

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-12-42-48

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

А. И. Данилов, В. Е. Новиков, С. Н. Козлов, А. В. Евсеев, О. С. Левченкова¹

Проанализированы результаты исследований кардиотоксичности противомикробных лекарственных средств. Показано, что антибиотики-макролиды, а также фторхинолоны и некоторые противогрибковые лекарственные средства в определенных условиях могут удлинять интервал QT на ЭКГ. Это является серьезной нежелательной реакцией, способной привести к развитию сердечных аритмий (torsade de pointes) и внезапной смерти пациента. Описаны механизмы аритмогенного действия препаратов. Выявлены основные факторы риска кардиотоксичности: взаимодействие с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, женский пол, пожилой возраст, сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность, гипергликемия, гипотиреоз, электролитные нарушения. Для предупреждения развития кардиотоксических эффектов при назначении противомикробных лекарственных средств необходимо минимизировать факторы риска и проводить мониторинг показателей кардиотоксичности. Следует тщательно подходить к выбору и дозированию препаратов, осуществлять контроль ЭКГ и электролитного баланса крови. При комбинированной фармакотерапии следует прогнозировать возможные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия, способные усилить аритмогенное действие противомикробных лекарственных средств. Для снижения кардиотоксичности возможно использование метаболических кардиопротекторов, особенно у пациентов с ишемическими поражениями сердца.

Ключевые слова: противомикробные лекарственные препараты; кардиотоксичность; нежелательные лекарственные реакции; удлинение интервала QT; факторы риска.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в XX веке в клиническую практику антибиотика пенициллина и последующее бурное развитие антимикробной терапии сыграли наиболее существенную роль в борьбе с инфекциями и в увеличении продолжительности жизни людей [4]. В настоящее время противомикробные лекарственные средства (ЛС) являются одними из самых широко применяемых. Невозможно представить себе современную клиническую практику без указанных ЛС, однако их применение, как и любых других ЛС, имеет и обратную сторону в виде развития нежелательных реакций.

Безопасность применения ЛС является приоритетным принципом современной фармакотерапии. О безопасности ЛС судят по его способности вызывать нежелательные реакции, их выраженности и частоте возникновения. Согласно данным литературы, некоторые противомикробные ЛС способны оказывать кардиотоксическое действие [5, 26, 27, 30]. Учитывая распространенность патологии сердечно-сосудистой системы, очевидно, что одной из важных проблем при применении таких ЛС является оценка их потенциаль-

ной кардиотоксичности и, прежде всего, влияние на проводящую систему сердца.

Цель исследования — анализ данных литературы о распространенности, факторах риска и механизмах кардиотоксичности противомикробных ЛС и мерах ее профилактики.

Кардиотоксичность противомикробных ЛС

Следует отметить, что термин кардиотоксичность включает гетерогенную группу нарушений в работе сердца от относительно безопасных и бессимптомных до жизнеугрожающих состояний. К числу наиболее частых проявлений кардиотоксичности на фоне применения противомикробных ЛС относят удлинение интервала QT на ЭКГ [3, 5, 39]. Удлинение интервала QT выше нормы может закончиться фибрилляцией желудочков и явиться непосредственной причиной смерти.

Факторы риска кардиотоксичности противомикробных ЛС

К основным факторам риска кардиотоксичности относят возраст более 65 лет, женский пол, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, кардиосклероз, кардиомиопатии, врожденные и приобретенные пороки сердца), электролитный дисбаланс

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.

* e-mail: levchenkova-o@yandex.ru

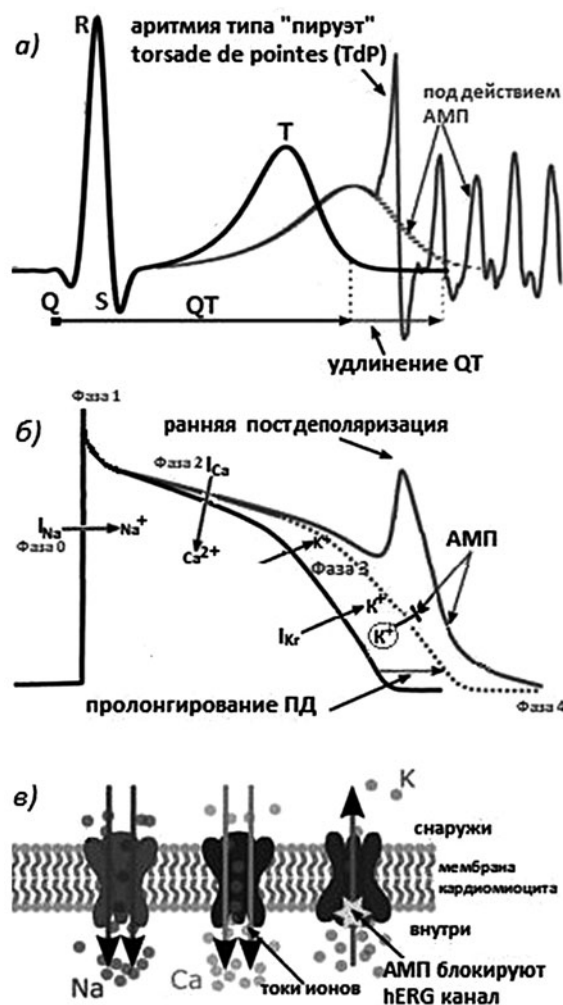
(гипокалиемия, гипомagneмизия, гипокальциемия), гипергликемия, гипотиреоз [35].

Все приведенные выше факторы риска, кроме женского пола, предсказуемо нарушают функцию проводящей системы сердца в силу возрастных изменений, заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, либо метаболических и электролитных нарушений. Данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что у женщин риск лекарственных аритмий выше, чем у мужчин. У них более часто отмечается удлинение интервала QT на ЭКГ и развитие аритмии типа “пируэт” после приема ЛС различных фармакологических групп, в том числе противомикробных [18]. Половые гормоны влияют на экспрессию ионных каналов кардиомиоцитов и продолжительность интервала QT, что может объяснить гендерные различия в частоте нежелательной реакции [38].

Механизм развития удлинения интервала QT

Интервал QT представляет собой фрагмент ЭКГ от начала комплекса QRS вплоть до окончания зубца T и характеризует электрическую систолу желудочков (рисунок, а). Данный интервал выражает совокупность процессов деполяризации миокарда желудочков и последующей их реполяризации. В условиях физиологической нормы длительность интервала QT не является постоянной величиной и зависит от суточных биоритмов. На его временные характеристики оказывают влияние многие факторы: пол, возраст, вегетативный тонус, ритм сердечной деятельности [1, 10].

В состоянии покоя внутренний заряд мембраны типичных (рабочих) кардиомиоцитов достигает -90 мВ. При деполяризации (фаза 0), т.е. при формировании комплекса QRS, происходит перезарядка мембраны, достигающая в среднем $+20$ мВ. В дальнейшем, как известно, формируются сегмент ST и зубец T. В этот период типичные кардиомиоциты последовательно демонстрируют следующие электрофизиологические явления: фазу ранней реполяризации (фаза 1), фазу плато (фаза 2), фазу поздней реполяризации (фаза 3). Два первых процесса в основном обеспечиваются конкурентными токами ионов кальция и калия. Фаза поздней реполяризации формируется в момент, когда исходящий калиевый ток начинает абсолютно преобладать над входом ионов кальция в кардиомиоцит. В итоге, клетка возвращается в состояние покоя (фаза 4) [1, 2]. Развитие и поддержание потенциала действия (ПД) в кардиомиоцитах обеспечивается работой системы ионных каналов и ионных транспортных систем [2]. Ионные каналы состоят из основных функциональных α -субъединиц и дополнительных β -субъединиц, модулирующих свойства первых. Среди калий-селективных потенциалзависимых каналов, участвующих в контроле электрической активности сердца и обеспечивающих реполяризационные токи калия, большое значение для фазы 3 имеют калиевые каналы hERG, кодируемые геном *hERG* (*human Ether-a-go-go-Related Gene*). Каналы hERG (также обозначаемые Kv11.1)



Изменения на ЭКГ с формированием аритмии типа “пируэт” (torsade de points, TdP) (а), изменения потенциала действия (б) и проницаемости калиевых каналов (в) типичного кардиомиоцита желудочка под действием противомикробных ЛС (частично по J. Vicente, et al., [43]).

Примечание: на рисунке обозначение АМП – антимикробные препараты.

обеспечивают выходящий ток задержанного выпрямления ионов калия — I_{Kr} . Сам hERG-канал имеет тетрамерную структуру, образованную 4 белковыми субъединицами, каждая из которых состоит из 6 α -спиральных трансмембранных сегментов (S1–S6) и кодируется геном *KCNH2* (синоним *hERG*) [29, 43].

В качестве одной из наиболее вероятных причин увеличения интервала QT под влиянием противомикробных ЛС можно назвать блокаду hERG-калиевых каналов в миокарде, что приводит к задержке фазы реполяризации желудочков и пролонгированию QT (рисунок, в). Это состояние обозначают как феномен ранней постдеполяризации, возникающий в фазу поздней реполяризации потенциала действия и тем самым приводящий к значительному увеличению продолжительности этой фазы (рисунок, б). При продолжительном сохранении ранней постдеполяризации возникает аритмия типа “пируэт” (torsade de points, TdP), кото-

рая, в свою очередь, может трансформироваться в фибрилляцию желудочков (рисунок) [1, 10, 38].

Таким образом, блокада потенциал-зависимых калиевых каналов типичных кардиомиоцитов пролонгирует реполяризацию и повышает риск развития желудочковых аритмий. Мутации в *hERG*-гене (*KCNH2*) или нарушения, индуцированные ЛС, приводят к сниженной экспрессии субъединиц калиевых каналов и, как следствие, к нарушению калиевого тока и увеличению периода реполяризации, что электрокардиографически выглядит как удлинение QT, а клинически может приводить к желудочковой аритмии [12]. Подобный эффект выявлен у фторхинолонов и антибиотиков-макролидов, которые оказывают влияние на калиевые каналы *hERG*, угнетая калиевый ток I_{Kr} [8].

Нарушение функции калиевых каналов может быть обусловлено и другими причинами. Известно, что на функционирование ионных каналов на мембранах клеток, включая калиевые каналы, оказывают влияние такие факторы, как уровень АТФ и АТФазы, эндогенного оксида азота и NO-синтазы [14, 15]. Их активность также зависит от содержания других ионов, прежде всего магния и кальция, полиаминов и различных медиаторов, например, ацетилхолина. Применение некоторых ЛС, в том числе, противомикробных, может изменить активность ферментных систем энергообеспечения клетки и функцию ионных каналов, нарушить баланс ионов и медиаторов. Так, например, для азитромицина выявлена способность изменять баланс ионов в клетках миокарда — блокирование тока калия (I_{Kr}) и увеличения позднего натриевого тока (I_{Na}). Установлено, что этот антибиотик осуществляет свое воздействие на бактериальные клетки через магниевые каналы. Переноса эти данные на кардиомиоциты, можно предположить, что калиевые каналы могут блокироваться потенциал-зависимым образом за счет внутриклеточного Mg^{2+} [5, 16, 41].

Клинические проявления кардиотоксичности противомикробных ЛС

Среди противомикробных ЛС выделяют препараты с доказанным условным риском развития пируэтной тахикардии. Прием таких ЛС в определенных условиях сопряжен с риском удлинения интервала QT и развитием сердечных аритмий [18, 39]. Хотя аритмия TdP часто является проходящей и спонтанно прекращающейся, она может перерасти в фибрилляцию желудочков и вызвать внезапную смерть. Чаще других кардиотоксическое действие оказывают 14- и 15-членные макролиды, фторхинолоны, а также некоторые противогрибковые ЛС (производные азолов) [7 – 9, 33, 36].

Аритмогенные свойства макролидных антибиотиков описаны многими исследователями [5, 8, 16, 25]. Макролиды обладают собственной (внутренней) аритмогенной активностью, из-за уменьшения токов ионов калия I_{Kr} за счет ускоренной инактивации *hERG*-канала. Кроме того, некоторые представители макролидов оказывают ингибирующее действие на ферменты сис-

темы цитохрома P-450, что значительно повышает риск развития дозозависимой кардиотоксичности других ЛС [44]. Ингибируя ферменты системы цитохрома P-450, в частности CYP3A4, макролиды нарушают метаболизм других ЛС, увеличивающих интервал QT, повышают их концентрацию в крови и риск развития кардиотоксичности. Важным является способность макролидов (кларитромицин, эритромицин) модулировать активность белка-транспортера P-гликопротеина (Pgp), являясь как его субстратами, так и ингибиторами [19]. Например, такое фармакокинетическое взаимодействие возможно при одновременном применении макролидов и антигистаминных ЛС. Кроме того, при совместном применении макролидов с калий-выводящими диуретиками (петлевые, тиазидные и тиазидоподобные) риск кардиотоксичности также возрастает из-за возможного развития гипокалиемии.

Вероятность аритмогенного действия у разных представителей макролидов выражена неодинаково [17]. В работе по изучению воздействия нескольких макролидов на *hERG*-калиевые каналы клеточной линии HEK-293 был сделан вывод о том, что, несмотря на класс-специфическое влияние макролидов в отношении калиевых каналов, выраженность этого ингибирующего действия различается среди их представителей и более характерна для 14- и 15-членных макролидов [44]. Частота возникновения аритмий зависит от концентрации — в частности, для эритромицина, введенного внутривенно, было установлено, что удлинение QT зависит от скорости его введения [5].

В США за период с 1970 по 1996 гг. зарегистрировало 346 случаев сердечных аритмий, связанных с применением эритромицина, в 49 из них возникли угрожающие жизни аритмии (желудочковая тахикардия, пируэтная желудочковая тахикардия, трепетание желудочков) и/или наступил летальный исход. В 2018 г. было опубликовано официальное предупреждение о риске потенциально фатальных нарушений сердечного ритма для азитромицина [21] и повышенного долгосрочного риска при использовании кларитромицина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22].

В экспериментах на крысах наиболее выраженный аритмогенный эффект выявлен у эритромицина и кларитромицина, в меньшей степени — у азитромицина и рокситромицина [7]. Часто применяемый в клинической практике азалид азитромицин мало влияет на ферментную систему цитохрома P-450, по сравнению с эритромицином и кларитромицином, поэтому более безопасен в отношении кардиотоксичности вследствие межлекарственных фармакокинетических взаимодействий [18].

В 2010 г. были опубликованы результаты систематического обзора с оценкой данных 48 статей, в которых сообщалось о кардиотоксичности макролидов (18 клинических исследований и 30 описаний наблюдений). Из всех случаев возникновения кардиотоксичности в 25 эпизодах макролиды применяли в виде монотерапии и в 23 — в комбинации с другими ЛС. Анализ

результатов показал, что из всех макролидов эритромицин создает наибольший риск удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии (21/48 случаев), затем следуют кларитромицин (12/48) и азитромицин (6/48). Факторами риска развития кардиотоксических реакций при применении макролидов были пожилой возраст, высокие дозы, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, генетическая предрасположенность и совместное применение с другими ЛС, удлиняющими интервал QT [25].

Мета-анализ, проведенный в 2015 г. показал, что пациенты, принимавшие макролиды, имели повышенный риск развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти [20]. Эти результаты убедительно свидетельствуют о кардиотоксичности макролидов. Однако большинство выявленных случаев кардиотоксичности было связано с назначением их пациентам с множественными факторами риска.

В настоящее время из антибиотиков-макролидов часто назначают азитромицин, учитывая фармакокинетические и фармакодинамические преимущества препарата. Применение азитромицина потенциально может приводить к удлинению интервала QT и развитию аритмий, однако риск подобных осложнений при терапии данным антибиотиком ниже, чем при применении других макролидов (эритромицина, кларитромицина) и фторхинолонов [8, 23, 31]. В когортном ретроспективном исследовании Н. Patel, et al. не выявили более высокого риска кардиотоксичности азитромицина, по сравнению с контрольным амоксициллином, за исключением пациентов, принимающих параллельно другие ЛС, удлиняющие интервал QT [34].

Доказан риск развития кардиотоксичности при применении синтетических противомикробных ЛС из группы фторхинолонов [28, 38]. Удлинение интервала QT рассматривается как общее свойство фторхинолонов. Наиболее выраженный отрицательный эффект на проводящую систему сердца оказывают грепафлоксацин и спарфлоксацин. Клинические проявления кардиотоксичности также регистрировали при применении цiproфлоксацина, левофлоксацина, офлоксацина, моксифлоксацина и гафифлоксацина [26, 27]. Фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие фторхинолонов с другими ЛС, удлиняющими интервал QT, может существенно повысить риск сердечных аритмий [9, 37, 42].

Согласно опубликованным данным [9], при назначении цiproфлоксацина в больших дозах пациентам старшего возраста интервал QT увеличивался с 590 до 680 мс с развитием желудочковой аритмии, потребовавшей проведения дефибрилляции. Вместе с тем, фармакоэпидемиологические расчеты показывают, что цiproфлоксацин значительно реже, чем другие фторхинолоны вызывает подобный синдром — 0,3 случая на 10 млн. назначений. Для сравнения: левофлоксацин — 16 случаев, гафифлоксацин — 27 случаев на 10 млн. назначений. Увеличение интервала QT возможно и

при использовании моксифлоксацина. Даже у здоровых добровольцев наблюдалось достоверное дозозависимое увеличение интервала QT при использовании этого ЛС в терапевтических дозах. Аритмического эффекта, однако, зафиксировано не было, но риск его возникновения существенно повышался в том случае, если у пациента имелась предрасположенность или он получал одновременно другие препараты, удлиняющие реполяризацию. При такого рода сочетанном применении вероятность сердечных аритмий может увеличиться в несколько раз, если к тому же присутствуют дополнительные факторы риска: пожилой возраст, нарушение функции почек, диарея или интенсивная мочегонная терапия с потерей электролитов. В ходе анализа 13 исследований по применению фторхинолонов и увеличению риска аритмий согласно сетевому мета-анализу было выявлено, что применение именно моксифлоксацина сопровождается наиболее высоким риском развития аритмии [24].

Кардиотоксические нарушения в виде аритмий отмечены при применении противогрибковых ЛС, относящихся к производным азола (кетоназол, итраконазол, флуконазол, вориконазол, позаконазол). Кетоназол способен связываться с hERG-каналом клеток линии HEK-293, одновременно ингибируя его функцию и нарушая транспорт hERG в процессе образования новых каналов [29]. В клинике противогрибковые азолы увеличивают интервал QT в высоких концентрациях в крови [40]. При отсутствии факторов, способствующих повышению их концентрации в крови, риск развития сердечных аритмий достаточно низкий [18, 32]. Из этого следует, что основными факторами риска кардиотоксичности при применении противогрибковых производных азола являются фармакокинетические лекарственные взаимодействия и нарушения путей элиминации ЛС [32, 33, 40].

Удлинение интервала QT и возникновение TdP у взрослых, связанное с противогрибковыми триазолами, возникает через 0 – 14 дней после начала применения. Так, среднее латентное время нежелательных реакций, связанных с удлинением интервала QT/TdP, после назначения триазолов варьирует от 1 дня (для позаконазола) до 9,5 дней (для итраконазола). При сравнении среднего времени начала удлинения QT, связанного с противогрибковыми триазолами, статистически значимых различий между ними не выявлено. При этом обнаружено, что самый высокий процент записей об удлинении QT/TdP связан с применением флуконазола. Фактором риска связанного с триазолами удлинения QT/TdP является возраст — 45 – 65 лет [45]. Описан случай возникновения TdP в педиатрии на 6 день применения флуконазола у девочки 16 лет, который закончился через сутки после отмены препарата [42].

Профилактика и лечение кардиотоксических эффектов антимикробных препаратов

Предупреждение развития сердечных аритмий при применении противомикробных ЛС, в первую очередь, зависит от реализации двух принципов — минимизации факторов риска и проведения мониторинга показателей кардиотоксичности.

Для профилактики индуцированного ЛС удлинения интервала QT рекомендуется проводить тщательный подбор доз, не допускать превышения терапевтических доз препаратов. Ограничивать дозу пациентам с заболеваниями сердца и другими факторами риска, особенно пожилым пациентам. Нередко причиной кардиотоксичности являются лекарственные взаимодействия. Поэтому не следует назначать эти ЛС одновременно в лекарственных комбинациях, в которых имеется потенциальная возможность удлинения интервала QT в результате фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий. Следует избегать одновременного применения подобных ЛС с ЛС, удлиняющими интервал QT и обладающими кардиотоксичностью [18, 29, 40, 43]. Для ряда ЛС разных фармакотерапевтических групп доказан риск аритмогенного действия вследствие удлинения интервала QT (таблица).

Требуется особая осторожность при комбинированном назначении ЛС, удлиняющих интервал QT, с препаратами, способными влиять на их метаболизм. Поэтому следует избегать одновременного применения противомикробных ЛС с ЛС, замедляющими их элиминацию (метаболизм и выведение). Наиболее значимыми являются лекарственные взаимодействия на уровне метаболизма с участием ферментов системы цитохрома P-450. Кроме того, нужно избегать одновременного применения противомикробных ЛС, удли-

няющих интервал QT, с ЛС, вызывающими гипокалиемию. Многие диуретики (фуросемид, торасемид, гидрохлортиазид, индапамид) вызывают гипокалиемию, что повышает кардиотоксичность.

Важное место в профилактике кардиотоксических проявлений отводится мониторингу кардиотоксичности. Мониторинг развития кардиотоксичности должен включать ряд исследований на протяжении всего периода применения ЛС. Желательно контролировать ЭКГ и уровень ионов калия до начала и в процессе лечения. Дополнительно проводят эхокардиографию, определяют уровни тропонина I и NTproBN (белок, образующийся в левом желудочке сердца, играет важную роль в диагностике функциональной активности миокарда). Определение уровня тропонина I, регуляторного белка сердечной мышцы, который является специфическим маркером повреждения миокарда, перед началом курса применения противомикробных ЛС актуально для всех пациентов, имеющих риски возникновения поражений сердечно-сосудистой системы в качестве предиктора сердечных повреждений. Своевременная оценка длительности интервала QT, учет всех имеющихся факторов риска позволяют предупредить развитие сердечных аритмий и повысить безопасность применения представленных ЛС.

Считают, что изменять кинетику проводимости hERG-калиевых каналов может повышенная выработка активных форм кислорода (АФК), одним из основных источников продукции которых в клетке являются митохондрии. В экспериментальном исследовании A. Salimi, et al. митохондрии, выделенные из кардиомиоцитов крыс, подвергали воздействию эритромицина, азитромицина и кларитромицина. Было показано, что макролиды индуцируют образование АФК, набухание митохондрий, повышают проницаемость их мембран

Лекарственные средства, усиливающие риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT) противомикробных лекарственных средств при совместном применении

Противомикробные ЛС	ЛС, удлиняющие интервал QT при совместном применении с противомикробными ЛС
Макролиды 14- и 15-членные Эритромицин Кларитромицин Рокситромицин Азитромицин Фторхинолоны Гретафлоксацин Спарфлоксацин Моксифлоксацин Левофлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин Противогрибковые триазолы: Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Вориконазол Позаконазол	Антигистаминные ЛС: дифенгидрамин, клемастин, астемизол, терфенадин. Общие анестетики: пропофол. Противосудорожные ЛС: фосфенитоин, фелбамат. Опиоидный анальгетик: метадон. Противомигренозные ЛС: суматриптан, золмитриптан, наратриптан. Антипсихотические ЛС: хлорпромазин, трифлуоперазин, дроперидол, галоперидол, тиоридазин, сультоприд, кветиапин, рисперидон, zipрасидин, сертиндол. Антидепрессанты: amitриптилин, имипрамин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, флуоксетин, зимелидин, циталопрам, эсциталопрам, венлафаксин Антиаритмические ЛС: <i>I класса</i> — хинидин, прокаинамид, дизопирамид. <i>III класса</i> — амиодарон, дофетилид, ибутилид. Бета-адреноблокаторы: соталол. Антиангинальные ЛС: мибефрадил. Другие ЛС для лечения заболеваний сердца: ивабрадин Прокинетики: цизаприд, домперидон. Противорвотные ЛС: ондансетрон, гранисетрон. Антидиарейные ЛС: лоперамид

и, наконец, способствуют высвобождению цитохрома С в митохондриях кардиомиоцитов. Воздействие на митохондрии сердца, как полагают авторы, является отправной точкой для кардиотоксических эффектов макролидов, включая удлинение интервала QT, желудочковую тахикардию TdP [37]. Митохондриальная дисфункция при применении антибиотиков этой группы может быть одним из механизмов лекарственно-индуцированной кардиотоксичности [29]. Именно поэтому использование метаболических кардиопротекторов (этилметилгидроксипиридина сукцинат, полидигидроксибензилтиосульфат натрия, триметазидин и др.), относящихся к антигипоксантам и антиоксидантам, может снижать вероятность кардиотоксических эффектов лекарственной терапии. Их можно рекомендовать к профилактическому использованию при назначении противомикробных ЛС пациентам с ишемическими и гипоксическими нарушениями миокарда [6, 11, 13].

При назначении ЛС с потенциальной вероятностью аритмогенного действия желательнее предоставлять пациентам письменную информацию о всех возможных факторах риска. Список ЛС, способных удлинять QT, следует публиковать в национальных лекарственных справочниках. На доклиническом этапе изучения новых ЛС необходимо их тестирование на предмет блокады hERG-калиевых каналов и выявления потенциального риска кардиотоксичности. Кроме того, так называемый комплексный анализ проаритмического действия *in vitro* (CiPA) предлагает оценивать влияние потенциального нового ЛС на несколько ионных каналов и интегрировать эффекты в компьютерной модели кардиомиоцита человека для прогнозирования проаритмического риска, а также неоднократно анализировать данные ЭКГ на ранней фазе I клинических исследований, чтобы определить, есть ли неожиданные эффекты в отношении деятельности ионных каналов, по сравнению с доклиническими данными, например, из-за специфических для человека метаболитов или различия в связывании с белками [43].

Стратегия лечения лекарственно-индуцированной аритмии TdP направлена на прекращение приема ЛС, удлиняющих интервал QT, и проведение коррекции гипокалиемии, гипомagneмии и гипокальциемии. Гемодинамически нестабильным пациентам с аритмией TdP проводят дефибрилляцию [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре нежелательных реакций противомикробных ЛС особое значение имеет потенциальная кардиотоксичность, основным признаком которой является удлинение интервала QT на ЭКГ. Увеличение интервала QT при применении ряда противомикробных ЛС (макролиды, фторхинолоны, противогрибковые производные азола) является серьезной нежелательной реакцией, способной привести к развитию сердечных аритмий и внезапной смерти пациента. Вероятность кардиотоксичности таких ЛС повышается при

их комбинированном применении с другими ЛС с доказанным (амиодарон, соталол, галоперидол, домперидон, пропופол и др.) или вероятным (амитриптилин, ивабрадин и др.) риском удлинения интервала QT, а также с ЛС, задерживающими элиминацию (ингибирующими CYP3A4, Pgp) и нарушающими электролитный баланс в крови (тиазидные и петлевые диуретики). Выявлены основные факторы риска кардиотоксичности: взаимодействия с другими ЛС, удлиняющими интервал QT, женский пол, пожилой возраст, сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность, гипергликемия, гипотиреоз и электролитные нарушения. В большинстве случаев удлинение интервала QT и развитие сердечных аритмий, связанных с применением противомикробных ЛС, регистрировались у пациентов при наличии нескольких факторов риска.

Для предупреждения развития кардиотоксических эффектов следует минимизировать факторы риска и проводить мониторинг показателей кардиотоксичности. В связи с этим у пациентов, имеющих факторы риска, необходим тщательный подход к выбору и дозированию противомикробных ЛС, проведение мониторинга ЭКГ и электролитного баланса в крови. Избегать совместного назначения указанных ЛС с другими ЛС, удлиняющими интервал QT. При комбинированной фармакотерапии следует прогнозировать возможные межлекарственные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия, способные повысить аритмогенное действие противомикробных ЛС.

Возможно профилактическое использование метаболических кардиопротекторов (этилметилгидроксипиридина сукцинат, полидигидроксибензилтиосульфат натрия, триметазидин и др.) для снижения кардиотоксичности, особенно у пациентов с ишемическими поражениями сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. В. Благова, *Как лечить аритмии. Нарушения ритма и проводимости в клинической практике*, МЕДпресс-информ, Москва (2014).
2. О. Л. Бокерия, А. А. Ахобеков, *Анналы аритмологии*, **11**(3), 176 – 184 (2014); doi: 10.15275 / annaritmol.2014.3.6
3. К. А. Булка, А. В. Николаев, В. В. Салухов и др., *Вестник РВМА*, **56**(4), 235 – 239 (2016).
4. А. И. Данилов, Л. П. Жаркова, *Клин. фарм. и тер.*, № 5, 6 – 9 (2017).
5. Ж. А. Галеева, С. К. Зырянов, *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, № 4, 262 – 266 (2015).
6. О. С. Левченкова, В. Е. Новиков, *Вестник СГМА*, **10**(4), 43 – 57 (2011).
7. М. В. Леонова, *Медицинский совет*, № 21, 26 – 40 (2020); doi: 10.21518 / 2079-701X-2020-21-26-40
8. А. В. Матвеев, А. Е. Крашенинников, Е. А. Егорова, *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, № 3, 199 – 204 (2018).
9. Н. В. Молчан, Ю. А. Смирнова, Н. Ю. Вельц и др., *Без. и риск фармакотер.*, № 2, 72 – 83 (2019).
10. Т. Н. Мудрицкая, Н. В. Жукова, Е. А. Костюкова, Е. И. Григоренко, *Крымский тер. журнал*, № 4, 12 – 17 (2020).
11. В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, *Вестник уральской мед. академ. науки*, **51**(5), 132 – 138 (2014).

12. В. Н. Орлов, *Руководство по электрокардиографии*, МИА, Москва (2012).
13. Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков, А. В. Новикова, *Вестник СГМА*, **12**(3), 56 – 66 (2013).
14. Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков, *Вестник СГМА*, **14**(4), 35 – 41 (2015).
15. Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, *Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер.*, **14**(1), 29 – 36 (2016); doi: 10.17816 / RCF141
16. А. И. Синопальников, *Эффект. фармакогер.*, **30**(3 – 4), 8 – 15 (2017).
17. О. У. Стецюк, И. В. Андреева, А. В. Колосов, Р. С. Козлов, *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, **13**(1), 67 – 84 (2011).
18. Е. В. Ших, А. Д. Исмагилов, М. Н. Дорофеева, Ж. М. Сизова, *Анестезиол. и реаниматол.*, **61**(5), 386 – 390 (2016); doi: 10.18821 / 0201-7563-2016-61-5-386-390
19. Е. Н. Якушева, А. В. Шулькин, Н. М. Попова и др., *Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер.*, **12**(2), 3 – 11 (2014); doi: 10.17816 / RCF1223-11
20. Y. J. Cheng, X. Y. Nie, X. M. Chen, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **66**(20), 2173 – 2184 (2015); doi: 10.1016 / j.jacc.2015.09.029
21. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. Available online: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM343347.pdf>
22. FDA Drug Safety Communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease. Available online: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM597723.pdf>
23. K. W. Fung, F. Baye, J. Kapusnik-Uner, C. J. McDonald, *Drugs Real World Outcomes*, **8**(2), 173 – 185 (2021); doi: 10.1007 / s40801-021-00230-1
24. E. Gorelik, R. Masarwa, A. Perlman, et al., *Drug Saf.*, **42**(4), 529 – 538 (2019); doi: 10.1007 / s40264-018-0751-2
25. D. Guo, Y. Cai, D. Chai, et al., *Pharmazie*, **65**(9), 631 – 640 (2010).
26. G. Hughes, H. Bern, C. Y. Chiang, et al., *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **26**(4), 334 – 340 (2022); doi: 10.5588 / ijtd.21.0403
27. F. Khan, M. Ismail, Q. Khan, Z. Ali, *Expert Opin. Drug Saf.*, **17**(10), 1029 – 1039 (2018); doi: 10.1080 / 14740338.2018.1520837
28. P. P. Majalekar, P. J. Shirote, *Curr. Drug Targets*, **21**(13), 1354 – 1370 (2020); doi: 10.2174 / 1389450121666200621193355
29. P. Mamoshina, B. Rodriguez, A. Bueno-Orovio, *Cell Rep. Med.*, **2**(3), 100216 (2021); doi: 10.1016 / j.xcrm.2021.100216
30. J. W. Mason, *J. Antimicrob. Chemother.*, **72**(5), 1272 – 1274 (2017); doi: 10.1093 / jac / dkw591
31. A. D. Mosholder, J. Mathew, J. J. Alexander, et al., *N. Engl. J. Med.*, **368**(18), 1665 – 1668 (2013); doi: 10.1056 / NEJMp1302726
32. A. Mourad, J. A. Stiber, J. R. Perfect, M. D. Johnson, *J. Antimicrob. Chemother.*, **74**(1), 228 – 233 (2019); doi: 10.1093 / jac / dky392
33. L. C. Nocua-Báez, P. Uribe-Jerez, L. Tarazona-Guaranga, et al., *Rev. Chilena Infectol.*, **37**(3), 219 – 230 (2020); doi: 10.4067 / s0716-10182020000300219
34. H. Patel, G. S. Calip, R. J. DiDomenico, et al., *JAMA Netw. Open.*, **3**(9), e2016864 (2020); doi: 10.1001 / jamanetwork-open.2020.16864
35. D. Pickham, E. Helfenbein, J. A. Shinn, et al., *Crit. Care Med.*, **40**(2), 394 – 399 (2012); doi: 10.1097 / CCM.0b013e318232db4a
36. L. A. Polgreen, B. N. Riedle, J. E. Cavanaugh, et al., *J. Am. Heart Assoc.*, **7**(9), e008074 (2018); doi: 10.1161 / JAHA.117.008074
37. A. Salimi, S. Eybagi, E. Seydi, et al., *Xenobiotica*, **46**(1), 82 – 93, (2016); doi: 10.3109 / 00498254.2015.1046975
38. J. Täubel, K. Prasad, G. Rosano, et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **60**(3), 400 – 408 (2020); doi: 10.1002 / jcph.1534
39. C. Teng, E. A. Walter, D. K. S. Gaspar, et al., *Int. J. Med. Sci.*, **16**(7), 1018 – 1022 (2019); doi: 10.7150 / ijms.34141
40. J. E. Tisdale, M. K. Chung, K. V. Campbell, et al., *Circulation.*, **142**(15), e214 – e233 (2020); doi: 10.1161 / CIR.0000000000000905
41. M. Tristani-Firouzi, J. Chen, J. S. Mitcheson, M. C. Sanguinetti, *Am. J. Med.*, **110**(1), 50 – 59 (2001); doi: 10.1016 / s0002-9343(00)00623-9
42. A. Ünal Yüsekönül, İ. Ertuğrul, T. Karagöz, *Cardiol. Young.*, **31**(12), 2035 – 2037 (2021); doi: 10.1017 / S1047951121001992
43. J. Vicente, R. Zusterzeel, L. Johannesen, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **103**(1), 54 – 66 (2018); doi: 10.1002 / cpt.896
44. A. Walter, B. J. Volberg, W. S. Koci, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**(1), 320 – 327 (2002); doi: 10.1124 / jpet.302.1.320
45. Z. Yu, X. Liao, *J. Pharm. Sci.*, **25**, 237 – 243 (2022); doi: 10.18433 / jpps32867

Поступила 15.08.22

CARDIOTOXICITY OF ANTIMICROBIAL AGENTS: CHALLENGES AND SOLUTION

A. I. Danilov, V. E. Novikov, S. N. Kozlov, A. V. Evseev, and O. S. Levchenkova^{1*}

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, 214019 Russia

* e-mail: levchenkova-o@yandex.ru

The results of studying the cardiotoxicity of antimicrobial agents are analyzed. It is shown that macrolide antibiotics, fluoroquinolones and some antifungal drugs can prolong the QT interval on ECG under certain conditions. This is a serious adverse effect that can lead to the development of cardiac arrhythmias (torsade de pointes) and sudden death of the patient. The mechanisms of the arrhythmogenic action of drugs are described. The main risk factors for cardiotoxicity are identified: interactions with other drugs prolonging the QT interval, female gender, old age, concomitant heart diseases, genetic predisposition, hyperglycemia, hypothyroidism, electrolyte disorders. To prevent the development of cardiotoxic effects when prescribing antimicrobial drugs, it is necessary to minimize risk factors and monitor cardiotoxicity indicators. A careful approach to the choice and dosing of antimicrobial drugs, monitoring the ECG and electrolyte balance in blood are of primary importance. It is necessary to predict probable pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions that can enhance the arrhythmogenic effect of antimicrobials in combined pharmacotherapy. The use of metabolic cardioprotectors is capable of reducing cardiotoxicity, especially in patients with ischemic heart disease.

Keywords: antimicrobial drugs; cardiotoxicity; adverse drug reactions; QT prolongation; risk factors.