

## Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 1: актуальность, распространенность, причины)

\*О. Д. Остроумова<sup>1</sup>, И. В. Голобородова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, 127423, Российская Федерация

**Резюме.** Сердечная недостаточность, несмотря на все достижения современной медицины, остается одним из наиболее распространенных, тяжело текущих и прогностически неблагоприятных состояний, требующих пристального внимания медицинской общественности. Разнообразие клинической картины в совокупности с большим количеством заболеваний, сопутствующих сердечной недостаточности, сочетается с достаточно сложной схемой фармакотерапии, в абсолютном большинстве случаев включающей несколько препаратов. Некоторые классы лекарственных средств способны провоцировать возникновение/прогрессирование сердечной недостаточности у лиц с дисфункцией левого желудочка, а также способствовать ее развитию у пациентов без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Цель работы: анализ и систематизация данных о факторах риска развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности и ее распространенности при применении различных групп лекарственных средств. Установлено, что наиболее часто лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность развивается на фоне использования блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин), бета-блокаторов (пропранолол), антиаритмических (дисопирамид, дронадарон, лидокаин, лоркаинид, мексилетин, морицизин, пропафенон, токаинид, флекаинид, энкаинид), гипогликемических препаратов (роsigлитазон, пиоглитазон, саксаглиптин), антрациклинов (доксорубин, эпирубин) и других противоопухолевых средств (бевацизумаб, инфликсимаб, трастузумаб), нестероидных противовоспалительных средств (диклофенак, ибупрофен, celecoxib, rofecoxib и др.). Предполагается, что эта патология развивается у небольшого числа пациентов, в основном уже имеющих дисфункцию левого желудочка. Тем не менее воздействие лекарственных средств следует рассматривать как одну из потенциально возможных и предотвратимых причин развития/прогрессирования сердечной недостаточности. Осведомленность медицинских работников о потенциальном неблагоприятном действии на сердечную деятельность отдельных представителей или целых фармакологических групп лекарственных средств, особенно у пациентов с имеющимся нарушением функции левого желудочка, может способствовать своевременной диагностике и профилактике лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность; лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность; блокаторы кальциевых каналов; бета-блокаторы; антиаритмические препараты; гипогликемические препараты; антрациклины; противоопухолевые средства; нестероидные противовоспалительные средства

**Для цитирования:** Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 1: актуальность, распространенность, причины). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):23–35. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-23-35>

\***Контактное лицо:** Остроумова Ольга Дмитриевна; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

## Drug-Induced Heart Failure (Part 1: Urgency, Prevalence and Causes)

\*O. D. Ostroumova<sup>1</sup>, I. V. Goloborodova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,  
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127423, Russian Federation

**Abstract.** Despite all the achievements of modern medicine, heart failure remains one of the most prevalent, severe and prognostically unfavorable conditions that requires close attention of the medical community. The diversity of the clinical picture and the large number of co-morbidities go hand in hand with a rather complicated pharmacotherapy regimen which, in the vast majority of cases, includes several medicines. Some classes of drugs can provoke the onset/progression of heart failure in patients with left ventricular dysfunction, as well as contribute to the development of heart failure in patients without concomitant cardiovascular diseases. The aim of the study was to analyse and systematise data on risk factors for the development of drug-induced heart failure and data on its prevalence when using various groups of medicines. It has been established that drug-induced heart failure typically develops in association with the use of calcium channel blockers (verapamil, diltiazem, nifedipine), beta-blockers (propranolol), antiarrhythmic drugs (disopyramide, dronedarone, lidocaine, lorcaïnide, mexiletine, moricizine, propafenone, tocainide, flecainide, encainide), hypoglycemic drugs (rosiglitazone, pioglitazone, saxagliptin), anthracyclines (doxorubicin, epirubicin) and other anticancer drugs (bevacizumab, infliximab, trastuzumab), and non-steroidal anti-inflammatory drugs (diclofenac, ibuprofen, celecoxib, rofecoxib). It is assumed that this pathology develops in a small number of patients, mainly those who already have left ventricular dysfunction. However, the effects of drugs should be considered as one of potential and preventable causes of heart failure development/progression. Raising clinicians' awareness of the

potential adverse effects of individual medicines or entire pharmacological classes of drugs on the cardiac function, especially in patients with left ventricle dysfunction, can facilitate the timely diagnosis and prevention of drug-induced heart failure.

**Key words:** heart failure; drug-induced heart failure; calcium channel blockers; beta-blockers; antiarrhythmics; hypoglycemic drugs; anthracyclines; anticancer drugs; non-steroidal anti-inflammatory drugs

**For citation:** Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced heart failure (part 1: urgency, prevalence and causes). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):23–35. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-23-35>

**\*Corresponding author:** Olga D. Ostroumova; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Сердечная недостаточность (СН)** — синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов (одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме — отечным синдромом) [1].

СН является одной из наиболее важных и сложных медико-социальных и экономических проблем. Экономические затраты, направленные на лечение хронической СН (ХСН), оцениваются в миллиарды долларов в год и составляют примерно 1–2% бюджета здравоохранения стран Европы и США, что почти в 5 раз превышает затраты, связанные с терапией злокачественных новообразований [2]. К настоящему времени распространенность СН среди взрослого населения развитых стран достигла 1–2% [1–3], в Российской Федерации она неуклонно увеличивалась с 4,9% в 1998 г. до 8,5% в 2014 г. [1]. Наблюдаемая тенденция позволяет предположить дальнейшее увеличение доли экономических затрат на ведение пациентов с СН [1–3].

СН — одна из наиболее распространенных причин госпитализации пациентов во всем мире, причем именно на стационарное ведение пациентов с СН приходится наибольшая финансовая нагрузка [4, 5]. СН является фактором, влияющим на увеличение продолжительности стационарного лечения (в среднем до 13 суток), а также повышающим вероятность повторной госпитализации [1, 5]. В 2005 г. в США по причине ХСН осуществлялось 5 млн госпитализаций в год, что составляло 14,4% от общего числа госпитализаций [6]. В России в 2011 г. ХСН как основная причина госпитализации была отмечена у 16,8% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [7], при этом экономические затраты на стационарное лечение пациентов с декомпенсированной СН уже к 2008 г. достигли 184,7 млрд рублей [8, 9]. Кроме того, наличие у пациента клинически выраженной ХСН негативно влияет на показатели госпитальной смертности, в России она достигает 12% даже в условиях лечения в специализированном стационаре, в США — 15% [1, 5]. В свою очередь, общий уровень смертности больных с ХСН по данным на 2014 г. составлял 6% — в 10 раз

выше, чем в популяции (отношение шансов (ОШ) 10,1; уровень значимости  $p < 0,0001$ ) [1].

Рост заболеваемости СН во всем мире объясняется совокупностью причин, среди которых отмечают увеличение продолжительности жизни населения [7]. Статистические данные убедительно демонстрируют, что во всем мире с увеличением возраста пациентов заболеваемость СН возрастает, достигая 10% у лиц старше 70 лет [1, 7]. При этом в возрастных группах до 60 лет СН у мужчин встречается чаще, чем у женщин [7]. Кроме того, на темпы роста заболеваемости СН влияет и увеличение распространенности факторов риска, наиболее важными из которых являются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также сахарный диабет (СД). В свою очередь, развитие СН способствует существенному усугублению течения ССЗ и СД, увеличивая риски госпитализации и летального исхода, а также значительно снижая качество жизни пациентов вплоть до тяжелой инвалидизации [2].

Этиологическая структура СН многообразна и включает также токсическое поражение миокарда различной этиологии, в том числе обусловленное действием лекарственных средств (ЛС) [1, 5]. Применение ЛС способно непосредственно вызывать либо, что наблюдается чаще, усугублять течение уже имеющейся СН [5]. В таких случаях СН называют лекарственно-индуцированной. Продолжение формирования представлений о причинах и механизмах развития, а также методах коррекции СН, в том числе вызванной применением ЛС, представляется не только целесообразным, но и необходимым.

**Цель работы** — анализ и систематизация данных о факторах риска развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности и ее распространенности при применении различных групп лекарственных средств.

### **Распространенность лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности**

Выявление лекарственно-индуцированной СН сопряжено с объективной трудностью дифференцирования этого синдрома со многими другими заболеваниями и состояниями, имеющими сходную клиническую картину и способствующими развитию или усугублению течения СН у пациента.

Общая распространенность лекарственно-индуцированной СН неизвестна. В научной литературе представлены лишь отдельные данные, касающиеся распространенности СН, индуцированной некоторыми представителями или группами ЛС [5]. Было показано, что развитию/усугублению СН способствовало применение БКК (кроме дигидропиридиновых БКК 3-го поколения и некоторых дигидропиридиновых БКК 2-го поколения, например фелодипина), гипогликемических препаратов, антиаритмических препаратов, антрациклинов и некоторых других противоопухолевых средств, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в том числе селективных

ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), некоторых бета-блокаторов (ББ), а также в некоторых случаях отдельных ЛС других фармакологических групп (табл. 1).

### Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

#### Гипогликемические лекарственные средства

**Тиазолидиндионы (глитазоны).** Известно, что препараты группы тиазолидиндионов (глитазонов) способствуют задержке жидкости в организме.

**Таблица 1.** Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с лекарственно-индуцированной сердечной недостаточностью<sup>1</sup> [3, 5, 10, 11]

**Table 1.** Drugs associated with drug-induced heart failure<sup>1</sup> [3, 5, 10, 11]

Наименование лекарственного средства	Частота развития и/или ОР, ОтшР, ОШ	Механизм развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности	Уровень доказательности*
Антрациклины			
Доксорубицин	0–16%	Длительный оксидативный стресс под действием вторичных алкогольных метаболитов — дисфункция и гибель кардиомиоцитов. Возможные механизмы: повреждающее действие токсичных метаболитов; нарушение процессов β-адренергической стимуляции миокарда; нарушение внутриклеточного транспорта кальция; снижение тканевого дыхания, стимулируемого аденозиндифосфатом; избыточное высвобождение вазоактивных соединений (гистамин, катехоламины)	А
Эпирубицин	20%		А
Другие противоопухолевые средства			
Трастузумаб	3–7% (монотерапия)	Неизвестен. Возможный механизм: инактивация HER2-рецепторов — дисфункция кардиомиоцитов	А
Инфликсимаб	ОР 2,84 (95% ДИ 1,01–7,97)	Ингибирование связывания TNF-α с его рецептором	А
Бевацизумаб	14% против 10% (контроль) ОР 4,74 (95% ДИ 1,66–11,18)	Ингибирование VEGF	А
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4			
Саксаглиптин	ОтшР 1,27 (95% ДИ 1,07–1,51)	Неизвестен. Возможный механизм: повышение проницаемости почечного эндотелия; влияние на почечную гемодинамику со снижением экскреции натрия, задержкой натрия и жидкости	А
Тиазолидиндионы			
Росиглитазон	ОШ 2,1 (95% ДИ 1,08–4,08) в сравнении с плацебо	Неизвестен	А

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

Продолжение табл. 1

Наименование лекарственного средства	Частота развития и/или ОР, ОтшР, ОШ	Механизм развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности	Уровень доказательности*
Пиоглитазон	ОтшР 1,8 (95% ДИ 1,4–2,2) 0,1–14,1% ОтшР 2,15–7,03 ОР 2,09 (95% ДИ 1,52–2,88) 11% ОтшР 1,41 (95% ДИ 1,14–1,76)	Неизвестен	А
Антиаритмические средства			
Дизопирамид	16%	Отрицательное инотропное действие на миокард	А
Дронедарон	3,2%		А
Лидокаин	9%		А
Лоркаинид	0,7%		А
Мексилетин	0,9%		А
Морицизин	2,4%		А
Пропафенон	4,7%		А
Токаинид	1,6%		А
Флекаинид	13,5% (III функциональный класс <sup>**</sup> )		А
Энкаинид	2,6%		А
Блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил	Нет данных	Отрицательное инотропное действие на миокард	С
Дилтиазем	20,5%		А
Нифедипин	24–26%		А
Бета-блокаторы			
Пропранолол	1–5,4%	Отрицательное инотропное действие на миокард	В
Нестероидные противовоспалительные средства			
Неселективные нестероидные противовоспалительные средства	ОР 1,8–9,9 (95% ДИ 1,4–2,4)	Снижение выработки вазодилатирующих простагландинов с нарушением гомеостаза почек, увеличением выработки ренина, задержкой натрия и воды; снижение эффектов иАПФ, диуретиков	В
Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2			
Целекоксиб	0,4–1,9%	Снижение выработки вазодилатирующих простагландинов с нарушение гомеостаза почек, увеличением выработки ренина, задержкой натрия и воды; снижение эффектов иАПФ, диуретиков	А
Рофекоксиб	0–1,9% ОР 1,4 (95% ДИ 1,17–1,80)		А
Кортикостероиды			
Преднизолон	Доза <7,5 мг/день: ОР 1,5 (95% ДИ 1,3–1,8) Доза >7,5 мг/день: ОР 3,7 (95% ДИ 2,7–5,1)	Действие на дистальные почечные каналцы — задержка натрия и воды	В
Трициклические антидепрессанты			
Амитриптилин	Нет данных	Отрицательное инотропное действие; проаритмическое действие	С
Имипрамин	Нет данных		С
Кломипрамин	Нет данных		С
Нортриптилин	Нет данных		С
Протриптилин	Нет данных		С

Продолжение табл. 1

Наименование лекарственного средства	Частота развития и/или ОР, ОтшР, ОШ	Механизм развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности	Уровень доказательности*
Антибактериальные средства			
Ампициллин	Нет данных	Неизвестен	С
Противогрибковые средства			
Амфотерицин В	Нет данных	Неизвестен	С
Итраконазол	Нет данных	Отрицательное инотропное действие	С
Противовирусные средства			
Амантадин	Нет данных	Избыточная активность серотонина	С
Зидовудин	Нет данных	Окисдательный стресс	С
Фоскарнет	Нет данных		С
Периферические вазодилататоры			
Буфломедил	Нет данных	Стимуляция β <sub>1</sub> -адренорецепторов с увеличением выработки ренина и альдостерона	С
Гидралазин	Нет данных		С
Доксазозин	ОР 2,04 (95% ДИ 1,79–2,32)		А
Осмотические диуретики			
Маннитол	Нет данных	Увеличение объема циркулирующей крови	С
Агонисты дофаминовых рецепторов			
Бромкриптин	Нет данных	Избыточная активность серотонина	С
Каберголин	Нет данных		В
Перголид	Нет данных		С
Прамипексол	Нет данных		В
Ропинирол	Нет данных		В
Противоэпилептические средства			
Карбамазепин	Нет данных	Отрицательное инотропное и хронотропное действие; подавление 2 фазы реполяризации; угнетение узлового синусового автоматизма и атриовентрикулярной проводимости	С
Антипсихотические средства			
Клозапин	Нет данных	IgE-опосредованная реакция гиперчувствительности; блокада кальциевых каналов с нарушением реполяризации	С

*Примечание.* ОР — относительный риск, ОтшР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

\* Определение уровня доказательности: уровень А — доказательства основаны на данных одного и более рандомизированных исследований; уровень В — доказательства основаны на данных нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований типа случай-контроль, метаанализов и/или постмаркетинговых наблюдательных исследований; уровень С — доказательства основаны на данных одного или нескольких опубликованных отчетов об одном или более случаях или серии случаев [5].

\*\* По классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA).

*Note:* ОР—relative risk, ОтшР—risk ratio, ОШ—odds ratio, ДИ—confidence interval, иАПФ—angiotensin-converting enzyme inhibitors, HER2—human epidermal growth factor receptor 2, TNF- $\alpha$ —tumor necrosis factor alpha, VEGF—vascular endothelial growth factor.

\* Definitions for Levels of Evidence: Level A—evidence from one or more randomised controlled clinical trials; Level B—evidence from non-randomised clinical trials, prospective observational studies, cohort studies, retrospective studies, case-control studies, meta-analyses, and/or postmarketing surveillance studies; and Level C—evidence from one or more published case reports or case series [5].

\*\* According to the classification of the New York Heart Association, NYHA.



W.H. Tang с соавт. [12] выявили, что у 111 пациентов, имеющих СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и СД, принимавших препарат из группы глитазонов, частота задержки жидкости составила 17%, из них в 26% случаев потребовалась госпитализация, в том числе в 11% — на фоне клинической картины отека легких. При этом на начальном этапе исследования не наблюдалось различий в функциональном классе (ФК) СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA) у пациентов с развившейся задержкой жидкости и у пациентов без нее.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) [13] было выявлено, что у пациентов, получавших росиглитазон, отмечалась более высокая частота СН по сравнению с группой глибурида (отношение рисков (ОтшР) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–4,79;  $p = 0,05$ ). Сообщалось также о более высокой частоте развития периферических отеков, отека легких и более частом использовании петлевых диуретиков у пациентов в группе росиглитазона (14,1%) по сравнению с пациентами группы глибурида (8,5%;  $p < 0,001$ ) и метформина (7,2%;  $p < 0,001$ ).

Известны результаты нескольких клинических исследований и метаанализов, в которых изучалось влияние применения глитазонов на исходы ССЗ (включая СН) у лиц с СД. Так, в двойное слепое рандомизированное исследование DREAM (Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication) [14], в котором изучалось профилактическое влияние на развитие СД препаратов рамиприла и росиглитазона у 5269 пациентов без ССЗ, имеющих повышенное содержание глюкозы натощак в крови и/или нарушение толерантности к глюкозе, было выявлено, что СН развилась чаще у пациентов, принимавших росиглитазон, чем в группе плацебо (0,5 и 0,1% соответственно;  $p = 0,01$ ).

В многоцентровом проспективном открытом РКИ RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) [15] 4447 пациентов с СД 2 типа и неадекватным гликемическим контролем были случайным образом распределены в группы для получения дополнительной сахароснижающей терапии росиглитазоном или метформином + препаратом сульфонилмочевины. Анализ результатов исследования показал, что отношение рисков для развития СН в группе росиглитазона составило 2,15 (95% ДИ 1,30–3,57).

Результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) [16], в котором

5238 пациентов с СД 2 типа и признаками макрососудистых заболеваний были рандомизированы в группы пиоглитазона или плацебо, показали, что терапия пиоглитазоном ассоциировалась с повышенной частотой развития СН по сравнению с использованием плацебо (11 и 8% соответственно;  $p < 0,0001$ ).

Данные нескольких метаанализов также подтвердили увеличение частоты возникновения СН (новые случаи) и ухудшение симптомов уже имеющейся СН у пациентов, получавших глитазоны [17–20].

В ретроспективном исследовании D.J. Graham с соавт. [21], в котором изучалось влияние тиазolidиновых росиглитазона и пиоглитазона на риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий, было показано, что риск развития СН был выше у пациентов, получавших росиглитазон (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,16–1,34).

**Ингибиторы дипептидилпептидазы-4.** В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus—Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) [22] была проведена оценка эффективности и сердечно-сосудистой безопасности саксаглиптина у пациентов с СД 2 типа и ССЗ в анамнезе или множественными факторами риска ССЗ. Установлено, что прием саксаглиптина был ассоциирован со статистически значимым увеличением риска госпитализации по причине СН (ОтшР 1,27; 95% ДИ 1,07–1,51;  $p = 0,007$ ).

Влияние алоглиптина на основные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД 2 типа, перенесших острый коронарный синдром в течение 15–90 дней до рандомизации, было изучено в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care) [23]. В результате исследования была выявлена тенденция к увеличению риска госпитализации по причине СН в группе пациентов, получавших алоглиптин (ОтшР 1,19; 95% ДИ 0,89–1,59;  $p = 0,24$ ), по сравнению с группой плацебо.

В то же время при изучении сердечно-сосудистой безопасности применения ситаглиптина у пациентов с СД 2 типа и ССЗ в анамнезе в сравнении с плацебо в РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) [24] было обнаружено, что ситаглиптин не увеличивал риск госпитализации по причине СН (ОтшР 1,00; 95% ДИ 0,83–1,20;  $p = 0,98$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование некоторых гипогликемических препаратов (пиоглитазон, росиглитазон, саксаглиптин, алоглиптин) ассоциировано с риском

развития/прогрессирования СН, поэтому их назначение требует тщательного мониторинга симптомов СН у лиц, исходно не имеющих данного синдрома. Данные ЛС нежелательно назначать пациентам с СД и СН.

### **Антрациклины и другие противоопухолевые лекарственные средства**

Наиболее часто развитие лекарственно-индуцированной СН было ассоциировано с назначением химиотерапевтических ЛС, активно используемых для лечения онкологических заболеваний, в частности с терапией доксорубицином [3, 5]. Так, D.D. Von Hoff с соавт. [25], изучив истории болезни 4018 пациентов, получавших доксорубицин, выявили, что общая частота СН, ассоциированной с приемом препарата, составляла 2,2%, при этом вероятность доксорубицин-индуцированной СН была связана с общей дозой вводимого ЛС и возрастала по мере увеличения его совокупного количества, а также с увеличением возраста пациентов. В свою очередь, ретроспективный анализ 3 РКИ, выполненный S.M. Swain с соавт. [26], объединивший информацию о лечении 630 пациентов, получавших доксорубицин, показал более высокую общую частоту доксорубицин-индуцированной СН — 5,1%.

Результаты систематического обзора L.C. Kremer с соавт. [27], включившего 30 РКИ, показали, что частота антрациклин-индуцированной СН у детей колебалась от 0 до 16%. Наблюдение в течение 8,5 года за группой из 830 детей, получавших антрациклин в средней кумулятивной дозе 288 мг/м<sup>2</sup>, выявило, что антрациклин-индуцированная СН возникла у 2,5% пациентов [27].

Связь с развитием СН применения другого противоопухолевого препарата — трастузумаба также не подвергается сомнению, однако определение истинной частоты ее развития осложняется использованием трастузумаба в комбинации с другими противоопухолевыми ЛС с кардиотоксическим эффектом (антрациклины, циклофосфамид). В первом крупном клиническом исследовании III фазы D.J. Simon с соавт. [28] изучали кардиотоксическое действие трастузумаба у пациенток с метастатическим раком молочной железы. В первой группе проводилась стандартная химиотерапия в сочетании с трастузумабом (доксорубицин, эпирубицин или циклофосфамид для тех, кто ранее не получал адъювантную антрациклиновую терапию, либо паклитаксел для тех, кто ранее получал адъювантную антрациклиновую терапию), во второй группе — только стандартная химиотерапия. Признаки СН (по классификации NYHA) были выявлены у 27% пациенток, получавших антрациклин или циклофосфамид + трастузумаб, у 13% пациенток, получавших паклитаксел +

трастузумаб, у 8% пациенток, получавших только антрациклин или циклофосфамид, и у 1% пациенток, получавших только паклитаксел.

Трастузумаб рассматривался в качестве адъювантной терапии для пациенток с раком молочной железы еще в 5 крупных клинических исследованиях, результаты которых показали, что в группах пациентов, получавших трастузумаб, частота развития тяжелой СН (III или IV ФК по классификации NYHA) составляла 0–3,9%, а в группах контроля — 0–1,3% [28–33]. Также было отмечено, что снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) >10% наблюдалось у 3–34% пациентов в группах, получавших трастузумаб, в то время как в группах контроля — лишь у 2–17% пациентов [29–34].

Трастузумаб использовался в качестве монотерапии онкологического заболевания в нескольких исследованиях, при этом частота СН, ассоциированной с приемом препарата, составляла 3–7% [5, 35]. Ретроспективное исследование V. Guarneri с соавт. [36] показало, что у 10,9% из 173 женщин с метастатическим раком молочной железы, получавших трастузумаб не менее 1 года, развилась клинически выраженная СН (III ФК по классификации NYHA либо фракция выброса ЛЖ от 20 до 40%).

Кардиотоксические эффекты бевацизумаба у пациенток с метастатическим раком молочной железы изучали T.K. Choueiri с соавт. [37]. Исследователи сообщили, что пациентки, получавшие бевацизумаб, имели гораздо более высокий риск развития СН по сравнению с теми, кому препарат не был назначен (относительный риск (ОР) 4,74; 95% ДИ 1,84–12,19;  $p = 0,001$ ). Существенного различия в относительном риске СН при использовании бевацизумаба в дозах 2,5 и 5 мг/кг обнаружено не было ( $p = 0,81$ ).

Исследование E.S. Chung с соавт. [38] было посвящено оценке влияния применения инфликсимаба на клинические исходы у пациентов с ХСН от умеренной до тяжелой степени. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо или инфликсимаба в дозе 5 или 10 мг/кг (максимум до 1 г). Препараты вводили тремя курсами — сразу после рандомизации (0 неделя), через 2 и 6 недель после рандомизации, период наблюдения составил 28 недель. Результаты исследования показали, что пациенты, получавшие инфликсимаб в дозе 10 мг/кг, имели более высокую вероятность ухудшения признаков СН через 14 и 28 недель по сравнению с пациентами двух других групп (плацебо и инфликсимаб в дозе 5 мг/кг). Пациенты, получавшие инфликсимаб в дозе 10 мг/кг, также имели более высокую вероятность летального исхода или госпитализации по причине СН по сравнению с пациентами в группе плацебо (ОтшР 2,84;

95% ДИ 1,01–7,97;  $p = 0,043$ ) и более высокую вероятность госпитализации по причине СН или по любой причине по сравнению с группой лиц, получавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг.

Таким образом, антрациклины, как и другие противоопухолевые ЛС (трастузумаб, бевацизумаб, инфликсимаб), обладая известной эффективностью в отношении онкологических заболеваний, обладают также подтвержденным кардиотоксическим действием, что требует тщательного мониторинга функции миокарда и, при необходимости, корректировки доз при назначении этих препаратов.

### Антиаритмические лекарственные средства

Частота развития лекарственно-индуцированной СН, ассоциированной с применением некоторых антиаритмических ЛС, включая энкаинид, этмозин, лоркаинид, мексилетин, пропафенон и токаирид, была определена в группе из 407 пациентов в ходе ретроспективного исследования S. Ravid с соавт. [39]. Она составила 1,8% для всех ЛС, при этом у лиц с СН в анамнезе она возрастала до 3,8%. Также было отмечено, что лоркаинид был ассоциирован с самой низкой частотой развития СН (0,7%), а пропафенон — с самой высокой (4,7%).

В РКИ, проведенном H.L. Greene с соавт. [40], изучались эффекты энкаинида, флекаинида, морацизина, имипрамина по сравнению с плацебо у 502 пациентов с фракцией выброса ЛЖ более 20% после перенесенного ИМ (за 6–60 дней до исследования). В результате исследования было выявлено, что 61 из 502 пациентов (12%) потребовалась госпитализация по поводу СН в течение 1 года наблюдения. Существенной разницы в частоте возникновения СН, требующей госпитализации и/или изменения терапии, между пациентами группы активной антиаритмической терапии (105 из 403 пациентов, 26%) и группой плацебо (18 из 99 пациентов, 18%) выявлено не было.

По оценкам M. Pfisterer с соавт. [41], частота СН, вызванной ЛС, наиболее часто была ассоциирована с антиаритмическими препаратами первых поколений (исключая ибутилид и дофетилид) и составила около 5%, при этом приблизительно в 10% случаев анамнез пациента был отягощен ССЗ.

По данным, представленным в руководстве по фармакотерапии пациентов с СН Фонда Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology Foundation, ACCF) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), течение заболевания может усугубить применение дигоксина, обладающего достаточно выраженным отрицательным инотропным эффектом, а также флекаинида. Амiodарон, ибутилид и дофетилид, по-видимому, оказывают минимальное

отрицательное инотропное действие, а амiodарон и дофетилид не оказывают влияния на выживаемость у пациентов при СН. Поэтому амiodарон и дофетилид рекомендуются для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с СНнФВ [42].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании L. Kober с соавт. [43] изучались эффективность и безопасность дронедакона у 627 пациентов с СН II–IV ФК по классификации NYHA, распределенных в группы получавших дронедакон (310 пациентов) и плацебо (317 пациентов). В результате было выявлено, что применение дронедакона ассоциировано с повышенной смертностью, в том числе смертностью в связи с ухудшением течения СН у пациентов, госпитализированных с тяжелой формой СН (>II ФК по классификации NYHA). В течение среднего периода наблюдения (2 месяца) смертность пациентов в группе дронедакона составила 8,1%, а в группе плацебо — 3,8%, (ОтшР 2,13; 95% ДИ 1,07–4,25;  $p = 0,03$ ). При этом случаи смерти, связанные с ухудшением симптомов СН, в группе дронедакона составили 3,2%, а в группе плацебо — 0,6%. Изучением влияния дронедакона на сердечно-сосудистые исходы занимались также S.H. Hohnloser с соавт. [44], при этом в многоцентровое рандомизированное исследование, в отличие от предыдущего случая, намеренно не были включены пациенты с тяжелой СН (IV ФК по классификации NYHA). Было обнаружено, что у пациентов в группах дронедакона и плацебо не отмечалось различий в показателях смертности от всех причин, а показатели смертности и госпитализации от сердечно-сосудистых причин, а также госпитализации по причине СН в группе дронедакона были ниже: ОтшР 0,71 (95% ДИ 0,51–0,98;  $p = 0,03$ ), 0,74 (95% ДИ 0,67–0,82;  $p < 0,001$ ) и 0,86 (95% ДИ 0,67–1,10;  $p = 0,22$ ) соответственно.

Таким образом, антиаритмические препараты, обладая эффектом снижения сократительной способности миокарда, могут приводить к усугублению СН, что требует осторожного использования этих ЛС у пациентов с дисфункцией ЛЖ. Следует избегать использования дронедакона в терапии пациентов с ХСН IV или III ФК по классификации NYHA с недавней декомпенсацией, потребовавшей госпитализации или направления в специализированный стационар [45].

### Блокаторы кальциевых каналов

Повторный анализ результатов многоцентрового исследования MDPIT (Multicentre Diltiazem Postinfarction Trial) [46, 47], в котором ранее было показано отсутствие эффекта дилтиазема на развитие новых случаев СН или усугубление уже имеющейся застойной СН у пациентов после



перенесенного ИМ в течение 12–52 месяцев наблюдения, выполненный R.E. Goldstein с соавт. [48], выявил, что развитие новых случаев или ухудшение течения СН наблюдалось у 25,5 и 12% пациентов из 623, получавших дилтиазем или плацебо соответственно ( $p = 0,004$ ). Причем как в группе дилтиазема, так и в группе плацебо случаи развития/ухудшения СН выявлялись у пациентов, предрасположенных к дисфункции ЛЖ, в то время как у пациентов с фракцией выброса ЛЖ  $>40\%$  при исходном контроле различий в частоте возникновения новых случаев или усугубления течения имеющейся СН выявлено не было. Полученные результаты указывают на реальную опасность применения дилтиазема у пациентов с дисфункцией ЛЖ, развивающейся после перенесенного ИМ.

В проспективном рандомизированном двойном слепом поперечном исследовании U. Elkaayam с соавт. [49], в котором изучались эффективность и безопасность использования БКК, 28 пациентам, имеющим СНнФВ II или III ФК по классификации NYHA, был назначен 8-недельный курс лечения изосорбидом динитратом либо изосорбидом динитратом в сочетании с нифедипином, либо только нифедипином. В результате исследования было выявлено, что количество случаев госпитализации из-за ухудшения СН незначительно различалось в группах изосорбида динитрата + нифедипина (26%) и нифедипина (24%). В группе изосорбида динитрата случаев госпитализации из-за ухудшения СН не было (0%).

В другом проспективном рандомизированном исследовании PRAISE-2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2) [50] оценивалась выживаемость пациентов с ХСН на фоне приема амлодипина. 1654 пациента с ХСН и низкой фракцией сердечного выброса были рандомизированы в группы амлодипина или плацебо. Отношение риска смерти от всех причин составило 1,09 (95% ДИ 0,92–1,29;  $p = 0,33$ ; 278 случаев летального исхода в группе амлодипина и 262 — в группе плацебо). Различия между группами в отношении риска сердечно-сосудистой смерти (ОтшР 1,14; 95% ДИ 0,95–1,37;  $p = 0,17$ ) и госпитализации по причине СН (госпитализация по причине СН потребовалась 324 пациентам, получавшим амлодипин, и 316 — плацебо;  $p = 0,56$ ) также были статистически незначимыми, что указывало на отсутствие неблагоприятного воздействия амлодипина на выживаемость и госпитализацию по причине СН. Однако в группе амлодипина чаще, чем в группе плацебо возникали такие осложнения, как периферические отеки ( $p < 0,001$ ) и отек легких ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, отрицательное инотропное действие, свойственное препаратам группы БКК, сочетается с риском развития/усугубления СН.

Препараты, в значительной степени снижающие сократительную способность миокарда (верапамил, дилтиазем, нифедипин), нежелательно назначать пациентам с дисфункцией ЛЖ. Дигидропиридиновые БКК второго поколения являются более безопасной альтернативой для пациентов с СН.

### Бета-блокаторы

В течение некоторого времени существовало представление о том, что ББ могут вызывать развитие СН у предрасположенных к ней лиц. Так, еще в 1974 г. D.J. Greenblatt и J. Koch-Weger [51] сообщили о том, что 1% из 319 пациентов, получавших пропранолол, требовалась госпитализация по причине СН. Те же авторы, изучив результаты обследований 297 амбулаторных пациентов, принимавших пропранолол, показали, что у 5,4% из них была выявлена СНнФВ [5, 51].

Однако в более поздний период было подтверждено отсутствие влияния конкретных ББ (биспролол, метопролола сукцинат, небиволол, карведилол) на сердечно-сосудистые исходы у лиц с СН, и в настоящее время препараты этой группы входят в схему стандартной терапии СН, основанную на оценке отношения польза/риск по результатам многих РКИ [1].

Данные систематических обзоров и результаты клинических исследований показали, что использование ББ неизменно снижало частоту смертельных исходов у пациентов с СН и низкой фракцией выброса ЛЖ [42, 52–55]. Так, в исследовании R.T. Tsuyuki с соавт. [53] было показано, что использование ББ у лиц с СНнФВ сопровождалось снижением смертности на 34% и госпитализации по причине СН на 40–50% по сравнению с плацебо. В систематическом обзоре A. Avezum с соавт. [55], включившем результаты 13 РКИ, применение ББ сочеталось с развитием СНнФВ у 16,7% пациентов, тогда как при использовании плацебо — у 25,1% пациентов. В обзоре, объединившем результаты 9 РКИ, D.T. Ko с соавт. [56], изучив эффекты ББ в сравнении с плацебо у пациентов с СН, показали, что терапия ББ была ассоциирована со снижением частоты госпитализаций по причине СН (40 на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ 22–58), а также частоты ухудшения симптомов СН (52 на 1000 пациенто-лет; 95% ДИ 10–94).

В то же время известны результаты нескольких исследований, свидетельствующие о случаях прогрессирования симптомов ССЗ, включая развитие отека легкого, у лиц с СН, получавших ББ (тимолол) в офтальмологической практике [57, 58]. Так, W.P. Munroe с соавт. [58] сообщили, что у 2 пациентов с СН при местном применении тимолола было отмечено обострение симптомов СН. Прекращение применения или уменьшение дозы

офтальмологического ББ сопровождалось быстрым регрессом симптоматики СН.

Таким образом, снижение сократительной способности миокарда, характерное для ББ, может способствовать усугублению симптомов СН в первые несколько недель терапии. Поэтому назначение ББ должно сопровождаться тщательным мониторингом функции миокарда и симптомов СН, особенно в этот период.

### Нестероидные противовоспалительные средства

Использование НПВС может способствовать развитию/усугублению СН, что подтверждено в ряде клинических исследований [59–61]. E.R. Heerdink с соавт. [59] обнаружили у более чем 10000 пациентов старше 55 лет, которым были назначены диуретики и НПВС, более высокий (скорректированный по возрасту, полу, истории госпитализаций и используемым ЛС) относительный риск госпитализации по поводу СН (1,8; 95% ДИ 1,4–2,4) по сравнению с теми пациентами, которые получали только диуретики. G.S. Bleumink с соавт. [60] проанализировали результаты 5 РКИ (включая исследование, упомянутое выше) и выявили приблизительно двукратное увеличение ОР/ОШ развития СН у пациентов, принимающих НПВС (в диапазоне от 1,8 (95% ДИ 1,4–2,4) до 2,2 (95% ДИ 1–3,4)). S.Z. Zhao с соавт. [61] проанализировали информацию базы данных LifeLink Integrated Claims Solutions employer database за период с января 1999 г. по сентябрь 2000 г. Было обнаружено, что на 20838 пациентов со стабильным течением АГ, не имеющих в анамнезе ИБС и СН и получивших рецепт на неселективные НПВС, приходилось 102 первичных амбулаторных посещения по причине СН (скорректированная частота на 1000 пациенто-дней составила 0,124; 95% ДИ 0,91–1,41;  $p = 0,28$ ).

Ранее предполагалось, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 не оказывают побочного действия на почки и гемодинамику. Однако результаты нескольких РКИ это опровергли. Так, в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием 1092 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет с АГ и остеоартритом A. Whelton с соавт. [62] выявили, что у 0,4% пациентов в группе получавших целекоксиб и у 0,6% в группе рофекоксиба развилась СН либо ухудшилось течение имеющейся ранее СН. В упомянутом выше обзоре S.Z. Zhao с соавт. [61] было выявлено, что пациенты, получавшие рофекоксиб, имели более высокий риск необходимости амбулаторного посещения или госпитализации по причине СН (ОР 1,26; 95% ДИ 1,06–1,48;  $p = 0,007$  и ОР 1,52; 95% ДИ 1,15–2,02;  $p = 0,003$  соответственно) в сравнении с пациентами, получавшими целекоксиб. При этом значительных различий в величине риска необходимости амбулаторных

посещений и госпитализации у пациентов, получавших неселективные НПВС, в сравнении с пациентами, получавшими целекоксиб, выявлено не было (ОР 1,13; 95% ДИ 0,91–1,41;  $p > 0,05$  и ОР 1,13; 95% ДИ 0,74–1,73;  $p > 0,05$  для амбулаторных и стационарных случаев соответственно).

В ретроспективном популяционном когортном исследовании [63] у пациентов пожилого возраста ( $\geq 66$  лет), принимавших рофекоксиб либо неселективные НПВС, был выявлен повышенный риск госпитализации по причине застойной СН (ОР 1,8; 95% ДИ 1,4–2,4 и ОР 1,4; 95% ДИ 1–1,9 соответственно) по сравнению с пациентами, получавшими целекоксиб. А в исследовании G.H. Gislason с соавт. [64] было обнаружено, что у пациентов, перенесших ранее госпитализацию по причине СН и получавших такие препараты из группы НПВС, как диклофенак, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, напроксен, отмечался высокий риск повторных госпитализаций по причине СН: 39984 (37,5%) из 107092 пациентов были госпитализированы вновь. Самый высокий риск был выявлен при применении рофекоксиба. Кроме того, для этого препарата было отмечено дозозависимое увеличение риска: в суточной дозе  $\leq 25$  мг ОтшР составило 1,33 ( $p < 0,001$ ), а в суточной дозе  $\geq 25$  мг — 1,86 ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, препараты из группы НПВС, как неселективные, так и селективные, индуцировали нейрогуморальные нарушения, что способствовало прогрессированию симптомов СН. Поэтому пациентам с СН следует назначать НПВС с осторожностью и при условии постоянного мониторингирования симптомов СН. По возможности следует избегать применения как селективных, так и неселективных НПВС при терапии заболеваний у пациентов с СН.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, СН остается серьезной проблемой отечественного и мирового здравоохранения. Одним из приоритетных направлений для ее решения является дальнейшее изучение возможных патогенетических механизмов развития СН, в том числе лекарственно-индуцированной.

Проведенный анализ научной литературы показал, что некоторые ЛС способны провоцировать возникновение/прогрессирование СН. При этом наиболее часто лекарственно-индуцированная СН была ассоциирована с использованием гипогликемических и антиаритмических ЛС, препаратов из групп БКК, ББ, неселективных НПВС и ингибиторов ЦОГ-2, а также антрациклинов и других противоопухолевых ЛС. Среди возможных механизмов, с помощью которых ЛС способны вызывать/усугублять СН, выделяют прямой

кардиотоксический эффект, свойственный антрациклам и другим противоопухолевым ЛС, а также снижение сократительной функции миокарда (БМК, ББ, антиаритмические препараты) и провоцирование нейрогуморальных нарушений (неселективные НПВС, ингибиторы ЦОГ-2). Механизм влияния на развитие/прогрессирование СН со стороны гипогликемических препаратов к настоящему времени остается неизвестным.

Информированность медицинских работников о группах ЛС и отдельных их представителях, которые могут потенциально увеличивать риск развития/усугубления СН, а также об особенностях развития СН под действием конкретных ЛС, может оказать помощь в оптимизации схем медикаментозной терапии для улучшения качества жизни пациентов и увеличения ее продолжительности. В свою очередь, это способно оказать благоприятное влияние на экономические показатели лечения СН.

Более подробно патофизиологические механизмы развития лекарственно-индуцированной СН, а также факторы риска, ассоциированные с ее развитием, вопросы клиники,

дифференциальной диагностики, лечения и профилактики будут рассмотрены во второй части статьи.

**Вклад авторов.** *О. Д. Остроумова* — идея, планирование, разработка дизайна, сбор и систематизация материала, анализ и интерпретация результатов, написание, редактирование текста; *И. В. Голобородова* — разработка дизайна, сбор и систематизация материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста.

**Authors' contributions.** *Olga D. Ostroumova*—idea, planning, design development, collection and systematisation of material, analysis and interpretation of results, writing and revising the text; *Irina V. Goloborodova*—design development, collection and systematisation of material, analysis and interpretation of results, writing the text.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Бегамбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia = Cardiology*. 2018;58(6S):8–158 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
2. Гарганеева АА, Бауэр ВА, Борель КН. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность — бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):8–12. [Garganeeva AA, Bauer VA, Borel KN. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. Epidemiology (literature review). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):8–12 (In Russ.)]
3. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(6):e32–69. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000426>
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
5. Al Hamarneh YN, Tsuyuki RT. Heart failure. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. P. 501–21.
6. DeFrances CJ, Cullen KA, Kozak LJ. National Hospital Discharge Survey: 2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat*. 2007;13(165).
7. Беленков ЮН, Мереев ВЮ, Агеев ФТ, Фомин ИВ, Бадин ЮВ, Поляков ДС и др. Современный образ пациента с ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*. 2011;12(5):255–9. [Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Fomin IV, Badin YuV, Polyakov DS, et al. Modern character of CHF patients in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2011;12(5):255–9 (In Russ.)]
8. Ситникова МЮ, Лясникова ЕА, Трукшина МА. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2012;13(6):372–6. [Sitnikova MYu, Liasnikova EA, Trukshina MA. Chronic heart failure: epidemiology and planning aspects. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(6):372–6 (In Russ.)]
9. Напалков ДА, Сулимов ВА, Сеидов НМ. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. *Лечащий врач*. 2008;8(4):58–60. [Napalkov DA, Sulimov VA, Seidov NM. Chronic heart failure: shifting the focus to the initial stage of the disease. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2008;8(4):58–60 (In Russ.)]
10. Parkes JD, Marsden CD, Price P. Amantadine-induced heart-failure. *Lancet*. 1977;309(8017):904. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91226-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91226-0)
11. Maxwell CB, Jenkins AT. Drug-induced heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(19):1791–804. <https://doi.org/10.2146/ajhp100637>
12. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1394–8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00159-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00159-1)
13. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>
14. The DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired



- glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096–105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8)
15. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;357(1):28–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073394>
16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
17. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115–28. <https://doi.org/10.2165/11587580-000000000-00000>
18. Filion KB, Joseph L, Boivin JF, Suissa S, Brophy JM. Thiazolidinediones and the risk of incident congestive heart failure among patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(8):785–96. <https://doi.org/10.1002/pds.2165>
19. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2011;342:d1309. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1309>
20. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet*. 2007;370(9593):1129–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61514-1)
21. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MacCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, Kelman JA. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010;304(4):411–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.920>
22. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.010389>
23. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
24. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
25. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
26. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–79. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
27. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA, et al. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13(4):503–12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf118>
28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
29. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459–67. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831060-00002>
30. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>
31. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3859–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1611>
32. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7811–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4091>
33. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
34. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053028>
35. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1215>
36. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4107–15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.9551>
37. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):632–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.9129>
38. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–40. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2>
39. Ravid S, Podrid PJ, Lampert S, Lown B. Congestive heart failure induced by six of the newer antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(5):1326–30. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90436-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90436-1)
40. Greene HL, Richardson DW, Hallstrom AP, McBride R, Capone RJ, Barker AH, et al. Congestive heart failure after acute myocardial infarction in patients receiving antiarrhythmic agents for ventricular premature complexes (Cardiac Arrhythmia Pilot Study). *Am J Cardiol*. 1989;63(7):393–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90306-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90306-8)
41. Pfisterer M. Negative inotropic effects of antiarrhythmic drugs: a clinical point of view. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(Suppl 6):S44–7.
42. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1476–88. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.011>
43. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800456>
44. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668–78. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803778>



45. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casa-dei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
46. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;319(7):385–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM198808183190701>
47. Moss AJ, Oakes D, Benhorin J, Carleen E. The interaction between diltiazem and left ventricular function after myocardial infarction. Multicenter Diltiazem Post-Infarction Research Group. *Circulation*. 1989;80(Suppl 6):IV102–6.
48. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83(1):52–60. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.1.52>
49. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1990;82(6):1954–61. <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.6.1954>
50. Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam MA, Moe G, O'Connor C, et al. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2). *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):308–14. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.04.004>
51. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Adverse reactions to  $\beta$ -adrenergic receptor blocking drugs: a report from the Boston collaborative drug surveillance program. *Drugs*. 1974;7(1-2):118–29. <https://doi.org/10.2165/00003495-197407010-00008>
52. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guideline update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):168–81. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.10.007>
53. Tsuyuki RT, McAlister FA, Teo KK.  $\beta$ -blockers for congestive heart failure: what is the current consensus? *Drugs Aging*. 2000;16(1):1–7. <https://doi.org/10.2165/00002512-200016010-00001>
54. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of  $\beta$ -adrenergic blockade in chronic heart failure: a metaanalysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998;98(12):1184–91. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.12.1184>
55. Avezum A, Tsuyuki RT, Pogue J, Yusuf S. Beta-blocker therapy for congestive heart failure: a systemic overview and critical appraisal of the published trials. *Can J Cardiol*. 1998;14(8):1045–53.
56. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, Sedrakyan A, Krumholz HM. Adverse effects of  $\beta$ -blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2004;164(13):1389–94. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.13.1389>
57. Everitt DE, Avorn J. Systemic effects of medications used to treat glaucoma. *Ann Intern Med*. 1990;112(2):120–5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-112-2-120>
58. Munroe WP, Rindone JP, Kershner RM. Systemic side effects associated with the ophthalmic administration of timolol. *Drug Intell Clin Pharm*. 1985;19(2):85–9. <https://doi.org/10.1177/106002808501900201>
59. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1108–12. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.10.1108>
60. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs*. 2003;63(6):525–34. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363060-00001>
61. Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC. Cost of heart failure among hypertensive users of nonspecific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors. *Am J Manag Care*. 2002;8(15 Suppl):S414–27.
62. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG, SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients  $\geq 65$  years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2002;90(9):959–63. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02661-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02661-9)
63. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*. 2004;363(9423):1751–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16299-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16299-5)
64. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):141–9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.525>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор. Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Голобородова Ирина Васильевна, канд. мед. наук. Irina V. Goloborodova, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Статья поступила 21.01.2020

После доработки 06.02.2020

Принята к печати 17.02.2020

Article was received 21 January 2020

Revised 6 February 2020

Accepted for publication 17 February 2020