



Мацкевич С.А., Кожанова И.Н.✉

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Лекарственно-индуцированные заболевания в кардиологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мацкевич С.А. – идея статьи, план написания, сбор, анализ, обобщение и систематизация данных литературы; Кожанова И.Н. – редактирование статьи, анализ и систематизация данных литературы.

Подана: 19.09.2023

Принята: 27.10.2023

Контакты: kozhanovairina@mail.ru

Резюме

На сегодняшний день становится весьма актуальной проблема осложнений лекарственной терапии с развитием лекарственно-индуцированных заболеваний. Это обусловлено назначением схем лечения при некоторых заболеваниях на длительный период, а также внедрением в медицинскую практику большого числа лекарственных препаратов, обладающих кардиотоксичностью. В статье приведены данные о наиболее частых лекарственно-индуцированных заболеваниях в кардиологии. Рассмотрены основные механизмы развития кардиотоксичности лекарственных препаратов, факторы риска. Кардиотоксичность представляет собой медицинскую и социально-экономическую проблему, поскольку ослабляет эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии, ухудшает прогноз основного заболевания.

Ключевые слова: лекарственная болезнь, кардиотоксичность, лекарственно-индуцированные заболевания, осложнения фармакотерапии

Matskevich S., Kozhanova I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Drug-Induced Diseases in Cardiology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Matskevich S. – the idea of the article, the plan of writing, collection, analysis, generalization and systematization of literature data; Kozhanova I. – editing of the article, analysis and systematization of literature data.

Submitted: 19.09.2023

Accepted: 27.10.2023

Contacts: kozhanovairina@mail.ru

Abstract

The problem of complications of drug therapy with the development of drug-induced diseases is becoming very relevant today. This is due to the prescription of long-time treatment regimens for certain diseases, as well as the introduction into medical practice of a large number of cardiotoxic drugs. The article provides data on the most common drug-induced diseases in cardiology. The main mechanisms of development of cardiotoxicity of drugs and risk factors are considered.

Cardiotoxicity is a medical and socio-economic problem, since it weakens the effectiveness and safety of pharmacotherapy and worsens the prognosis of the underlying disease.

Keywords: drug disease, cardiotoxicity, drug-induced diseases, complications of pharmacotherapy

Несомненно, любое лекарственное средство должно приносить пользу, но при этом в идеале не оказывать повреждающего действия на биохимические структуры. Однако различные пациенты по-разному реагируют на одно и то же лекарственное средство: для одного пациента оно может принести пользу, для другого может стать совершенно бесполезным или даже токсичным.

На сегодняшний день становится весьма актуальной проблема осложнений лекарственной терапии. Это может быть обусловлено прежде всего внедрением в медицинскую практику большого числа лекарственных препаратов (ЛП), обладающих высокой биологической активностью, а также назначением схем лечения при некоторых заболеваниях на длительный период. К тому же количество летальных исходов, связанных с применением ЛП, исчисляется уже сотнями тысяч в год. Например, в США ежегодно вследствие развития нежелательных реакций, связанных с применением ЛП, погибает более 100 тыс. пациентов [1]. Подобная ситуация отмечается и в других развитых странах [2].

В начале XX века было предложено называть патологические изменения, возникающие в различных органах и тканях вследствие применения ЛП, «лекарственной болезнью». Этот термин впервые был предложен Е.А. Аркиным (1901 г.) для обозначения кожных сыпей, вызываемых ЛП. А с середины прошлого века значительно возрос интерес к этому явлению из-за постоянного роста лекарственного рынка, большого разнообразия возникающей патологии и тяжелых ее проявлений, и поэтому термин «лекарственная болезнь» стал использоваться в медицинской литературе для обозначения различных проявлений побочного действия лекарственных средств на организм. Так, русский терапевт Е.М. Тареев (1952 г.) предложил называть патологические изменения, возникающие в различных органах и тканях вследствие применения ЛП, «лекарственной болезнью», выделив тем самым новую нозологическую форму, но уже как проявление ятрогении. Однако проявления лекарственной болезни неспецифичны, поэтому ее приходится дифференцировать с большим числом различных заболеваний.

Согласно литературным данным, структуру осложнений лекарственной терапии можно представить следующим образом [3, 4]: аллергические реакции (22,4%), иммунодепрессивные реакции (18,6%), сердечно-сосудистые реакции (12,0%), нарушения системы кроветворения и гемостаза (7,1%), поражения желудочно-кишечного тракта (7,7%), поражения печени (4,4%), нарушения деятельности ЦНС (2,7%), острая почечная недостаточность (2,2%), прочие осложнения (2,9%).

Данные о токсичности ЛП формируются прежде всего на этапах экспериментальных и клинических исследований. Однако не всегда возникает уверенность в безопасности ЛП, поскольку больший объем информации о конкретном препарате накапливается после длительного его применения (на этапе постмаркетингового наблюдения).

Токсическое действие ЛП оказывают практически на все органы и ткани. Довольно часто в различных источниках можно встретить указание на кардиотоксичность того или иного ЛП. Некоторые исследователи считают, что сердечно-сосудистые реакции возникают у каждого четвертого пациента [3, 4]. Теоретически любой ЛП может вызывать то или иное поражение сердечно-сосудистой системы. Однако не от всех ЛП можно отказаться, потому что некоторым препаратам даже с доказанной кардиотоксичностью на сегодняшний день нет замены.

Кардиотоксичность, опосредованная применением ЛП, или фармакологическая кардиотоксичность, – это повреждение сердца под действием лекарств, которое может возникать как при нарушении работы сердечной мышцы, так и при изменении ионных каналов / токов функциональных клеток сердца, называемых кардиомиоцитами [5].

Кардиотоксичность ЛП представляет собой серьезную медицинскую и социальную, а также экономическую проблему, поскольку снижает эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии, ухудшает прогноз основного заболевания.

Факторами риска кардиотоксичности ЛП могут быть: детский возраст (до 3 лет) с незрелостью систем, отвечающих за всасывание, метаболизм и элиминацию ЛП; пожилой возраст (снижение ферментной активности); применение некоторых групп ЛП с установленной кардиотоксичностью, например, антрациклины и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Считается, что в основе кардиотоксичности ЛП лежат несколько основных механизмов: прямое повреждающее действие (за счет действия на некоторые фосфолипиды, прежде всего кардиолипиды), электролитные нарушения и аллергические реакции. Поражаться могут любые структуры сердца, а сами повреждения могут быть тяжелыми и даже фатальными. На субклеточном уровне нарушается основная функция митохондрий – быть источником энергии, без которой клетка погибает [6, 7]. При патологии элиминирующих органов (печень, почки) и нарушении их функции может наблюдаться более высокая плазменная концентрация кардиотоксичных ЛП. Подобный результат может дать неблагоприятное взаимодействие ЛП, например, применение кетоконазола и терфенадина: кетоконазол ингибирует систему цитохрома P450, при участии которой метаболизируется терфенадин, в результате чего может возникнуть аритмогенная концентрация последнего [8].

Частым проявлением кардиотоксичности ЛП считаются аритмии. Пролонгация интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) – типичный ожидаемый эффект антиаритмических ЛП. В последнее десятилетие накоплены доказательства того, что несколько классов ЛП, назначаемых по некардиологическим показаниям, могут также удлинять интервал QT и вызывать аритмии, в том числе аритмию типа «пируэт» (*torsades de pointes*), теми же механизмами – блокадой натриевого и калиевого каналов [8].

Предполагающими к аритмогенному действию ЛП факторами являются наличие дисфункции левого желудочка, предсердная аритмия, даже незначительное удлинение интервала QT на ЭКГ, хроническая гипоксия, электролитные нарушения (снижение уровня натрия, калия, магния, повышение кальция), пожилой возраст, сопутствующее применение других ЛП, обладающих доказанной кардиотоксичностью [7, 8].

Кроме того, многие широко используемые ЛП могут также вызывать или усугублять уже имеющиеся аритмии. Так, некоторые антиаритмические ЛП, симпатомиметики, психотропные и антибактериальные препараты, а также реже и другие ЛП (противоопухолевые, иммунотропные средства, анестетики и др.) могут удлинять интервал QT и провоцировать развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт». ЛП также могут вызывать и другие нарушения ритма: брадиаритмию, фибрилляцию предсердий / трепетание предсердий, предсердную тахикардию, атриовентрикулярную узловую возвратную тахикардию, желудочковую тахикардию.

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной аритмии можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Основным и наиболее важным немодифицируемым фактором риска являются имеющиеся у пациента различные заболевания сердца. Дилатация сердца при хронической сердечной недостаточности (ХСН) может привести к аномальному автоматизму, анаэробный метаболизм в ишемизированном миокарде может повысить мембранный потенциал покоя и привести к нарушению проводимости импульсов (механизм *re-entry*, или повторного входа импульса) [9]. Другие аномалии проводящей системы сердца (наличие анатомических изменений нормальной проводящей системы, полиморфизм ионных каналов, врожденный синдром удлиненного интервала QT) могут также стать причиной развития лекарственно-индуцированной аритмии или создать более высокий риск развития



аритмий. Кроме того, наличие в анамнезе перенесенных ранее аритмий также предрасполагает к повышенному риску рецидива при приеме определенных ЛП.

К модифицируемым факторам риска развития лекарственно-индуцированных аритмий относятся различные электролитные нарушения, поскольку именно электролиты являются неотъемлемой частью образования и распространения электрической деполяризации в сердце.

Известно, что гиперкалиемия приводит к снижению электрической проводимости в сердце. А это сопровождается расширением комплекса QRS с последующей потерей зубца Р. При выраженной гиперкалиемии или же при внутривенном быстром введении препаратов калия возможно развитие фибрилляции желудочков и даже асистолии. Снижение уровня калия в крови тоже может вызвать аритмию. Для поддержания мембранного потенциала покоя требуется присутствие ионов калия, но возникшая гипокалиемия может вызвать увеличение мембранного потенциала покоя, что в свою очередь повысит автоматизм и приведет к формированию аномальных импульсов в кардиомиоцитах. Кроме того, потенциал действия и рефрактерный период также могут увеличиваться при гипокалиемии, что спровоцирует развитие аритмии по механизму re-entry. Лекарственно-индуцированную гипокалиемию вызывают многие ЛП. Так, антибактериальные ЛП могут быть причиной развития гипокалиемии в 47,5% случаев (чаще всего цефтриаксон и азитромицин), ЛП для химиотерапии злокачественных новообразований – в 11,6% (цисплатин и циклофосфамид), глюкокортикоиды (ГКС) – в 9,1% (гидрокортизон и преднизолон), агонисты бета-2-адренорецепторов – в 7,5%, диуретики – в 6,6% (наиболее часто среди них фуросемид – 75%, гидрохлортиазид – 25%). Наиболее тяжелая гипокалиемия (1,5–2 ммоль/л) среди всех антибактериальных ЛП отмечалась на фоне приема амфотерицина В и цефтриаксона [10, 11]. По данным других авторов [12], самой частой причиной развития гипокалиемии вследствие потери калия через почки у стационарных пациентов (41,7% всех случаев гипокалиемии) является применение диуретиков. Важным является тот факт, что гипокалиемия, вызванная приемом антибактериальных ЛП, наиболее часто встречается у пациентов с нарушением функции элиминирующих органов – печени и почек [11].

Не менее важную роль в возникновении аритмий играет магний. Магний участвует в функционировании проводящей системы сердца, контролирует нормальное функционирование кардиомиоцитов на всех уровнях субклеточных структур, обеспечивает нормальное функционирование цикла сокращения – расслабление кардиомиоцита, стабилизирует сердечный ритм [13]. Гипермагниемия может вызвать брадикардию, атриовентрикулярную блокаду и удлинение интервала QT. Снижение его содержания наблюдается при артериальной гипертензии (АГ), застойной сердечной недостаточности (СН), а также у лиц, длительно принимающих диуретики. При внутриклеточном дефиците магния увеличивается активность синусового узла, которая укорачивает время атриовентрикулярной передачи, снижает абсолютную рефрактерность и удлиняет рефрактерность относительную. Дефицит магния может быть причиной тахикардий и различных тахиаритмий. Наиболее характерными являются желудочковая тахикардия типа «пируэт», пароксизмальная суправентрикулярная аритмия, мономорфная желудочковая аритмия [13]. Исследование Framingham Heart Study показало, что длительная гипомagneмией коррелирует с высокой частотой возникновения желудочковой экстрасистолы и/или тахикардии, а также фибрилляции желудочков. В исследовании PROMISE Study была выявлена большая частота желудочковой экстрасистолы и высокая летальность в группе пациентов с гипомagneмией в сравнении с группами, в которых уровень магния был в норме [14, 15].

Пациенты могут иметь состояния или заболевания, которые изменяют фармакокинетику ЛП, увеличивая риск лекарственно-индуцированных аритмий. Снижение почечного или печеночного клиренса ЛП может повышать уровни плазменных концентраций ЛП и их метаболитов, обладающих проаритмогенными эффектами. Кроме того, лекарственные взаимодействия

также могут приводить к изменениям фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛП и способствовать возникновению нежелательных эффектов в виде аритмий [16].

ЛП, подавляющие функцию синусового узла, могут вызывать синусовую брадикардию, синусовые паузы или даже остановку синусового узла [17]. Частота лекарственно-индуцированных брадиаритмий неизвестна, но определенные фармакологические классы составляют большинство случаев развития брадиаритмий [9, 17]. ЛП, подавляющие активность симпатической нервной системы (бета-адреноблокаторы) или стимулирующие парасимпатическую нервную систему (неостигмин, дигоксин), подавляют автоматизм синусового узла. Потенциалы действия и синусового, и атриовентрикулярного узлов зависят от тока ионов натрия и кальция, ингибирование которого может привести к брадиаритмии (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы обратного захвата серотонина) [9, 17].

Очевидно, следует избегать назначения ЛП, подавляющих функцию синусового и/или атриовентрикулярного узла, у пациентов с наличием дисфункции. Следует также избегать назначения комбинации ЛП, ингибирующих функцию синусового и атриовентрикулярного узла, или не превышать максимальные суточные дозы этих ЛП. При наличии заболевания печени и/или почек может наблюдаться увеличение в плазме крови концентрации ЛП, метаболизм которых зависит от этих органов, что может привести к развитию брадиаритмий [16].

В сентябре 2020 г. опубликованы консенсус Американской ассоциации сердца как научный обзор по ЛП, которые могут быть причиной развития аритмий, с учетом факторов риска, и руководство по стратегии мониторинга, методам профилактики и подходам к лечению [9].

Лекарственно-индуцированное поражение миокарда имеет большое разнообразие – от бессимптомно протекающих форм при очаговых поражениях до диффузных миокардитов со сложными нарушениями ритма. Индуцировать развитие миокардитов могут антибактериальные ЛП (пенициллины, стрептомицин, сульфаниламиды). При этом заболевание может развиваться уже после первого применения этих ЛП. А при применении НПВП (диклофенак натрия, индометацин) кардиотоксический эффект (снижение систолической и диастолической функции) развивается по мере увеличения дозы и длительности применения (дозо- и времязависимый эффект) с последующим развитием ХСН. Также дозозависимый характер имеет развитие миокардита при лечении алкилирующими препаратами, в частности циклофосфаном. Дозо- и времязависимый эффект в индуцировании гипертрофической кардиомиопатии имеют также и ГКС [18].

Проблема кардиотоксичности связана и с современным противоопухолевым химиотерапевтическим лечением. Повреждающее действие противоопухолевых ЛП на миокард может быть двух типов: развитие необратимой дисфункции миокарда за счет гибели кардиомиоцитов (при применении антрациклинов) или развитие обратимой дисфункции за счет митохондриальных и протеиновых повреждений (при назначении трастузумаба) [19]. Применяемые в современной онкологии противоопухолевые ЛП вызывают широкий спектр токсических эффектов, включая аритмии, сердечную дисфункцию, приводящую к СН, ишемии миокарда, повышению АД, тромбоэмболии, миокардиту и перикардиту [20]. Наиболее известны своей кардиотоксичностью антрациклины. Согласно анализу, проведенному в 2012 г., кардиотоксичность как результат применения антрациклинов развивается у половины пациентов при проведении такой химиотерапии [21]. Считается, что кардиомиопатия, вызванная приемом антрациклинов, имеет худший прогноз, чем вызванная другими причинами, и выживаемость у таких пациентов в течение двух лет составляет менее 50% [22]. Алкилирующие препараты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, кармустин, хлорметин, бусульфан и митомицин) также отличаются высоким уровнем кардиотоксичности [23]. Противоопухолевые ЛП (талидомид, леналидомид), применяемые в лечении множественной миеломы, могут приводить к развитию миокардита, аритмий, прогрессированию ХСН. Описаны случаи развития тяжелого миокардита, патогенез которого неясен, при применении высоких доз интерлейкина-2 [24]. Известно, что частота развития кардиотоксических эффектов ЛП, применяемых в онкологии



и ревматологии, достигает 40%. При этом поражения сердца (обратимые и необратимые) приводят к увеличению смертности у этих пациентов [19].

ЛП могут также стать причиной ишемии миокарда, в основе которой лежат следующие механизмы: напрямую – через увеличение частоты сердечных сокращений (кокаин, агонисты бета-1-адренорецепторов, внезапная отмена бета-адреноблокаторов) или повышение артериального давления (кокаин, эфедрин, адреналин), косвенно – через рецепторные механизмы вазодилататоров (нифедипин, миноксидил, гидралазин) [25].

Лекарственно-индуцированный перикардит встречается очень редко, чаще имеет аллергическую природу, протекает обычно благоприятно, хотя описаны и летальные исходы. Перикардит может протекать в виде перикардита в составе волчаночного синдрома, и в этом случае наиболее выражена связь с применением ЛП (гидралазина, изониазида, прокаинамида). Может также протекать в виде изолированного поражения перикарда по типу констриктивного перикардита, связанного с применением ЛП, использующихся для лечения болезни Паркинсона (перголид, каберголин), или по типу острого выпотного перикардита (клозапин, 5-АСК, бромкриптин), или гемоперикарда при проведении терапии фибринолитиками, антагонистами витамина К или противоопухолевым препаратом бусульфаном [18, 26]. Установить лекарственную природу развития перикардита позволит указание на отягощенный аллергический анамнез, регресс симптоматики после отмены ЛП, проведения десенсибилизирующей терапии, а также развитие рецидива после повторного назначения отмененного ЛП [8].

Лекарственное поражение клапанов сердца встречается редко. Поражение клапанов с их фиброзом и развитием СН ассоциируется, как правило, с использованием агонистов допаминовых рецепторов (перголид, каберголин), которые применяются для лечения болезни Паркинсона, а также ЛП для лечения мигрени (метисегрид, эрготамин) [27].

Развитие АГ как осложнение фармакотерапии является нечастым явлением. Однако ЛП, ее вызывающие, зачастую невозможно отменить в силу их незаменимости. Так, при применении человеческого рекомбинантного эритропоэтина в 30% случаев развивается АГ или ухудшается течение существующего заболевания из-за вазоконстрикции вследствие прямого действия на гладкомышечный слой сосудов, увеличения продукции эндотелина-1 и повышения вязкости крови [27]. К развитию АГ в более чем 85% случаев может привести прием иммунодепрессантов (циклоsporин), предполагаемый механизм действия – системная вазоконстрикция в результате увеличения продукции эндотелина-1 [27].

АГ является частым кардиоваскулярным нежелательным эффектом НПВП. ЛП, способные повышать АД и, соответственно, приводить к АГ, следующие: ГКС, НПВП, противоопухолевые препараты, симпатомиметические препараты, стимуляторы центральной нервной системы (ЦНС) и ряд других. Длительное применение НПВП пациентами старше 60 лет является независимым предиктором развития АГ. К тому же при приеме НПВП у 29% пациентов с АГ ухудшается контроль АД из-за ослабления гипотензивного действия антигипертензивных ЛП (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, диуретики) [27, 28].

Механизм развития лекарственно-индуцированной АГ – это ряд многообразных патофизиологических процессов: задержка натрия и воды с последующим увеличением объема циркулирующей крови, активация симпатической нервной системы, прямое воздействие на гладкую мускулатуру артериол. Но существуют также и другие, до конца не изученные механизмы [29]. АГ может также являться результатом фармакокинетического или фармакодинамического межлекарственного взаимодействия.

Пациенты с СН одновременно принимают большое количество ЛП, что может спровоцировать усугубление заболевания. Важным фактором развития СН на фоне применения ЛП является наличие клинически выраженной или бессимптомной дисфункции левого желудочка. Более восприимчивыми к действию ЛП и, соответственно, к развитию лекарственно-индуцированной СН считаются лица пожилого возраста [30]. Механизмы развития или усугубления СН под действием ЛП следующие [22, 31]: увеличение преднагрузки на миокард (глитазоны,

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2); увеличение постнагрузки на миокард (НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2); снижение сократимости миокарда (блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, антиаритмические средства, антрациклины).

Многие ЛП могут вызывать или усугублять течение СН при лекарственном взаимодействии с другими ЛП, в результате чего значительно снижается эффективность препаратов, предназначенных для лечения СН [32]. Механизм возникновения СН на фоне терапии некоторыми ЛП (алоглиптин, саксаглиптин, ифосфамид и др.) до сих пор остается неизвестным.

По данным некоторых исследований, при применении НПВП риск развития СН увеличивается в 10 раз, возрастает и частота декомпенсации ХСН. К тому же вероятность такого нежелательного эффекта является дозозависимой [32]. НПВП и минералокортикоиды за счет различных механизмов, но с одинаковым результирующим эффектом – задержка натрия и воды с увеличением преднагрузки и повышением АД – способны приводить к декомпенсации ХСН [30].

Большинство ЛП, применяемых в анестезиологии, оказывают отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему путем прямого воздействия на миокард (отрицательный инотропный эффект) или через изменение регуляторных механизмов (сократимость миокарда, пред- и постнагрузка, общее периферическое сопротивление, ЧСС), что вызывает прогрессирование ХСН [32].

В некоторых исследованиях описаны кардиотоксичные эффекты агонистов бета-2-адренорецепторов, применяемых в пульмонологии, – значимое повышение риска развития кардиомиопатий при использовании системных или ингаляционных агонистов бета-2-адренорецепторов с последующим прогрессированием ХСН [32].

Доказано, что применение гипогликемических ЛП из группы тиазолидиндионов (розиглитазон, пиоглитазон) усугубляет течение существующей ХСН и повышает риск развития впервые выявленной СН, в связи с чем, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, следует избегать назначения этой группы ЛП у пациентов с симптомной СН [22].

К развитию либо усугублению СН может также привести прием противогрибковых ЛП азолового ряда (итраконазол). Кардиотоксичность, ассоциированная с применением антимикотиков, проявляется также возникновением различных аритмий, таких как желудочковая экстрасистолия, фибрилляция желудочков [22, 32]. Случаи дилатационной кардиомиопатии с развитием СН были ассоциированы с применением амфотерицина В, при отмене которого наблюдались регресс клинических симптомов и нормализация эхокардиографических показателей [22, 32].

К прогрессированию СН могут также привести алкилирующие ЛП (циклофосфамид, ифосфамид), используемые в гематологической практике: у 17–28% пациентов, получавших большие дозы циклофосфамида, были выявлены симптомы острой СН, вплоть до смертельного исхода. Однако манифестация СН при приеме алкилирующих ЛП происходила остро на 1–10-е сутки терапии этими ЛП и в большинстве случаев была обратимой [22].

Таким образом, кардиотоксичность ЛП является важной медицинской, социальной и экономической проблемой при проведении фармакотерапии.

Каковы пути предотвращения кардиотоксичности? Пожалуй, самое главное – избегать назначения ЛП, обладающих доказанной кардиотоксичностью. Еще один важный принцип – соблюдение режима дозирования, поскольку может быть дозозависимый эффект ЛП. Следующий важный момент – учет лекарственных взаимодействий, потому что определенный ЛП может не иметь кардиотоксичности, но при сочетании с другими ЛП может увеличивать ее риск и провоцировать развитие или прогрессирование существующей кардиальной патологии. Наконец, пациенты должны быть проинформированы о возможных нежелательных эффектах ЛП, в том числе о возможной кардиотоксичности, чтобы вовремя можно было уменьшить дозу ЛП или заменить/отменить препарат.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *J. Arch. Intern. Med.* 1995;155(18):1949–1956.
2. Muehlberger N., Schneeweis S., Hasford J. Pharmacoepidemiology and drug safety. *ADRs Monitoring.* 1997;6(Suppl. 3):71–77.
3. *International Statistical Classification of Diseases and Health Problems, 101 revision.* Geneva: World Health Organisation, 1992.
4. Lepahin V.K., Astahova A.V., Ovchinnikova E.A. Medical errors as a cause of complications of drug therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2002;1:1–9. (in Russian)
5. Ikubal A., Ekhtaishamul Hak S., Sharma S. Clinical data on drug-induced cardiotoxicity. *Mezhdunarodnyj zhurnal farmaceuticheskikh nauk i issledovanij.* 2018;9(1):16–26.
6. Gasanov A.G. Apoptosis and chronic heart failure. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2009;6(4):30–34. (in Russian)
7. Judith K., Gwathney K., Hajjar R.J. Cardionomics: a new integrative approach for screening cardiotoxicity of drug candidates. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicology.* 2009;5(6):647–658.
8. Aengus Murphy C., Dargie H.J. Drug-induced cardiovascular disorders. *Drug safety.* 2007;30(9):783–804.
9. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(15):e214–e233.
10. Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Klepikova M.V. Drug-induced electrolyte deficiency. Part 1. Drug-induced hypokalemia. *RMZH.* 2020;11:20–28. (in Russian)
11. Singh Rehan H., Hotha P. Antimicrobial Agents-induced Hypokalemia: A Possible Causality Association. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(4):175–177.
12. Eliacik E., Yildirim T., Sahin U. Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management. *Med Princ Pract.* 2015;24(3):271–275. (in Russian)
13. Nizovceva O.A. The role of magnesium deficiency in rhythm disturbances and the possibility of its correction. *Trudnyj pacient.* 2012;10:20–23. (in Russian)
14. Reinhart R.A., Desbiens N.A. Hypomagnesemia in patients entering the ICU. *Crit Care Med.* 1985;13:506–507.
15. Shechter M., Sharir M., Labrador M.J. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102:2353–2358.
16. Leonova M.V. Drug-induced arrhythmias. *Medicinskij sovet.* 2020;21:26–40. (in Russian)
17. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;74(7):e51–e156. Available at: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2018.10.044>
18. Slordal L., Spigset O. Heart failure induced non cardiac drugs. *Drug. Safety.* 2006;29(7):567–586.
19. Kalyuta T.Yu., Kiselev A.R., Bazarbaeva A.H. Cardiotoxicity of drugs: possibilities for prevention and correction (review). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2020;16(3):736–743. (in Russian)
20. Colombo A., Meroni C., Cipolla C. Managing cardiotoxicity of chemotherapy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2013;15(4):410–424.
21. Shevchuk O.O., Posokhova E.A., Sakhno L.A. Theoretical ground for adsorptive therapy of anthracyclines cardiotoxicity. *Exp Oncol.* 2012;34(4):314–322.
22. Duplyakov D.V. (ed.) ESC Memorandum on the management of cancer and cardiovascular toxicity, developed under the auspices of the ESC Practice Committee 2016. Reprint. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;3(143):105–139. (in Russian)
23. *Cardioxan. State register of medicines of the Russian Federation.* Available at: <https://clck.ru/QibNc>. (in Russian)
24. Page R.L. 2nd, O'Bryant C.L., Cheng D. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(6):32–e69.
25. Sowinsky K.M. Myocardial ischemia and acute coronary syndrome. *Drug-induced diseases. Prevention, Detection and management. Chapter 23. Second ed.* Bethesda, 2010:471–479.
26. Spinler S., Silvestry F. Valvular and pericardial heart disease. *Drug-induced diseases. Prevention, detection and management. Chapter 29. Second ed.* Bethesda, 2010:554–567.
27. Postnikov S.S., Gracianskaya A.N., Kostyleva M.N. Drug diseases of the heart and blood vessels. *Pediatrics.* 2015;94(2):169–174. (in Russian)
28. Editorial "Cardiovascular safety of NSAIDs". *BMJ.* 2011;342:6618.
29. Ostroumova O.D., Sychev D.A., Kochetkov A.I. Drug-induced arterial hypertension. *Medical alphabet.* 2022;3:8–13. (in Russian)
30. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced heart failure. *Safety and risks of pharmacotherapy.* 2020;8(2):57–65. (in Russian)
31. Vatutin N.T., Sklyanaya E.V., Shevelek A.N. Drugs that cause or worsen heart failure. Review of American Heart Association recommendations. *Practical angiology.* 2017;1(76):52–65. (in Russian)
32. Filatova E.G. Rational pharmacotherapy of neurological pain syndromes. *19th Russian National Congress "Man and Medicine". Lectures for practicing doctors, M.* 2012:241–256. (in Russian)