

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.Г. Тарадин^{1,2}, Е.С. Гасендич¹, М.А. Эль-Хатиб¹, Н.О. Реутова¹¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

О ВОПРОСАХ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В последние десятилетия, в связи с существенным ростом сердечно-сосудистой патологии, частота использования антиаритмических препаратов (ААП) заметно увеличилась [1]. В процессе применения таких препаратов стали чаще возникать тяжелые побочные эффекты, так как зачастую не учитываются их сложные межлекарственные взаимодействия, органоспецифичность, проаритмогенность, фармакокинетика и фармакодинамика, особенности применения в зависимости от пола и возраста, а также имеющейся фоновой кардиальной и экстракардиальной патологии [2]. В данном сообщении внимание практических врачей обращено именно на эти аспекты применения ААП.

Известно, что большинство ААП действуют на ионные каналы, изменяя их структуру и функцию. В соответствии с классификацией Singh-VaughanWilliams [3] выделяют четыре класса антиаритмиков: блокаторы быстрых Na⁺ каналов (класс I), антагонисты β-адренорецепторов (класс II), препараты, преимущественно блокирующие K⁺ каналы, удлиняющие фазу реполяризации, и не влияющие на внутрисердечную проводимость (класс III) и недигидропиридиновые блокаторы Ca²⁺ каналов L-типа (класс IV). Помимо этого, в I классе ААП выделяют три подкласса: увеличивающие (IA), укорачивающие (IB) и не влияющие на (IC) продолжительность фазы реполяризации.

Необходимо помнить, что любой из ААП может усугублять состояние пациента при наличии предшествующей брадикардии или нарушений проводимости, в связи с чем их назначение должно быть строго регламентировано.

Особенности применения антиаритмических препаратов в зависимости от клинической характеристики пациента

Пол и возраст

Хотя эффективность ААП одинакова у мужчин и женщин [4], риск развития проаритмий у женщин всё же выше. Женский пол ассоциируется с повышенным риском развития поли-

морфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» при использовании ААП I и III классов. Этому способствует удлинение скорректированного интервала QT, большой гистерезис QT и отсутствие защитного антиаритмического влияния андрогенов. Для минимизации риска развития ЖТ типа «пируэт» у женщин рекомендуется использовать самые низкие эффективные дозы ААП и избегать одновременного применения препаратов, удлиняющих QT.

С учетом повышенного риска проаритмий у женщин, получающих ААП III класса, их назначения следует избегать в случае наличия у пациентки дополнительных факторов риска развития полиморфной ЖТ, включая сердечную недостаточность [5]. При подозрении на наличие проаритмий показано проведение суточного холтеровского мониторирования, ввиду имеющейся четкой обратной зависимости между использованием ААП III класса и склонности к развитию проаритмий во время ночной брадикардии. Наконец, пациентам следует рекомендовать безотлагательно обращаться за медицинской помощью при появлении приступов головокружения или сердцебиения [5].

Частота проаритмий заметно увеличивается у пожилых больных и при физиологических изменениях, обусловленных преклонным возрастом, значительно меняющих фармакокинетику ААП (табл. 1.) [5].

Фоновые заболевания сердца

Пациенты со структурными заболеваниями сердца имеют более высокий риск развития желудочковых аритмий и в целом проаритмий при использовании ААП. В целом, таким пациентам, например, с сердечной недостаточностью или кардиомиопатиями, не показано назначение ААП IC, или III класса, за исключением

Таблица 1.

Изменения фармакокинетики ААП у пожилых лиц

Процесс	Физиологическое изменение	Клинический эффект
Всасывание	Желудочная кислотность	↓ Всасывания лекарств
	↓ Всасывающей поверхности тонкого кишечника	Неизвестен
	↓ Кровоснабжения тонкого кишечника	Неизвестен
Распределение	↑ Жировой ткани и V жирорастворимых лекарств	↑ T _{1/2} жирорастворимых лекарств
	↓ Безжировой массы тела и V лекарств, связывающихся в мышцах	↓ дозы
	↓ Альбумина плазмы	↓ Связанного с белками (неактивного) вещества ↑ Свободного (активного) вещества
	↑ Плазматического α-1-кислого гликопротеина	↓ Связанного с белками (неактивного) вещества ↑ Свободного (активного) вещества
Метаболизм	↓ Фазы I метаболизации в печени	↑ T _{1/2} лекарств, проходящих фазу I метаболизации
	Фаза II метаболизации не меняется	T _{1/2} лекарств, проходящих фазу II метаболизации, не меняется
Выведение	↓ СКФ	↑ T _{1/2} лекарств, выводимых почками

амиодарона или соталола [4]. Соталол также может использоваться у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (КВД) [6, 24].

У детей и пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) следует избегать применения ААП (кроме β-адреноблокаторов и верапамила) по причине их отрицательного инотропного эффекта, а также ввиду наличия малой доказательной базы по эффективности и безопасности их применения [5].

Открытым также остается вопрос безопасности использования ААП у лиц с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ). Было продемонстрировано, что у таких пациентов наблюдается более высокая трансмуральная дисперсия реполяризации и, соответственно, более высокие риски развития ЖТ типа «пируэт». По причине развития возможного проаритмогенного эффекта, многие специалисты предостерегают от использования ААП IC и III классов у лиц со значительной гипертрофией ЛЖ. Так, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) 2016 г. по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), назначение дронедарона, соталола и амиодарона является приемлемой альтернативой для пациентов с ФП и гипертрофией ЛЖ. Однако у лиц с СН применя-

ется только амиодарон, который является также альтернативой при неэффективности других ААП [7, 8].

Таким образом [5]:

- следует избегать использования ААП класса IA, IC и III (кроме амиодарона или соталола) у пациентов со значимыми структурными заболеваниями сердца (кардиомиопатия, дисфункция ЛЖ, инфаркт и ишемия миокарда).
- необходимо избегать применения класса IA, IC и III за исключением амиодарона, дронедарона, соталола и дизопирамида у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (≥1,4 см);
- дизопирамид рекомендуется для лечения пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (в сочетании с β-адреноблокаторами) для улучшения клинической картины; но с осторожностью у пациентов с ФП, где он может увеличить частоту желудочковых сокращений;
- использование ААП при ВПС (особенно сложных пороках) показаны лишь в особых случаях, поскольку они часто плохо переносятся из-за отрицательного инотропного эффекта, других побочных эффектов, а также ввиду недостаточной доказательной базы относительно их эффективности и безопасности в данных когортах больных.

Болезни почек

Нарушение почечной функции имеет важное значение в фармакокинетике ААП. При нарушении функции почек изменяется биодоступность, объем распределения, связывание с белками, метаболизм и особенности выведения препаратов. Изменение этих параметров может приве-

сти к сниженной экскреции препаратов и толерантности к побочным эффектам, увеличенной чувствительности к лекарственным препаратам, особенно у пожилых, что, в свою очередь, может снижать эффективность терапии, вызывать токсические и проаритмогенные эффекты, обуславливая развитие потенциально опасных для

Таблица 2.
Фармакокинетические характеристики и рекомендации по назначению антиаритмических препаратов у пациентов с хроническими заболеваниями почек

Препарат	Фармакокинетика и выведение	Применение с ХЗП
Соталол	Не связывается с белками; $T_{1/2}$ - 7-18 ч; не метаболизируется; выводится без изменений с мочой (85%)	Доза должна быть уменьшена до 1/4 при тяжелой почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин), имеются относительные противопоказания из-за риска проаритмогенных эффектов
Прокаинамид	Связь с белками – 15%; растворяется в различных тканях; активно метаболизируется в печени; переменная печеночная и почечная элиминация (60% не измененный); дольше выводится при ПН	Уменьшение рекомендованной дозы
Хинидин	Связь с белками – 80-90%; 50-90% – метаболизируется в печени до активных метаболитов; $T_{1/2}$ - 6-8ч; 20% выводится с мочой	Риск развития проаритмий; может нарушать почечный клиренс других препаратов
Лидокаин	Связь с белками – 70%; 80% быстро метаболизируется в печени до активных метаболитов; $T_{1/2}$ < 2 ч; <10% выводится из организма без изменений с мочой	Нет особых требований
Мексилетин	Связь с белками – 50-70%; $T_{1/2}$ - 10-12 ч; 10% выводится из организма без изменений с мочой	Нет особых требований
Флекаинид	$t_{1/2}$ - 20 ч; метаболизируется в печени и выводится без изменений с мочой (35%)	Уменьшение дозы, при СКФ <35мл/мин/1,73м ²
Пропафенон	Связь с белками – 95%; в печени метаболизируется до активных метаболитов, выводится из организма с мочой (50%); два генетически определенных пути метаболизма (> 90% – люди быстрые метаболитаторы с $T_{1/2}$ – 2-10 ч); <1% выводится не измененным с мочой	Необходим тщательный мониторинг (для пациентов с ХЗП начинать терапию желательно в стационаре)
Вернакалант	Связь с белками – 40-55%, широко и быстро распределяются в организме при внутривенном введении, не сильно связывается с белками плазмы. Выводится почечью с $T_{1/2}$ 3-5,5 ч	Доступен для внутривенного введения в дозе 3,0 мг/кг, а затем 2,0 мг/кг, при необходимости
Амиодарон	Связь с белками – 99%; широко растворяется в разных тканях; метаболизируется в печени до двух активных метаболитов; нет почечной элиминации	Корректировка дозы не требуется; не подвергается диализу
Дронедарон	Связь с белками – 98%; в печени метаболизируется до активных и неактивных метаболитов; $T_{1/2}$ -13-19ч; 6% выделяется с мочой. Раннее увеличение креатинина $\geq 10\%$	Не требуется адаптация дозы для легкой и тяжелой ХПН
Дилтиазем	Связь с белками – 80%; обширный эффект первого прохода, метаболизируется в печени до активных метаболитов; биодоступность около 40%; $T_{1/2}$ – 3,5-5 ч; всего 2-4% неизмененного препарата выделяется с мочой	Использовать с осторожностью
Верапамил	Связь с белками – 90%; в печени метаболизируется до, по меньшей мере, 12 неактивных метаболитов; биодоступность 10-35%; 80% из организма выводится с мочой и 15% в фекалиях; $T_{1/2}$ ~ 5-12 ч.	Уменьшение дозы на 25-50%, если клиренс креатинина <10 мл/мин; не подвергается диализу

жизни осложнений. В связи с этим, EHRA (Европейской Ассоциацией Сердечного Ритма) был опубликован документ с изложением основных позиций в отношении ведения пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) и сопутствующими аритмиями или имплантируемыми электрическими устройствами [9].

Основные характеристики фармакокинетики и рекомендации по назначению наиболее используемых ААП у пациентов с ХЗП приведены в таблице 2.

При принятии решения об использовании ААП у пациента на гемодиализе ключевым моментом является лекарственная диализируемость, зависящая от размера молекул, связывания с белками, объема распределения, растворимости в воде и плазматического клиренса. Некоторые технические аспекты процедуры диализа могут повлиять на степень элиминации антиаритмика. Обычный подход требует знания «коэффициента просеивания», представляющего собой отношение концентрации вещества в фильтрате к суммарной концентрации тестового вещества в плазме на входе и выходе из гемодиализатора. Чем ближе этот коэффициент к единице, тем полнее удаление препарата при диализе [9].

У пациентов на гемодиализе следует избегать использования прокаинамида и соталола, доза флекаинида должна составлять не менее 50% от обычной рекомендуемой, а на клиренс амиодарона диализ оказывает незначительное влияние и корректировка его дозы не требуется [9, 10].

Таким образом [5]:

- оценка функции почек должна проводиться у всех пациентов, которым показана терапия ААП;
- скорость клубочковой фильтрации оценивается по формуле Кокрофта-Голта, MDRD (модификация диеты при заболеваниях почек) или уравнению СКД-EPI, а дозировка ААП должна быть адаптирована к полученным результатам с учетом фармакокинетических особенностей конкретного препарата [9, 10].

Беременность

Существуют немногочисленные данные некоторых исследований по использованию ААП при беременности. Большинство ААП относятся к категории С по классификации FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов), что свидетельствует о том, что исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарственного вещества на плод, а надлежащих и хорошо контролируемых исследований у беременных проведено не было, однако потенциальная польза, связанная

с применением антиаритмика класса С у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на предположительно малый и плохо определенный риск.

У беременных для купирования приступа суправентрикулярной тахикардии в первой линии терапии должен быть выполнен массаж каротидного синуса, затем при неэффективности возможно введение аденозина, затем – β-адреноблокатора (метопролола). Последний можно также использовать с целью профилактики рецидива в минимальной дозировке. В части руководств запрещено использование β-адреноблокаторов в первом триместре (кроме случаев имеющегося удлинения интервала QT) с целью минимизации риска задержки внутриутробного роста плода [11, 12]. При неудачной терапии β-адреноблокаторами можно рассмотреть возможность применения соталола или флекаинида (недавно было обнаружено, что соталол эффективен и для лечения наджелудочковой тахикардии у плода) [12]. Пропафенон пока недостаточно изучен при беременности, хотя нет данных о повышенном пренатальном риске, связанным с его применением.

Гемодинамически значимую ЖТ у беременных следует купировать с помощью кардиоверсии, в то время как при гемодинамически стабильной ЖТ возможно прекращение аритмии навязанным ритмом (при наличии КВД) или внутривенное введение лидокаина. Прокаинамид или хинидин также могут быть использованы при неэффективности лидокаина. Однако, следует избегать амиодарона (FDA категория D) из-за значительных рисков для плода, включая гипотиреоз, задержку внутриутробного развития и преждевременные роды [13, 14].

Таким образом [5]:

- из-за потенциального риска для плода, лечение аритмий при беременности должно ограничиваться случаями с повторными, гемодинамически значимыми аритмиями;
- когда лекарственные препараты неэффективны, терапия второй линии – катетерная абляция с минимальной флюороскопией. В этом случае в операционную бригаду также должны входить акушер-гинеколог и неонатолог.

Вопросы безопасности для пациентов, получающих антиаритмические препараты

Начало приема любого ААП предполагает риск возникновения побочных эффектов, в том числе проаритмогенных (табл. 3.), поэтому следует тщательно наблюдать за пациентами с повышенным риском развития нарушения ритма сердца [5].

Для ААП класса IC предикторами повышенного риска желудочковой аритмии в начале или

Таблица 3.

Проаритмогенные эффекты антиаритмических препаратов

Эффект	Препарат	Частота возникновения
Выраженная синусовая брадикардия, СА-блокады	Класс IA, Класс IC	Редко, за исключением случаев с латентным CCCУ
АВ-блокады высокой степени	Класс IA, Класс IC	Редко
Переход ФП в ТП с более высокой частотой желудочков	Хинидин и другие Класс IA	Редко
Переход ФП в ТП с АВ-проводимостью 1:1 и широким QRS	Флекаинид и пропафенон	3,5-5%
Желудочковая тахикардия типа «пируэт»	Хинидин и Класс IA Ибутилид, дофетилид, соталол Амиодарон	1-8% Более 8% 0,7%
Желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков	Потенциально все ААП	Редко, за исключением случаев дисфункции ЛЖ или СН

в ходе лечения являются следующие клинические признаки: блокада пучка Гиса; широкий интервал QRS (> 120 мс); структурные изменения сердца; дисфункция ЛЖ (ФВ <40%); тахикардия с быстрым желудочковым ответом; высокая доза препарата или быстрое её увеличение; желудочковые тахикардии в анамнезе; одновременное лечение препаратами с отрицательным инотропным эффектом.

Для ААП класса IA и III такими предикторами являются исходное удлинение интервала QT (QT > 460 мс), женский пол, брадикардия или длинные интервалы RR, удлинение QT во время лечения (> 550 мс или > 25% по сравнению с исходным), структурные заболевания сердца, гипертрофия ЛЖ, его дисфункция или сердечная недостаточность, гипокалиемия или гипомagnesемия, снижение функции почек, высокая доза препарата или быстрое её увеличение, фармакологические взаимодействия и проаритмия в анамнезе [6, 15].

Проаритмогенные эффекты обычно возникают вскоре после начала лечения, особенно при назначении нагрузочной дозы или изменении дозировки. По этой причине, когда риск проаритмии особенно высок (например, наличие СН и/или дисфункции ЛЖ), необходимо стационарное лечение с непрерывным мониторингом и реанимационным оборудованием. Однако по финансовым и практическим причинам этот подход ограничивается отдельными случаями высокого риска и не показан для пациентов, получающих амиодарон из-за его медленного начала действия и длительного периода выведения.

Для контроля эффективности ААП в большинстве случаев необходимо обучить пациентов выделять симптомы, связанные с проаритмией (сильное сердцебиение, пресинкопальное состояние, обморок), а также выполнять мо-

нитинг ЭКГ в 12-ти отведениях в течение нескольких дней после начала лечения [14, 15]. Такие правила безопасности выполняются более строго у пациентов с факторами риска развития ЖТ типа «пируэт» с контролем укорочения QT. Обычно при назначении соталола проаритмия возникает в первые несколько дней после начала терапии; существуют сторонники необходимости стационарного наблюдения за пациентами группы риска при наличии средств для мониторинга и реанимации. У пациентов с ФП или трепетанием предсердий (ТП), принимающих ААП класса IC для контроля ритма, его замедление может вызвать парадоксальное ускорение желудочкового ритма [15, 16].

У отдельных пациентов пероральный прием нагрузочной дозы флекаинида или пропафенона может быть эффективным для перевода ФП в СР в амбулаторных условиях с более быстрым эффектом [15], чем при других методах, но данный подход менее эффективен при стационарном режиме. Исследования в стационарных условиях с внутривенным введением флекаинида или пропафенона не демонстрируют безопасность подхода «таблетка в кармане» и не рекомендуют его применение.

Таким образом [5]:

- перед началом терапии ААП обязательна индивидуальная оценка проаритмогенного риска пациента;
- при наличии у пациента пароксизмальной формы ФП, после адекватного обучения, возможен самостоятельный пероральный прием флекаинида или пропафенона в соответствии с подходом «таблетка в кармане», при этом демонстрируется безопасное восстановление СР без риска развития проаритмии. Добавление β-адреноблокаторов рекомендуется для предупреждения перехода ФП в ТП с проведением 1:1.

Стратификация риска

За исключением β-адреноблокаторов, ААП не предотвращают развитие угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС), хотя были представлены спорные результаты по амиодарону [17]. Таким образом, большинство ААП могут вызывать проаритмию [16]. Флекаинид, пропафенон и хинидин противопоказаны пациентам с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, так как они повышают их смертность в основном за счет развития проаритмий. Назначение мексилетина и дизопирамида также следует избегать пациентам после перенесенного ИМ. Дофетилид часто вызывает тахикардию типа «пируэт» у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Амиодарон также может вызывать такую тахикардию, хотя и достаточно редко. Сердечные гликозиды нередко провоцирует различные желудочковые аритмии и АВ-блокады. Кроме того, некоторые препараты (верапамил, дилтиазем, β-адреноблокаторы и дигоксин) вызывают брадикардию, что может предрасполагать к развитию тяжелых желудочковых аритмий особенно при гипокалиемии [17, 18].

Поскольку очень часто необходимо одновременное назначение больному нескольких ле-

карственных средств, их взаимодействие и фармакологические последствия (особенно изменение интервала QT) могут стать критическими [5] (табл. 4.).

У пациентов с риском возникновения ЖТ типа «пируэт» рекомендуется ЭКГ-мониторинг QT до и после введения лекарственного средства. На риск развития этого типа тахикардии указывают следующие ЭКГ-признаки: удлинение QTc более чем 60 мс от начального, удлинение QT > 500 мс, искажение волны T-U, усиленное после паузы, альтернация макроскопических зубцов T [18].

Лечение проаритмий

Естественно, при развитии лекарственно-индуцированной проаритмии первая помощь заключается в прекращении приема препарата. Лечение лекарственно-индуцированной тахикардии типа «пируэт», обычно наблюдаемой при использовании ААП класса IA или III, включает [5, 19]:

- внутривенное введение сульфата магния, независимо от концентрации магния в плазме (2 г болюсно с последующим добавлением 2 г непрерывной инфузией в случае персистирующей аритмии);
- увеличение ЧСС путем стимуляции изопро-

Таблица 4.

Механизмы, способствующие развитию проаритмий

Взаимодействие лекарство-субстрат, связанное с проаритмией	Гипертрофия левого желудочка: соталол, флекаинид и пропафенон Инфаркт миокарда: блокаторы натриевых каналов (антиаритмические препараты, а также трициклические антидепрессанты) Другие структурные заболевания сердца: блокаторы натриевых каналов <u>Сердечная недостаточность: дронедазон, дофетилид</u>
Лекарственное взаимодействие, способствующее возникновению проаритмии	Ингибиторы калиевых каналов (например, некоторые антибиотики [хинолоны, азитромицин, эритромицин, кларитромицин]); ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы в сочетании с антибиотиками (например, Котримоксазолом) и гиперкалиемией Ингибиторы натриевых каналов (например, трициклические антидепрессанты) Кардиотоксические препараты (например, антрациклин) Яд жабы Растительные продукты (например, отвар из наперстянки)
Факторы, способствующие развитию проаритмии	Женский пол (женщины : мужчины – 2:1-3:1, тестостерон в основном регулирует реполяризацию) Гипокалиемия (особенно при концентрации сывороточного калия <3,5 ммоль/л) Быстрое нарастание концентрации внеклеточного калия Гипомагниемия (магний <1,5 мг/дл) Брадикардия (<60 /мин) Недавняя конверсия из фибрилляции предсердий с пролонгированием QT Кардиостимуляция Ишемия миокарда Хроническая сердечная недостаточность Гипертрофия левого желудочка Дигиталисная терапия (редко) Быстрое в/венное введение препаратов, удлиняющих QT Приобретенное или врожденное удлинение QT Субклинический врожденный синдром удлиненного интервала QT (<10% от синдрома удлинения интервала QT, неполная пенетрация) Полиморфизмы ионного канала (близко к препаратам, удлиняющим QT)

Таблица 5.

Кардиальные эффекты, экстракардиальная токсичность и противопоказания для антиаритмических препаратов

Препарат	Кардиальные эффекты	Экстракардиальная токсичность	Кардиологические меры предосторожности / противопоказания
Класс IA			
Прокаинамид	ЖТ типа «пируэт»	Волчаночно-подобный синдром; агранулоцитоз; реакции гиперчувствительности	Удлинение интервала QT; гипертрофия ЛЖ
Дизопирамид	ЖТ типа «пируэт»; застойная сердечная недостаточность; отрицательные инотропные эффекты	Глаукома; задержка мочи; гипогликемия	Гипертрофия ЛЖ; сердечная недостаточность
Хинидин	ЖТ типа «пируэт»; увеличение АВ-проводимости; обмороки	Реакции гиперчувствительности	Гипертрофия ЛЖ; сердечная недостаточность
Класс IC			
Флекаинид	ЖТ; конверсия ФП в ТП с широкими комплексами с АВ-проведением 1:1 при структурно нормальном сердце; застойная сердечная недостаточность; отрицательные инотропные эффекты		Ишемическая болезнь сердца или структурные заболевания сердца
Пропафенон			
Класс III			
Дофетилид	ЖТ типа «пируэт»		Удлинение интервала QT; гипертрофия ЛЖ
Амиодарон	ЖТ типа «пируэт» (редко)	Легочная токсичность; гипотиреоз; гепатотоксичность; роговичные отложения; невропатия зрительного нерва; изменение или потеря цвета кожи	
Соталол	Желудочковая тахикардия типа «пируэт»; застойная сердечная недостаточность; брадикардия; гипотония; слабый отрицательный инотропный эффект	Обострение хронического обструктивного заболевания легких; бронхоспазм; усталость	Гипертрофия ЛЖ
Дронедарон	Возможное усиление прогрессирования сердечной недостаточности		Прогрессирование СН

ренолом или электрокардиостимуляцией с частотой > 70 мин⁻¹;

- коррекция гипокалиемии, восполнение сывроточного калия до 4,5-5,0 мэкв/л.

Сообщалось [20], что β-адреноблокаторы эффективны при лечении желудочковых аритмий, обусловленных применением флекаинида. Аритмию, вызванную дигиталисной интоксикацией, купируют отменой препарата и введением калия. При развитии жизнеугрожающих аритмий используют фенитоин, лидокаин или бета-адреноблокаторы. Недавно была показана эффективность специфических антител для устранения токсичности дигиталиса [21]. При возник-

новении симптомных брадиаритмий, возникающих, как правило, как следствие нарушений проводимости, эффективны инфузии изопроterenола или электрокардиостимуляция.

Органоспецифическая токсичность и другие аспекты безопасности

Медикаментозная терапия ФП и других аритмий требует тщательного анализа перспективы безопасности используемых препаратов [5] (табл. 5.).

Для каждого ААП следует рассматривать полный профиль потенциальных кардиальных эффектов и индивидуально подходить к анамнезу пациента до начала лечения. Так, широко ис-

пользуемый амиодарон может влиять на функцию щитовидной железы. Применение амиодарона может привести к повышению уровня тиреотропного гормона (ТТГ), а затем к увеличению концентрации Т4 в сыворотке и свободного Т4 (на > 50%), тогда как концентрация Т3 уменьшается; поэтому увеличение только Т4 не является доказательством гипертиреоза. Через 3 мес. терапии амиодароном Т4 и свободный Т4 могут вернуться к верхней границе нормы, Т3 возвращается к нижней, а ТТГ нормализуется. Показатели функции щитовидной железы приходят в норму через 2 мес. после отмены препарата, их следует оценивать в начале и каждые 6 месяцев во время терапии амиодароном.

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз встречается главным образом в регионах с недостаточным потреблением йода и более распространен у мужчин. Тип 1 амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза встречается у пациентов с аномальной функцией щитовидной железы, тогда как тип 2 является следствием прямого влияния амиодарона. Воспалительные маркеры (интерлейкин-6) заметно повышены при тиреотоксикозе, индуцированном амиодароном типа 2, и аутоантитела к щитовидной железе обычно присутствуют при типе 1. Прием амиодарона следует прекратить при тиреотоксикозе, индуцированном амиодароном [22].

Положительные антитиреоидные пероксидазные антитела являются маркерами риска развития амиодарон-индуцированного гипотиреоза, который обычно наблюдается у лиц с исходной патологией щитовидной железы. Диагноз амиодарон-индуцированного гипотиреоза подтверждается обнаружением повышения ТТГ в сочетании с нормальным или низким свободным Т4, а клинические проявления не отличаются от других форм гипотиреоза. Приемлемыми стратегиями в таких случаях являются прекращение приема амиодарона или заместительная гормональная терапия [23].

Легочный фиброз встречается у 1-4% паци-

ентов и может быть потенциально опасным для жизни осложнением в тяжелых случаях. Необходимо проводить периодический мониторинг функции легких, а у пациентов с нарушенной функцией следует воздержаться от применения амиодарона [1].

Амиодарон может быть заменен на дронедазон с менее выраженными побочными реакциями. Однако дронедазон менее эффективен и имеет свои побочные эффекты.

Таким образом [5]:

- проаритмии являются опасными для жизни побочными эффектами ААП. В начале терапии ААП следует оценивать индивидуальный риск, особенно у пациентов со структурными заболеваниями сердца и при использовании других препаратов, способных вызвать тахикардию «пируэт»;
- прежде чем начать терапию ААП, нужно оценить индивидуальный риск развития ЖТ «пируэт»;
- представляется целесообразным мониторинг признаков ЭКГ, показательных для тахикардии «пируэт», когда терапия ААП начинается у пациентов с высоким риском в госпитальных условиях;
- прекращение приема лекарственного средства, быстрое введение сульфата магния, увеличение ЧСС и тщательный мониторинг ЭКГ в условиях стационара с доступными дефибрилляторами являются рекомендуемыми действиями в случае, когда развитие тахикардии «пируэт» неминуемо;
- функцию щитовидной железы следует оценивать до начала терапии амиодароном и повторять через каждые 6 мес.;
- прием амиодарона следует прекратить при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе.

Подводя итог сказанному следует подчеркнуть, что строгое соблюдение предосторожностей, изложенных в этом сообщении, позволит сделать терапию ААП не только эффективной, но и безопасной.

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.Г. Тарадин^{1,2}, Е.С. Гасендич¹, М.А. Эль-Хатиб¹, Н.О. Реутова¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

О ВОПРОСАХ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Сообщение посвящено проблеме безопасности применения антиаритмических препаратов. Часто при назначении антиаритмиков не учитываются их сложные межлекарственные взаимодействия, органоспецифичность, проаритмогенность, фармакокинетика и фармакодинамика, особенности применения в

зависимости от пола и возраста, а также имеющейся фоновой кардиальной и экстракардиальной патологии, включая хроническую болезнь почек, а также лечение аритмий во время беременности.

Подробно освещены вопросы безопасности для пациентов, получающих антиаритмические препа-

раты, стратификация риска с учетом доступных электрокардиографических параметров. Обсуждаются общие принципы ведения больных с проаритмиями, органоспецифической токсичности и другие аспекты безопасности. Особое внимание уделено побочным эффектам одного из распространенных антиаритмических препаратов – амиодарона. В частности, при-

ведены данные о мониторинге функции щитовидной железы и оценке функции лёгких, что нередко является драматическими осложнениями терапии амиодароном.

Ключевые слова: аритмия, антиаритмические препараты, побочные эффекты, проаритмогенные эффекты.

N.T. Vatutin^{1,2}, G.G. Taradin^{1,2}, E.S. Gasendich¹, M.A. El-Khatib¹, N.O. Reutova¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk
²SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery», Donetsk

ABOUT SAFETY CONCERNS OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS ADMINISTRATION

The presented review is devoted to the problem of safety in antiarrhythmic drugs administration. Frequently enough when prescribing antiarrhythmic drugs, their complex inter-drug interactions, organospecificity, proarrhythmogenicity, pharmacokinetics and pharmacodynamics, particularities of use depending on sex and age, as well as the available background cardiac and extracardiac pathologies, including chronic kidney disease, as well as the treatment of arrhythmias during pregnancy are not considered.

Safety concerns for patients taking antiarrhythmic drugs, risk stratification considering available elec-

trocardiographic parameters are highlighted here in details. General principles of management of patients with proarrhythmias, organospecific toxicity, and other safety aspects are discussed. Particular attention was paid to side effects of one of the most widespread antiarrhythmic drugs – amiodarone. In particular, there are data on monitoring the function of the thyroid gland and assessing the function of the lungs, which is often a dramatic complication of amiodarone therapy.

Key words: arrhythmia, antiarrhythmic drugs, side effects, proarrhythmic effects.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гриценко Ю.П. Поражение легких как осложнение терапии амиодароном. Пульмонология. 2016; 26 (2): 246-253. doi:10.18093/0869-0189-2016-26-2-246-253.
2. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э., Тарадин Г.Г., Гриценко Ю.П., Василенко И.В. Развитие повреждения легких при приёме амиодарона. Кардиология. 2016;8: 93-96. doi:10.18565/cardio.2016.8.93-96.
3. Allen LaPointe N.M., Lokhnygina Y., Sanders G.D. [et al.] Adherence to guideline recommendations for antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. Am Heart J. 2013;166: 871-8.
4. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. [et al.] Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360: 668-78. doi:10.1056/NEJMoa0803778.
5. Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S. [et al.] Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). Europace. 2018;20(5): 731-732. doi:10.1093/europace/eux373.
6. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. [et al.] 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Europace. 2015;17: 1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. [et al.] 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18: 1609-78. doi:10.1093/ejcts/ezw313.
8. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. [et al.] 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic

REFERENCES

1. Vatutin N.T., Taradin G.G., Gritsenko Yu.P. Porazhenie legkikh kak oslozhnenie terapii amiodaronom [Lung injury as a complication of treatment with amiodarone]. Russian Pulmonology. 2016;26(2): 246-253 (in Russian). doi:10.18093/0869-0189-2016-26-2-246-253.
2. Vatutin N.T., Shevelek A.N., Degtyareva A.E., Taradin G.G., Gritsenko Yu.P., Vasilenko I.V. Razvitiye povrezhdeniya legkikh pri prieme amiodarona [The Development of Pulmonary Damage when Receiving Amiodarone (Case Report)]. Kardiologiya. 2016;8: 93-96 (in Russian). doi:10.18565/cardio.2016.8.93-96.
3. Allen LaPointe N.M., Lokhnygina Y., Sanders G.D. [et al.] Adherence to guideline recommendations for antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. Am Heart J. 2013;166: 871-8.
4. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. [et al.] Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360: 668-78. doi:10.1056/NEJMoa0803778.
5. Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S. [et al.] Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). Europace. 2018;20(5): 731-732. doi:10.1093/europace/eux373.
6. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Europace. 2015;17: 1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. [et al.] 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18: 1609-78. doi:10.1093/ejcts/ezw313.

- cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35: 2735-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
9. Boriani G., Savelieva I., Dan G.A. [et al.] Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17: 1169-96. doi:10.1093/europace/euv202.
 10. Simantirakis E.N., Koutalas E.P., Vardas P.E. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: the riddle of the chicken and the egg still unanswered? *Europace.* 2012;14: 466-73. doi:10.1093/europace/eur348.
 11. Enriquez A.D., Economy K.E., Tedrow U.B. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7: 961-7. doi:10.1161/CIRCEP.114.001517.
 12. Regitz-Zagrosek V., Blomström-Lundqvist C., Borghi C. [et al.] ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2011;32: 3147-97. doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
 13. Driver K., Chisholm C.A., Darby A.E. [et al.] Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26: 698-702. doi:10.1111/jce.12675.
 14. Reiffel J.A. Inpatient versus outpatient antiarrhythmic drug initiation: safety and cost-effectiveness issues. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:7-11.
 15. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. [et al.] ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. *Europace.* 2006;8:746-837. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.010
 16. Roden D.M. Pharmacology and toxicology of Nav1.5-Class 1 anti-arrhythmic drugs. *Card Electrophysiol Clin.* 2014;6: 695-704. doi:10.3389/fphys.2017.00759.
 17. Kawabata M., Yokoyama Y., Sasaki T. [et al.] Severe iatrogenic bradycardia related to the combined use of beta-blocking agents and sodium channel blockers. *Clin Pharmacol.* 2015;7: 29-36. doi:10.2147/CPAA.S77021.
 18. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M. [et al.] Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2010;121: 1047-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.
 19. Pedersen H.S., Elming H., Seibak M. [et al.] Risk factors and predictors of torsade de pointes ventricular tachycardia in patients with left ventricular systolic dysfunction receiving Dofetilide. *Am J Cardiol.* 2007;100: 876-80. doi:10.1016/j.amjcard.2007.04.020.
 20. Myerburg R.J., Kessler K.M., Cox M.M. [et al.] Reversal of proarrhythmic effects of flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. *Circulation.* 1989;80: 1571-9.
 21. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P. [et al.] Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation.* 1990;81: 1744-52.
 22. Hudzik B., Zubelewicz-Szkodzinska B. Amiodarone-related thyroid dysfunction. *Intern Emerg Med.* 2014;9: 829-39. doi:10.1007/s11739-014-1140-1.
 23. Wiśniowska B., Tylutki Z., Wyszogrodzka G., Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect—comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17:12. doi:10.1186/s40360-016-0053-1.
 24. Connolly S.J., Dorian P., Roberts R.S. [et al.] Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA.* 2006;295: 165-71. doi:10.1001/jama.295.2.165.
 8. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. [et al.] 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35: 2735-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
 9. Boriani G., Savelieva I., Dan G.A. [et al.] Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17: 1169-96. doi:10.1093/europace/euv202.
 10. Simantirakis E.N., Koutalas E.P., Vardas P.E. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: the riddle of the chicken and the egg still unanswered? *Europace.* 2012;14: 466-73. doi:10.1093/europace/eur348.
 11. Enriquez A.D., Economy K.E., Tedrow U.B. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7: 961-7. doi:10.1161/CIRCEP.114.001517.
 12. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom-Lundqvist C., Borghi C. [et al.] ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2011;32: 3147-97. doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
 13. Driver K., Chisholm C.A., Darby A.E. [et al.] Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26: 698-702. doi:10.1111/jce.12675.
 14. Reiffel J.A. Inpatient versus outpatient antiarrhythmic drug initiation: safety and cost-effectiveness issues. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:7-11.
 15. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. [et al.] ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. *Europace.* 2006;8:746-837. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.010.
 16. Roden D.M. Pharmacology and toxicology of Nav1.5-Class 1 anti-arrhythmic drugs. *Card Electrophysiol Clin.* 2014;6: 695-704. doi:10.3389/fphys.2017.00759.
 17. Kawabata M., Yokoyama Y., Sasaki T. [et al.] Severe iatrogenic bradycardia related to the combined use of beta-blocking agents and sodium channel blockers. *Clin Pharmacol.* 2015;7: 29-36. doi:10.2147/CPAA.S77021.
 18. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M. [et al.] Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2010; 121: 1047-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.
 19. Pedersen H.S., Elming H., Seibak M. [et al.] Risk factors and predictors of torsade de pointes ventricular tachycardia in patients with left ventricular systolic dysfunction receiving Dofetilide. *Am J Cardiol.* 2007;100: 876-80. doi:10.1016/j.amjcard.2007.04.020.
 20. Myerburg R.J., Kessler K.M., Cox M.M. [et al.] Reversal of proarrhythmic effects of flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. *Circulation.* 1989;80: 1571-9.
 21. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P. [et al.] Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation.* 1990;81: 1744-52.
 22. Hudzik B., Zubelewicz-Szkodzinska B. Amiodarone-related thyroid dysfunction. *Intern Emerg Med.* 2014;9: 829-39. doi:10.1007/s11739-014-1140-1.
 23. Wiśniowska B., Tylutki Z., Wyszogrodzka G., Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect—comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17:12. doi:10.1186/s40360-016-0053-1.
 24. Connolly S.J., Dorian P., Roberts R.S. [et al.] Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA.* 2006;295: 165-71. doi:10.1001/jama.295.2.165.