the Elderly Different? A Review of the Specific Changes. *Drugs Aging* 2011;28(8):617-33.
14. Frishman WH, Aronow WS. Pharmacology of Antiarrhythmic Drugs in Elderly Patient. *Clin Geriatr Med* 2012;28(4):575-615.
15. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-867.
16. Tamargo J, Le Heuzey JY, Mabo P. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(5):549-67.
17. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-95.
18. Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K, et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:555-62.
19. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
20. Akiyama T, Pawitan Y, Campbell WB, et al. Effects of advancing age on the efficacy and side effects of antiarrhythmic drugs in post-myocardial infarction patients with ventricular arrhythmias. The CAST Investigators. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:666-67.
21. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149(3):139-52.
22. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging* 2015;32(10):835-48.
23. Kalus JS. Pharmacologic management of atrial fibrillation: established and emerging options. *J Manag Care Pharm* 2009;15(6 Suppl B):S10-8.
24. RuDusky BM. Cholestyramine therapy for quinidine-induced diarrhea. Case reports. *Angiology* 1997;48(2):173-6.
25. Savelleva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace* 2014;16(2):162-73.
26. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227-46.
27. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:781-7.
28. Starodubtsev AV, Kuznetsov AB. Chapter 19. Application of certain aspects of the pharmacokinetics of anti-arrhythmic drugs. In: Kukes VG, ed. *Clinical Pharmacokinetics*. Moscow: GEOTAR Media; 2009. pp 399-406. In Russian (Стародубцев А.В., Кузнецов А.Б. Глава 19. Прикладные аспекты фармакокинетики некоторых антиаритмических препаратов. В: Кукес В.Г., ред. *Клиническая фармакокинетика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 399-406).
29. Fattinger K, Vozeh S, Ha HR, et al. Population pharmacokinetics of quinidine. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(3):279-86.
30. Ehrlich C, Tsu LV. Updates in Antiarrhythmic Therapy for Atrial Fibrillation in Geriatric Patients. *Consult Pharm* 2015;30(2):82-91.
31. Kubsova HM, Weber P, Meluzinova H, et al. Benefits and pitfalls of cardiovascular medication in seniors. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(15-16):425-36.
32. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2013;13:52.
33. Szentmiklosi AJ, Szentandrassy N, Hegyi B, et al. Chemistry, physiology, and pharmacology of β -adrenergic mechanisms in the heart. Why are β -blocker antiarrhythmics superior? *Curr Pharm Des* 2015;21(8):1030-41.
34. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. AFFIRM Investigators The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1201-8.
35. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37(6):673-9.
36. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44(2):213-8.
37. Abete P, Testa G, Della-Morte D, et al. Treatment for chronic heart failure in the elderly: current practice and problems. *Heart Fail Rev* 2013;18(4):529-51.
38. Hanon O. Specificities of heart failure in the elderly. *Presse Med* 2013;42(6 Pt 1):995-1002.
39. Newton PJ, Davidson PM, Reid CM, et al. Acute heart failure admissions in New South Wales and the Australian Capital Territory: the NSW HF Snapshot Study. *Med J Aust* 2016;204(3):113.e1-8.
40. Friocourt P, Belmin J. Cardiovascular agents in the elderly: main rules to optimize their use. *Rev Prat* 2009;59(10):1370-6.
41. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. *Resuscitation* 2007;73(1):96-102.
42. Messerli FH, Bangalore S, Yao SS, Steinberg JS. Cardioprotection with beta-blockers: myths, facts and Pascal's wager. *J Intern Med* 2009;266:232-41.
43. Bangalore S, Paskar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-62.
44. Herink M, Ito MK. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326739/>. Checked by 15.08.2016.
45. Khouri C, Jouve T, Blaise S, et al. Peripheral vasoconstriction induced by beta-blockers: a systematic review and a network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(2):549-60.
46. Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9(11):e113048.
47. Arnold SV, Spertus JA, Lipska KJ, et al. Type of β -blocker use among patients with versus without diabetes after myocardial infarction. *Am Heart J* 2014;168(3):273-279.e1.
48. Garcia-Egido A, Andrey JL, Puerto JL, et al. Beta-blocker therapy and prognosis of heart failure patients with new-onset diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2015;69(5):550-9.
49. Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1855.
50. Cioffi G1, De Feo S, Pulignano G, et al. Does atrial fibrillation in very elderly patients with chronic systolic heart failure limit the use of carvedilol? *Int J Cardiol* 2006;107(2):220-4.
51. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(1):13-28.
52. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: Which betablocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential. *Arzneimittelforschung* 2010;60(2):57-63.
53. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:713-20.

Поступила: 06.07.2016
Принята в печать: 28.07.2016