

Алкоголь как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний

Сычёв Д. А.¹, Остроумова О. Д.^{1,2}, Переверзев А. П.¹, Кочетков А. И.¹,
Остроумова Т. М.², Эбзеева Е. Ю.¹, Клепикова М. В.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация. Вопрос подбора рациональной и безопасной лекарственной терапии был и остаётся актуальным для специалистов практического здравоохранения. Так, частота госпитализаций в связи с развитием осложнений фармако-терапии с 2000 по 2015 гг. оценивалась в 6,3 (3,3—11,0 %) для развитых стран и 5,5 % (1,1—16,9 %) для развивающихся государств. Известно, что приём алкоголя является фактором риска развития многих социально значимых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и др., однако многие врачи уделяют недостаточно внимания тому факту, что многие лекарственные средства, например, бета-адреноблокаторы, антидепрессанты, безодизепины, антагонисты кальция при одновременном употреблении с алкоголем, могут вступать во взаимодействие с ним и, тем самым, риски развития нежелательных реакций повышаются. Различают 2 основных типа взаимодействий между алкоголем и ЛС: фармакокинетические (на уровне абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации) и фармакодинамические (на уровне эффектов и рецепторов). Так, на фоне одновременного приёма алкоголя и парацетамола усиливается образование токсических метаболитов на фоне индукции изоферментов цитохрома P450 алкоголем; снижение пресистемной элиминации и стимуляция метаболизма трициклических антидепрессантов; увеличение элиминации имипрамина и дезипрамина у пациентов с хроническим алкоголизмом после проведения дезинтоксикационной терапии и так далее. В данной статье авторами проведён анализ и систематизация данных открытых литературных источников с целью информирования специалистов практического здравоохранения о возможных рисках, обусловленных взаимодействием алкоголя и ЛС различных фармакологических групп.

Ключевые слова: лекарственные средства; безопасность; нежелательные реакции; лекарственно-индуцированные заболевания; алкоголь; взаимодействия

Для цитирования:

Сычёв Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Эбзеева Е.Ю., Клепикова М.В. Алкоголь как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):52-66. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-52-66>

Alcohol as a risk factor for drug-induced diseases

Sychev DA¹, Ostroumova OD^{1,2}, Pereverzev AP¹, Kochetkov AI¹, Ostroumova TM², Ebzeeva EYu¹, Klepikova MV¹

¹ — FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy Uiversity), Moscow, Russia

Abstract. Administration of a rational and safe drug therapy is one of the most challenging issues for healthcare professionals. The frequency of hospitalizations due to the adverse drug reactions in the years 2000 — 2015 was estimated at 6.3 (3.3—11.0 %) for developed countries and 5.5 % (1.1—16.9 %) for developing countries. It is known that alcohol intake is a risk factor for many socially significant diseases, including arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, etc., however, many doctors pay insufficient attention to the fact that many drugs, for example, beta-blockers, antidepressants, bezodisepines, calcium antagonists, can interact with alcohol when consumed simultaneously and, thus, increase the risks of adverse drug reactions. There are 2 main types of interactions between alcohol and drugs: pharmacokinetic (at the stage of absorption, distribution, metabolism and elimination) and pharmacodynamic (at the stage of effects and receptors). For example: the simultaneous intake of alcohol and paracetamol leads to the formation of toxic metabolites due to the induction of cytochrome P450 isoenzymes by alcohol. Another example is decrease in presystemic elimination and stimulation of the metabolism of tricyclic antidepressants; an increase in the elimination of imipramine and desipramine in patients with chronic alcoholism after detoxification therapy, and so on. In this article, the authors analyzed and systematized data from open literature sources in order to inform health care professionals about the possible risks associated with the interaction of alcohol and drugs and various pharmacological groups.

Keywords: drugs; safety; adverse drug reactions; drug-induced diseases; alcohol; interactions

For citation:

Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Ebzeeva EYu, Klepikova MV. Alcohol as a risk factor for drug-induced diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):52-66. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-52-66>

Введение / Introduction

Вопрос подбора рациональной и безопасной лекарственной терапии был и остаётся актуальным для специалистов практического здравоохранения. Так, по данным ряда авторов [1, 2], частота госпитализаций в связи с развитием осложнений фармакотерапии с 2000 по 2015 гг. оценивалась в 6,3 (3,3—11,0 %) для развитых стран и 5,5 % (1,1—16,9 %) для развивающихся государств [1, 2]. При этом наиболее часто отмечаются нежелательные реакции (НР) со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [3, 4].

По другим данным распространённость НР в западных странах составляет 3,5—19,2 % [5, 6], 5,5 % в Саудовской Аравии [7] и 6,3 % в Южной Африке [8]. В западных странах 3—5 % всех госпитализаций обусловлены именно развитием осложнений лекарственной терапии, при этом на их коррекцию приходится 5—10 % финансовых затрат лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) [9, 10].

Для обозначения НР, которые могут повышать смертность и/или заболеваемость и/или являются причиной возникновения клинических симптомов, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации, был введён в обиход термин «лекарственно-индуцированные заболевания» (англ. drug-induced diseases) [11]. Выделяют ряд факторов риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний, такие как возраст, пол, курение, межлекарственные взаимодействия, взаимодействия «ЛС-пища», низкая приверженность (комплаенс) пациента к фармакотерапии, ошибки в назначении ЛС и, конечно, употребление алкоголя [11—14].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в Европе на приём алкоголя приходится самая большая часть общего нездоровья и преждевременной смертности, при этом смертность, обусловленная алкоголем, в европейских странах самая большая в мире [15]. Так, среднее потребление алкоголя на душу населения среди взрослого населения в странах Европейского союза (ЕС), Норвегии и Швейцарии в 2016 г. составило 11,3 литра чистого алкоголя, включая 9,9 литра алкогольных напитков, прошедших официальную государственную регистрацию алкоголя и 1,4 литра алкоголя незарегистрированного, что эквивалентно в среднем >170 граммам алкоголя в неделю на душу населения. Мужчины потребляли в среднем 18,3 литра чистого алкоголя, а женщины — 4,7 литра, что означает, что средний уровень потребления алкоголя среди мужчин почти в 4 раза выше, чем у женщин [15, 16]. В Российской Федерации потребление водки на душу населения в 2020 г. составило 4,9 л, что на 2 % больше, чем в 2019 г. [17].

Известно, что приём алкоголя является фактором риска развития многих социально значимых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, ише-

мической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и др. [18—20], однако многие врачи уделяют недостаточно внимания тому факту, что многие лекарственные средства (ЛС) при одновременном употреблении с алкоголем могут вступать во взаимодействие с ним и, тем самым, риски развития НР повышаются [21]. Так, в проспективном когортном исследовании *Aduragbenro A и соавт.* [22] с участием 1 280 взрослых пациентов, госпитализированных в течение 12 месяцев, было показано, что частота развития НР составила 5,2 %, при этом в 3,6 % случаев именно НР стали причиной госпитализации, а у 10,4 % пациентов — причиной смерти. Общий уровень летальности составил 0,5 %, и преимущественно был обусловлен развитием синдрома Стивенса-Джонсона / токсического эпидермального некролиза. Очень важен тот факт, что, по мнению авторов, 91 % НР можно было предотвратить. Наиболее часто осложнения фармакотерапии были вызваны приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (20,3 %), сахароснижающих (17,4 %) и антибактериальных (15,8 %) ЛС. Среди всех органов и систем наиболее часто наблюдались НР со желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 37 %, центральной нервной системы (ЦНС) — 30,2 % и кожи — 24,7 %. Обращает на себя особое внимание тот факт, что факторами риска развития НР по данным этого исследования было именно потребление алкоголя относительный риск (ОР) 1,7 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,04—2,80), а также длительность госпитализации в больнице (ОР 2,0 (95 % ДИ 1,16—3,26) [21, 22].

Эта проблема характерна для лиц всех возрастов, включая даже пожилую и старческую. Так, в работе *Adams WL* [23] было показано, что почти 38 % пожилых людей одновременно принимают алкоголь и одно или нескольких ЛС, обладающих высоким риском развития НР [23]. Например, совместный приём этанола с пероральными сахароснижающими средствами увеличивает риск гипогликемии [24], а одновременное применение с алкоголем НПВП или ацетилсалициловой кислоты (АСК) может способствовать увеличению времени кровотечения, развитию лекарственно-индуцированных гастро- и энтеропатий и желудочно-кишечных кровотечений [25, 26]. *Onder G и соавт.* [27] обнаружили, что среди 22 778 пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст 70,3±16,0 лет), медицинские данные, которых вошли исследование, 54,2 % ($n=12\ 351$) регулярно принимали умеренные количества алкоголя (≤ 40 г/сут). НР были зарегистрированы у 383 (3,7 %) непьющих и у 511 (4,1 %) лиц, регулярно принимающих алкоголь в умеренных дозах. Наиболее часто развивались НР со стороны ЖКТ ($n=210$; 0,9 % пациентов), эндокринной системы ($n=156$; 0,7 %), кожи (в т. ч. аллергического характера; $n=102$; 0,4 %) и сердечно-сосудистой системы (в том числе аритмий; $n=78$; 0,3 %). Среди ЛС наиболее часто осложнения

были ассоциированы с приёмом диуретиков, НПВП и дигоксина. После поправки на возможные искажающие факторы, авторами были получены следующие результаты: умеренное употребление алкоголя ассоциировано с повышением риска НР на 24 % (отношение шансов (ОШ) 1,24; 95 % ДИ 1,08—1,43). При этом у женщин данные риски выше (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,09—1,55), чем у мужчин (ОШ 1,14; 95 % ДИ 0,90—1,43). Возраст не оказывал существенного влияния на риск возникновения НР (<65 лет ОШ 1,28; 95% ДИ: 0,99—1,66; 65—79 лет: ОШ 1,22; 95 % ДИ 0,98—1,52; ≥80 лет: ОШ 1,20; 95 % ДИ 0,93—1,56) [27].

Лица пожилого и старческого возраста, многие из которых на регулярной или нерегулярной основе употребляют алкоголь, наиболее подвержены риску взаимодействий ЛС и этанола, ввиду наличия возраст-ассоциированных изменений функции органов и систем, а также полиморбидности и полипрагмазии [12]. Все это повышает риски развития НР у данной категории пациентов. *Qato DM и соавт.* [28] было проведено эпидемиологическое исследование, в которое вошли данные 2 975 пожилых людей, проживающих в обществе, в США, включённых в базу данных data from the National, Social life, Health and Aging Project (NSHAP). Авторы установили, что более 41 % человек пожилого и старческого возраста употребляли алкоголь регулярно (как минимум один раз в неделю), при этом более 20 % из них имели повышенный риск взаимодействия ЛС и алкоголя, т. к. они принимали ЛС, которые потенциально взаимодействуют с алкоголем. Особого внимания заслуживает тот факт, что >90 % (!) этих взаимодействий носили умеренный или серьёзный характер. Пожилые пациенты, регулярно употребляющие алкоголь, наиболее часто принимали антидепрессанты и анальгетики. Наибольший риск потенциальных взаимодействий ЛС и этанола был отмечен у пожилых мужчин с множественными хроническими заболеваниями [28].

В другом кросс-секционном популяционном исследовании [29], в которое вошли данные пациентов в возрасте ≥60 лет из Ирландского многолетнего исследования старения The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) [29] ($n=3815$), было выявлено, что 72 % участников данного исследования принимали препараты, которые потенциально могут взаимодействовать с алкоголем (преимущественно ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и ЦНС), при этом 60 % из них сообщили о сопутствующем употреблении алкоголя. У лиц, которые не принимали ЛС, потенциально взаимодействующие с этанолом, алкоголь употребляли 69,5 % пациентов ($p<0,001$). Почти 28 % тех пациентов, кто сообщил об употреблении антигистаминных препаратов, употребляли алкоголь в больших дозах. Большое число (пятая часть) пациентов употребляли алкоголь в больших дозах одновременно с антикоагулянтами / антиагрегантами и другими ЛС для лечения сер-

дечно-сосудистых заболеваний, а 16 % — с ЛС для лечения заболеваний ЦНС. В данном исследовании выявлены следующие факторы, которые повышают риск развития НР при одновременном применении ЛС, потенциально взаимодействующих с алкоголем, и этанола: мужской пол, более молодой возраст, проживание в городе, высокий уровень образования и курение в анамнезе [29].

Механизмы взаимодействия алкоголя и ЛС / Mechanisms of interaction between alcohol and drugs

Выделяют несколько механизмов взаимодействия алкоголя (этанола) с ЛС [30]:

- изменение структуры и функции клеточных и субклеточных мембран;
- изменение проницаемости гистогематических барьеров (как следствие нарушения текучести липидных мембран);
- изменение структуры и функции различных рецепторов (опиоидных, дофаминовых, адренергических, ГАМК-ергических);
- изменение структуры и функции ферментов (например, Na^+/K^+ -АТФ-азы, Ca^{2+} -АТФ-азы, 5-нуклеотидазы, ацетилхолинэстеразы, аденилатциклазы, ферментов митохондриальной электронтранспортной цепи);
- изменение структуры потенциалзависимых ионных каналов (подобных кальциевым);
- «переключение» микросомальной этанолюкислительной системы на окисление этанола (в результате — снижение уровня окисления других эндогенных и экзогенных лигандов);
- индукция микросомальных ферментов печени — изменение скорости и уровня биотрансформации других веществ;
- повышение секреции желудочной слизи и влияние на скорость эвакуации ЛС из желудка.

Различают 2 основных типа взаимодействий между алкоголем и ЛС: фармакокинетические (на уровне абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации) и фармакодинамические (на уровне эффектов и рецепторов) [21]. Для более эффективного понимания механизмов фармакокинетических взаимодействий ЛС и алкоголя рассмотрим фармакокинетические параметры этанола.

Фармакокинетика этанола / Pharmacokinetics of ethanol

После приёма алкоголя внутрь небольшое его количество немедленно метаболизируется в желудке, но большая часть достигает системного кровотока, всосавшись в желудке (медленнее) и в верхних отделах тонкой кишки (быстрее) и пройдя через воротную вену и печень [31].

Всасывание этанола из просвета ЖКТ происходит исключительно путём пассивной диффузии. Градиент концентрации является наиболее важной движущей силой для абсорбции этанола в просвете ЖКТ. Следовательно, скорость абсорбции этанола коррелирует с концентрацией потребляемого алкоголя. В США стандартная доза этанола (1 дринк) равна 14,0 г или 0,2 г/кг на человека весом 70 кг (17,7 мл чистого алкоголя). Это количество чистого спирта эквивалентно 355 мл пива (содержание алкоголя 5 %), 237 мл солодового спирта (содержание алкоголя 7 %), 148 мл вина (содержание алкоголя 12 %) или 44,4 мл (1 шот) 80-градусных (40 % содержание алкоголя) крепких спиртных напитков или ликёров (например, джин, ром, водка, виски). Хотя небольшая часть потреблённого этанола всасывается в желудке, скорость абсорбции выше в двенадцатиперстной и тощей кишке. Таким образом, скорость опорожнения желудка является важным фактором в регулировании скорости абсорбции этанола из ЖКТ. Это основная причина, по которой одновременный приём пищи, особенно пищи с высоким содержанием жира, может снизить скорость абсорбции и, возможно, степень пресистемного метаболизма этанола, соответственно, токсическое действие (опьянение) наступает быстрее, когда этанол употребляется натощак, на пустой желудок [32].

Часть принятой дозы метаболизируется при первом прохождении через печень, а оставшаяся часть принятого алкоголя попадает в общую (то есть системную) циркуляцию и распределяется по тканям организма [31].

Алкоголь подвергается пресистемному метаболизму, активность которого значительно варьирует в зависимости от нутритивного статуса, диеты, этнической принадлежности, генетических особенностей, типа и качества одновременного приёма пищи, а также частоты и количества потребляемого этанола. У человека, который не употребляет алкоголь регулярно, средняя скорость клиренса этанола составляет примерно 7 г/ч. Основной путь метаболизма — окисления под действием алкогольдегидрогеназы (АДГ). Алкоголь метаболизируется преимущественно АДГ_{1,2,3} — семейство цинксодержащих цитозольных ферментов, присутствующих в печени, ЖКТ, почках, слизистой оболочке носа, семенниках и матке [32].

Помимо АДГ, ещё одним важным путём метаболизма алкоголя является CYP2E1. Установлено, что окисление этанола с помощью CYP2E1 составляет около 10—20 %, однако когда концентрация алкоголя в крови превышает 80 мг/дл (0,08%), происходит активация CYP2E1 и ≥50 % этанола метаболизируется именно этим изоферментом. Следовательно, роль CYP2E1 в метаболизме этанола возрастает после потребления большого количества этанола. Также важно отметить, что экспрессия CYP2E1 индуцируется хроническим употреблением этанола, голоданием, ожирением и сахарным диабетом. Изменения актив-

ности CYP2E1 при этих состояниях/заболеваниях могут также влиять на величину риска взаимодействия между этанолом и ЛС [32].

Основным метаболитом этанола является ацетальдегид, который далее метаболизируется альдегиддегидрогеназой (ALDH) до ацетата, который может превращаться в ацетилкофермент А (ацетил-КоА) в присутствии кофермента А и становится субстратом для цикла трикарбоновых кислот. Энергетическая ценность 1 грамма этанола — 7 ккал (или 29 кДж).

Также в меньшей степени этанол метаболизируется путём конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием этилглюкуронида и образования ацилового эфира жирных кислот с помощью синтазы [32].

У женщин из-за меньшего объёма распределения (Vd), более низкого по сравнению с мужчинами содержания АДГ и менее активного метаболизма обычно концентрация алкоголя в крови выше, чем у мужчин [32].

Возраст также оказывает влияние на фармакокинетику этанола. После употребления равного количества этанола [0,3 г/кг в 8 унциях (~236 мл) фруктового сока в течение 10 минут] натощак, средняя площадь под кривой (AUC) от нуля до 6 часов (AUC₆) этанола была выше у мужчин старше 60 лет, чем у мужчин в возрасте 21—40 лет. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и AUC у пожилых женщин также была выше по сравнению с молодыми женщинами [32].

Примеры потенциальных взаимодействий различных фармакологических групп ЛС и отдельных ЛС с алкоголем (этанолом), а также их возможные клинические проявления представлены в табл. 1. [21, 31—34].

Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия этанола и ЛС / Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of ethanol and drugs

Этанол может вступать в фармакокинетические (на уровне всасывания, метаболизма, распределения, выведения) и фармакодинамические (на уровне фармакологических эффектов и рецепторов) взаимодействия с различными ЛС. Примеры подобных взаимодействий приведены в таблицах 2 [32,33,35] и 3 [31-35].

Этанол оказывает дозозависимое угнетающее действие на ЦНС, клинические проявления которого варьируют от лёгкого анксиолитического эффекта, релаксирования поведения до седативного эффекта и угнетения дыхания [31—33]. Поэтому ЛС, которые могут вызывать угнетение ЦНС, такие как бензодиазепины, барбитураты, опиоиды и антидепрессанты, могут усиливать фармакологические эффекты этанола и наоборот. Воздействие этанола на сердечно-сосудистую систему более сложное [31—33]. Так, в течение нескольких часов после употребления

этанола имеет место умеренная дилатация артерий, в том числе коронарных, однако длительное употребление этанола в больших дозах приводит к стойкому повышению систолического и диастолического артериального давления (АД). Этанол в высоких дозах также удлиняет интервал QT и реполяризацию желудочков, способствует развитию наджелудочковых аритмий, фибрилляции предсердий и кардиомиопатий. Возможно развитие лекарственных взаимодействий между алкоголем и ЛС, влияющими на проводимость, такими как трициклические антидепрессанты и антагонисты натриевых каналов. К сожалению, исследований, направленных на изучение фармакодинамических взаимодействий между алкоголем и ЛС, очень мало. Примеры потенциальных фармакодинамических взаимодействий этанола представлены в табл. 3 [31–35].

Рекомендации по назначению фармакотерапии пациентам, употребляющим алкоголь / Recommendations for prescribing pharmacotherapy to patients who consume alcohol

Для облегчения принятия решения о возможности назначения тех или иных ЛС пациентам, которые употребляют алкоголь, сотрудниками Национальной службы по охране здоровья Англии (National Health Service, NHS) был разработан ряд рекомендаций, которые систематизированы в табл. 4 [32, 34, 36].

Также сотрудниками NHS для специалистов практического здравоохранения в области психиатрии сформулированы рекомендации по целесообразности и возможности приёма ЛС пациентами на фоне алкогольной интоксикации в зависимости от её тяжести, которая оценивается с помощью алкотестера (концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе) [36]:

- ноль: в отсутствии иных противопоказаний назначаются все необходимые ЛС;
- 0–0,15 мг/л: в отсутствии иных противопоказаний назначаются все необходимые ЛС; необходимо принять решение о целесообразности применения седативных/снотворных ЛС, принимаемых на регулярной основе, в случае если пациент уже находится в состоянии седации или спит;
- 0,16–0,35 мг/л: требуется тщательная оценка состояния пациента для принятия решения о назначении фармакотерапии; не целесообразно применять седативные/снотворные ЛС, принимаемые на регулярной основе;
- 0,36–0,8 мг/л: требуется тщательная оценка состояния пациента для принятия решения о назначении фармакотерапии (малая вероятность целесообразности назначения фармакотерапии);
- >0,8 мг/л: назначение фармакотерапии не целесообразно.

Потенциальные взаимодействия некоторых лекарственных средств и алкоголя и их клинические проявления [21, 31–34]

Таблица 1

Potential interactions of some drugs and alcohol and their clinical manifestations [21, 31–34]

Table 1

Группа ЛС/ препарат / Pharmacological Group / drug	Предполагаемый(-ые) механизм(-ы) развития НР на фоне приёма алкоголя / Potential mechanism (s) of ADR when co-administered with alcohol	Клинические проявления / Clinical manifestations
Ненаркотические анальгетики		
АСК, НПВС	Повреждение слизистой ЖКТ	Повышение риска ЖКК
Парацетамол	Усиление образования токсических метаболитов на фоне индукции изоферментов цитохрома Р450 алкоголем	Повышение риска гепатотоксических реакций
Наркотические анальгетики		
Алфентанил	Не известен	Повышение риска фармакодинамической толерантности, и, следовательно, использования более высоких доз
Морфин длительного действия	Повышение биодоступности и избыточное высвобождение морфина	Повышение риска токсических реакций, угнетения дыхания
Меперидин	Изменение распределения препарата в организме	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных функций
Метадон	Замедление метаболизма метадона	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных функций, в т. ч. с летальным исходом
Пропоксифен	Повышение биодоступности за счёт снижения пресистемной элиминации	Повышения риска токсических реакций; высокий риск летального исхода

Таблица 1 (продолжение)

Потенциальные взаимодействия некоторых лекарственных средств и алкоголя и их клинические проявления [21, 31—34]

Table 1

Potential interactions of some drugs and alcohol and their clinical manifestations [21, 31—34]

Группа ЛС/ препарат / Pharmacological Group / drug	Предполагаемый(-ые) механизм(-ы) развития НР на фоне приёма алкоголя / Potential mechanism (s) of ADR when co-administered with alcohol	Клинические проявления / Clinical manifestations
<i>Антидепрессанты</i>		
ТЦА	Снижения пресистемной элиминации; стимуляция метаболизма ТЦА; было показано увеличение элиминации имипрамина и дезипрамина у пациентов с хроническим алкоголизмом после проведения дезинтоксикационной терапии	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных функций
иМАО	Невозможность деградации тирамина, содержащегося в алкоголе, МАО на фоне её ингибирования антидепрессантом	Тяжёлая артериальная гипертензия, серотониновый и тираминовый синдромы
<i>Сахароснижающие ЛС</i>		
Производные сульфонилмочевины	Наиболее вероятно — угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции; повышение риска тяжёлой гипогликемии; пролонгирование эффекта глипизида
Инсулин	Усиление секреции инсулина; угнетение глюконеогенеза	Усиление гипогликемического действия инсулина, повышение риска гипогликемии
Метформин	Изменение метаболизма лактата	Повышение риска лактоацидоза
<i>Антигистаминные ЛС</i>		
Первое поколение	Не известно	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных функций
<i>ЛС для лечения заболеваний ССС</i>		
Альфа-1-адреноблокаторы	Дефицит альдегиддегидрогеназы; расширение сосудов на фоне избыточного количества ацетальдегида	Артериальная гипотензия (особенно у лиц азиатской расы)
Верапамил	Угнетение метаболизма алкоголя	Токсическое действие алкоголя
Варфарин	Острая интоксикация алкоголем — усиление антикоагулянтного действия; острая выраженная интоксикация алкоголем — ингибирование метаболизма варфарина; хроническая интоксикация алкоголем — ослабление антикоагулянтного действия; тяжёлое хроническое пьянство — усиление метаболизма варфарина за счёт индукции изоферментов цитохрома Р450	Изменение эффективности варфарина
<i>Противоинфекционные ЛС</i>		
Цефалоспорины	Угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции
Доксициклин	Индукция изоферментов цитохрома Р450 в печени	Снижение сывороточной концентрации доксициклина
Эритромицин	Замедление опорожнения желудка; замедление абсорбции эритромицина	Повышение абсорбции алкоголя
Изониазид	Не известен	Повышение риска гепатотоксических реакций
Кетоконазол	Наиболее вероятно — угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции
Метронидазол (в т. ч. в формах для интравлагалищного применения)	Угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции
Тинидазол	Угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	Дисульфирам-подобные реакции

Потенциальные взаимодействия некоторых лекарственных средств и алкоголя и их клинические проявления [21, 31–34]

Table 1

Potential interactions of some drugs and alcohol and their clinical manifestations [21, 31–34]

Группа ЛС/ препарат / Pharmacological Group / drug	Предполагаемый(-ые) механизм(-ы) развития НР на фоне приёма алкоголя / Potential mechanism (s) of ADR when co-administered with alcohol	Клинические проявления / Clinical manifestations
<i>Антипсихотики</i>		
Фенотиазины	Не известен	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций; повышение риска развития экстрапирамидных расстройств; повышение риска нейротоксического действия
Атипичные антипсихотики	Не известен	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций; повышение риска ортостатической гипотензии (при совместном применении с оланзапином)
<i>Седативные препараты и гипнотики</i>		
Барбитураты	Чрезмерное угнетение функций ЦНС; острая интоксикация алкоголем — угнетение метаболизма пентобарбитала; хроническая интоксикация алкоголем — усиление метаболизма пентобарбитала	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций; описаны случаи летального исхода при одновременном применении алкоголя и барбитуратов
Бензодиазепины	Повышение абсорбции диазепама и снижение его метаболизма в печени; более медленная элиминация бензодиазепинов на фоне алкоголь-ассоциированного снижения функции печени	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций; снижение анксиолитического действия бензодиазепинов; агрессивные реакции; амнезия
Z-препараты	Не известен	Вождение автомобиля во сне с последующей амнезией данного события
Мепробамат	Острая интоксикация алкоголем — угнетение метаболизма мепробамата; хроническая интоксикация алкоголем — усиление метаболизма мепробамата	Чрезмерное угнетение ЦНС и нарушение психомоторных реакций
<i>Иммуносупрессанты</i>		
Метотрексат	Не известно	Повышение риска развития гепатотоксических реакций
Пимекролимус	Не известно	Ощущение «приливов» к лицу
Такролимус	Не известно	Ощущение «приливов» к лицу
<i>Другие ЛС</i>		
Метоклопрамид	Усиление абсорбции алкоголя, возможно за счёт ускорения опорожнения желудка	Усиление седативного действия
Дисульфирам	Угнетение альдегиддегидрогеназы, накопление ацетальдегида	«Приливы», гипотензия, тошнота, тахикардия, головокружение, диспноэ, спонтанный разрыв пищевода, нарушение зрения по типу двоения; летальный исход
Нитроглицерин	Синергичное вазодилатирующее действие	Гипотензия
Фенитоин	Усиление/угнетение метаболизма фенитоина	Изменение эффективности фенитоина
Пропофол	Не известно	Необходимость в применении более высоких доз пропофола

Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; иМАО — ингибиторы моноаминооксидазы; ЛС — лекарственное(-ые) средство(-а); MAO — моноаминооксидаза; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; CCC — сердечно-сосудистая система; ТЦА — трициклические антидепрессанты; ЦНС — центральная нервная система.
 Notes: ASA — acetylsalicylic acid; GIB — gastrointestinal bleeding; MAOi — monoamine oxidase inhibitors; MP — drug (s); MAO — monoamine oxidase; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; CVS — cardiovascular system; TCA — tricyclic antidepressants; CNS — Central Nervous System.

Заключение / Conclusion

Таким образом, осложнения на фоне совместного применения алкоголя и ЛС могут возникнуть у любых категорий пациентов, однако наиболее подвержены риску подобного взаимодействия лица пожилого и старческого возраста, которые принимают препараты, потенциально взаимодействующие с алкоголем, что было продемонстрировано в ряде популяционных исследований.

При назначении ЛС любым категориям пациентов, которые потенциально могут одновременно принимать алкоголь, необходимо обязательно учитывать потенциальные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия алкоголя и ЛС, при этом необходимо настоятельно рекомендовать прекратить прием алкоголя. Специалистам практического здравоохранения следует помнить о том, что на фоне некоторых ЛС (цефалоспорины, метронидазол и др.) потенциально может развиваться дисульфирамоподобная реакция, клинически проявляющаяся чувствами «приливов», гипотензией, тошнотой, тахикардией, головокружением, диспноэ, спонтанным разрывом пищевода, нарушением зрения по типу дво-

ения, что в конечном итоге существенно увеличивает риск развития летального исхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Участие авторов. Сычѳв Д.А., Остроумова О.Д. — написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Эбзеева Е.Ю., Клепикова М.В. — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформле-

Потенциальные фармакокинетические взаимодействия алкоголя и ЛС [32, 33, 35]

Таблица 2

Potential pharmacokinetic interactions of alcohol and drugs [32, 33, 35]

Table 2

ЛС / Drug	Взаимодействие / Interaction
Влияние этанола на фармакокинетику ЛС	
Парацетамол	Усиление образования N-ацетил-p-бензохинонимина
Амитриптилин	Возможно повышение AUC и C_{max}
Ацетилсалициловая кислота	Снижение C_{max}
Абакавир	Повышение AUC и C_{max} , снижение $T_{1/2}$
Хлордиазепоксид	Острое употребление этанола: снижение клиренса, повышение AUC; Хроническое употребление алкоголя: снижение AUC
Диазепам	Острое употребление этанола: снижение клиренса, повышение AUC; Хроническое употребление этанола: снижение AUC
Эритромицин	Повышение $T_{1/2}$, снижение AUC
Флувоксамин	Усиление абсорбции
Морфин	Хроническое употребление этанола: снижение образования глюкуронидов
Нифедипин	Повышение AUC
Прокаинамид	Усиление клиренса, снижение $T_{1/2}$, усиление N-ацетилирования
Диазепам	Снижение концентрации в плазме крови
Триазолам	Повышение AUC
Влияние ЛС на фармакокинетику этанола	
Ацетилсалициловая кислота	Повышение AUC и C_{max}
Циметидин	Повышение C_{max}
Маравирок	Повышение AUC
Оксикодон	Снижение концентрации этанола в выдыхаемом воздухе
Верапамил	Повышение AUC и C_{max}

Примечания: AUC (area under curve) — площадь под кривой; C_{max} — максимальная концентрация; $T_{1/2}$ — период полувыведения.
Notes: AUC — area under curve; C_{max} — maximal concentration of drug in blood plasma; $T_{1/2}$ — half life.

ние статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Participation of authors. Sychev DA, Ostroumova OD — revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; Pereverzev AP, Kochetkov

AI, Ostroumova TM, Ebzeeva EYu, Klepikova MV — collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Таблица 3

Потенциальные фармакодинамические взаимодействия алкоголя и ЛС [31—35]

Table 3

Potential pharmacodynamic interactions between alcohol and drugs [31—35]

ЛС/ Drug	Взаимодействие / Interaction
Парацетамол	Повышение риска развития гепатотоксических реакций
Амитриптилин	Седация
Ацетилсалициловая кислота	Усиление риска развития токсического действия алкоголя
Диазепам	Усиление риска развития нарушений психомоторных функций, седации
Эфавиренц	Усиление риска развития токсического действия алкоголя
Фелодипин	Гипотензия, тахикардия
Габапентин	Тахикардия
Лоразепам	Усиление риска развития нарушений психомоторных функций, нарушение памяти, седация
Нифедипин	Тахикардия
Опиаты	Потенцирование угнетения дыхания и функций ЦНС
Триазолам	Усиление риска развития нарушений психомоторных функций
Верапамил	Усиление риска развития токсического действия алкоголя
Золпидем	Усиление риска развития токсического действия алкоголя, седация
Зопиклон	Усиление риска развития токсического действия алкоголя
Антигистаминные препараты (дифенгидрамин, хлорфенирамин и др.)	Угнетение ЦНС, снижение психомоторных функций
Барбитураты (в том числе фенобарбитал)	Угнетение ЦНС
Кокаин	Усиление стимуляции выделения дофамина

Примечание: ЦНС — центральная нервная система.

Note: CNS — Central Nervous System.

Таблица 4

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	
иАПФ	Использовать с осторожностью, мониторировать состояние пациента, артериальное давление
Бета-блокаторы (атенолол, бисопролол, пропранолол, соталол)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, фелодипин, нифедипин, нимодипин, верапамил)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Альфа-адреноблокаторы	Использовать с осторожностью, мониторировать состояние пациента, артериальное давление
Клонидин, метилдопа, моксонидин, гидралазин, миноксидил, натрия нитропруссид	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента

Таблица 4 (продолжение)

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения
о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration
of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
Антиагреганты (АСК)	Избегать назначения в больших дозах. При отсутствии противопоказаний или факторов риска кровотечений (например, язвенной болезни, кровотечений и нарушений коагуляции) возможно применение с осторожностью в малых дозах (75 мг)
Диуретики (фуросемид)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Антиангинальные препараты (нитроглицерин, никорандил)	Требуется оценка ортостатических реакций и переносимости. С величайшей осторожностью
Антикоагулянты (варфарин)	Требуется регулярный мониторинг МНО
Противоинфекционные ЛС	
Антибактериальные ЛС	
Цефалоспорины	Цефадроксил и цефалексин — считаются более безопасными с позиции потенциальных взаимодействий с алкоголем
Метронидазол, тинидазол	Не рекомендуется
Изониазид	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Циклосерин	Не использовать
Противогрибковые ЛС	
Кетоконазол	Высокий риск развития осложнений, применять только после тщательной оценки соотношения польза/риск
Гризеофульвин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Противовирусные ЛС	
Абакавир	С осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента в случае наличия сопутствующего заболевания печени, например, у пациентов с алкогольной болезнью печени
Ингибиторы протеазы (индинавир, саквинавир, нелфинавир и др.)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Другие ЛС для лечения инфекционных заболеваний	
Мефлохин	Рассмотреть возможность назначения в те дни, когда пациент трезв (для профилактики назначается раз в неделю, однократно для лечения)
ЛС, применяемые при заболеваниях ЦНС	
Антидепрессанты	
Агомелатин	Не рекомендуется
Циталопрам, эсциталопрам	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Флуоксетин	Не рекомендуется
Флувоксамин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
иМАО	Не рекомендуется
Миансерин	Не рекомендуется
Миртазапин	Не рекомендуется
Моклобемид	Не рекомендуется*

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения
о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration
of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
Пароксетин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Сертралин	Потенциально относительно безопасно, но все же рекомендуется регулярный мониторинг состояния пациента
Тразодон	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
ТЦА	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Венлафаксин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Бупирон	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Бупропион (как средство для отказа от курения)	Избегать данной комбинации
Метилфенидат	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Противоэпилептические ЛС	
Карбамазепин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Габапентин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Левитерацитам	Высокий риск развития осложнений, применение только после тщательной оценки соотношения польза/риск
Окскарбазепин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Фенитоин	Требуется регулярный терапевтический мониторинг; применять с осторожностью
Прегабалин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Антипсихотики	
Любые антипсихотики	Не назначать пациентам с астмой, угнетением дыхания или инфекционными заболеваниями лёгких, так как употребление алкоголя в больших дозах у таких пациентов может привести к летальному исходу. Нельзя назначать пациентам с тяжёлым угнетением ЦНС
Амисульпирид	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Арипипразол	Точный профиль безопасности применения у пациентов с алкогольной интоксикацией не установлен; возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Клозапин	Не рекомендуется. В случае пропуска дозы клозапина более чем 4 8 часов снова требуется титрация дозы клозапина
Флупентиксол	Не рекомендуется
Оланзапин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Фенотиазины	Не рекомендуется**
Кветиапин	Не рекомендуется. В случае длительного пропуска дозы требуется снова требуется титрация дозы кветиапина

Таблица 4 (продолжение)

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
Другие ЛС для лечения заболеваний ЦНС	
Мемантин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Препараты лития	С осторожностью; описаны случаи увеличения пиковой концентрации лития в сыворотке крови на 12 % при одновременном применении с алкоголем
Мелатонин	Данные о потенциальных НР при совместном применении отсутствуют, применять с осторожностью
Снотворные препараты — Z-препараты (залеплон, золпидем, зопиклон)	Не рекомендуется
Барбитураты	Возможно применение у пациентов с эпилепсией с величайшей осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента, особенно функции дыхания, ввиду риска угнетения дыхания
Бензодиазепины (лоразепам, хлордиазепоксид, клоназепам, диазепам, темазепам)	Возможно применение с величайшей осторожностью после тщательной оценки соотношения польза/риск
Анальгетики	
НПВС (ибупрофен, напроксен и др.)	С осторожностью
Наркотические анальгетики	
Бупренорфин	Лучше избегать назначения в случае тяжёлого алкогольного опьянения; возможно рассмотреть назначение при показателях алкометра $\leq 0,35$ мг/л
Кодеин	Лучше избегать назначения в случае тяжёлого алкогольного опьянения; возможно рассмотреть назначение в других ситуациях
Декстропропоксифен	Избегать комбинации с алкоголем
Гидроморфон	Избегать комбинации с алкоголем
Метадон	Использовать с величайшей осторожностью; возможно рассмотреть назначение при показателях алкометра $\leq 0,35$ мг/л
Морфин	Лучше избегать назначения в случае тяжёлого алкогольного опьянения; возможно рассмотреть назначение в других ситуациях
Антигистаминные препараты	
Блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов II-III поколения (дезлоратадин, лоратадин, фексофенадин, цетиризин)	Возможно применение с осторожностью в случае реальной клинической необходимости, под регулярным мониторингом состояния пациента
Блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов I поколения (дифенгидрамин, гидроксизин, прометазин, клорфенирамин, ципрогептадин)	Не рекомендуется
Другие ЛС	
Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин, фамотидин, ранитидин, низатидин)	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния па
Силденафил, тадалафин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Сахароснижающие ЛС	Контроль уровня гликемии до и после приёма данных ЛС на фоне алкогольной интоксикации. Информировать пациентов, принимающих глибенкламид и гликлазид, о риске дисульфирам-подобной реакции

Рекомендации специалистам практического здравоохранения по принятию решения
о назначении ЛС различных фармакологических групп пациентам, употребляющим алкоголь [32, 34, 36]

Table 4

Recommendations for health care practitioners on administration
of drugs of various pharmacological groups to patients who consume alcohol [32, 34, 36]

ЛС/класс ЛС Drug / Pharmacological Group	Рекомендации специалисту практического здравоохранения / Recommendations for a health practitioner
Метоклопрамид	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Баклофен, тизанидин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Метотрексат	Рассмотреть возможность приостановления приёма метотрексата у пациентов с псориазом и ревматоидным артритом
Такролимус, пимекролимус	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Бромокриптин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Атропин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента
Гиосцин	Возможно применение с осторожностью, под регулярным мониторингом состояния пациента

Примечания: * — в оригинале статьи написано «принимать с большой осторожностью, мониторировать состояние пациента», однако ввиду наличия описанных в информационных источниках случаев летального исхода на фоне одновременного применения моклобемида и алкоголя авторами статьи принято решение настоятельно не рекомендовать их совместное использование; ** — в оригинале статьи написано «ввиду наличия риска угнетения дыхания — обсудите с врачом». АСК — ацетилсалициловая кислота; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; иМАО — ингибиторы моноаминооксидазы; ЛС — лекарственное(-ые) средство(-а); МНО — международное нормализованное отношение; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ТЦА — трициклические антидепрессанты; ЦНС — центральная нервная система.

Notes: * — in the original article it is written «take with great care, monitor patient», however, the authors of the article decided to discourage the simultaneous intake of moclobemide and alcohol due to the presence of case reports of deaths; ** — in the original article it is written «due to the risk of respiratory depression — discuss the use with your doctor.» ASA — acetylsalicylic acid; ACE inhibitors — angiotensin converting enzyme inhibitors; iMAO — monoamine oxidase inhibitors; LS — drug (s); INR — international normalized ratio; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; TCA — tricyclic antidepressants; CNS — Central Nervous System.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Сычѳв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002- 0795-8225

SPIN-код: 3910-6585

д. м. н. профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва, Россия; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Sychev Dmitry A.

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Ostroumova Olga D.

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002- 0795-8225

SPIN code: 3910-6585

Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia; professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy Uiversity), Moscow, Russia

Переверзев Антон Павлович**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

SPIN-код: 4842-3770

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Кочетков Алексей Иванович

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

SPIN-код: 9212-6010.

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Остроумова Татьяна Максимовна

e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1499-247x

SPIN-код: 5043-4713

к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Эбзеева Елизавета Юрьевна

e-mail: veta-veta67@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6573-4169

SPIN-код: 2011-6362

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Клепикова Мария Викторовна

e-mail: pelageam@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4258-1889

SPIN-код: 1718-1030

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Pereverzev Anton P.**Corresponding author**

e-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

ORCID ID: 0000-0001-7168-3636

SPIN code: 4842-3770

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE

MON Russia, Moscow, Russia

Kochetkov Alexey I.

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

SPIN code: 9212-6010.

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE

MON Russia, Moscow, Russia

Ostroumova Tatyana M.

e-mail: t.ostroumova3@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1499-247x

SPIN code: 5043-4713

Cand. Sci. Med., Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the FSAEI HE I.M. Sechenov

First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Ebzeeva Elizaveta Yu.

e-mail: veta-veta67@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6573-4169

SPIN code: 2011-6362

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE

MON Russia, Moscow, Russia

Klepikova Maria V.

e-mail: pelageam@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4258-1889

SPIN code: 1718-1030

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE

MON Russia, Moscow, Russia

Литература / References

1. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf.* 2016;39(9):847-57. doi: 10.1007/s40264-016-0444-7.

2. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Аляутдинова И.А., Эбзеева Е.Ю. Лекарственноиндуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека.* 2020;27(5):77-84. [Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pereverzev AP, Ostroumova TM, Klepikova MV, Alyautdinova IA, Ebzeeva EYu. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. *Farmateka.* 2020;27(5):77-84. (In Russ).] doi: 10.18565/pharmateca.2020.5.77-84.

3. Сычев Д.А. (ред.) Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. — 272 с., ил. [Sychev DA. (red.) Polipragmaziya v klinicheskoy praktike: problema i resheniya / учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. St. Petersburg: CzOP «Professiya», 2018. (In Russ).]

4. Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jonsson AK, et al. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events: a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(1):170-83. doi: 10.1111/bcp.12314.

5. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(4):335-41. doi: 10.1111/j.1365-2710.2006.00744.x.

6. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-25. doi: 10.1345/aph.1L037.

7. Khan LM, Al-Harhi SE, Saadah OI, Al-Amoudi AB, Sulaiman MI, Ibrahim IM. Impact of pharmacovigilance on adverse drug reactions reporting in hospitalized internal medicine patients at Saudi Arabian teaching hospital. *Saudi Med J.* 2012;33(8):863-8.

8. Mehta U, Durrheim DN, Blockman M, Kredt T, Gounden R, Barnes KI. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Mar;65(3):396-406. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03034.x.9.

9. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993;27(7-8):832-40. doi: 10.1177/106002809302700702.

10. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions:

- results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1962-8. DOI:10.1046/j.1532-5415.2002.50607.x.
11. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
 12. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(1):15-24. [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Advanced Age as a Risk Factor of Drug-Induced Diseases. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(1):15-24. (In Russ).] doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24.
 13. Tandon VR, Khajuria V, Mahajan V, Sharma A, Gillani Z, Mahajan A. Drug-induced diseases (DIDs): An experience of a tertiary care teaching hospital from India [published correction appears in Indian J Med Res. 2016 Jan;143(1):123]. *Indian J Med Res.* 2015;142(1):33-9. doi: 10.4103/0971-5916.162093.
 14. Vuppalanchi R, Chalasani N. Risk Factors for Drug-Induced Liver Disease. *Drug-Induced Liver Disease.* 2013:265-274. doi: 10.1016/b978-0-12-387817-5.00016-9.
 15. Данные и статистика употребления алкоголя ВОЗ [Dannye i statistika upotrebleniya alkogolya VOZ (In Russ).] Доступно по: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/data-and-statistics> Ссылка активна на 20.05.2021
 16. WHO Fact sheet on alcohol consumption, alcohol-attributable harm and alcohol policy responses in European Union Member States, Norway and Switzerland. Доступно по: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/386577/fs-alcohol-eng.pdf Ссылка активна на 20.05.2021
 17. РБК: Потребление водки выросло в России на 2% в 2020 году. [RBC: Potrebleniye vodki vyroslo v Rossii na 2% v 2020 godu (In Russ).] Доступно по: <https://www.rbc.ru/rbcfreenews/6035b7139a7947e7cc3f0764>. Ссылка активна на 20.05.2021
 18. Клинические рекомендации: «Стабильная ишемическая болезнь сердца». 2020. ID:KP155/1. [Klinicheskie rekomendacii: «Stabil'naya ishemicheskaya bolezn' serdca». 2020. ID:KR155/1. (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru> Ссылка активна на 20.05.2021
 19. Клинические рекомендации: «Артериальная гипертензия у взрослых». 2020. ID:KP62. [Klinicheskie rekomendacii: «Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh». 2020. ID:KR62. (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru> Ссылка активна на 20.05.2021
 20. Клинические рекомендации: «Хроническая сердечная недостаточность». 2020. ID:KP156/1 [Klinicheskie rekomendacii: «Хроническая serdechnaya nedostatochnost'». 2020. ID:KR156/1 (In Russ).] Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru> Ссылка активна на 20.05.2021
 21. Alcohol-related drug interactions Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter 2008241240106. Доступно по: <http://hamsnetwork.org/meds/interactions.pdf> Ссылка активна на 20.05.2021
 22. Aduragbenro A, Waheed A, Ifetoluwanimi A, et al. Prospective cohort study on adverse drug reactions on all admissions to internal medicine: Incidence, risk factors and fatality. *Authorea.* May 12, 2020. doi: 10.22541/au.158931082.22879201.
 23. Adams WL. Potential for adverse drug-alcohol interactions among retirement community residents. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Sep;43(9):1021-5. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb05567.x.
 24. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf.* 1994;11(4):223-41. doi: 10.2165/00002018-199411040-00002.
 25. Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, Shapiro S. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol.* 1999 Nov;94(11):3189-96. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01517.x.
 26. Deykin D, Janson P, McMahon L. Ethanol potentiation of aspirin-induced prolongation of the bleeding time. *N Engl J Med.* 1982;306(14):852-4. doi: 10.1056/NEJM198204083061406.
 27. Onder G, Landi F, Della Vedova C, Atkinson H, Pedone C, Cesari M, Bernabei R, Gambassi G; GIFA Study. Moderate alcohol consumption and adverse drug reactions among older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(5):385-92. doi: 10.1002/pds.721.
 28. Qato DM, Manzoor BS, Lee TA. Drug-Alcohol Interactions in Older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2324-31. doi: 10.1111/jgs.13787.
 29. Cousins G, Galvin R, Flood M, Kennedy MC, Motterlini N, Henman MC, Kenny RA, Fahey T. Potential for alcohol and drug interactions in older adults: evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *BMC Geriatr.* 2014;14:57. DOI: 10.1186/1471-2318-14-57.
 30. Зупанец И.А., Бездетко Н.В., Деримедведь Л.В. Фармацевтическая опека: клинико-фармацевтические аспекты применения алкоголя в медицине. *Провизор.* 2003;4:12-17. [Zupanez IA, Bezdetko NV, Derimedved' LV. Farmaceuticheskaya opeka: kliniko-farmaceuticheskie aspekty' primeneniya alkogolya v medicine. *Provizor.* 2003;4:12-17. (In Russ).]
 31. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health.* 1999;23(1):40-54.
 32. Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(12):1115-36. doi: 10.1007/s40262-014-0190-x.
 33. Leigh Ann Anderson. Drug and Alcohol Interactions — What to Avoid Доступно по: <https://www.drugs.com/article/medications-and-alcohol.html> Ссылка активна на 20.05.2021
 34. Marwa Noureldin, Jane Krause, Lulu Jin, Valerie Ng, Mai Tran. Drug-alcohol interactions: A review of three therapeutic classes. *US Pharm.* 2010;35(11):29-40. Доступно по: <https://www.uspharmacist.com/article/drug-alcohol-interactions-a-review-of-three-therapeutic-classes>. Ссылка активна на 20.05.2021
 35. Tanaka E, Misawa S. Pharmacokinetic interactions between acute alcohol ingestion and single doses of benzodiazepines, and tricyclic and tetracyclic antidepressants — an update. *J Clin Pharm Ther.* 1998;23(5):331-6. doi: 10.1046/j.1365-2710.1998.00175.x.
 36. Sussex Partnership NHS Trust. Guidance on the administration of medicines to inpatients believed to have consumed alcohol. Доступно по: http://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/alcohol_consumption_guidance_on_admin_of_meds_0412_final_0.pdf Ссылка активна на 20.05.2021

Поступила: 22.05.2021

Принята к публикации: 17.06.2021