

## Лекарственно-индуцированные аритмии

**М.В. Леонова**, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail anti23@mail.ru

Ассоциация клинических фармакологов; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

### Резюме

Представлен научный обзор, основанный на материалах консенсуса Американской ассоциации сердца 2020 г. по лекарственным средствам (ЛС), которые могут быть причиной развития аритмий с учетом факторов риска, и руководство по стратегии мониторинга, методов профилактики и подходов к лечению.

Факторы риска лекарственно-индуцированных аритмий разделяют на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относятся врожденные аномалии (изменения проводящей системы, полиморфизм ионных каналов) и заболевания сердца (дилатация полостей, ишемия миокарда). К модифицируемым факторам риска относятся различные электролитные нарушения (гипо-/гиперкалиемия, гипо-/гипермагниемия, гипокальциемия). Ряд ЛС могут приводить к электролитным нарушениям, что требует коррекции препаратами калия и магния. Причиной лекарственных аритмий могут быть состояния, приводящие к изменению фармакокинетики ЛС и повышению плазменных концентраций и метаболитов, обладающих проаритмогенными эффектами, а также межлекарственные взаимодействия.

Наиболее часто лекарственно-индуцированные брадиаритмии вызывают  $\beta$ -блокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, другие антиаритмические препараты, ивабрадин, дигоксин, анестетики (бупивакаин, пропофол). Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий достаточно часто возникает на фоне применения антиаритмиков, различных симпатомиметиков, психотропных и противоопухолевых препаратов, противоспалительных (НПВП, кортикостероиды) и иммуностропных средств (интерлейкин-2, финголимод). Лекарственно-индуцированные предсердные и узловые тахикардии могут возникать на фоне применения различных симпатомиметиков и инотропных средств, некоторых антипсихотических препаратов.

Лекарственно-индуцированную желудочковую тахикардию могут вызывать антиаритмики, инотропные средства и различные симпатомиметики, антипсихотические и противоопухолевые препараты, а также травяные средства (аконит, гинкго билоба). Список лекарств, вызывающих синдром удлиненного интервала QT, включает антиаритмики, противомикробные препараты (макролиды, фторхинолоны, аминохинолины, флуконазол), антипсихотики, противоопухолевые препараты, противорвотные средства и др. Полный список препаратов, увеличивающих интервал QT, представлен на веб-сайте CredibleMeds (Аризона, США).

Стратегии предотвращения лекарственно-индуцированных аритмий включают информированность врачей о факторах риска и потенциально опасных ЛС, адекватный мониторинг за пациентами с риском развития аритмии (контроль ЭКГ, электролитного баланса, функции почек и печени), поддержание электролитного баланса, прежде всего калия и магния. Тактика лечения включает отмену причинного ЛС; купирование и поддерживающая терапия проводится на основе современных международных клинических рекомендаций по различным формам аритмий.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированные аритмии, электролитные нарушения, брадиаритмии, предсердные тахикардии, фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии, удлинение интервала QT

**Для цитирования:** Леонова М.В. Лекарственно-индуцированные аритмии. *Медицинский совет.* 2020;(21):26–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Drug-induced arrhythmias

**Marina V. Leonova**, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail anti23@mail.ru

Association for Clinical Pharmacology; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

### Abstract

The article provides a scientific review based on the proceedings of the 2020 American Heart Association consensus on drugs that may cause arrhythmias on a risk-sensitive basis and a guidance on strategies for monitoring, prevention methods and therapeutic approaches.

The risk factors for drug-induced arrhythmias are divided into modifiable and non-modifiable. Among the non-modifiable risk factors are congenital anomalies (changes in the conduction system, ion channel polymorphism) and heart diseases (cavity dilatation, myocardial ischemia). Among the modifiable risk factors are various electrolyte disorders (hypo/hyperkalemia, hypo/hypermagnesemia, hypocalcemia). Certain drugs can lead to electrolyte disorders, which require management with potassium and magnesium supplements. The drug-induced arrhythmias can be caused by conditions leading to altered drug pharmacokinetics and increased plasma concentrations and metabolites having proarrhythmogenic effects, as well as drug-drug interactions.

Beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, other antiarrhythmic drugs, ivabradine, digoxin, anesthetics (bupivacaine, propofol) are the most common culprits in causing drug-induced bradyarrhythmias. The drug-induced atrial fibrillation frequently occurs in patients receiving antiarrhythmics, various sympathomimetics, psychotropic and antineoplastic

drugs, anti-inflammatory (NSAIDs, corticosteroids) and immunotropic agents (interleukin-2, fingolimod). Various sympathomimetics and inotropic drugs, some antipsychotic drugs can produce drug-induced atrial and nodal tachyarrhythmias.

The drug-induced ventricular tachycardia can be caused by antiarrhythmics, inotropics and various sympathomimetics, antipsychotic and antineoplastic drugs, as well as herbal drugs (aconite, ginkgo biloba). The list of drugs that cause a long QT syndrome includes antiarrhythmics, antimicrobial drugs (macrolides, fluoroquinolones, aminoquinolines, fluconazole), antipsychotics, antineoplastic drugs, antiemetics, etc. For a complete list of drugs that prolong a QT interval, see the CredibleMeds website (Arizona, USA). The drug-induced arrhythmia prevention strategies include rising awareness among doctors about risk factors and potentially dangerous drugs, sufficient monitoring of patients at risk of developing arrhythmias (ECG monitoring, electrolyte balance, kidney and liver function), maintenance of electrolyte balance, primarily potassium and magnesium. The therapeutic approach includes discontinuation of a causative drug; relief and maintenance therapy are carried out based on the modern international clinical guidelines for various forms of arrhythmias.

**Keywords:** drug-induced arrhythmias, electrolyte disorders, bradyarrhythmias, atrial tachycardia, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, QT-prolongation

**For citation:** Leonova M.V. Drug-induced arrhythmias. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):26–40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Многие широко используемые лекарства могут вызывать или усугублять различные аритмии. Многочисленные антиаритмические средства, симпатомиметики, психотропные и антимикробные препараты, а также постоянно растущий список из других фармакотерапевтических классов (противоопухолевые препараты, иммуностропные средства, анестетики и мн. др.) могут удлинять интервал QT и провоцировать torsades de pointes (TdP). Лекарства также могут вызывать другие аритмии, включая брадиаритмию, фибрилляцию предсердий (ФП)/трепетание предсердий (ТП), предсердную тахикардию, атриовентрикулярную узловую возвратную тахикардию, желудочковую тахикардию.

В сентябре 2020 г. опубликован консенсус Американской Ассоциации Сердца как научный обзор по ЛС, которые могут быть причиной развития аритмий, с учетом факторов риска, и руководство по стратегии мониторинга, методов профилактики и подходов к лечению [1]. Данный документ лег в основу статьи.

## ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРИТМИИ

Факторы риска развития лекарственной аритмии можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Главным и наиболее важным немодифицируемым фактором риска являются заболевания сердца. Дилатация сердца из-за длительной сердечной недостаточности может привести к аномальному автоматизму, анаэробный метаболизм в ишемизированном миокарде может повысить мембранный потенциал покоя и привести к нарушению проводимости импульсов (механизм reentry или «повторного входа») [1]. Другие аномалии проводящей системы сердца могут быть причиной развития лекарственно-индуцированной аритмии. Среди них: наличие анатомических изменений нормальной проводящей системы, полиморфизм ионных каналов, врожденный синдром удлиненного интервала QT, которые создают

более высокий риск развития аритмий. Кроме того, наличие анамнеза перенесенных аритмий также предрасполагает к повышенному риску рецидива при приеме определенных ЛС.

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

Известно, что нарушение уровня калия вызывает аритмию. Поскольку  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  требует присутствие калия для поддержания мембранного потенциала покоя между 70 мВ и 90 мВ, гипокалиемия может вызвать увеличение мембранного потенциала покоя. Это повышение мембранного потенциала в состоянии покоя может повысить автоматизм и формирование аномальных импульсов в кардиомиоцитах. Кроме того, потенциал действия и рефрактерный период могут увеличиваться при гипокалиемии, что способствует развитию аритмии механизма reentry. Напротив, гиперкалиемия обычно приводит к снижению электрической проводимости в сердце. Это сопровождается расширением комплекса QRS с последующей потерей зубца Р. При выраженной гиперкалиемии или при быстром внутривенном введении препаратов калия возможно развитие фибрилляции желудочков и асистолии.

Не менее важную роль играет магний. Магний участвует во многих физиологических функциях и является кофактором 300 ферментативных реакций в организме. Он активирует АТФазу, которая обеспечивает функционирование насоса  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  и способствует внутриклеточному переносу катионов, включая калий и кальций. Гипомагниемия часто может возникать одновременно с гипокалиемией и гипокальциемией. Многие неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты дисбаланса магния могут быть больше связаны с рефрактерной гипокалиемией и гипокальциемией. Таким образом, может быть трудно адекватно восполнить запас калия или кальция без пополнения запасов магния. Следовательно, при коррекции других электролитов важно контролировать уровень магния в физиологическом диапазоне. При тяжелой

гипомагниемии может наблюдаться усиление автоматизма, что способствует развитию аритмии TdP, в то время как гипермагниемия может вызвать брадикардию, AV-блокаду 1-й степени и удлинение интервала QT.

Помимо электролитных нарушений, пациенты могут иметь состояния, которые изменяют фармакокинетику ЛС, увеличивая риск лекарственных аритмий. Снижение почечного или печеночного клиренса лекарств может повышать уровни плазменных концентраций и метаболитов, обладающих проаритмогенными эффектами.

Кроме того, межлекарственные взаимодействия могут приводить к фармакокинетическим или фармакодинамическим изменениям ЛС и способствовать возникновению побочных эффектов в виде аритмий.

Многие ЛС могут приводить к различным электролитным нарушениям и косвенно быть причиной развития аритмий. В *табл. 1* представлен перечень ЛС, которые могут вызвать дисбаланс отдельных электролитов [2, 3]. Агонисты  $\beta$ -адренорецепторов оказывают влияние на гомеостаз калия и являются причиной гипокалиемии у пациентов в критическом состоянии, что в сочетании с их прямым действием на функции миокарда могут часто вызывать аритмии. Прием петлевых и тиазидных диуретиков может приводить к развитию гипокалиемии и гипомагниемии, что требует мониторинга электролитов в плазме крови. Препараты крови, содержащие цитрат, часто вызывают гипомагниемиию.

Лечение аритмий, возникающих из-за дисбаланса электролитов, обычно требует поддерживающей терапии препаратами калия и магния и восстановление физиологических концентраций электролита.

В национальных рекомендациях указано, что применение солей калия и магния оправданно при лечении и для профилактики желудочковых аритмий у пациентов со

● **Таблица 1.** Перечень ЛС, вызывающих электролитные нарушения, как причина аритмии

● **Table 1.** List of drugs that cause electrolyte disorders as a cause of arrhythmia

Гипокалиемия	Гиперкалиемия
Агонисты $\beta$ -адренорецепторов Инсулин Петлевые диуретики Тиазидные диуретики Теофиллин Аминогликозиды Амфотерицин В Минералокортикоиды	Калий-сберегающие диуретики Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента Блокаторы рецепторов АП II НПВП Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов Дигоксин
Гипомагниемия	Гипермагниемия
Тиазидные диуретики Петлевые диуретики Аминогликозиды Амфотерицин В Цисплатин Циклоспорин Дигоксин Маннитол Метотрексат Слабительные	Антациды, содержащие магний Слабительные, содержащие магний Продукты парентерального питания Препараты лития

структурно нормальным миокардом при приеме тиазидных диуретиков, на фоне интоксикации сердечными гликозидами, при алкогольных и наркотических интоксикациях [4].

Для профилактики и поддерживающей терапии электролитных расстройств могут применяться комплексные пероральные препараты солей калия и магния, причем органические соли на основе аспарагиновой кислоты (аспартаты) отличаются существенно лучшей биодоступностью в сравнении с неорганическими солями и рекомендуются европейской комиссией при EFSA [5]. При этом именно аспарагинат является «транспортёром электролитов» из-за высокой аффинности к клеткам и свободному проникновению через клеточные мембраны, что облегчает поступление ионов в составе комплексных соединений [6]. Согласно заключению Экспертного совета, начинать коррекцию электролитного баланса можно с калия и магния аспарагината (Панангин); определены целевые уровни электролитов (*табл. 2*) [3].

● **Таблица 2.** Целевые уровни основных электролитов (калия и магния)

● **Table 2.** Target levels of essential electrolytes (potassium and magnesium)

Оптимальный диапазон уровня калия в плазме	Гипокалиемия	Целевой уровень калия в плазме
4,0–5,0 ммоль/л	Ниже 4,0 ммоль/л	Более 4,0 ммоль/л
Оптимальный диапазон уровня магния в плазме	Гипомагниемия	Целевой уровень магния в плазме
0,85–1,10 ммоль/л	Ниже 0,85 ммоль/л	Более 0,85 ммоль/л

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ БРАДИАРИТМИИ

Брадиаритмии классифицируются как дисфункция синусового узла и атриовентрикулярная блокада [7]. ЛС, подавляющие функцию синусового узла, могут вызывать синусовую брадикардию (снижение частоты сердечных сокращений < 60 уд/мин), синусовые паузы или остановку синусового узла. Механизмы развития брадиаритмий включают подавление автоматизма, замедление проводимости или удлинение реполяризации в синусовом узле. Атриовентрикулярная блокада возникает, когда проведение импульса через атриовентрикулярный узел и систему Гиса – Пуркинье подавлено или удлинена рефрактерность. Общая частота лекарственных брадиаритмий неизвестна, но определенные фармакологические классы составляют большинство случаев развития брадиаритмий (*табл. 3*) [1, 7]. Лекарства, подавляющие активность симпатической нервной системы ( $\beta$ -блокаторы) или стимулирующие парасимпатическую нервную систему (неостигмин, дигоксин), подавляют автоматизм синусового узла. Потенциалы действия обоих узлов зависят от тока ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , ингибирование которого может привести к брадиаритмии (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы обратного захвата серотонина). Центральные  $\alpha$ -агонисты (клонидин, метилдопа) снижают высвобождение норэпинефрина. Ивабрадин оказывает селективное

избирательное действие на I<sub>f</sub>-каналы в синусовом узле, ингибируя деполяризацию.

Следует избегать применения ЛС, подавляющих функцию синусового или атриовентрикулярного узла, у пациентов с уже существующей дисфункцией при отсутствии кардиостимулятора. Комбинации ЛС, ингибирующих функцию синусового и атриовентрикулярного узла, необходимо избегать или не превышать максимальные суточные дозы. У пациентов с заболеваниями печени и почек может повышаться концентрация в плазме ЛС, метаболизм и выведение которых зависят от этих органов, что повышает риск развития брадиаритмий.

Целесообразно проводить мониторинг пациентов, принимающих ЛС, способные подавлять активность сину-

сового или атриовентрикулярного узла, с помощью периодической ЭКГ в 12 отведениях. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени не является абсолютным противопоказанием для приема этих препаратов, но следует контролировать интервал PR, чтобы убедиться, что атриовентрикулярная блокада не прогрессирует.

Тактика лечения лекарственно-индуцированной брадиаритмии включает снижение дозы или прекращение приема препаратов, за исключением случаев, когда лекарство является необходимым и замена недоступна. Отмена препарата может привести к разрешению проблемы, но около 50% пациентов могут иметь рецидивы брадикардии и нуждаться в кардиостимуляторе, поэтому оценку пациента следует продолжать даже после прекра-

- **Таблица 3.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной брадикардии и атриовентрикулярной блокаде
- **Table 3.** List of drugs that lead to drug-induced bradycardia and atrioventricular block

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антигипертензивные	β-адреноблокаторы (в т. ч. глазные капли, используемые при глаукоме)	0,6–25	Угнетение автоматизма синусового узла, замедление проведения атриовентрикулярного узла
	Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил/дилтиазем)	0–11/4,2–16	То же
	Клонидин	5–17,5	Стимуляция центральных α <sub>2</sub> -рецепторов, снижение высвобождения норэпинефрина
	Метилдопа	-	То же
Антиаритмические	Аденозин	1–8	Подавление синоатриального/атриовентрикулярного узла
	Амиодарон	3–20	То же
	Дронедарон	0,7–2,3	То же
	Дизопирамид	0–4	То же
	Соталол	1,5–17,1	То же
	Пропафенон	0,7–10	Подавление синоатриального/атриовентрикулярного узла и системы Гиса – Пуркинье
	Флекаинид	2–13,2	Угнетение атриовентрикулярного узла и системы Гиса – Пуркинье, угнетение синоатриального узла у пациентов с дисфункцией синусового узла
Хинидин	-	Подавление синоатриального/атриовентрикулярного узла может уравниваться ваголитическими эффектами	
Антиангинальный	Ивабрадин	3,7–15,7	Селективное ингибирование I <sub>f</sub> -каналов синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполяризацию
Положительный инотропный	Дигоксин	0–7	Повышение тонуса вагуса
Анестетики	Бупивакаин	2–32	Подавление симпатической активности
	Пропофол	14,7	То же
Антидепрессанты, антипсихотические	Циталопрам	-	Ингибирование Na <sup>+</sup> - и Ca <sup>2+</sup> -каналов
	Флуоксетин	-	
Ингибиторы холинэстеразы	Донепезил	0,6–48	Стимуляция активности парасимпатической нервной системы, приводящей к подавлению автоматизма синусового узла
	Неостигмин	ОР 2,7	
Антиагреганты	Дипиридамол	0,5–6,7	Повышение уровня аденозина, приводящего к прямому подавлению синоатриального/атриовентрикулярного узла

щения приема причинных лекарств. Пациентам с убедительными показаниями к применению  $\beta$ -блокатора или другого препарата, ингибирующего синусовый узел, у которых наблюдается брадикардия, может потребоваться имплантация постоянного кардиостимулятора для снижения долгосрочного риска.

Следует обратить внимание на другие провоцирующие факторы (электролитные нарушения, инфекции, гипотиреоз). Для краткосрочного лечения холинолитический препарат атропин 0,5 мг можно вводить внутривенно каждые 3–5 мин до максимальной дозы 3 мг. Пациенты, перенесшие трансплантацию сердца без признаков реиннервации вегетативной нервной системы, не должны получать атропин, поскольку он может вызвать парадоксальную блокаду сердца или даже остановку синусового узла. Пациентам с нарушением гемодинамики, но низкой вероятностью коронарной ишемии, могут быть показаны изопроterenол, дофамин, добутамин или адреналин в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 8]. При передозировке блокаторов синусового или атрио-вентрикулярного узлов может быть актуальным промывание желудка или активированный уголь в зависимости от времени приема.

Для пациентов с передозировкой  $\beta$ -адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов, у которых брадикардия часто сопровождается нестабильной гемодинамикой (гипотония, снижение системного сосудистого сопротивления, кардиогенный шок), целесообразно применение атропина или внутривенное болюсное введение глюкагона в дозе от 3 до 10 мг с последующей непрерывной инфузией от 3 до 5 мг/ч. Пациентам с передозировкой блокатора кальциевых каналов можно вводить препараты кальция (хлорид кальция или глюконат кальция). Внутривенное введение декстрозы может быть дополнительно назначено. Вместе с тем эти методы не могут купировать гемодинамические нарушения. Имеются клинические данные о применении высоких доз инсулина (1 ед/кг) внутривенным болюсом с последующей непрерывной инфузией 0,5 ед/кг/ч при передозировке  $\beta$ -адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов [9].

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ АРИТМИИ

### Фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП)

Фибрилляция/трепетание предсердий характеризуются быстрой нерегулярной активностью предсердий. ЛС, которые могут вызывать или усугублять фибрилляцию/трепетание предсердий, включают различные сердечно-сосудистые препараты (симпатомиметики, инотропные, антиаритмические препараты), различные стимуляторы, противоопухолевые средства, противовоспалительные препараты, иммунотропные препараты, антипсихотические препараты, алкоголь (табл. 4) [1]. Механизмы лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий различны в зависимости от фармакологического класса. Многие стимуляторы действуют посредством увеличения катехоламиновой активности, что приводит к стимуляции

$\beta$ -рецепторов, сокращению эффективного рефрактерного периода предсердий, увеличению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), концентрации внутриклеточного кальция, приводящих к автоматизму предсердий и эктопической деполяризации легочных вен. Аденозин сокращает эффективный рефрактерный период предсердий и способствует стимуляции симпатической нервной системы, сокращает эффективный рефрактерный период предсердий, увеличивает межпредсердные электромеханические задержки и действует через вагусные пути. В механизме фибрилляции предсердий, индуцированной бисфосфонатами, выделяют роль провоспалительных цитокинов, что сокращает продолжительность потенциала действия предсердий и эффективный рефрактерный период. Механизмы проаритмогенного эффекта на предсердия для многих других агентов остаются неизвестными, в т. ч. для ивабрадина, поскольку он оказывает антиаритмический эффект. Некоторые антиаритмические средства могут вызывать или обострять фибрилляцию/трепетание предсердий, в т. ч. препараты, блокирующие натриевые каналы (флекаинид, пропafenон), которые замедляют проведение в предсердиях, увеличивают продолжительность цикла трепетания и могут привести к атриовентрикулярной проводимости 1:1 с широким комплексом QRS. Следовательно, при применении флекаинида или пропafenона пациентам с трепетанием предсердий необходимо назначать препараты, блокирующие атриовентрикулярный узел. У некоторых пациентов амиодарон может вызывать фибрилляцию предсердий из-за его способности вызывать тиреотоксикоз.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают способностью к развитию фибрилляции предсердий. Так, в метаанализе 5 наблюдательных исследований относительный риск фибрилляции предсердий, ассоциированной с применением неселективных НПВП, составил 1,12 ( $p < 0,001$ ) и 1,24 для коксибов, в т. ч. для пациентов, повторно начавших прием НПВП, – 1,53 [10]. Вероятным объяснением увеличения риска фибрилляции предсердий на фоне применения НПВП может быть модуляция образования простагландинов (прежде всего тромбксана A2 и простаглицлина), являющихся медиаторами воспаления, неблагоприятными почечными эффектами, проводящими к электролитным нарушениям (гипонатриемия, гиперкалиемия) [11].

Применение антипсихотических препаратов (антидепрессантов) повышает риск развития лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий на 17% ( $p < 0,001$ ) [12]. Механизм развития фибрилляции предсердий опосредован модуляцией активности вегетативной нервной системы и взаимодействием нейромедиаторов с адренорецепторами ( $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы сердца) и мускариновыми рецепторами (M2-рецепторы сердца). Причем такие факторы, как высокая аффинность к M2-рецепторам и более высокие дозы препаратов, являются факторами риска. Так, препараты 2-го поколения имеют больший риск развития фибрилляции предсердий в сравнении с препаратами 1-го поколения (OR 1,61 против OR 1,11,  $p < 0,001$ ).



- **Таблица 4.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной фибрилляции/трепетанию предсердий  
 ● **Table 4.** List of drugs that lead to drug-induced atrial fibrillation/flutter

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антиаритмические	Аденозин	1–12	Сокращение эффективного рефрактерного периода предсердий, повышение эктопии легочных вен
	Амиодарон	-	Тиреотоксикоз
	Флекаинид	-	Ингибирование Na <sup>+</sup> -каналов, замедление проводимости в предсердиях
	Пропафенон	До 9	То же
Противоопухолевые	Ингибиторы тирозинкиназы	3,3–6,5	↓ оксида азота, ↑ эндотелин-1, накопление липидов, продукция активных форм кислорода, ингибирование K <sup>+</sup> -каналов, митохондриальные нарушения, апоптоз, артериальная гипертензия
	Антрациклины (доксорубин и др.)	1,4–13,8	Увеличение внутриклеточного Ca <sup>2+</sup> , активация кальмодулина, активные формы кислорода, митохондриальные нарушения, апоптоз
	Алкалиновые (циклофосфамид, цисплатин и др.)	До 15,5	Нарушение синтеза ДНК и РНК, митохондриальные нарушения, апоптоз, активные формы кислорода, воспаление, влияние на ионные каналы, цитотоксические эффекты
	Блокаторы HER2-рецепторов (трастузумаб и др.)	1,23–19,9	Окислительный стресс, активные формы кислорода, воспаление, вызывающее дисфункцию ионных каналов, апоптоз
	Антиметаболиты (5-фторурацил и др.)	2,6	Нарушение синтеза ДНК, коронарный спазм, ишемия миокарда
	Ингибиторы микротрубочек (паклитаксел и др.)	1–9,4	Нарушение деления клеток, коронарный кровоток, эффекты систолического давления в ЛЖ, возможно, дисфункция синоатриального узла
Антипсихотические	Хлорпромазин	ОР 1,96	Влияние на автономную нервную систему, влияние на M <sub>2</sub> -рецепторы сердца
	Клозапин	ОР 2,81	То же
	Оланзепин	ОР 1,81	То же
	Рisperидон	ОР 1,25	То же
Антидепрессанты	Флуоксетин	-	Не ясно
НПВП	Диклофенак	ОР 1,2	Снижение образования простаглицлина
	Ингибиторы ЦОГ-2 (эторикоксиб)	ОР 1,16–1,35	То же
Кортикостероиды	Метилпреднизолон	1,8	Не ясно
Бисфосфонаты	Алендронат	0,5 (ОР 1,58–1,96)	Сокращение эффективного рефрактерного периода в предсердиях, увеличение провоспалительных цитокинов
	Золедроновая кислота	0,8–2,2	То же
Бронходилататоры	Альбутерол, тербуталин	До 2,5	Стимуляция β <sub>2</sub> -адренорецепторов
	Теofilлин	-	Увеличение автоматизма предсердий
	Ипратропиум бромид, тиотропий	1,7	Холинолитический эффект
Симпатомиметики	Изопротеренол	-	Стимуляция β-адренорецепторов
	Эпинефрин	-	Стимуляция α- и β-адренорецепторов
	Допамин	-	Стимуляция α- и β-адренорецепторов, допаминовых рецепторов
Инотропные	Добутамин	До 18	Стимуляция β <sub>1</sub> -адренорецепторов, усиление трансмембранного тока кальция
	Левосимендан	До 9,1	Увеличение внутриклеточного кальция
	Милренол	2,9–5	Увеличение внутриклеточного кальция
Антиангинальный	Ивабрадин	1,3 (ОР 1,15–1,35)	Не ясно
Иммунотропные	Интерлейкин-2	3,5–6	Провоспалительное действие, влияние на ионные каналы
	Финголимод	0,5	То же
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Силденафил	-	Не ясно
	Варденафил	-	Не ясно

Примечание. «-» – нет данных; ОР – относительный риск.

Противоопухолевые препараты разных групп проявляют кардиотоксичность и могут вызывать лекарственно-индуцированную фибрилляцию предсердий, частота которой может достигать 20% [13]. Описаны новые механизмы развития фибрилляции предсердий противоопухолевыми препаратами: воспаление, окислительный стресс и повышение уровня активных форм кислорода, апоптоз, вызывающие дисфункцию и ремоделирование ионных каналов [13]. Трастузумаб может приводить к развитию лекарственно-индуцированной фибрилляции/трепетания предсердий. Так, по результатам метаанализа 15 РКИ с участием 8 124 пациентов, получавших трастузумаб, частота развития фибрилляции предсердий составила 1,22%, в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами – до 2%, в т. ч. в сочетании с антрациклинами – 1,78% [14].

Стратегии профилактики включают назначение самой низкой эффективной дозы препаратов, вызывающих фибрилляцию/трепетание предсердий, минимизацию или отмену использования стимуляторов, избегание чрезмерного потребления алкоголя (например, < 30 г/день) [1]. Пациенты, принимающие препараты, способные спровоцировать фибрилляцию/трепетание предсердий, должны знать о симптомах; ежедневно контролировать их пульс, частоту сердечных сокращений или ритм, возможно, с помощью портативного монитора, если есть высокий риск, и обращаться за медицинской помощью в случае появления стойкой тахикардии, особенно с симптомами.

Тактика лечения лекарственно-индуцированной фибрилляции/трепетания предсердий включает прекращение приема причинного ЛС, что в большинстве случаев способствует спонтанному восстановлению синусового ритма. Контроль частоты сердечных сокращений может быть достигнут с помощью препаратов, блокирующих атриовентрикулярный узел ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), при неэффективности – амиодарон [1, 15, 16]. Если продолжительность фибрилляции предсердий > 48 ч или давность неизвестна, необходимо оценивать наличие/отсутствие тромба в предсердии с

помощью чреспищеводной эхокардиографии или проводить не менее 3 нед. антикоагулянтную терапию до начала кардиоверсии [1]. Гемодинамически нестабильным пациентам может потребоваться срочная кардиоверсия, выполняемая в соответствии с действующими рекомендациями [15]. Долгосрочное лечение может включать антикоагулянтную терапию, другие фармакологические методы лечения или может быть рекомендована катетерная абляция [15, 16]. Если фибрилляция предсердий вызвана передозировкой теофиллина или передозировкой других пероральных препаратов, можно рассмотреть возможность применения активированного угля.

### Предсердная тахикардия

Предсердная тахикардия характеризуется дискретными зубцами Р с частотой от 100 до 250 уд/мин, может быть очаговой, возникающей из одного участка предсердия, характеризующегося однородной морфологией Р-зубца, или мультифокальной, возникающей из нескольких участков предсердия, характеризующихся  $\geq 3$  различными морфологиями Р-зубца. Механизмы развития включают повышенный автоматизм, триггерную активность или микроинтертри. Мультифокальная АТ чаще всего встречается у пациентов с основным легочным или заболеванием сердца, при гипомагниемии.

ЛС, которые могут вызывать предсердную тахикардию, включают симпатомиметики, такие как  $\beta$ -агонисты или ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин) (табл. 5) [1, 16]. Концентрации теофиллина в сыворотке > 20 мкг/мл связаны с более высоким риском развития предсердной тахикардии, включая мультифокальные формы [17]. Токсичность дигоксина может вызывать пароксизмальную предсердную тахикардию в результате ингибирования ионного насоса  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, увеличения обмена  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -АТФазой, перегрузки внутриклеточным кальцием и усиления автоматизма предсердий, а также вагомиметической активности. Факторами риска дигоксин-индуцированной предсердной тахикардии являются сывороточ-

● **Таблица 5.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной предсердной тахикардии

● **Table 5.** List of drugs that lead to drug-induced atrial tachycardia

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Бронходилататоры	Альбутерол, тербуталин	-	Стимуляция $\beta_2$ -адренорецепторов
	Теофиллин	0–16	Увеличение автоматизма предсердий
Симпатомиметики	Изопроterenол	-	Стимуляция $\beta$ -адренорецепторов
	Эпинефрин	-	Стимуляция $\alpha$ - и $\beta$ -адренорецепторов
Симпатомиметик-деконгестант	Фенилэфрин	-	Стимуляция постсинаптических $\alpha_1$ -адренорецепторов, рефлекторная тахикардия
Инотропные	Дигоксин	0–4	Ингибирование $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, увеличение внутриклеточного кальция, повышение тонуса вагуса
	Добутамин	-	Стимуляция $\beta_1$ -адренорецепторов, усиление трансмембранного тока кальция
	Милренол	-	Увеличение внутриклеточного кальция

Примечание. «-» – нет данных; ОР – относительный риск.

ная концентрация дигоксина > 2 нг/мл, заболевания почек со снижением клубочковой фильтрации, гипомagnesемия и лекарственные взаимодействия (амиодарон, верапамил, хинидин), приводящие к повышенным сывороточным концентрациям дигоксина [1].

Стратегии профилактики или снижения риска лекарственно-индуцированной предсердной тахикардии включают отказ от применения стимуляторов и других причинных ЛС; мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови, особенно при хроническом заболевании почек или взаимодействующих ЛС; избегание концентраций теofilлина в сыворотке > 20 мкг/мл [1].

Лечение лекарственно-индуцированной предсердной тахикардии может включать применение антиаритмических препаратов, урежающих ЧСС ( $\beta$ -блокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов); некоторые формы могут быть купированы аденозином; также могут быть эффективны антиаритмические препараты классов IA, IC и III (флекаинид, пропafenон, соталол, амиодарон, ибутиlid) [1, 16]. Возможно применение катетерной абляции или синхронизированной кардиоверсии постоянным током при нестабильной гемодинамике в соответствии с международными рекомендациями [16, 18]. Кардиоверсия будет неэффективна, если механизм аритмии связан с усилением автоматизма. Лечение мультифокальных форм также должно включать лечение основных заболеваний, применение препаратов магния и препаратов, урежающих ЧСС [16, 18]. Для лечения токсичности дигоксина могут потребоваться фрагменты иммунных антител к дигоксину.

#### Атриовентрикулярная узловатая возвратная тахикардия (АУВТ)

АУВТ является наиболее распространенной формой пароксизмальных наджелудочковых тахикардий и характеризуется регулярной узкой тахикардией QRS, часто без видимых зубцов P или зубца P, который является частью комплекса QRS [16, 18]. Общая распространенность наджелудочковой тахикардии составляет 2,29 на 1 000 человек, 20 из которых  $\approx$  60% составляют АУВТ. Доля случаев

лекарственно-индуцированных форм АУВТ неизвестна. По сообщениям о случаях развития АУВТ, вызванных применением ЛС, составлена табл. 6 [1]. Механизм развития АУВТ связан с повторным входом импульса в два пути атриовентрикулярного узла, следовательно, должен присутствовать анатомический субстрат двойных атриовентрикулярных узловых путей [19]. В большинстве случаев anterogradное проведение происходит по медленному пути атриовентрикулярного узла, за которым следует retrogradное проведение по быстрому пути. Поскольку скорость атриовентрикулярного узлового проведения у восприимчивых людей зависит от симпатического тонуса и адренергической стимуляции, препараты, усиливающие атриовентрикулярное узловое проведение, могут вызвать развитие АУВТ. Кроме того, препараты, которые производят преждевременные экстрасистолы, могут запускать АУВТ путем диссоциации рефрактерных периодов быстрых и медленных путей, обычно ингибируя быстрый путь, позволяя проводимость по медленным путям, и инициировать повторный вход. Для препаратов, вызывающих АУВТ, возможно присутствие обоих механизмов: увеличение скорости проведения в атриовентрикулярном узле и вызванные лекарством преждевременные экстрасистолы действуют как триггеры.

Первоначальное лечение лекарственно-индуцированной АУВТ заключается в прекращении применения причинного ЛС. Если это невозможно, то рекомендуется ограничить дозу индуцирующего препарата и контролировать концентрацию препарата в сыворотке, если это возможно.

Для немедленного купирования АУВТ начальными стратегиями применяются вагусные методы и внутривенное введение аденозина [16, 18]. В случае неудачи возможно использовать внутривенное введение дилтиазема, верапамила или  $\beta$ -адреноблокаторов. Катетерная абляция медленного пути атриовентрикулярного узла имеет высокие показатели долгосрочного успеха с низким риском осложнений.

- **Таблица 6.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной атриовентрикулярной узловатой возвратной тахикардии
- **Table 6.** List of drugs that lead to drug-induced atrioventricular nodular recurrent tachycardia

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Симпатомиметики	Фенилэфрин	-	Стимуляция постсинаптических $\alpha_1$ -адренорецепторов, рефлекторная тахикардия
Антипсихотические	Клозапин	-	Влияние на автономную нервную систему, влияние на $M_2$ -рецепторы сердца
	Флуоксетин	-	Не ясно
Бронходилататоры	Альбутерол	0–21	Стимуляция $\beta_2$ -адренорецепторов
	Теofilлин	-	Антагонист аденозиновых рецепторов; ингибитор фосфодиэстеразы
Инотропные	Добутамин	0–12	Стимуляция $\beta_1$ -адренорецепторов, усиление трансмембранного тока кальция
Кортикостероиды	Метилпреднизолон	-	Неясный механизм, возможно, изменение внутриклеточных электролитов, нарушения реполяризации
Петлевые диуретики	Фуросемид	-	Наблюдается только у детей; быстрое переключение жидкости

Примечание. «-» – нет данных; ОР – относительный риск.



## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ

### Мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ)

ЖТ – это обычно регулярный ритм с частотой  $\geq 100$  уд/мин и широким комплексом QRS ( $\geq 120$  мсек). Мономорфная ЖТ имеет однородную и стабильную морфологию QRS. Устойчивая ЖТ длится  $\geq 30$  сек [20]. ЖТ может быть идиопатической, но часто встречается у пациентов с основным заболеванием сердца, таким как ИБС, кардиомиопатия (дилатационная и гипертрофическая), саркоидоз, врожден-

ный порок сердца [20]. В зависимости от гемодинамической реакции симптомы могут варьировать от легкого сердцебиения до гемодинамического коллапса и внезапной остановки сердца. Иногда мономорфная ЖТ может быть спровоцирована приемом лекарств (табл. 7) [1].

Механизмы развития ЖТ включают активацию или ингибирование натриевых каналов миокарда, перегрузку внутриклеточным кальцием, стимуляцию миокардиальных  $\beta_2$ -рецепторов и индукцию коронарной ишемии. Ингибирование натриевых каналов снижает скорость желудочковой проводимости и рефрактерность, что может

- **Таблица 7.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной желудочковой тахикардии
- **Table 7.** List of drugs that lead to drug-induced ventricular tachycardia

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антиаритмические	Аденозин	До 5	Повышение активности симпатической нервной системы за счет увеличения активности артериальных хеморецепторов и барорецепторов; может также спровоцировать ишемию миокарда в результате синдрома обкрадывания
	Амиодарон	-	Ингибирование $\text{Na}^+$ -каналов
	Флекаинид	0–13	То же
	Дизопирамид	-	То же
	Ибутилид	0–9,8	То же
	Пропафенон	0–10	То же
	Прокаинамид	-	То же
	Соталол	-	Не ясно
Инотропные	Дигоксин	До 7	Ингибирование $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы, увеличение внутриклеточного кальция, что приводит к постдеполяризации и эктопической активности желудочков
	Добутамин	0–15,7	Стимуляция $\beta_1$ -адренорецепторов, приводящая к желудочковой эктопической активности
	Милренон	0–9,5	Увеличение внутриклеточного кальция
	Левосимендан	-	Увеличение внутриклеточного кальция
Бронходилататоры	Тербуталин	0–15	Стимуляция $\beta_2$ -рецепторов сердца, приводящая к желудочковой эктопической активности
Антиагреганты	Дипиридамо́л	0,03–0,8	Может также спровоцировать ишемию миокарда в результате синдрома обкрадывания
Противоопухолевые	5-фторурацил	-	Коронарный спазм, ишемия
	Антрациклины	-	Некроз миоцитов
	Трастузумаб	-	Развитие сердечной недостаточности
Антидепрессанты	Циталопрам	-	Не ясно
	Дезипрамин, имипрамин	-	Ингибирование $\text{Na}^+$ -каналов
	Препараты лития	-	То же
Антипсихотики	Хлорпромазин	-	То же
	Тиоридазин	-	То же
Симпатомиметики	Эфедрин	-	Стимуляция $\alpha$ - и $\beta$ -адренорецепторов
Анестетики	Бупивакаин	-	Ингибирование $\text{Na}^+$ -каналов
Травяные средства	Алкалоид аконит	-	Активация $\text{Na}^+$ -каналов миокарда, увеличение проницаемости для натрия и повышение автоматизма желудочков
	Гинкго билоба	-	Не ясно

Примечание. «-» – нет данных; ОР – относительный риск.

способствовать повторному входу импульса в желудочковую проводящую систему. Этот механизм становится более важным при наличии очага фиброза или рубца, например при перенесенном инфаркте миокарда или кардиомиопатии. Значимое подавление натриевых каналов антиаритмическими препаратами класса IC (флекаинидом, пропафеноном) может привести к увеличению смертности от ЖТ у этих пациентов [21]. Внутриклеточная перегрузка кальцием возникает у пациентов на фоне приема дигоксина (ингибирование насоса  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ) и токсичностью теofilлина (ингибирование фосфодиэстеразы), что приводит к постдеполяризации и желудочковой эктопии, запускающей ЖТ. Другие механизмы лекарственно-индуцированной мономорфной ЖТ включают коронарное обкрадывание, связанное с применением аденозина и дипиридамола, которые могут вызвать ишемию миокарда; стимуляцию миокардиальных  $\beta_2$ -рецепторов (добутамин, адреналин), приводящую к эктопической активности желудочков [1].

Профилактика лекарственно-индуцированной ЖТ может быть достигнута путем исключения причинных ЛС, тщательного отбора пациентов и корректировки дозы ЛС. Антиаритмические препараты класса IC не следует использовать у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда или кардиомиопатией. Необходимо проводить терапевтический мониторинг препаратов с узким терапевтическим диапазоном (дигоксин, теofilлин), особенно у пациентов с нарушением функции почек, гипомagneмией или гипокалиемией. Концентрация дигоксина в сыворотке должна поддерживаться на уровне  $< 2$  нг/мл, а концентрация теofilлина в сыворотке должна поддерживаться на уровне  $< 20$  мкг/мл [1].

Лечение лекарственно-индуцированной мономорфной ЖТ зависит от гемодинамической стабильности пациента. Гемодинамически нестабильных пациентов следует срочно лечить с помощью синхронизированной кардиоверсии в соответствии с рекомендациями [20]. Стабильных пациентов можно лечить внутривенным введением амиодарона, лидокаина или прокаинамида, а при необходимости – синхронизированной кардиоверсией. Пациентам с непрекращающейся ЖТ, вызванной флекаинидом, успешно применялись внутривенно лидокаин и амиодарон.

### Желудочковые аритмии Torsades de Pointes (TdP)

Аритмия TdP – это особая форма полиморфной желудочковой тахикардии, связанная с удлинением интервала QT [20, 22]. Синдром удлиненного интервала QT может быть наследственным (врожденным) или приобретенным, наиболее частой причиной которого являются ЛС [23]. Лекарственно-индуцированная аритмия TdP характеризуется удлинением интервала QT, скорректированным по ЧСС (QTc),  $> 500$  мсек или удлинением QTc на  $\geq 60$  мсек от значения до лечения [1].

В период 1970–80-х гг. появились случаи сердечной аритмии вследствие синдрома удлиненного интервала QT на фоне применения антиаритмических препаратов, таких как хинидин, дизопирамид и прокаинамид; в последующие 1990-е гг. стало известно, что некардиальные препараты могут приводить к развитию синдрома

удлиненного интервала QT, такие как терфенадин, астемизол, грепафлоксацин, цизаприд, левометадил, которые были изъяты с рынка из-за летальных случаев аритмии TdP [1, 23]. ЛС, которые могут вызывать аритмию TdP, вносятся в регулярно обновляемый список препаратов для оценки интервала QT, который ведется Аризонским центром образования и исследований в области терапии (веб-сайт CredibleMeds) [24]. На данном сайте препараты, удлиняющие интервал QT, классифицируются в зависимости от того, связаны ли они с известным, возможным или условным риском развития аритмии TdP и следует ли их избегать у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Согласно этим данным, сегодня на рынке остаются доступными более 200 ЛС, потенциально способных вызывать аритмию TdP. Препараты, удлиняющие интервал QT и вызывающие лекарственно-индуцированную аритмию TdP, представлены в табл. 8 [1, 23, 24].

Частота случаев развития аритмии TdP в целом неизвестна. По сообщениям системы фармаконадзора частота случаев колеблется от 2,5 до 4,0 на 1 млн человеко-лет в год у мужчин и женщин до 4,0 на 100 000 человек ежегодно [25, 26]. Истинную частоту аритмии TdP в общей популяции трудно установить, зачастую она недооценивается в результате занижения сведений в системе фармаконадзора и отсутствия специального кода для аритмии TdP в МКБ-10.

Помимо антиаритмических препаратов, имеющих прямое проаритмическое действие через ингибирование каналов  $I_{Kr}$  большая группа неаритмических ЛС обладает способностью к удлинению интервала QT и развитию аритмии TdP. Так, по данным анализа базы данных ВОЗ для антибиотиков групп макролидов и фторхинолонов показан повышенный риск развития аритмий, и в частности аритмий TdP в сравнении с амоксициллином (ОР  $> 30$ ) [27]. Для трех макролидных антибиотиков описаны случаи синдрома QT, но наибольший – для эритромицина [27, 28]. По данным метаанализа ряда исследований применение фторхинолонов повышает риск развития аритмий, включая удлинение интервала QT и аритмии TdP (ОР 2,29,  $p = 0,01$ ) [29].

Кроме того, для противомаларийных препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин) были описаны единичные случаи смерти в результате удлинения интервала QT и аритмии TdP. В период глобальной пандемии COVID-19 препараты хлорохин и гидроксихлорохин были перепрофилированы для лечения, и уже в первом систематическом обзоре выявили до 10% случаев удлинения интервала QT и единичные случаи смерти от аритмии TdP [30]. В последующих исследованиях было установлено, что частота случаев удлинения интервала QT на фоне применения хлорохина/гидроксихлорохина составляет от 10 до 23%, а частота развития желудочковых аритмий также была достоверно повышена для аминохинолинов: 4,3% для хлорохина (ОР 3,561;  $p < 0,0001$ ), 6,5% для хлорохина с макролидом (ОР 4,011;  $p < 0,0001$ ), 6,1% для гидроксихлорохина (ОР 2,369;  $p < 0,0001$ ), 8,1% для гидроксихлорохина с макролидом (ОР 5,106;  $p < 0,0001$ ) [31].

В большом систематическом обзоре обобщены данные о случаях развития синдрома удлинения интервала QT и аритмии TdP для многих некардиологических препаратов,

● **Таблица 8.** Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированному синдрому QT и аритмии Torsades de Pointes  
 ● **Table 8.** List of drugs that lead to drug-induced QT syndrome and Torsades de Pointes arrhythmias

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антиаритмические	Амиодарон	0,7–0,8% при per os; 1,5% при в/в введении	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Дронедарон	<0,1	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Дизопирамид	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Дофетилид	1–10	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Ибутилид	1,2–11,5	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Прокаинамид	0,3–6	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Соталол	0,2–23,6	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Флекаинид	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Хинидин	2–12	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ и $I_{to}$
Антибиотики	Азитромицин	0,97	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Эритромицин	0,4	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Кларитромицин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Рокситромицин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Ципрофлоксацин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Левифлоксацин	0,2	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Моксифлоксацин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Противогрибковые	Флуконазол	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Пентамидин	До 21	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Противомалярийные	Хлорохин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Гидроксихлорохин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Антипсихотические	Хлорпромазин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Галоперидол	3,6	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Левомепромазин	-	Не ясно
	Суплирид, левосульприд	-	Не ясно
	Тиоридазин	-	Не ясно
	Пимозид	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Антидепрессанты	Циталопрам	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Противорвотные	Домперидон	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Дроперидол	<0,1	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Ондансетрон	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Анестетики	Пропофол	1,93/млн	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ и $I_{to}$
Противоопухолевые	Акларубицин (антрациклин)	-	Не ясно
	Оксалаплатин	0,07	Не ясно
	Вандетаниб (ингибитор тирозинкиназы)	1,4–2,1	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Ингибитор MAO	Донепезил	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Спазмолитик, вазодилататор	Папаверин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Миорелаксант	Теродилин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Антитромбоцитарный	Анагрелид	-	Не ясно
	Цилостазол	-	Не ясно
Антагонист опиоидов	Метадон	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$

Примечание. «-» – нет данных; ОР – относительный риск.

главным образом антипсихотических препаратов (галоперидол, рисперидон, хлорпромазин, клозепин, оланзепин) и антидепрессантов [32]. В крупном систематическом обзоре проведен анализ частоты развития синдрома удлинения интервала QT при применении противоопухолевых препаратов для терапии рака [33]. Взвешенная частота удлинения QTc на фоне цитостатиков (например, антрациклины) варьировала от 0% до 22%, но частота аритмии TdP или внезапной сердечной смерти были чрезвычайно редкими. Риск удлинения QTc при таргетной терапии (например, низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы) колебался от 0 до 22,7%, при этом значимое удлинение QT > 500 мсек отмечалось у 0 до 5,2% пациентов.

Механизм развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP связан с блокированием быстрого тока калия в сердце по каналам  $I_{Kr}$ , что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и повышенной восприимчивости, к ранней постдеполяризации, которая может запускать аритмию TdP через повторный вход в фазу 2 [20, 23, 34]. Некоторые ЛС, включая дофетилид, ибутилид, соталол, тиоридазин и эритромицин, также увеличивают продолжительность потенциала действия желудочков, частично за счет увеличения позднего натриевого тока ( $I_{Na-L}$ ) [35]. Риск лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и аритмии TdP был описан с помощью концепции резерва реполяризации, которая постулирует, что реполяризация модулируется множеством механизмов, включая баланс функции  $I_{Kr}$ , медленного компонента тока калия ( $I_{Ks}$ ,  $I_{Na-L}$  и другими ионными токами [34]. К другим причинам приобретенного удлинения интервала QT относятся электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия), гипотиреоз, выраженная брадикардия, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, которые могут вызвать TdP или способствовать риску лекарственно-индуцированной аритмии TdP [23]. Кроме того, к факторам риска развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP относятся следующие: анамнез лекарственно-индуцированной аритмии TdP; одновременный прием  $\geq 2$  препаратов, удлиняющих интервал QT; состояния, приводящие к повышенным концентрациям в плазме препаратов, удлиняющих интервал QT, такие как фармакокинетические лекарственные взаимодействия, быстрое внутривенное введение и неадекватная корректировка дозы выводимых почками или метаболизируемых печенью препаратов, удлиняющих интервал QT, у пациентов с заболеваниями почек или печени.

Некоторые пациенты, у которых наблюдается лекарственно-индуцированная аритмия TdP, могут иметь генетическую предрасположенность. Так, почти 30% пациентов, у которых развивается лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT, несут мутации по одному из 5 основных генов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*) синдрома удлиненного QT [36]. Кроме того, совокупность частых генетических мутаций может увеличить риск, и полигенная оценка риска позволяет прогнозировать развитие аритмии TdP, вызванную ЛС. Вместе с тем генетический скрининг для прогнозирования риска развития лекарственно-

индуцированной аритмии TdP в настоящее время не рекомендуется международными рекомендациями [20].

Хотя аритмия TdP часто является преходящей и спонтанно прекращающейся, она может перерасти в фибрилляцию желудочков и вызвать внезапную смерть [22]. Некоторые препараты, включая типичные и атипичные антипсихотические средства, фторхинолоновые и макролидные антибиотики, связаны с повышенным риском внезапной смерти или сердечно-сосудистой смерти, потенциально вызванной аритмией TdP [1].

Аритмии TdP являются наиболее хорошо изученным побочным действием ЛС, и по этой причине ее следует потенциально предотвращать.

Потенциал развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP можно снизить путем корректировки модифицируемых факторов риска. У пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, должен поддерживаться уровень основных электролитов калия и магния в сыворотке крови на уровне > 4,0 мЭкв/л и 2,0 мг/дл соответственно [20]. Следует избегать одновременного приема препаратов, удлиняющих интервал QT, с лекарствами, которые ингибируют их метаболизм [22]. У пациентов с заболеваниями почек и печени, соответственно, следует надлежащим образом корректировать дозы препаратов, выводимых почками и метаболизирующихся в печени.

Мониторинг пациентов, получающих ЛС, удлиняющие интервал QT, должен включать оценку ЭКГ. У пациентов, принимающих препараты, которые могут вызывать аритмию TdP, особенно имеющих факторы риска, следует контролировать и поддерживать QTc на уровне < 500 мсек в отсутствие удлинения QRS. Перед началом терапии по возможности следует получить исходную ЭКГ. У госпитализированных пациентов, принимающих антиаритмические препараты с известным риском аритмии TdP, и у пациентов с факторами риска аритмии TdP, которые принимают неантиаритмические препараты с проаритмическим действием, интервалы QT следует контролировать ежедневно с помощью ЭКГ в 12 отведениях [22]. Если возможно, рекомендуется автоматический мониторинг QT, который подает сигнал тревоги, если происходит удлинение QT [22]. Пациентам, получающим длительную терапию препаратами, которые могут вызывать аритмию TdP, следует проводить ЭКГ в 12 отведениях для измерения интервалов QT каждые 3–6 мес. в зависимости от наличия других факторов риска. Дистанционные переносные системы ЭКГ-мониторинга позволяют сделать контроль за интервалом QT более простым и удобным [1].

Инструменты поддержки принятия клинических решений были разработаны с целью снижения риска TdP [37]. Так, для лечебных учреждений разработаны компьютерные системы оповещения об интервале QT на уровне анализа всех ЭКГ, которые предупреждают врачей о пациентах с критичным QTc  $\geq 500$  мсек. Другие аналитические компьютерные системы поддержки для врачей предупреждают о назначении препаратов, удлиняющих интервал QT, пациентам с анамнезом QTc  $\geq 500$  мсек или которым назначают препараты, удлиняющие QT, пациентам с умеренным или высоким риском удлинения интер-

вала QT в соответствии с оценкой риска. Все эти инструменты способствуют минимизированию назначения препаратов, изменяющих интервал QT, и снижению риска удлинения интервала QT.

Стратегия лечения лекарственно-индуцированной аритмии TdP направлена на прекращение приема препаратов, удлиняющих интервал QT, и проведение коррекции гипокалиемии, гипوماгнемии и гипокальциемии [1]. Гемодинамически нестабильным пациентам с аритмией TdP следует проводить дефибрилляцию, поскольку синхронизация разряда может быть невозможна у пациентов с полиморфной ЖТ [20]. Внутривенное введение магния в дозах 1–2 г, при необходимости повторное, может купировать гемодинамически стабильную аритмию TdP независимо от концентрации магния в сыворотке крови пациента, возможно, в результате подавления ранней постдеполяризации через ингибирование кальциевых каналов [1]. У пациентов с рецидивирующей аритмией TdP, связанной с брадикардией, резистентной к внутривенному введению магния, применение стимуляции (например, изопроterenолом) может остановить аритмию TdP за счет увеличения частоты сердечных сокращений и сокращения интервала QT [20]. Лечение синдрома удлиненного QT типа 2, опосредованного калиевыми каналами, возможно применением мексилетина, который сокращает продолжительность интервала QT [38]. У пациентов без синдрома удлиненного интервала QT пероральный прием мексилетина от 200 до 450 мг в день может предотвратить рецидив аритмии TdP, рефрактерной к отмене препаратов, удлиняющих интервал QT, введению внутривенного магния и коррекции электролитных аномалий [39]. Использование высоких доз сульфата магния (5 г в течение 1 ч) позволяет снижать риск аритмии TdP, связанной с ибутилидом [1].

### Укорочение интервала QT

Синдром укороченного интервала QT – это редкая врожденная каналопатия, связанная с повышенным риском внезапной сердечной смерти [40]. Желудочковая проаритмия или внезапная сердечная смерть, связанные с лекарственно-индуцированным укорочением интервала QT, не описаны в литературе, и нет опубликованных рекомендаций по исключению приема ЛС, укорачивающих QT [41]. ЛС, которые могут укорачивать интервал QT, включают противоэпилептические препараты (примидон, ламотриджин, фенитоин и руфинамид), сердечные гликозиды, антиаритмические препараты класса IB (лидокаин, мексилетин), никорандил. Требуется осторожность при применении препаратов, укорачивающих интервал QT, у пациентов с синдромом укороченного QT, за исключением случаев крайней необходимости.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственно-индуцированные аритмии представляют актуальную проблему в клинической практике, что во многом обусловлено проаритмическими свойствами лекарственных препаратов разных фармакотерапевтических групп. Причем данная проблема имеет отношение

не только для лечения госпитализированных пациентов, но и для амбулаторных больных с разными заболеваниями и клиническими состояниями, получающих ЛС, способные вызывать развитие аритмий, и важна для врачей разных специальностей. Если при использовании кардиоваскулярных препаратов (антиаритмических средств, симпатомиметиков, инотропных препаратов) развитие аритмий, как побочное действие, хорошо известно и всегда сопровождается остороженностью врачей, то для некардиоваскулярных препаратов аритмии остаются непредвидимыми эффектами. Вместе с тем частым осложнением использования психотропных и противоопухолевых препаратов стало развитие фибрилляции предсердий. В настоящее время становятся уже хорошо известными кардиотоксические побочные эффекты разных групп противоопухолевых препаратов, среди которых аритмии (фибрилляция предсердий, наджелудочковые аритмии, нарушения реполяризации сердца).

Механизмы развития лекарственно-индуцированных аритмий разнообразны и включают воздействие на ионные каналы сердца, симпатическую и парасимпатическую регуляцию функций миокарда, провоспалительные и другие эффекты (цитотоксические, оксидативный стресс, апоптоз) повреждения миокарда. Кроме того, могут иметь значение лекарственные взаимодействия или изменения фармакокинетики лекарств вследствие нарушений метаболизма и экскреции, повышающих аритмогенный потенциал ЛС. Наиболее частый неблагоприятный фон для развития лекарственно-индуцированных аритмий создают нарушения электролитного баланса, связанные с заболеваниями ятрогенного характера.

Наиболее важными подходами в предотвращении аритмий, вызванных ЛС, являются информированность клиницистов о предрасполагающих факторах риска, рациональный выбор ЛС, адекватный мониторинг за пациентами с риском развития аритмии. Мониторинг может включать в себя ежедневный контроль ЭКГ, электролитного баланса, оценку функции почек и печени при использовании ЛС, которые могут вызывать аритмию, и при необходимости следует внести соответствующие коррективы в дозировку.

Особую значимость имеет лекарственно-индуцированный синдром удлинения интервала QT с риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий TdP. Именно для данной формы аритмии в связи с большим спектром лекарственных препаратов разных групп разработаны автоматизированные компьютерные технологии поддержки принятия клинических решений для врачей, предостерегающие к их применению у пациентов.

Первым шагом в профилактике лекарственно-индуцированных аритмий является поддержание электролитного баланса, прежде всего калия и магния.

Стратегии лечения лекарственно-индуцированных аритмий основаны на использовании современных международных клинических рекомендаций разных видов аритмий.



Поступила / Received: 05.11.2020  
Поступила после рецензирования / Revised: 23.11.2020  
Принята в печать / Accepted: 27.11.2020



- Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., Hammadah M., Joglar J.A., Leclerc J., Rajagopalan B. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214–e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905.
- Barnes B.J., Hollands J.M. Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med*. 2010;38(6S):188–197. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de112a.
- Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О., Федорова Е.Л., Жук В.С., Давыдов С.И. и др. Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. *Кардиология*. 2020;60(2):155–164. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n972.
- Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти – 2018. 2-е изд. М.: ИД Медпрактика-М; 2018. 247 с. Режим доступа: [http://bolnica26.ru/wp-content/uploads/2018/11/BCC\\_2018-RU-143x203-1-1.pdf](http://bolnica26.ru/wp-content/uploads/2018/11/BCC_2018-RU-143x203-1-1.pdf).
- Aguilar F., Charrodiere U.R., Dusemund B., Galtier P., Gilbert J., Gott D.M. et al. Scientific Opinion of the Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission on magnesium aspartate, potassium aspartate, magnesium potassium aspartate, calcium aspartate, zinc aspartate, and copper aspartate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J*. 2008;883:1–23. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2008.883>.
- Иежица И.Н., Спасов А.А. Калий-магнийевый гомеостаз: физиология, патофизиология, клинические последствия дефицита и особенности фармакологической коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2008;39(1):23–41. Режим доступа: <http://naukarus.com/kaliy-magnievyy-gomeostaz-fiziologiya-patofiziologiya-klinicheskie-posledstviya-defitsita-i-osobennosti-farmakologicheskogo>.
- Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R. et al. 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>.
- Ревишвили А.Ш., Артюжина Е.А., Глезер М.Г., Базаев В.А., Баталов Р.Е., Бокерия Л.А. и др. Брадикардии и нарушения проводимости. *Клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_Bradikaritiya.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Bradikaritiya.pdf).
- Engelbrechtsen K.M., Kaczmarek K.M., Morgan J., Holger J.S. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(4):277–283. doi: 10.3109/15563650.2011.582471.
- Liu G., Yan Y.P., Zheng X.X., Xu Y.L., Lu J., Hui R.T., Huang X.H. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1523–1529. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.015.
- Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006;296(13):1619–1632. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015.
- Chou R.H., Lo L.W., Liou Y.J., Shu J.H., Hsu H.C., Liang Y. et al. Antipsychotic treatment is associated with risk of atrial fibrillation: a nationwide nested case-control study. *Int J Cardiol*. 2017;227:134–140. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.185.
- Yang X., Li X., Yuan M., Tian C., Yang Y., Wang X. et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018;9:1058. doi: 10.3389/fphar.2018.01058.
- Yuan M., Tse G., Zhang Z., Han X., Wu W.K.K., Li G. et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(6):e12475. doi: 10.1111/1755-5922.12475.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., Arribas F., Bax J.J., Blomstrom-Lundqvist C. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
- Bittar G., Friedman H.S. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest*. 1991;99(6):1415–1420. doi: 10.1378/chest.99.6.1415.
- Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J. et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: 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*. 2016;67(13):e27–e115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856.
- Katritsis D.G., Camm A.J. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 2010;122(8):831–840. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936591.
- Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e272–e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549.
- Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B., Peters R.W., Obias-Manno D., Barker A.H. et al. CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12):781–788. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
- Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., Gibley W.B., Kligfield P., Menon V. et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047–1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
- Schwartz P.J., Woosley R.L. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1639–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
- Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., Tate J., Woosley D., Romero K.A. QTdrugs List, AZCERT, Inc, 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. Available at: <https://www.CredibleMeds.org>.
- Sarganas G., Garbe E., Klimpel A., Hering R.C., Bronder E., Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*. 2014;16(1):101–108. doi: 10.1093/europace/eut214.
- Darpó B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Suppl*. 2001;3(Suppl. K):K70–K80. doi: 10.1016/S1520-765X(01)90009-4.
- Bonaldo G., Andriani L.A., D'Annibali O., Motola D., Vaccheri A. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(11):1457–1463. doi: 10.1002/pds.4873.
- Guo D., Cai Y., Chai D., Liang B., Bai N., Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010;65(9):631–640. doi: 10.1691/ph.2010.0644.
- Liu X., Ma J., Huang L., Zhu W., Yuan P., Wan R., Hong K. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8273. doi: 10.1097/MD.00000000000008273.
- Jankelson L., Karam G., Becker M.L., Chinitz L.A., Tsai M.C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1472–1479. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008.
- Mehra R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
- Arunachalam K., Lakshmanan S., Maan A., Kumar N., Dominic P. Impact of drug induced long QT syndrome: a systematic review. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):384–390. doi: 10.14740/jocmr3338w.
- Porta-Sánchez A., Gilbert C., Spears D., Amir E., Chan J., Nanthakumar K., Thavendiranathan P. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
- Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9):2459–2468. doi: 10.1113/JP270526.
- Yang T., Chun Y.W., Stroud D.M., Mosley J.D., Knollmann B.C., Hong C., Roden D.M. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation*. 2014;130(3):224–234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765.
- Itoh H., Crotti L., Aiba T., Spazzolini C., Denjoy I., Fressart V. et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J*. 2016;37(18):1456–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695.
- Muensterman E.T., Tisdale J.E. Predictive analytics for identification of patients at risk for QT interval prolongation: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):813–821. doi: 10.1002/phar.2146.
- Bos J.M., Crotti L., Rohatgi R.K., Castelletti S., Dagradi F., Schwartz P.J., Ackerman M.J. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(5):e007280. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007280.
- Badri M., Patel A., Patel C., Liu G., Goldstein M., Robinson V.M. et al. Mexiletine prevents recurrent torsades de pointes in acquired long QT syndrome refractory to conventional measures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(4):315–322. doi: 10.1016/j.jacep.2015.05.008.
- Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1261–1267. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.02.034.
- Malik M. Drug-induced QT/QTc interval shortening: lessons from drug-induced QT/QTc prolongation. *Drug Saf*. 2016;39(7):647–659. doi: 10.1007/s40264-016-0411-3.

## References

- Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., Hammadah M., Joglar J.A., Leclerc J., Rajagopalan B. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214–e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905.
- Barnes B.J., Hollands J.M. Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med*. 2010;38(6S):188–197. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de112a.
- Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O., Fedorova E.L., Zhuk V.S., Davydov S.I. et al. Expert Council Resolution. Practical Aspects of the Diagnosis and Correction of Potassium and Magnesium Deficiency States. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(2):155–164. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2020.2.n972.
- Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A. *Russian guidelines for sudden cardiac death risk assessment and prevention – 2018*, 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: ID Medpraktika-M; 2018. 247 p. (In Russ.) Available at: [http://bolnica26.ru/wp-content/uploads/2018/11/BCC\\_2018-RU-143x203-1-1.pdf](http://bolnica26.ru/wp-content/uploads/2018/11/BCC_2018-RU-143x203-1-1.pdf).
- Aguilar F., Charrondiere U.R., Dusemund B., Galtier P., Gilbert J., Gott D.M. et al. Scientific Opinion of the Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission on magnesium aspartate, potassium aspartate, magnesium potassium aspartate, calcium aspartate, zinc aspartate, and copper aspartate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J*. 2008;883:1–23. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2008.883>.
- Iezhitsa I.N., Spasov A.A. Potassium-magnesium homeostasis: physiology, pathophysiology, clinical consequences of deficiency and features of pharmacological management. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physical Sciences*. 2008;39(1):23–41. (In Russ.) Available at: <http://naukarus.com/kaliv-magnievyy-gomeostaz-fiziologiya-patofiziologiya-klinichesk-ieskie-postedstviya-defitsita-i-osobennosti-farmakologichesk>.
- Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R. et al. 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>.
- Revshvita A.Sh., Artyuzina E.A., Glezer M.G., Bazaev V.A., Batalov R.E., Bokeriya L.A. et al. *Clinical guidelines. Bradyarrhythmias and conduction disorders*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_Bradiaritmiya.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Bradiaritmiya.pdf).
- Engelbrechtsen K.M., Kaczmarek K.M., Morgan J., Holger J.S. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(4):277–283. doi: 10.3109/15563650.2011.582471.
- Liu G., Yan Y.P., Zheng X.X., Xu Y.L., Lu J., Hui R.T., Huang X.H. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1523–1529. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.015.
- Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006;296(13):1619–1632. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015.
- Chou R.H., Lo L.W., Liou Y.J., Shu J.H., Hsu H.C., Liang Y. et al. Antipsychotic treatment is associated with risk of atrial fibrillation: a nationwide nested case-control study. *Int J Cardiol*. 2017;227:134–140. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.185.
- Yang X., Li X., Yuan M., Tian C., Yang Y., Wang X. et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018;9:1058. doi: 10.3389/fphar.2018.01058.
- Yuan M., Tse G., Zhang Z., Han X., Wu W.K.K., Li G. et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(6):e12475. doi: 10.1111/1755-5922.12475.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., Arribas F., Bax J.J., Blomstrom-Lundqvist C. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
- Bittar G., Friedman H.S. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest*. 1991;99(6):1415–1420. doi: 10.1378/chest.99.6.1415.
- Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J. et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: 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*. 2016;67(13):e27–e115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856.
- Katritsis D.G., Camm A.J. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 2010;122(8):831–840. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936591.
- Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e272–e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549.
- Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B., Peters R.W., Obias-Manno D., Barker A.H. et al. CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12):781–788. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
- Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., Gibler W.B., Klugfield P., Menon V. et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047–1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
- Schwartz P.J., Woosley R.L. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1639–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
- Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., Tate J., Woosley D., Romero K.A. QTdrugs List, AZCERT, Inc, 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. Available at: <https://www.CredibleMeds.org>.
- Sarganas G., Garbe E., Klimpel A., Hering R.C., Bronder E., Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*. 2014;16(1):101–108. doi: 10.1093/europace/eut214.
- Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Suppl*. 2001;3(Suppl. K):K70–K80. doi: 10.1016/S1520-765X(01)90009-4.
- Bonaldo G., Andriani L.A., D'Annibali O., Motola D., Vaccheri A. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(11):1457–1463. doi: 10.1002/pds.4873.
- Guo D., Cai Y., Chai D., Liang B., Bai N., Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010;65(9):631–640. doi: 10.1691/ph.2010.0644.
- Liu X., Ma J., Huang L., Zhu W., Yuan P., Wan R., Hong K. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8273. doi: 10.1097/MD.00000000000008273.
- Jankelson L., Karam G., Becker M.L., Chinitz L.A., Tsai M.C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1472–1479. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008.
- Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
- Arunachalam K., Lakshmanan S., Maan A., Kumar N., Dominic P. Impact of drug induced long QT syndrome: a systematic review. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):384–390. doi: 10.14740/jocmr3338w.
- Porta-Sánchez A., Gilbert C., Spears D., Amir E., Chan J., Nanthakumar K., Thavendirathan P. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
- Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9):2459–2468. doi: 10.1113/JP270526.
- ang T., Chun Y.W., Stroud D.M., Mosley J.D., Knollmann B.C., Hong C., Roden D.M. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation*. 2014;130(3):224–234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765.
- Itoh H., Crotti L., Aiba T., Spazzolini C., Denjoy I., Fressart V. et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J*. 2016;37(18):1456–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695.
- Muensterman E.T., Tisdale J.E. Predictive analytics for identification of patients at risk for QT interval prolongation: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):813–821. doi: 10.1002/phar.2146.
- Bos J.M., Crotti L., Rohatgi R.K., Castelletti S., Dagradi F., Schwartz P.J., Ackerman M.J. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(5):e007280. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007280.
- Badri M., Patel A., Patel C., Liu G., Goldstein M., Robinson V.M. et al. Mexiletine prevents recurrent torsades de pointes in acquired long QT syndrome refractory to conventional measures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(4):315–322. doi: 10.1016/j.jacep.2015.05.008.
- Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1261–1267. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.02.034.
- Malik M. Drug-induced QT/QTc interval shortening: lessons from drug-induced QT/QTc prolongation. *Drug Saf*. 2016;39(7):647–659. doi: 10.1007/s40264-016-0411-3.

## Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, член Ассоциации клинических фармакологов России, Ассоциация клинических фармакологов; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; e-mail anti23@mail.ru

## Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, clinical pharmacologist, Association of Clinical Pharmacologists of Russia; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; e-mail anti23@mail.ru