

Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 2: механизмы развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика, факторы риска, лечение и профилактика)

*О. Д. Остроумова¹, И. В. Голобородова²

¹Федеральное 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

²Федеральное 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 представляет собой сложный клинический синдром, обусловленный нарушением насосной функции сердечной мышцы, этиологически связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в абсолютном большинстве случаев требующий применения сложных терапевтических схем с назначением нескольких лекарственных средств одновременно. К настоящему времени известно несколько классов лекарственных средств (в том числе используемых при сердечной недостаточности), представители которых могут индуцировать развитие/прогрессирование сердечной недостаточности как у лиц, имеющих дисфункцию левого желудочка, так и у пациентов, не имеющих заболеваний сердца и сосудов. Цель работы: анализ и систематизация данных о механизмах развития, способах профилактики и терапии лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности при применении различных групп лекарственных средств. Установлено, что наиболее часто лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность развивается на фоне применения блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин), бета-адреноблокаторов, антиаритмических препаратов (дисопирамид, флекаинид, пропafenон, амиодарон, ибутилид, дофетилид дронедазон), антрациклинов (доксорубин) и других противоопухолевых средств (трастузумаб, бевацизумаб, инфликсимаб), гипогликемических препаратов (тиазолидиндионы, саксаглиптин, алоглиптин), нестероидных противовоспалительных средств, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2. Выявлены различные механизмы развития сердечной недостаточности, ассоциированной с применением лекарственных средств. Развитие этой патологии может быть связано с кардиотоксическим действием конкретного препарата, а также с неблагоприятным воздействием на гемодинамику. Большое значение имеет наличие факторов риска развития сердечной недостаточности, включая специфические, характерные для групп лекарственных средств и отдельных препаратов. Выявление лекарственных средств, которые могут способствовать развитию/прогрессированию сердечной недостаточности, и возможных клинических проявлений этого состояния, своевременное информирование врачей и привлечение клинических фармакологов для оптимизации лечебного процесса может способствовать своевременной диагностике, лечению и профилактике сердечной недостаточности, вызванной применением лекарственных средств.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность; патогенез; факторы риска; блокаторы кальциевых каналов; бета-адреноблокаторы; антиаритмические препараты; антрациклины; гипогликемические препараты; глитазоны; нестероидные противовоспалительные средства

Для цитирования: Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 2: механизмы развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика, факторы риска, лечение и профилактика). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):57–65. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-57-65>

***Контактное лицо:** Остроумова Ольга Дмитриевна; ostroumova.olga@mail.ru

Drug-Induced Heart Failure (Part 2: Mechanisms of Development, Clinical Signs, Differential Diagnosis, Risk Factors, Treatment and Prevention)

*O. D. Ostroumova¹, I. V. Goloborodova²

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

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

Abstract. Heart failure is a complex clinical syndrome caused by an impaired pumping function of the heart muscle, etiologically associated with cardiovascular disease and, in the vast majority of cases, requiring complex therapeutic regimens and simultaneous prescription of several drugs. To date, we know several classes of drugs (including those used for heart failure) which can induce development/progression of heart failure in both patients with left ventricular dysfunction, and in patients who do not have cardiovascular diseases. The aim of the study was to analyse and systematize data on development mechanisms, as well as methods of prevention and treatment of drug-induced heart failure when using different groups of drugs. It has been established that drug-induced heart failure is most often associated with the use of calcium channel blockers (verapamil, diltiazem, nifedipine), beta-blockers, antiarrhythmic drugs (disopyramide, flecainide, propafenone, amiodarone, ibutilide, dofetilide, dronedarone), anthracyclines (doxorubicin) and other antitumor drugs (trastuzumab, bevacizumab, infliximab), hypoglycemic drugs (thiazolidinediones, saxagliptin, alogliptin), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs,

including selective cyclooxygenase-2 inhibitors. The study revealed various mechanisms of heart failure development following drug treatment. In some patients, heart failure development is associated with the cardiotoxic effect of a particular drug, in others with adverse effects on hemodynamics. Much depends on risks of developing heart failure, including specific risks attributable to groups of drugs and individual drugs. The identification of drugs that can contribute to the development/progression of heart failure, and possible clinical manifestations of drug-induced heart failure, as well as provision of timely information to physicians, and engagement of clinical pharmacologists with the aim of optimizing treatment of patients can facilitate timely diagnosis, treatment and prevention of drug-induced heart failure.

Key words: heart failure; drug-induced heart failure; pathogenesis; risk factors; calcium channel blockers; beta-blockers; antiarrhythmic drugs; anthracyclines; hypoglycemic drugs; glitazones; nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced heart failure (part 2: mechanisms of development, clinical signs, differential diagnosis, risk factors, treatment and prevention). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):57–65. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-57-65>

*Corresponding author: Olga D. Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

Сердечная недостаточность (СН) остается одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем во всем мире. Внимание клиницистов по-прежнему уделяется этиологическим, патофизиологическим, клиническим аспектам, вопросам диагностики, лечения и профилактики этого синдрома. Одним из этиологических факторов развития/прогрессирования СН является применение лекарственных средств (ЛС). Это имеет особое значение при терапии пациентов с уже имеющейся СН, поскольку синдром имеет множественные разнообразные клинические проявления, сопровождается большим количеством сопутствующих патологических состояний, и в большинстве случаев такие пациенты получают несколько препаратов одновременно [1].

СН, развивающаяся или прогрессирующая вследствие применения ЛС, называется лекарственно-индуцированной [2]. Некоторые ЛС обладают способностью вызывать развитие/прогрессирование СН не только у пациентов, имеющих нарушение функции левого желудочка (ЛЖ), но и у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Актуальность проблемы, распространенность лекарственно-индуцированной СН, а также факторы риска и основные группы ЛС, применение которых повышает риск развития или прогрессирования СН, были рассмотрены нами ранее [3].

Изучение и систематизация данных, касающихся особенностей патофизиологии влияния препаратов на сердечную мышцу, могут оказать помощь в предупреждении развития и управлении кардиотропными нежелательными реакциями ЛС.

Цель работы: анализ и систематизация данных о механизмах развития, способах профилактики и терапии лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности при применении различных групп лекарственных средств.

Патофизиологические механизмы развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Можно выделить следующие основные механизмы развития или усугубления СН под действием ЛС [1, 2]:

1) снижение сократимости миокарда (блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторы (ББ), антиаритмические средства, антрациклины);

2) увеличение преднагрузки на миокард (глитазоны, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2));

3) увеличение постнагрузки на миокард (НПВС, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2).

Механизм возникновения СН на фоне терапии некоторыми ЛС (алоглиптин, саксаглиптин, ифосфамид и др.) остается неизвестным.

Блокаторы кальциевых каналов. БКК представляют собой гетерогенную группу ЛС, основной фармакологический эффект которых является торможение проникновения ионов кальция из внеклеточного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через кальциевые каналы L-типа. Представители БКК различаются между собой, в том числе по степени выраженности отрицательного инотропного действия на миокард [4]. Верапамил и дилтиазем оказывают наиболее сильное отрицательное инотропное действие, эти препараты не рекомендуются назначать пациентам с хронической СН (ХСН) и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <50% [5].

Нифедипин в экспериментах *in vivo* также демонстрировал сильный отрицательный инотропный эффект. Кроме того, следует учитывать и способность нифедипина влиять на нейрогуморальные механизмы регуляции кровообращения через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [6]. Связь нифедипина с развитием серьезных, требующих госпитализации обострений СН у пациентов с СН и низкой ФВ (СНнФВ) была продемонстрирована в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании U. Elkaayam с соавт. [7]. В настоящее время не вызывает сомнений, что нифедипин не следует использовать для терапии пациентов с дисфункцией ЛЖ.

БКК из группы дигидропиридина 2-го поколения в большей степени обладают избирательным действием в отношении сосудов и в меньшей степени снижают сократительную способность миокарда, чем препараты 1-го поколения, и, следовательно, меньше влияют на течение СН [8, 9]. Как фелодипин, так и амлодипин не были

ассоциированы с положительными эффектами при лечении пациентов с СН, но при приеме этих ЛС также не было отмечено развитие серьезных обострений СН по сравнению с плацебо. Эти данные позволяют предположить, что фелодипин и амлодипин можно относительно безопасно использовать для лечения таких клинических состояний, как АГ и стенокардия у пациентов с СНнФВ.

Бета-адреноблокаторы. ББ снижают сократимость миокарда за счет конкурентного антагонизма с катехоламинами (адреналином и норадреналином) в отношении β_1 -адренорецепторов. Препараты этой группы могут инициально (в начале лечения) усугублять течение СН, особенно если терапия начата с высоких доз ЛС или при быстром титровании дозы [2]. Однако использование карведилола, метопролола сукцината, бисопролола и небиволола в качестве постоянной терапии улучшало показатели ФВ ЛЖ и снижало частоту госпитализации и смертности от СН [2].

Антиаритмические ЛС. Многие ЛС из группы антиаритмиков способствуют развитию/прогрессированию СН посредством снижения сократимости миокарда. Дизопирамид, флекаинид, пропafenон обладают наиболее сильным отрицательным инотропным эффектом, тогда как амиодарон, ибутилид и дофетилид оказывают незначительное отрицательное инотропное действие на миокард. Дронедарон, в свою очередь, обладает способностью ухудшать течение СН, особенно у лиц с систолической дисфункцией ЛЖ, при этом механизм подобного действия остается неизвестным [10, 11].

Антрациклины и другие противоопухолевые ЛС. Механизмы антрациклин-индуцированной СН к настоящему времени выяснены не полностью. Ведущая патогенетическая роль при этом отводится оксидативному стрессу с развитием дисфункции клеток и их гибелью [1]. К другим возможным механизмам развития СН относят повреждение миокарда токсичными метаболитами антрациклинов, нарушение процессов β -адренергической стимуляции миокарда (адренергическая дисфункция), нарушение внутриклеточного транспорта кальция, снижение тканевого дыхания, стимулируемого аденозиндифосфатом, избыточное высвобождение вазоактивных соединений (гистамин, катехоламины) [12–14].

СН, вызванная антрациклинами, как правило, является необратимой [12]. Однако опубликованы данные клинических наблюдений, в которых показано полное исчезновение симптомов СН, вызванной доксорубицином [12, 15]. При этом механизм восстановления функциональной активности сердечной мышцы остается неизвестным [15]. Развитие доксорубицин-индуцированной СН в значительной степени зависит от дозы препарата, однако у пациентов с высоким риском

сердечно-сосудистых событий кардиотоксичность наблюдалась даже при его применении в низких дозах [16].

Механизм возникновения СН, индуцированной трастузумабом, неизвестен, но отличается от механизма кардиотоксичности антрациклинов — нежелательные реакции при применении трастузумаба связаны со снижением сократимости миокарда, а не с гибелью кардиомиоцитов [17]. Электронно-микроскопическое исследование тканей, полученных при биопсии миокарда у пациентов с трастузумаб-индуцированной СН, не показало типичных для некроза кардиомиоцитов ультраструктурных изменений [18]. Данные других исследований *in vivo* и *in vitro* позволили предположить, что механизм вызванной трастузумабом СН может быть частично опосредован инактивацией человеческих рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), которые располагаются на поверхности кардиомиоцитов [2, 19]. При этом нарушается взаимодействие рецепторов с нейрегулином-1 (белком из семейства эпидермального фактора, оказывающим антиапоптотическое действие) и блокируется передача соответствующих внутриклеточных сигналов [2, 19]. Трастузумаб-индуцированная СН, по-видимому, не связана с кумулятивной дозой этого препарата и в значительной степени обратима. Однако у некоторых пациентов снижение ФВ ЛЖ после прекращения терапии трастузумабом сохранялось [20, 21].

Бевацизумаб селективно связывается и ингибирует биологическую активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) на поверхности эндотелиальных клеток и эндотелиальных колониеобразующих клеток, что может привести к снижению ФВ ЛЖ и развитию СН путем подавления ангиогенеза [22].

Инфликсимаб с высокой аффинностью связывается с растворимой и трансмембранной формами фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), ингибируя связывание последнего с его рецептором [23]. У пациентов с ревматоидным артритом подобное действие препарата при наличии имеющихся факторов риска ССЗ — сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ) — может вызвать развитие СН с сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ [24].

Тиазолидиндионы (глитазоны). Использование глитазонов ассоциировано с задержкой жидкости и развитием СН. Так, W.H. Tang с соавт. [25] показали, что у пациентов, получавших глитазоны, объем плазмы крови увеличивался на 6–7%. В настоящее время точный механизм задержки жидкости неизвестен, предполагают, что он может быть связан с повышенной проницаемостью эндотелиальных клеток или влиянием глитазонов на почечную гемодинамику [1, 2]. Результаты исследований

показали, что задержка жидкости в организме, связанная с приемом глицеролинов, не поддается лечению петлевыми диуретиками, но обратима при прекращении терапии препаратами глицеролинов [26, 27]. Более поздние исследования показали, что диуретики, действие которых осуществляется на уровне дистальных почечных канальцев (гидрохлортиазид и спиронолактон), могут быть эффективными для уменьшения степени задержки жидкости, возникшей на фоне терапии глицеролинами [28, 29].

Нестероидные противовоспалительные средства, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2. НПВС представляют собой химически разнородную группу ЛС, имеющих сходный механизм действия, заключающийся в ингибировании фермента ЦОГ. Известно, что у пациентов с СН почечный гомеостаз поддерживается главным образом почечным простагландином E_2 , который обладает способностью ингибировать реабсорбцию натрия в толстом восходящем отделе петли Генле и в собирающих канальцах, а также противодействующим антидиуретическим эффектом вазопрессина в собирающих канальцах [2]. НПВС, ингибируя ЦОГ, нарушают выработку вазодилатирующего простагландина E_2 с нарушением почечного гомеостаза, задержкой натрия и воды и ухудшением симптомов СН [30, 31]. При одновременном применении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) НПВС вступают с ними в конкурентные взаимоотношения на уровне пролекарственных форм в процессе печеночного метаболизма (препараты этих групп проходят стадию гидролиза при участии неспецифических эстераз) [31]. Имеет значение и ослабление гипотензивного действия иАПФ из-за задержки жидкости и блокирования синтеза простагландинов в сосудистой стенке. Кроме того, применение комбинации НПВС + иАПФ + диуретики сопровождается увеличением риска развития острого повреждения почек [32]. Механизм задержки натрия и жидкости при применении препаратов из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 аналогичен таковому у других представителей группы НПВС [33].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Механизмы, с помощью которых ингибиторы фермента дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) саксаглиптин и алоглиптин вызвали развитие СН или ухудшили состояние у пациентов при ее наличии, неизвестны [1].

Клиническая картина и дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Клиническая картина лекарственно-индуцированной СН не отличается от таковой для СН, обусловленной другими причинами, — ночной

кашель, кровохарканье, одышка, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, плевральный выпот, хрипы в легких, слабость, утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок, снижение когнитивной функции (особенно у пожилых пациентов), боль в животе, увеличение печени, чувство переполнения в животе, асцит, увеличение массы тела (>2 кг/нед), периферические отеки, сердцебиение, смещение верхушечного толчка влево, ритм галопа, гепатоюгулярный рефлюкс, расширение яремных вен, ноктурия, кахексия [34, 35].

СН, связанную с применением ЛС, зачастую трудно отличить от СН, появление или обострение которой вызвано такими причинами, как избыток натрия и жидкости в организме, ишемия/инфаркт миокарда, низкая приверженность пациента к медикаментозной терапии, неконтролируемая АГ, аритмии (особенно фибрилляция предсердий), поражение клапанов сердца, инфекции, нарушение функции почек, анемия, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем, тромбоэмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность [2]. Подозрение на лекарственную обусловленность СН должно возникать, когда временная последовательность введения препарата (или увеличения его дозы), потенциально способного вызвать/усугубить течение СН, совпадает с появлением/усилением симптомов СН. Для большинства ЛС, вызывающих/усугубляющих течение СН, ухудшение симптомов начинается вскоре (в течение нескольких дней) после начала терапии препаратом или увеличения дозы [2].

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Наиболее важным фактором риска развития СН, вызванной применением ЛС, является наличие клинически выраженной или бессимптомной дисфункции ЛЖ [2]. Лица пожилого возраста в целом более восприимчивы к действию ЛС, в том числе, вероятно, и в отношении развития лекарственно-индуцированной СН [2]. Существуют также факторы риска, ассоциированные с использованием отдельных групп ЛС.

Антиаритмические ЛС. Преобладающим фактором риска развития СН, индуцированной антиаритмическими ЛС, является дисфункция ЛЖ у пациента [11]. Пациенты с СН обладают также высоким риском внезапной сердечной смерти [2]. Поскольку многие антиаритмики усугубляют симптомы СН, оценка соотношения риска и пользы применения конкретного препарата чрезвычайно важна для этой группы пациентов.

Антрациклины и другие противоопухолевые ЛС. К факторам риска развития антрациклин-

индуцированной СН относят кумулятивную дозу доксорубицина ≥ 550 мг/м² поверхности тела, режим терапии с интервалом 3 недели, пожилой возраст, сопутствующую лучевую терапию, затрагивающую область сердца, одновременное применение антрациклинов с циклофосфамидом, амсакрином, фторурацилом, дактиномицином, митрамицином, митомицином или винкристином [13, 14, 36].

Исследование D.D. Von Hoff с соавт. [36] показало, что повышенный риск развития СН связан с увеличением кумулятивных доз, а также со схемой применения доксорубицина. Было установлено, что терапия с введением еженедельных доз ЛС была ассоциирована со значительно более низкой частотой возникновения СН по сравнению со схемой терапии, предполагающей введение более высоких доз каждые 3 недели. Кроме того, риск развития доксорубицин-индуцированной СН возрастал с увеличением возраста пациентов, однако у детей моложе 15 лет частота возникновения этой патологии была выше, чем у взрослых. Результаты исследования показали, что такие факторы риска, как кумулятивная доза, схема приема и возраст пациента, оставались независимыми предикторами развития антрациклин-индуцированной СН после многофакторного анализа.

У детей факторами риска развития антрациклин-индуцированной СН являются высокая кумулятивная доза, лучевая терапия, затрагивающая область сердца, терапия в возрасте младше 4 лет, использование максимальной дозы в течение 1 недели (>45 мг/м² поверхности тела), первая неделя после начала терапии, использование даунорубицина, амсакрина, негроидная раса, женский пол, трисомия 21 [2].

Факторы риска СН, вызванной противоопухолевыми биологическими препаратами, включают пожилой возраст, высокий индекс массы тела, сопутствующую антигипертензивную терапию, трастузумаб-индуцированное снижение ФВ ЛЖ, одновременное использование антрациклинов, кумулятивную дозу антрациклинов, сопутствующую терапию таксанами и капецитабином, ревматоидный артрит, ишемическую болезнь сердца [2].

Тиазолидинионы (глитазоны). В ретроспективном обзоре W.H. Tang с соавт. [25] приведены результаты изучения частоты задержки жидкости у 111 пациентов с СД 2 типа и подтвержденной систолической СН, получавших глитазоны. Авторы отметили, что повышенный риск задержки жидкости наблюдался у женщин и у лиц, использовавших инсулин. При этом не было обнаружено связи между исходной тяжестью СН и развитием задержки жидкости.

К другим факторам риска развития СН при применении глитазонов относят имеющиеся у па-

циента дисфункцию ЛЖ, клинически выраженную ишемическую болезнь сердца в анамнезе (включая инфаркт миокарда), повышенное артериальное давление, гипертрофию ЛЖ, выраженные поражения митрального или аортального клапанов, возраст старше 70 лет, СД длительностью более 10 лет, отечный синдром, лечение петлевыми диуретиками, развитие периферических отеков или увеличение веса, сопутствующую терапию инсулином, хроническое заболевание почек [37].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Изучение сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 в большинстве случаев проводилось с участием пациентов, которые были отнесены к группе высокого риска сердечно-сосудистых событий и имели в анамнезе острый коронарный синдром, клинические события, связанные с атеросклерозом и дислипидемией, АГ, курение, возраст 55 лет и старше для мужчин и 60 лет и старше для женщин. Однако в ряде исследований было показано, что преобладающим фактором риска развития СН, ассоциированной с приемом иДПП-4, являлось наличие у пациентов дисфункции ЛЖ [38–40].

Профилактика лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

Оптимальным способом профилактики лекарственно-индуцированной СН является исключение использования ЛС — потенциальных индукторов ее развития/прогрессирования, особенно у лиц с уже имеющейся дисфункцией ЛЖ.

Дилтиазем, верапамил, дизопирамид, флекаинид и пропafenон в связи с высокой частотой развития/усугубления СН при их применении не должны быть использованы для лечения пациентов, имеющих СН или бессимптомную дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ $<40\%$). В случае необходимости использования ББК у пациентов с СН применение фелодипина или амлодипина является более безопасной альтернативой по сравнению с недигидропиридиновыми ББК или нифедипином [2].

Профилактика СН, ассоциированной с применением ББ, достигается использованием только рекомендованных при СН препаратов этой группы (бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небиволол), начальной терапией низкими дозами ББ и медленным титрованием доз, особенно в течение первых 6–8 недель терапии [2].

Имеются данные, что профилактика антрациклиновой кардиомиопатии достигается использованием антиоксидантов (коэнзима Q10, карнитина), предварительным введением антигистаминных препаратов, хромоглициевой кислоты, пробукола или дексразоксана (если кумулятивная доза доксорубицина достигла 300 мг/м² поверхности тела) [2, 41, 42]. Другие возможные

стратегии ограничения токсичности антрациклинов включают ограничение кумулятивной дозы, замену болюсного введения медленной инфузией и использование липосомальных антрациклинов вместо других форм препаратов [2, 41].

Тиазолидиндионы (глитазоны) усугубляют декомпенсацию, повышают риск задержки жидкости и тем самым увеличивают риск прогрессирования ХСН, поэтому они не рекомендованы для лечения пациентов при сочетании СД и СН [34, 35, 43]. Ингибиторы ДПП-4 не предотвращают развитие ХСН и также не могут считаться приоритетными к назначению больным при сочетании СД и СН [34, 35, 43]. Альтернативой глитазоном и средством выбора для лечения пациентов с СД и СН является метформин, безопасный в отношении развития/усугубления течения СН [34, 35, 43]. Кроме того, существует возможность использования препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (sodium-glucose transport protein 2, SGLT-2), обладающих натрий-уретическими и диуретическими свойствами. Препараты этой группы способны предотвращать риск развития и прогрессирования ХСН, в том числе и у пациентов с СД и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [34, 35, 43].

Альтернативой НПВС могут служить ЛС нескольких групп, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, выбор препарата при этом зависит от целей терапии [2]. Для лечения остеоартрита у лиц с СН предпочтительными могут быть нефармакологические (например, физиотерапия) и фармакологические (например, ацетаминофен, внутрисуставные стероидные инъекции, глюкозамин) методы лечения. При необходимости назначения НПВС следует учитывать, что применение препаратов в низких дозах в течение короткого периода времени, как правило, связано с более низким риском развития нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий.

Лица, злоупотребляющие алкоголем, подвержены более высокому риску развития СН по сравнению с теми, кто его не употребляет, что связывают с индуцированным этанолом нарушением структуры и функции сократительного аппарата кардиомиоцитов, поэтому необходимо рекомендовать пациенту ограничить употребление алкоголя (не более 7 стандартных порций в неделю) [2, 35].

В случае необходимости назначения пациенту ЛС, потенциально способного вызвать развитие/усугубление течения СН, для раннего выявления и лечения лекарственно-индуцированной СН следует [1, 2]:

- предупредить пациента о возможности появления или ухудшения симптомов СН (одышка, потеря аппетита, быстрое увеличение веса, отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме

- и/или боль в животе, сухой кашель, повышенная утомляемость, нарушение сна), а также о необходимости немедленного уведомления врача в случае развития таких симптомов;

- обучить пациента, а также членов его семьи распознавать симптомы СН, сообщить пациенту о необходимости ежедневного взвешивания для отслеживания изменений массы тела, которые могут указывать на задержку жидкости в организме (увеличение массы тела >1 кг/сут);

- предупредить пациента об опасности применения без назначения врача таких ЛС, как НПВС, препараты растительного происхождения, содержащие солодку, а также симпатомиметики, которые часто используются в качестве препаратов для лечения кашля и воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей;

- предупредить пациента о необходимости консультации с врачом до начала терапии любыми новыми ЛС, включая препараты безрецептурного отпуска.

Лечение лекарственно-индуцированной сердечной недостаточности

При обнаружении признаков СН на фоне применения того или иного ЛС прежде всего необходимо прекращение терапии препаратом-индуктором СН, а также назначение ЛС, используемых при стандартной терапии СН [44, 45]. Как правило, восстановление исходного состояния миокарда связано с периодом полураспада повреждающего агента при его элиминации (время, за которое концентрация препарата в крови уменьшается вдвое в сравнении с фазой его равновесного распределения). Исключение составляет доксорубин, поскольку восстановление миокарда начинается в среднем через 30 дней после введения последней дозы этого препарата [40]. Схема терапии пациентов с развившейся/обострившейся СН должна включать препараты с доказанной эффективностью, такие как ингибиторы иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ББ, ингибиторы неприлизина, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, в отдельных случаях — диуретики и/или дигоксин [34, 44].

Участие клинических фармакологов на разных этапах ведения пациентов способно оказать реальную помощь в выявлении лиц, подверженных риску развития/обострения СН, связанной с применением ЛС, а также в выявлении препаратов, вызывающих возникновение или прогрессирование СН. Кроме того, помощь клинического фармаколога необходима при определении способов лечения в условиях необходимости исключения ЛС, способных усугубить СН, и при контроле проведения эффективных лечебных и профилактических мероприятий. Клинический фармаколог

может оказать помощь в информировании пациентов, имеющих СН, об опасности и ограничениях использования некоторых препаратов безрецептурного отпуска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СН, являясь одной из наиболее важных, сложных и нерешенных медико-социальных и экономических проблем, по-прежнему остается в центре пристального внимания теоретиков и практиков медицины и требует постоянного динамического изучения и анализа этиологических, патогенетических, клинических и лечебных аспектов.

Проведенные анализ и систематизация данных научной литературы показали, что некоторые ЛС обладают способностью индуцировать развитие/прогрессирование СН как у пациентов, имеющих нарушение функции ЛЖ, так и у лиц без ССЗ. При этом если для одних ЛС механизмы негативного кардиотропного влияния определены, то для других неизвестны и требуют дальнейшего изучения. СН, индуцируемая антрациклинами и другими противоопухолевыми ЛС, развивается вследствие прямого кардиотоксического действия, свойственного этим препаратам. Развитие/усугубление СН при применении БКК, ББ, антиаритмических препаратов связывают со снижением сократительной функции миокарда, при применении неселективных НПВС или ингибиторов ЦОГ-2 — с провоцированием нейрогуморальных нарушений. Механизм влияния на развитие/прогрессирование СН гипогликемических препаратов остается не до конца изученным.

Особое значение в развитии лекарственно-индуцированной СН имеет наличие у пациента

факторов риска, учет и, по возможности, коррекция которых, наряду с исключением/ограничением использования ЛС — индукторов СН, играет основополагающую роль в терапии и профилактике лекарственно-индуцированной СН.

Для выявления препаратов, вызывающих развитие/прогрессирование СН, а также оптимизации схемы терапии пациентов с лекарственно-индуцированной СН является целесообразным привлечение клинических фармакологов. Широкая информированность медицинских работников о ЛС, применение которых может привести к развитию/прогрессированию СН, о механизмах их действия, факторах риска развития лекарственно-индуцированной СН, способах ее диагностики, лечения и профилактики является необходимым условием успешного лечения пациентов с ССЗ.

Вклад авторов. *О. Д. Остроумова* — идея, концепция и дизайн исследования, работа с источниками литературы, анализ данных, написание и редактирование текста; *И. В. Голобородова* — концепция и дизайн исследования, работа с источниками литературы, анализ данных, написание текста.

Authors' contributions. *Olga D. Ostroumova*—elaboration of the study idea, concept, and design; literature review; analysis of data; writing and revising the text; *Irina V. Goloborodova*—elaboration of the study concept and design; literature review; analysis of data; 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. 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>
2. 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.
3. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть I: актуальность, распространенность, причины). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):23–35. [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 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-23-35>
4. Parameshwar J, Poole-Wilson PA. The role of calcium antagonists in the treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1993;14(Suppl A):38–44. https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl_a.38
5. Dougall HT, McLay J. A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists. *Drug Saf*. 1996;15(2):91–106. <https://doi.org/10.2165/00002018-199615020-00002>
6. Bohm M, Schwinger RH, Erdmann E. Different cardiodepressant potency of various calcium antagonists in human myocardium. *Am J Cardiol*. 1990;65(15):1039–41. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)91013-v](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)91013-v)
7. 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>
8. 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>
9. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96(3):856–63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.3.856>
10. Podrid PJ. Safety and toxicity of antiarrhythmic drug therapy: benefit versus risk. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(Suppl 6):S65–73.

11. Pfisterer M. Negative inotropic effects of antiarrhythmic drugs: a clinical point of view. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(Suppl 6):S44–7.
12. Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Einzig AI, et al. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer*. 1997;21(6):301–60. [https://doi.org/10.1016/s0147-0272\(97\)80001-3](https://doi.org/10.1016/s0147-0272(97)80001-3)
13. Porembka DT, Lowder JN, Orlowski JP, Bastulli J, Lockrem J. Etiology and management of doxorubicin cardiotoxicity. *Crit Care Med*. 1989;17(6):569–72. <https://doi.org/10.1097/00003246-198906000-00019>
14. Кузьмина ТП, Давыдкин ИЛ, Терешина ОВ, Данилова ОЕ, Шпигель АС, Бетанели ТШ и др. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(1):34–42. [Kuzmina TP, Davydkin IL, Tereshina OV, Danilova OE, Shpigel AS, Betaneli TSh, et al. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematology patients (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(1):34–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190105>
15. Saini J, Rich MW, Lyss AP. Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity: report of three cases. *Ann Intern Med*. 1987;106(6):814–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-6-814>
16. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(6):1213–25. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.006>
17. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2900–2. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.827>
18. Ewer MS, Voelchik MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7820–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.300>
19. Степанова ЕВ, Зейналова КР. Механизмы резистентности к трастузумабу. *Российский биотерапевтический журнал*. 2011;10(3):3–8. [Stepanova EV, Zeinalova KR. Mechanisms of trastuzumab resistance. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*. 2011;10(3):3–8 (In Russ.)]
20. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459–67. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831060-00002>
21. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3525–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.0106>
22. 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>
23. 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- α , 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>
24. Maxwell CB, Jenkins AT. Drug-induced heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(19):1791–804. <https://doi.org/10.2146/ajhp100637>
25. 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)
26. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Annu Rev Med*. 2001;52:239–57. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.239>
27. Woollerton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMAJ*. 2002;166(2):219.
28. Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, Lorand D, Stewart M, Viberti G, et al. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone-induced fluid retention. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12):3482–90. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060606>
29. Karalliedde J, Buckingham RE. Thiazolidinediones and their fluid-related adverse effects: facts, fiction and putative management strategies. *Drug Saf*. 2007;30(9):741–53. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730090-00002>
30. 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>
31. Feenstra J, Grobbee DE, Mosterd A, Stricker BH. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. *Drug Saf*. 1997;17(3):166–80. <https://doi.org/10.2165/00002018-199717030-00003>
32. Леонова МВ, Алимova ЭЭ, Еремина ЮН. Опасная комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств в клинической практике. *Фарматека*. 2016;(19):69–75. [Leonova MV, Alimova EE, Eremina YuN. Dangerous combination of angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics, and nonsteroidal antiinflammatory drugs in clinical practice. *Farmateka*. 2016;(19):69–75 (In Russ.)]
33. Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkmans BA. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2002;62(11):1599–609. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262110-00003>
34. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграмбекова 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(6):8–158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova 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. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(6):8–158 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
35. 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>
36. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. 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>
37. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27(1):56–63. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.256>
38. 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>
39. 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>
40. 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>

41. Чернов ВИ, Кравчук ТЛ, Зельчан РВ, Подоплекин ДМ, Гольдберг ВЕ. Возможности медикаментозной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. *Сибирский онкологический журнал*. 2015;1(1):19–25. [Chernov VI, Kravchuk TL, Zelchan RV, Podoplekin DM, Goldberg VE. Possibility of drug prevention anthracycline-induced cardiotoxicity. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2015;1(1):19–25 (In Russ.)]
42. Евсина ОВ, Селиверстова ДВ. Подходы к профилактике кардиотоксичности у пациентов с онкологической патологией. *Кардиология*. 2018;58(S11):4–13. [Evsina OV, Seliverstova DV. Approaches to the prevention of cardiotoxicity in patients with oncological disease. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(S11):4–13 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2514>
43. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(S1):1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, eds. Standards of specialized diabetes care. 9th Edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1–144 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
44. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused 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*. 2017;70(6):776–803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>
45. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, Ducharme A, Giannetti N, Haddad H, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol*. 2007;23(1):21–45. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(07\)70211-8](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(07)70211-8)

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 20.04.2020

Принята к печати 29.05.2020

Article was received 21 January 2020

Revised 20 April 2020

Accepted for publication 29 May 2020