

Под ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой

ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Том II



ИЗДАТЕЛЬСТВО
Прометей

ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Том II

Монография

Под общей редакцией
члена-корреспондента РАН, профессора **Д.А. Сычева**,
профессора **О.Д. Остроумовой**

Редактор разделов 2 и 3: **А.И. Кочетков**



МОСКВА
2022

УДК 615.065

ББК 52.81

Л 43

Авторский коллектив:

Близнюк С.А., Голобородова И.В., Гузеев И.А., Дё В.А., Клепикова М.В., Кочетков А.И., Кравченко Е.В., Куликова М.И., Листратов А.И., Назарчук А.С., Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Полякова О.А., Сапожникова Ю.И., Сычев Д.А., Филиппова А.В., Черняева М.С., Чочуа А.А., Шахова Е.Ю., Эбзеева Е.Ю.

Редакторы:

Сычев Дмитрий Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор РАН, профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Остроумова Ольга Дмитриевна — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Кочетков Алексей Иванович — кандидат мед. наук, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Рецензенты:

Петров Владимир Иванович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, главный внештатный специалист — клинический фармаколог Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ;

Бойцов Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов;

Стремоухов Анатолий Анатольевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Лекарственно-индуцированные заболевания. Том II: Монография /
Л 43 Под общ. ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой; ред. разделов А.И. Кочетков. — М.: Прометей, 2022. — 536 с.

ISBN

Монография посвящена диагностике и лечению лекарственно-индуцированных заболеваний и состоит из 12 разделов. Второй раздел «Лекарственно-индуцированные заболевания в кардиологии», представленный в данном томе, содержит информацию о лекарственно-индуцированных артериальной гипертензии, ортостатической гипотензии, сердечной недостаточности, нарушениях ритма и проводимости. В третьем разделе «Лекарственно-индуцированные заболевания в гематологии», также представленном в данном томе, рассматриваются лекарственно-индуцированные анемии, нейтропения и агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения.

В каждой главе приводятся данные по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и дифференциальной диагностике, лечению и профилактике соответствующего лекарственно-индуцированного заболевания. Каждая глава иллюстрирована таблицей, в которой суммированы лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием определенного лекарственно-индуцированного заболевания, частота и патофизиологические механизмы его развития на фоне приема отдельных лекарственных средств и уровни доказательности.

В следующих разделах монографии будут также подробно рассмотрены лекарственно-индуцированные заболевания в гастроэнтерологии, пульмонологии, нефрологии, эндокринологии, неврологии, психиатрии, офтальмологии, оториноларингологии.

Для врачей всех специальностей, ординаторов, студентов медицинских вузов.

ISBN

© Коллектив авторов, 2022

© Издательство «Прометей», 2022

«Если препарат лишен побочных эффектов,
следует задуматься, есть ли у него какие-либо
эффекты вообще!»

*Борис Евгеньевич Вотчал,
академик АМН СССР*

ПОСВЯЩЕНИЕ

Эта книга посвящается великим отечественным ученым, блестящим клиницистам, замечательным педагогам и крупным общественным деятелям, академику АМН СССР, основоположнику отечественной клинической фармакологии

Борису Евгеньевичу Вотчалу и академику АМН СССР, выдающемуся терапевту, основоположнику военно-полевой терапии в нашей стране Миرونу Семеновичу Вовси.

Бориса Евгеньевича и Мирона Семеновича объединила одна эпоха, они вместе работали в Центральном институте усовершенствования врачей (ЦИУВ, ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, РМАНПО), руководили кафедрами клинической фармакологии и 1-й кафедрой терапии. А в ХХI в. в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования кафедрам, которые возглавляли Борис Евгеньевич и Мирон Семенович, были присвоены их имена.

*Член-корр. РАН, профессор РАН, профессор, д.м.н.,
заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии
имени академика Б.Е. Вотчала,
ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Дмитрий Алексеевич Сычев*

*Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой терапии и полиморбидной
патологии имени академика М.С. Вовси
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Ольга Дмитриевна Остроумова*

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие (обращение к читателям)	7
---	---

Раздел 2 ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Редакторы раздела: Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков

Список сокращений.....	10
------------------------	----

Глава 5. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия	15
---	----

*О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова, М.И. Куликова,
В.А. Де, Д.А. Сычев*

Глава 6. Лекарственно-индуцированная ортостатическая гипотензия	70
---	----

О.Д. Остроумова, А.И. Листратов, М.С. Черняева

Глава 7. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность	88
--	----

О.Д. Остроумова, И.В. Голобородова, А.И. Кочетков, А.В. Филиппова

Глава 8. Лекарственно-индуцированные фибрилляция предсердий и трепетание предсердий	120
--	-----

*О.Д. Остроумова, М.С. Черняева, Т.М. Остроумова, А.И. Кочетков,
А.В. Филиппова*

Глава 9. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT.....	196
--	-----

*О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.С. Назарчук, И.А. Гузяев,
О.А. Полякова, Т.М. Остроумова, В.А. Де, М.И. Куликова, Д.А. Сычев*

Глава 10. Лекарственно-индуцированная тахикардия типа «пируэт».....	340
---	-----

*А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова, А.С. Назарчук, И.А. Гузяев,
А.В. Филиппова, А.А. Чочуа, И.В. Голобородова*

Глава 11. Лекарственно-индуцированная атриовентрикулярная блокада	378
---	-----

М.И. Куликова, М.В. Клепикова, Е.Ю. Эбзеева

Раздел 3 ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГЕМАТОЛОГИИ

Редакторы раздела: Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков

Список сокращений.....	400
------------------------	-----

Глава 12. Лекарственно-индуцированная мегалобластная анемия	402
<i>О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова, Е.В. Кравченко, Т.М. Остроумова</i>	
Глава 13. Лекарственно-индуцированная апластическая анемия.....	426
<i>О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова, Ю.И. Сапожникова, А.И. Кочетков, Д.А. Сычев</i>	
Глава 14. Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия.....	437
<i>О.Д. Остроумова, С.А. Близнюк, А.И. Кочетков</i>	
Глава 15. Лекарственно-индуцированные нейтропения/агранулоцитоз....	454
<i>О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова, Е.В. Кравченко, А.В. Филиппова, Д.А. Сычев</i>	
Глава 16. Лекарственно-индуцированная эозинофилия	477
<i>О.Д. Остроумова, Е.Ю. Шахова, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова, Е.Ю. Эбзеева</i>	
Глава 17. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения	503
<i>О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Е.В. Кравченко, М.В. Клепикова, А.В. Филиппова, Д.А. Сычев</i>	

ПРЕДИСЛОВИЕ (обращение к читателям)

Лекарственное средство, лекарственный препарат, медикамент, **лекарство** (*новолат. praeparatum medicinale, praeparatum pharmaceuticum, medicamentum*) – вещество или смесь веществ синтетического или природного происхождения в виде лекарственной формы (таблетки, капсулы, раствора, мази и т. п.), применяемые для профилактики, диагностики и лечения заболеваний.

Лекарства создаются, чтобы защитить пациента от болезней, но, как оказалось, они сами могут стать причиной болезни. Многое изменилось в фармакотерапии за последние десятилетия: каждый год увеличивается количество новых препаратов, население стареет, растет «бремя полиморбидности» (одновременное сосуществование у одного больного нескольких заболеваний), всё больше появляется новых лекарственных средств, увеличивается распространенность такого явления, как полипрагмазия, поэтому становятся всё более острыми проблемы развития серьезных нежелательных реакций и вызванных лекарственными препаратами утяжеления течения сопутствующих заболеваний, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Главным принципом в работе медицинского персонала всегда был принцип «во-первых, не навреди». Хотя медикаментозная терапия может продлить жизнь и улучшить качество жизни пациента, важно помнить, что лекарства также способны причинять вред, вызывая новые заболевания или усугубляя те, которыми уже страдает пациент. Поэтому всегда необходимо определять соотношение «польза/риск»: потенциальная польза от назначения лекарственного препарата должна определяться с учетом потенциального вреда.

К сожалению, мы не всегда заранее знаем все риски, связанные с применением конкретного препарата. Регистрационные испытания не выявляют серьезных побочных эффектов по крайней мере у 20% лекарств, одобренных к применению. Несмотря на все усилия по обеспечению безопасности и эффективности лекарственной терапии, у миллионов пациентов каждый год развиваются лекарственно-индуцированные заболевания, некоторые из них были известны и раньше, а некоторые – новые, ранее неизвестные. Всякий раз, когда применяется

медикаментозная терапия, медицинские работники должны выработать в себе принцип «быть начеку», принцип фармаконастороженности в плане развития непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов.

Наша книга «Лекарственно-индуцированные заболевания» — это экстраординарная работа, симбиоз деятельности клинических фармакологов и специалистов внутренней медицины (терапевтов, кардиологов, неврологов, нефрологов, офтальмологов, отоларингологов и др.), т. е. настоящей мультидисциплинарной команды. И это не случайно, ведь понимание потенциальных рисков фармакотерапии и управление этими рисками лежат в основе деятельности врачей всех специальностей.

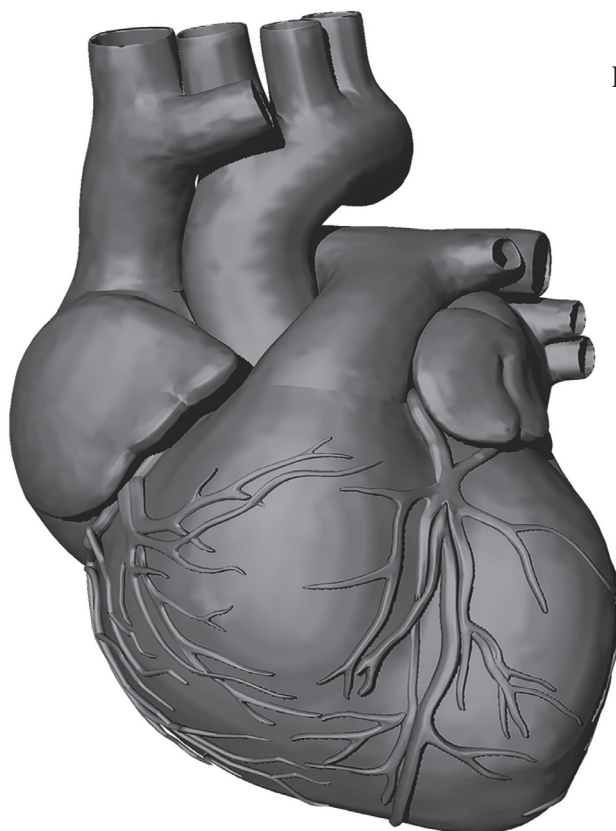
Врачи, фармацевты и провизоры, медсестры и другие медицинские работники должны быть осведомлены о риске развития лекарственно-индуцированных заболеваний, методах их профилактики, выявления и лечения. Студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, слушатели циклов повышения квалификации должны усвоить, что фармакотерапия имеет как преимущества, так и риски. Каждый раз, когда у пациента появляется новое заболевание или обострение существующего, кто-то должен спросить: «Может ли это быть вызвано лекарствами, которые принимает пациент?»

Цель этой книги — предоставить максимально возможно полную информацию о профилактике, диагностике и лечении лекарственно-индуцированных заболеваний нынешним и будущим медицинским работникам, что будет способствовать повышению лекарственной безопасности пациентов в медицинских организациях и в условиях амбулаторной практики. Мы надеемся, что эта книга побудит практикующих врачей более тщательно взвешивать риски и пользу перед началом фармакотерапии и всегда «ожидать неожиданного», мы надеемся на появление у врачей разных специальностей так называемой фармаконастороженности.

Работа над такой книгой, как эта, — очень сложная задача, и мы с благодарностью отмечаем работу всех авторов глав. Без их значительного вклада наша книга не была бы завершена. Мы также хотим выразить нашу признательность за помощь сотрудникам издательства «Прометей», спонсорам. Мы искренне надеемся, что эта книга поможет практикующим врачам в их работе и будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

*Член-корр. РАН, профессор РАН, профессор, д.м.н. Д.А. Сычев
Профессор, д.м.н. О.Д. Остроумова*

Раздел 2 ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ



Редакторы раздела:
Д.А. Сычев,
О.Д. Остроумова,
А.И. Кочетков

Глава 5

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

АГ — это синдром повышения клинического АД при гипертонической болезни и симптоматических АГ выше пороговых значений, определенных в результате эпидемиологических и РКИ, продемонстрировавших связь с повышением сердечно-сосудистого риска и целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение АД ниже этих уровней АД [1].

В Российской Федерации распространенность АГ составляет 40—47% [2], она несколько чаще встречается у мужчин [2], при этом ее частота существенно нарастает с увеличением возраста [1, 3]. Среди всех пациентов с АГ 90—95% имеют так называемую эссенциальную, или первичную, АГ (гипертоническую болезнь) [1, 4]. Вторичная (симптоматическая) АГ — это АГ, обусловленная известной причиной, которую можно устранить с помощью соответствующего вмешательства [1], к ней относится и АГ, ассоциированная с приемом определенных ЛС, в таком случае ее называют ЛИ [4, 5].

Известно, что АГ является одним из ведущих факторов сердечно-сосудистого риска, но вклад ЛИ АГ в риск развития сердечно-сосудистых осложнений окончательно не установлен. Однако очевидно, что, несмотря на механизмы развития АГ, ее эффекты на органы-мишени и риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий идентичны что при первичной, что при вторичной АГ, включая ЛИ АГ, поэтому, несомненно, ЛИ АГ требует не меньшего внимания, чем другие формы АГ, тем более что этиологический фактор в случае развития ЛИ АГ можно устранить. Возросший интерес к проблеме ЛИ АГ и большую значимость этой проблемы для реальной клинической практики отражает факт появления в новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018 г.) [6] специального раздела, посвященного данному вопросу, подобный раздел имеется и в российских клинических рекомендациях по АГ (2020 г.) [1].

К ЛС, известным своей способностью повышать АД, относятся стероиды, НПВС, противоопухолевые препараты, симпатомиметические средства, стимуляторы ЦНС и многие другие (табл. 5.1) [1, 4—54].

Таблица 5.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии [1, 4–54]

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
НПВС	Нет данных	Ингибирование синтеза простагландинов E2 и I2, натрийуретический эффект с последующей задержкой жидкости и увеличением ОЦК	A
Рофекоксиб	2,4–12,5%		A
Целекоксиб	2,4–12,5%		A
Глюкокортико-костероиды	Нет данных	Увеличение ОЦК путем задержки натрия и воды («объемзависимый» механизм повышения АД), увеличение сердечного выброса и периферического сопротивления, повышение чувствительности сосудов к катехоламинам (из-за прямого действия препаратов на сосудистую стенку), увеличение синтеза ангиотензина II и уменьшение синтеза оксида азота	A
Эстрогены	Нет данных	Увеличение ОЦК путем задержки натрия и воды благодаря действию на минералокортикоидные рецепторы; повышение концентрации ангиотензина; стимулирующее влияние на сердечную мышцу (увеличение ударного и минутного объемов); повышенная продукция ангиотензина печенью — как следствие, стимуляция РААС	A
Прогестероны	Нет данных	Могут являться стимуляторами пролиферации эндотелия сосудов, в больших дозах оказывают сосудосуживающий эффект, подавляют эндотелий-зависимый вазодилатирующий эффект эстрогенов	C
Адреномиметики прямого и непрямого действия	Нет данных	Воздействие на адренергические рецепторы путем ингибирования фосфодиэстеразы; ингибирование обратного захвата катехоламинов; ингибирование разрушения катехоламинов; потенцирование действия веществ, которые могут самостоятельно повышать выброс катехоламинов	A

Глава 6

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

ОГ — устойчивое снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст. и/или ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа, а при невозможности выполнения данного маневра из положения сидя или наклона головы до 60° при выполнении тилт-теста; для пациентов с АГ, выявляемой в положении лежа на спине, — снижение САД на ≥ 30 мм рт.ст. и/или ДАД на ≥ 15 мм рт.ст. [1]. В 2018 году Рабочей группой по диагностике и лечению синкопальных состояний (The Task Force for the diagnosis and management of syncope) Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) критерии ОГ были дополнены: для пациентов с САД в положении лежа на спине ≤ 110 мм рт.ст., наличие ОГ подразумевает устойчивое снижение САД до ≤ 90 мм рт.ст. в течение 3 мин. после перехода в вертикальное положение из положения лежа, а при невозможности выполнения данного маневра из положения сидя [2]. ОГ является одной из форм ортостатической неустойчивости и характеризуется неблагоприятным влиянием как на прогноз пациента (увеличение риска неблагоприятных коронарных событий, инсульта, смертности от всех причин), так и на качество жизни (нарушение когнитивных функций, развитие деменции, падений) [3]. Для профилактики данных неблагоприятных событий необходим тщательный анализ причин ОГ. Одним из основных этиологических факторов ОГ являются ЛС, в таком случае применяется термин ЛИ ОГ. Заболевания, требующие приема лекарственных препаратов, у которых ОГ является побочным эффектом, чрезвычайно распространены, кроме того, ОГ плохо переносится пациентами и может быть причиной прекращения лечения [4]. ЛИ ОГ может сосуществовать с другими причинами ОГ, усиливая выраженность симптомов и увеличивая риск развития осложнений. Наиболее актуальна проблема ЛИ ОГ у пациентов пожилого и старческого возраста, поскольку они в большей степени предрасположены к развитию данной реакции [5]. Среди популяции пожилых полиморбидных пациентов, госпитализированных в стационар, распространенность ОГ достигает 68% [6]. С другой стороны, актуальность проблемы ЛИ ОГ в клинической практике обусловлена тем,

что в ряде случаев имеется положительный эффект от отмены препаратов, что позволяет улучшить качество жизни пациента и предотвратить развитие серьезных осложнений [4].

Классификация ортостатической гипотензии [7; 8].

- По механизму действия:
 - нейрогенная ОГ;
 - не-нейрогенная ОГ (снижение ОЦК);
- по этиологическому фактору:
 - первичная;
 - вторичная (в том числе при действии ЛС);
- по времени возникновения:
 - острая;
 - хроническая.

В МКБ-10 также имеются рубрики для кодирования ОГ, которая вызвана действием ЛС [9]:

I95.1 Ортостатическая гипотензия;

I95.2 Гипотензия, вызванная лекарственными средствами.

ОГ идентифицирована как НР многих препаратов. Группы препаратов и отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ОГ, суммированы в таблице 6.1 [5; 10–25].

Таблица 6.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной ортостатической гипотензии [5; 10–25]

Группа ЛС/ЛС	Частота (%)	Механизм(–ы)	Уровень доказательности
Антигипертензивные препараты (частота 13–38%)			
Тиазидные диуретики (частота 60%)			
Гидрохлоротиазид	Нет данных	Снижение ОЦК, увеличение экскреции Na^+	В
Петлевые диуретики (частота 20%)			
Фуросемид	Нет данных	Снижение ОЦК, снижение венозного возврата, увеличение экскреции Na^+	В
Калийсберегающие диуретики			
Спиронолактон	Нет данных	Увеличение экскреции Na^+ и воды	В
β-адреноблокаторы (частота 7,8–9%)			
Небиволол	Нет данных	Отрицательный инотропный и хронотропный эффекты препятствуют компенсаторному подъему АД в ортостазе; снижение активности РААС	С

Глава 7

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

СН по-прежнему является одной из наиболее важных и сложных медико-социальных и экономических проблем. Экономические затраты, направленные на лечение ХСН, оцениваются в миллиарды долларов в год и составляют примерно 1—2% бюджета здравоохранения стран Европы и США, что почти в 5 раз превышает аналогичные затраты, связанные со злокачественными новообразованиями [1]. К настоящему времени распространенность СН среди взрослого населения развитых стран мира достигла 1—2%, однако наблюдаемая в течение последних десятилетий тенденция к увеличению показателей заболеваемости позволяет предположить увеличение доли экономических затрат на ведение пациентов с СН [1—3]. В Российской Федерации на лечение ХСН ежегодно тратится от 55 до 295 млрд руб. [1, 2]. При этом распространенность СН в РФ, неуклонно увеличиваясь в течение последних 16 лет (с 4,9% в 1998 г. до 8,5% в 2014 г.), к настоящему времени составляет 7—10% [1, 2].

СН — одна из наиболее распространенных причин госпитализации пациентов во всем мире, причем именно на стационарное ведение пациентов с СН и приходится наибольшая финансовая нагрузка [4, 5]. Так, если в США по причине ХСН ежегодно осуществляется 5 миллионов госпитализаций, то в РФ ХСН, как основная причина госпитализации пациентов с ССЗ, отмечается у 16,8% пациентов в год [5—7]. При этом экономические затраты на стационарное лечение пациентов с декомпенсацией СН в России равны 184,7 млрд руб. ежегодно [6, 7], составляя от 2/3 до 3/4 всех расходов здравоохранения, связанных с ХСН. Немалую роль в увеличении затрат играет то, что СН оказывает значительное влияние на продолжительность стационарного лечения, увеличивая ее в среднем до 13 суток, а также на прогноз после выписки из стационара, обеспечивая высокую потребность в повторных госпитализациях [2, 5]. Кроме того, СН негативно влияет на показатели госпитальной смертности, которые достигают 15% [5]. В свою очередь, смертность от всех причин среди больных с ХСН составляет 6% — в 10 раз выше, чем в популяции (ОШ 10,1, $p < 0,0001$) [2].

Рост заболеваемости СН во всем мире объясняется совокупностью разнообразных причин, среди которых отмечают увеличение продолжительности жизни населения [8]. Статистические данные убедительно демонстрируют, что во всем мире с возрастом заболеваемость СН увеличивается, достигая 10% у лиц старше 70 лет [2, 8]. При этом у лиц в возрасте 65—74 лет количество регистрируемых новых случаев СН достигает 15,2 на 1000 мужчин европеоидной расы и 8,2 на 1000 женщин европеоидной расы, в возрасте 75—84 — 31,7 и 19,8, а в возрасте ≥ 85 лет — 65,2 и 45,6 соответственно [8]. Кроме того, на темпы роста заболеваемости СН влияет и увеличение распространенности факторов риска развития СН, наиболее важными из которых являются АГ, ИБС, а также СД. В свою очередь, развитие СН способствует существенному усугублению течения ССЗ и СД, увеличивая риск госпитализации, показатели смертности, а также значительно снижая качество жизни пациентов, вплоть до тяжелой инвалидизации [1].

Таким образом, несмотря на все научно-практические достижения современной медицины, СН продолжает оставаться важной проблемой, ложась тяжелым бременем как на пациентов и их окружение, так и на российскую и мировую систему здравоохранения в целом. В связи с чем продолжение формирования представлений о причинах и механизмах развития, а также методах коррекции СН представляется не только целесообразным, но и необходимым.

В настоящее время под СН понимают синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов (одышкой, слабостью, сердечным отеком, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме — отеком синдромом) [2].

Наиболее часто развитие СН ассоциировано с АГ, ИБС и СД, о чем ранее уже было упомянуто. Однако этиологическая структура СН многообразна и включает также другие ССЗ, в том числе миокардиты, кардиомиопатии, а также токсическое поражение миокарда различной этиологии, в том числе обусловленное действием ЛС [2, 5]. ЛС способны как непосредственно вызывать, так и усугублять течение уже имеющейся СН, что встречается гораздо чаще [5]. В таких случаях СН называют лекарственно-индуцированной.

ЛС, способствующие развитию/усугублению СН, представлены довольно широко (табл. 7—1). К ним относят БКК, кроме дигидропиридиновых БКК 3-го поколения и некоторых дигидропиридиновых БКК 2-го поколения, например фелодипина), сахароснижающие препараты (некоторые иДПП-4 и тиазолидиндионы («глитазоны» — пиоглитазон

Глава 8

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ

ФП (синоним «мерцательная аритмия») — это наджелудочковая тахикардия, которая характеризуется быстрой и нерегулярной активацией предсердий без дискретной записи Р-волны на ЭКГ [1]. ТП — это одна из форм ФП, при которой происходит очень частое, но упорядоченное сокращение предсердий (до 200—440, чаще 240—340 в минуту) с равномерным или неравномерным проведением на желудочки. По клиническим проявлениям ТП мало отличается от ФП, однако характеризуется несколько большей стойкостью пароксизмов и большей резистентностью к антиаритмическим препаратам [2].

Несмотря на значительный прогресс в лечении пациентов с ФП, данная аритмия остается одной из основных причин инсульта, СН, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, наличие ФП ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным увеличением риска смерти от всех причин у мужчин [3—5]. Частота встречаемости ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [6, 7], при этом ее распространенность значительно увеличивается у пожилых людей [2, 9]. Так, в возрастной группе 60—69 лет частота ФП достигает 6%, у лиц 70—89 лет — 9—14%, а в возрасте ≥ 90 лет — 22% [8]. Кроме того, в ближайшие годы прогнозируется резкое увеличение числа пациентов с ФП [1]. Распространенность ТП примерно в 10 раз меньше, чем ФП, но эти нарушения ритма часто сосуществуют [10, 11].

В обновленных европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП от 2020 г. [1] и в российских рекомендациях по ФП 2020 г. [12] выделяют немодифицируемые (возраст, мужской пол, этническая принадлежность, генетические факторы) и модифицируемые (СД, ожирение, ИБС, АГ, патология клапанного аппарата сердца, СН, курение, злоупотребление алкоголем и др.) факторы риска развития ФП. Различные этиологические факторы вызывают комплекс патофизиологи-

ческих изменений в предсердиях и/или в области устьев легочных вен, включая формирование фиброза в ответ на растяжение камер, жировую инфильтрацию, воспаление, апоптоз, некроз и гипертрофию миоцитов, сосудистое ремоделирование, ишемию, отложение амилоида, симпатическую гипериннервацию, дисфункцию ионных каналов и нарушения транспорта ионов Ca^{2+} [13, 14].

В последнее время все больше внимания уделяется влиянию различных ЛС на риск развития ФП или ТП. Несмотря на то что ЛС уже давно признаны причиной развития других аритмий, таких как, например, синусовая брадикардия или *torsades de pointes*, впервые влияние ЛС на риск развития ФП/ТП было всесторонне рассмотрено лишь в 2004 году C.S. Van der Hooft и соавт. [15]. С тех пор ежегодно появляется новая информация о ЛИ ФП/ТП [16]. ЛИ ФП/ТП может быть ассоциирована с приемом ЛС, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую [17], бронхолегочную системы [15, 16, 18], ЦНС [19]; ЛИ ФП/ТП могут вызывать противоопухолевые ЛС [20], а также ЛС, влияющие на мочеполовую систему, бисфосфонаты, ГКС, НПВС, иммунодепрессанты, анестетики, анаболические стероиды, никотин и др. [21].

ЛС, прием которых ассоциируются с развитием ЛИ ФП/ТП, перечислены в таблице 8.1 [22–227].

Таблица 8.1

**ЛС, применение которых ассоциировано
с развитием лекарственно-индуцированных фибрилляции
предсердий и трепетания предсердий [22–227]**

Группа ЛС/ЛС	Частота, ОШ (95% ДИ), ОР (95% ДИ)	Механизм(–ы)	Уровень доказательности
ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Кардиотонические лекарственные средства			
Аденозин	1–12%	Способствует: эктопической активности области устьев легочных вен; укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и развитию re-entry; повышению симпатического тонуса; замедлению внутрипредсердной проводимости; нарушению автоматизма и повышению возбудимости кардиомиоцитов	В

Глава 9

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT

Несмотря на положительную динамику, наблюдаемую в некоторых странах, показатели сердечно-сосудистой смертности, по-прежнему остаются высокими: по данным ВОЗ, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,6 млн человек, что составило около 30% всех случаев смерти в мире (для сравнения: аналогичный показатель в 2015 г. составил 17,9 млн человек) [1]. Специалисты Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) представили данные, демонстрирующие, что в США в 2016 г. показатели сердечно-сосудистой смертности превышали таковые за прошлые годы, что идет вразрез с общемировыми трендами, демонстрирующими хотя и небольшую, но положительную динамику в плане снижения сердечно-сосудистой смертности. Так, согласно отчету АНА и Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH), в 2016 г. было зарегистрировано 840 678 случаев сердечно-сосудистой смерти, в то время как в 2015 г. — 836 546 случаев. Сердечно-сосудистая смертность в РФ в 2016 г. составляла 904,1 тысячи человек, то есть около 47,8% всех случаев смерти (для сравнения: в 2015 г. этот показатель был равен 930,1 тысячи человек, 48,7% всех случаев смерти) [2].

ВСС встречается среди причин сердечно-сосудистой смерти, по разным данным, в диапазоне от 13 до 40%, при этом в 2016 г. в Российской Федерации на долю ВСС приходилось около 300 тысяч смертельных исходов [3—6]. В качестве основного механизма ВСС в подавляющем большинстве случаев выступают желудочковые тахикардии (85%): желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [7, 8]. Острая левожелудочковая недостаточность, развивающаяся на фоне аритмии, сопровождается нарушением системной и регионарной гемодинамики, потенцирует возможность развития необратимых изменений в жизненно важных органах с развитием летального исхода [9].

Удлинение интервала QT в настоящее время является признанным фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС у лиц как с наличием структурной патологии сердца, так и с ее отсутствием, что было подтверждено в ряде популяционных исследований [10, 11]. Именно поэтому все

более возрастающий интерес отечественных и зарубежных исследователей вот уже несколько лет прикован к проблеме удлинения интервала QT, затрагивая разнообразные ее аспекты, в том числе вопросы диагностики, необходимой для своевременного выделения групп лиц, имеющих реальный риск развития желудочковых аритмий и ВСС, а также разработки эффективных лечебных и профилактических мероприятий.

Интервал QT — общепринятый и широко обсуждаемый показатель, отражающий электрическую систолу желудочков. На ЭКГ интервал QT представляет собой временной отрезок (измеряемый в секундах), от начала зубца Q комплекса QRS до завершения зубца T, а именно до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии. С точки зрения электрофизиологии интервал QT отражает процессы деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда кардиомиоцитов) и реполяризации (восстановление электрического заряда кардиомиоцитов) миокарда желудочков, основанные на синхронном открытии и закрытии ионных каналов. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов кардиомиоцитов, а реполяризация — калиевых каналов. Нарушение функции калиевых и/или натриевых каналов приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, к удлинению интервала QT на ЭКГ [12].

Длительность интервала QT зависит от ряда факторов, однако наиболее важным из них является ЧСС, и эта зависимость носит обратно пропорциональный характер: снижение ЧСС сопровождается удлинением интервала QT и наоборот, следовательно, оценка продолжительности интервала должна быть скорректирована относительно ЧСС. Именно поэтому для корректного определения и интерпретации продолжительности интервала QT используют не абсолютную, а так называемую скорректированную величину интервала QT (QTc), для расчета которой существует ряд формул, позволяющих нивелировать влияние ЧСС на продолжительность интервала QT (см. подраздел «Диагностика» данной главы) [13].

Причины удлинения интервала QTc условно делят на врожденные, связанные с наследуемыми генетическими мутациями, изменяющими работу белков ионных каналов (синдром Романо-Уорда, синдром Джервелла — Ланге-Нильсена), и приобретенные [14]. Среди приобретенных причин наиболее часто встречается ЛИ удлинение интервала QTc. Также среди приобретенных причин выделяют удлинение QTc, обусловленное электролитными нарушениями, заболеваниями ЦНС (субарахноидальные кровоизлияния, травмы, тромбозы, эмболии, опухоли, инфекции и др.), ИБС, миокардиты, кардиомиопатии, пороки сердца и др.), эндокринной патологией (СД, гипотиреоз, феохромоцитома), отравлениями [14].

Известно, что удлинение интервала QT, создавая условия для формирования электрической нестабильности миокарда, приводит к развитию желудочковых аритмий, и прежде всего полиморфной желудочковой тахикардии, называемой также желудочковой тахикардией типа

Глава 10

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТАХИКАРДИЯ ТИПА «ПИРУЭТ»

Полиморфная желудочковая тахикардия, или тахикардия типа «пируэт» (Torsades de Pointes, TdP), является потенциально жизнеугрожающей тахикардитмией, способной привести к развитию ВСС, тесно ассоциирована с удлинением интервала QT [1, 2]. Известны две большие этиологические группы причин, обуславливающих развитие удлинения интервала QT и TdP, — врожденные и приобретенные [3]. Среди приобретенных причин наиболее часто встречается ЛИ развитие удлинения интервала QT и TdP [4]. К настоящему времени известно, что препараты, способствующие пролонгации интервала QT и развитию TdP, имеются практически во всех существующих группах ЛС, составляя от 2 до 3% от общего числа используемых препаратов [5].

ОТДЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАНО С РАЗВИТИЕМ ТАХИКАРДИИ ТИПА «ПИРУЭТ» (TORSADES DE POINTES)

Наиболее известными и часто используемыми как в амбулаторной, так и в стационарной практике группами ЛС, имеющих представителей, способствующих развитию удлинения интервала QT/TdP, являются антиаритмики (IA, IC и III классов), антипсихотики, антидепрессанты, антибактериальные препараты (макролиды и фторхинолоны), антигистаминные средства, противоопухолевые, противогрибковые препараты, прокинетики, гиполипидемические средства, диуретики (кроме калийсберегающих). Перечень ЛС, способствующих развитию TdP, постоянно обновляется, а усилия специалистов Аризонского университета (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, AzCERT), разработавших веб-сайт CredibleMeds.org [6], позволяют следить за актуальным списком препаратов, ассоциированных с развитием TdP. Все препараты, представленные на сайте, подразделены на группы в зависимости от того, ассоциированы ли они с известным, возможным или условным риском развития удлинения QT/TdP. ЛС с известным риском — это те

ЛС, в отношении которых имеются существенные доказательства, подтверждающие их QT-удлиняющее действие и четкую связь с повышенным риском развития TdP даже в тех случаях, когда препараты принимаются четко в соответствии с инструкцией, указанной в официальной маркировке. Список ЛС с возможным риском включает такие ЛС, для которых имеются существенные доказательства, что они могут стать причиной удлинения интервала QT, но в настоящее время нет достаточных доказательств, что эти ЛС, при использовании согласно официальной маркировке, ассоциированы с риском возникновения TdP. Для ЛС с условным риском имеются существенные доказательства, что их прием ассоциирован с риском TdP, но только при определенных условиях (например, передозировка ЛС, гипокалиемия, врожденное удлинение QT или в случае межлекарственного взаимодействия). Наконец, к четвертой группе отнесены препараты, назначения которых следует избегать при врожденном удлинении интервала QT: это список, включающий все препараты из трех вышеуказанных категорий и дополнительные препараты, которые не удлиняют QT, но теоретически могут вызвать аритмии у некоторых пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, поскольку они оказывают адренолиноподобное действие. Многие из этих ЛС необходимы для лечения бронхиальной астмы, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и др. Препараты с известным (табл. 10.1) [5–71], вероятным (табл. 10.2) [6–8, 17–20, 69–88] и возможным (табл. 10.3) [6, 7, 18, 89–138] рисками развития TdP, а также ЛС из четвертой группы (табл. 10.4) [6, 7] суммированы в таблицах 10.1–10.4.

Таблица 10.1

ЛС, удлиняющие интервал QTc, с доказанным риском развития тахикардии типа «пируэт» [5–71]

Группа ЛС/ЛС	Частота и/или ОШ (95% ДИ) развития TdP	Уровень доказательности
Антиаритмические препараты		
Амиодарон	0,34–0,7%; 1,5% при в/в введении; 61,3 случая TdP на 100 000 пациентов ≥ 65 лет, 66,5 случая TdP на 100 000 пациентов < 65 лет	В
Гидрохлорид	Нет данных	С
Прокаинамид	0,32–4,71%	А
Соталол	0,2–5%; 81,1 на 100 000 пациентов ≥ 65 лет, 41,2 на 100 000 пациентов < 65 лет	А

Глава 11

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА

АВ-блокада возникает, когда угнетена передача импульсов из предсердий в желудочки через АВ-узел [1], она бывает первой, второй и третьей степени [2]. У молодых взрослых людей транзиторная АВ-блокада 1-й степени встречается в 4—6% случаев, постоянная форма АВ-блокады 2-й степени у взрослых старше 20 лет встречается не чаще 1%, после 50 лет ее распространенность возрастает до $\geq 5\%$, а у лиц старше 65 лет может достигать 30% [2]. Частота возникновения приобретенной АВ-блокады 2-й степени и полной АВ-блокады оценивается в 200 случаев на миллион в год [2]. АВ-блокада 3-й степени представляет собой серьезное нарушение ритма, ведущее к снижению перфузии внутренних органов, в том числе головного мозга и, как следствие, гипоксии головного мозга с клинически проявляющимися эпизодами потери сознания, так как замещающий желудочковый ритм не в состоянии осуществить полноценную перфузию [3—5]. АВ-блокады 1-й и 2-й степени представляют меньшую опасность, но нельзя исключать возможность прогрессирования их в АВ-блокаду 3-й степени [2].

Развитие АВ-блокады может быть обусловлено многими причинами (например, ИБС, в том числе острый ИМ, инфильтративные кардиомиопатии (амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз), инфекционные заболевания (дифтерия, болезнь Чагаса, болезнь Лайма, сифилис и др.), коллагенозы (системная красная волчанка, ревматизм, склеродермия и др.), нейромышечные заболевания (например, прогрессирующая мышечная дистрофия), может возникать на фоне хирургических вмешательств (протезирование аортального клапана, операции на митральном клапане, РЧА при наджелудочковых и желудочковых аритмиях) и на фоне приема ряда ЛС, способных влиять на АВ-проводимость или на обмен электролитов [2]. В том случае, когда причиной развития АВ-блокады является прием ЛС, ее называют ЛИ [3, 4].

Хотя в целом при ЛИ АВ-блокаде при условии отмены препаратов-индукторов благоприятных и летальных случаев не описано, у некоторых больных может возникнуть необходимость в постановке временного или постоянного ЭКС [—6]. Так, при обследовании 668 пациентов

с АВ-блокадой 2-й и 3-й степени, не имеющих ИМ в анамнезе, электролитных нарушений, дигиталисной интоксикации и вазовагальных обмороков, установлено, что наиболее часто АВ-блокаду провоцировал прием ББ в комбинации с дигоксином [7]. В 72% случаев прекращение приема данных ЛС приводило к разрешению АВ-блокады. Тем не менее у 27% пациентов возникали повторные эпизоды АВ-блокады даже в отсутствие приема вышеуказанных препаратов. В другом исследовании, в котором принимали участие 49 пациентов, у 43% пациентов, принимавших ББ и/или БКК, АВ-блокада разрешалась по окончании 5 периодов полувыведения препаратов [8]. При этом в течение последующих 6 месяцев наблюдения АВ-блокада типа Мобитц-2 или полная АВ-блокада возникла вновь у 50% пациентов в отсутствие приема препаратов-индукторов. Более чем 2/3 пациентов, у которых на фоне приема ББ и/или БКК развилась АВ-блокада, потребовалась установка постоянного ЭКС [8].

Развитие ЛИ АВ-блокады ассоциируется с приемом ряда ЛС из разных классов, они суммированы в табл. 11.1 [3, 4, 7–133].

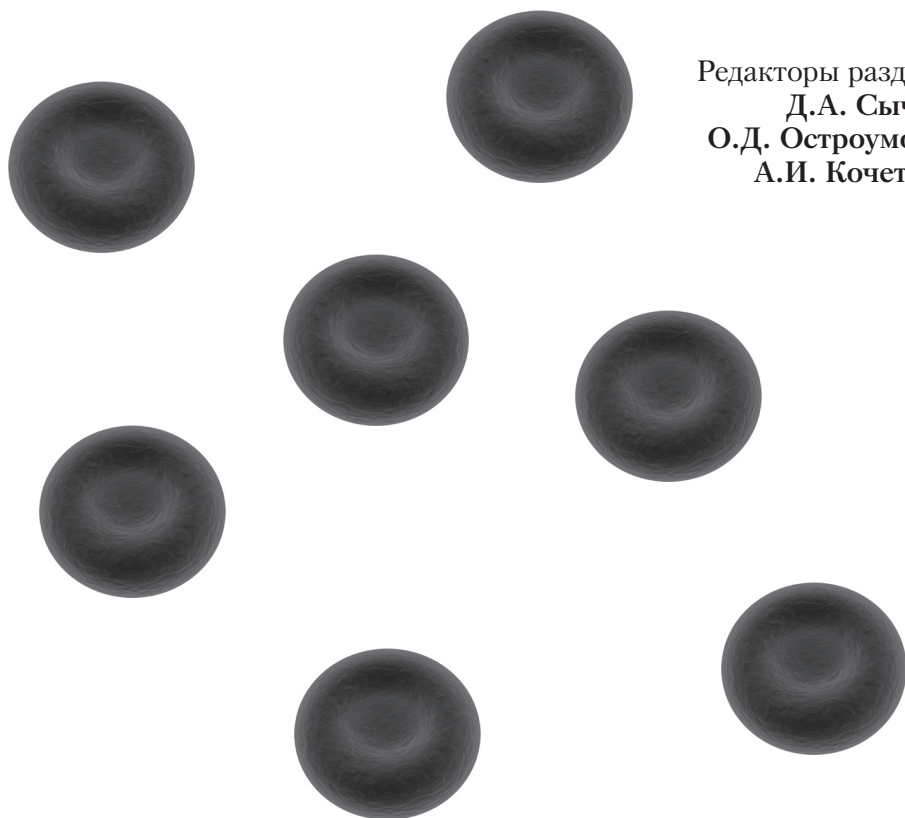
Таблица 11.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной атриовентрикулярной блокады [3, 4, 7–133]

Группа ЛС/ЛС	Частота (%)	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Антиаритмики 1А класс Дизопирамид	0–2	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	В
Антиаритмики 1В класс Лидокаин	Нет данных	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Антиаритмики 1С класс Флекаинид Пропафенон	Нет данных 0,3	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С А
β-блокаторы	0,15–2,4	Ингибирование активности симпатической НС, ведущее к замедлению проводимости через АВ-узел	А
Антиаритмики III класс Амиодарон Соталол	0–14,8 0,8–4,2	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	А В

Раздел 3 ЛЕКАРСТВЕННО- ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГЕМАТОЛОГИИ

Редакторы раздела:
Д.А. Сычев,
О.Д. Остроумова,
А.И. Кочетков



Глава 12

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ

МА — это анемия, возникающая в результате ингибирования синтеза ДНК в клетках эритроидного ряда, что, в свою очередь, приводит к развитию мегалобластного эритропоэза. Когда синтез ДНК нарушен, клеточный цикл не может прогрессировать от стадии роста (G2) до стадии митоза (M). Это приводит к продолжению роста клеток без деления, что и представляет собой макроцитоз [1]. МА характеризуется наличием гиперцеллюлярного костного мозга с крупными аномальными клетками — предшественниками гемопоэза с характерной мелкозернистостью и кружевными паттернами ядерного хроматина. Эти аномальные клетки — предшественники или мегалобласты были впервые описаны Полом Эрлихом в 1880 г. Мегалобластоз обычно развивается в результате дефицита витамина B12 (кобаламин) и/или фолиевой кислоты или из-за нарушения метаболизма последних. Однако к мегалобластозам может привести любое вмешательство в синтез пуринов и пиримидинов [2].

Макроцитоз — это состояние, при котором средний корпускулярный объем эритроцита превышает 100 фл. [3]. Макроцитоз встречается у 2—4% населения, 60% из них страдают анемией. Распространенность дефицита витамина B12 увеличивается у пациентов старше 60 лет, что напрямую связано с развитием МА. В среднем в популяции частота впервые выявленной B12-дефицитной анемии составляет 10—20 случаев на 100 тыс. населения в год. С возрастом заболеваемость возрастает: у людей старше 60 лет дефицит витамина B12 обнаруживается в 2%, старше 70 лет — в 6—7% случаев [4].

Легкий макроцитоз (средний корпускулярный объем, mean corpuscular volume (MCV), 100—110 фл.) чаще обусловлен доброкачественными состояниями в отличие от выраженного макроцитоза (MCV более 110 фл.), который ассоциирован с развитием заболеваний костного мозга или МА вследствие дефицита витамина B12 и/или фолиевой кислоты [5, 6].

МА чаще всего обусловлена дефицитом витамина B12 из-за нарушения его абсорбции и дефицитом фолиевой кислоты из-за плохого питания [7]. Однако сейчас из-за коррекции большинства алиментар-

ных причин, наиболее частой причиной МА является дефицит витамина В12 и/или фолиевой кислоты, возникающий на фоне приема некоторых ЛС, в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной. ЛС, которые могут оказать подобное влияние на кроветворную систему (табл. 12.1) [1, 2, 8–13], достаточно широко используются в клинической практике, при этом данная НР может оставаться нераспознанной.

Таблица 12.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной мегалобластной анемии [1, 2, 8–13]

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антибиотики и другие противомикробные синтетические средства широкого спектра действия			
Нитрофурантоин	Нет данных	Снижают абсорбцию фолатов	С
Пенициллины, ампициллин	Нет данных		С
Тетрациклины	Нет данных		С
Хлорамфеникол	Нет данных		С
Эритромицин	Нет данных		С
Неомицин	Нет данных	Снижает абсорбцию витамина В12	С
Триметоприм	Нет данных	Влияет на синтез пиримидинов	С
Пентамидин	Нет данных	Не известен	С
Сульфаметоксазол	Нет данных	Не известен	С
Сульфизоксазол	Нет данных	Не известен	С
Противомаларийные препараты			
Артематер + лумефантрин	Нет данных	Снижают абсорбцию фолатов	С
Примахин	Нет данных		С
Сульфадоксин + приметамин	Нет данных		С
Хинин	Нет данных		С
Хлорохин	Нет данных		С
Пириметамин	Нет данных	Агонист фолиевой кислоты	С
Противотуберкулезные препараты			
Аминосалициловая кислота	Нет данных	Снижает абсорбцию фолатов и витамина В12	С

Глава 13

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

АА — заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, которая развивается в результате угнетения костномозгового кроветворения [1]. Она возникает в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон γ , фактор некроза опухолей α) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2) [1].

Данная анемия может быть идиопатической, наследственной и приобретенной, то есть возникать после воздействия токсических веществ, например гербицидов, инсектицидов, бензола и других, радиоактивного облучения, перенесенных вирусных инфекций (гепатиты, ВИЧ, вирус Эпштейна — Барр и другие) и определенных ЛС. В последнем случае ее называют лекарственно-индуцированной (ЛИ). ЛС, прием которых ассоциирован с развитием АА, перечислены в табл. 13.1 [2—60]. Наиболее часто ЛИ АА развивается на фоне приема противосудорожных препаратов (карбамазепин, фенитоин и др.), противомикробных ЛС (сульфониламиды, линезолид), НПВС и химиотерапевтических препаратов [2, 61]. ЛИ АА является наиболее серьезной приобретенной анемией из-за высокой смертности, которая в среднем составляет около 50% [3, 62, 63].

Таблица 13.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной апластической анемии [2—60]

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Ацетазоламид	1 случай на 18 000 в год	Токсическое повреждение костного мозга	В

Продолжение табл. 13.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Фуросемид	Нет данных	Не известен	С
Гидрохлоротиазид	Нет данных	Не установлены, не исключена роль реакций гиперчувствительности	С
Каптоприл	Нет данных	Угнетение пролиферации гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток	С
Антиагреганты Ацетилсалициловая кислота Клопидогрел Пентоксифиллин Тиклопидин	Нет данных	Прямое цитотоксическое действие на клетки-предшественницы гемопоэза, как предполагается, с локальным образованием простагландина E1, а также образование токсических метаболитов, что ведет к миелосупрессии	С
Антиаритмические средства Токаинид Хинидин	Нет данных	Токсический эффект на костный мозг	С
ЛС для лечения заболеваний центральной нервной системы			
Противоэпилептические средства			
Карбамазепин	3—4 случая на 100 000 в год	Образование токсических метаболитов, которые ковалентно связываются с белками клеток — предшественников гемопоэза и вызывают их гибель	В
Фелбамат	127 случаев на 1 миллион применений	Вероятно, образование токсических метаболитов, угнетающих гемопоэз	В
Фенитоин	Нет данных	Образование токсических метаболитов, которые ковалентно связываются с белками клеток — предшественников гемопоэза и вызывают их гибель	С
Фенобарбитал	Нет данных	Возможно образование токсических метаболитов, угнетающих гемопоэз, индукция дефицита фолатов	С
Нормотимики Препараты лития	Нет данных	Токсическое влияние на костный мозг	С

Глава 14

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

ГА — нормоцитарная анемия, возникающая в результате преждевременного разрушения эритроцитов, или гемолиза [1]. Одной из причин развития ГА может быть следствие воздействия различных ЛС, в таком случае ее называют ЛИ [2, 3].

С развитием ЛИ ГА ассоциирован прием более 130 ЛС, из них наиболее часто упоминаются антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов второго и третьего поколений, диклофенак, рифампицин, оксалиплатин и флударабин [4]. По данным исследования G. Garratty [5], из 127 ЛС, прием которых был ассоциирован с возникновением ГА, 42% являлись антибактериальными ЛС, 16% — НПВС, 13% — противоопухолевыми и 6% — антигипертензивными ЛС, в том числе диуретиками. Наиболее часто развитие ЛИ ГА ассоциировалось с приемом цефотетана (53%), цефтриаксона (16%), пиперациллина (9%) и ингибиторов бета-лактамаз (5%). ЛИ ГА с летальным исходом наиболее часто была взаимосвязана с назначением цефотетана (8%) и цефтриаксона (6%), особенно у детей раннего возраста [5]. При приеме цефалоспоринов первого поколения может наблюдаться положительная прямая проба Кумбса, а ГА развивается достаточно редко. Среди цефалоспоринов второго поколения наиболее часто с развитием ЛИ ГА ассоциируется прием цефотетана. Но чаще всего причиной развития ЛИ ГА являются цефалоспорины третьего поколения [6]. ЛС, прием которых ассоциирован с возникновением ГА, суммированы в табл. 14.1 [5—49].

Таблица 14.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной гемолитической анемии [5—49]

Группа ЛС	ЛС	Количество сообщений	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства				
Пенициллины	Амоксициллин	1 (1984 г.)	Иммунный	С

Продолжение табл. 14.1

Группа ЛС	ЛС	Количество сообщений	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
	Ампициллин	≥ 10	Иммунный	С
	Бензилпенициллин	≥ 10	Иммунный, образование гаптенов	С
	Клоксациллин	< 10	Иммунный	С
	Нафциллин	< 10	Иммунный	С
Пенициллины в комбинациях	Пиперациллин-тазобактам	Нет данных	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Гликопептиды	Ванкомицин	1 (2003 г.)	Иммунный	С
	Тейклопанин	1 (2004 г.)	Иммунный	С
Другие синтетические антибактериальные средства	Аминосалициловая кислота	< 10	Иммунный	С
	Мефлохин	< 5	Иммунный	С
	Нитрофурантоин	1 (1981 г.)	Иммунный/ неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
	Триметоприм	< 5	Иммунный	С
Тетрациклины	Миноциклин	1 (1994 г.)	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
	Тетрациклин	< 10	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Хинолоны / фторхинолоны	Левифлоксацин	< 5	Иммунный	С
	Налидиксовая кислота	Нет данных	Неиммунный, окислительное повреждение	С
	Норфлоксацин	1 (1999 г.)	Иммунный	С
	Ципрофлоксацин	< 10	Иммунный	С
Ансамицины	Рифабутин	Нет данных	Иммунный	С
	Рифампицин	≥ 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С

ГЛАВА 15

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НЕЙТРОПЕНИЯ/АГРАНУЛОЦИТОЗ

Согласно Российским клиническим рекомендациям [1], нейтропения представляет собой состояние, сопровождающееся снижением абсолютного количества нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) в периферической крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ у детей до 1 года и менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ у детей старше года и взрослых. В зарубежных источниках существуют и несколько иные определения данного состояния [2, 3]. С нейтропенией тесно взаимосвязано также понятие агранулоцитоза, под которым понимается снижение уровня нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [1]. Среди нейтропений выделяют врожденную (генетически детерминированную), приобретенную и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста [1, 4].

Частота встречаемости агранулоцитоза в целом как состояния колеблется от 2,5 до 9,2 случая на миллион человек в год [5—7]. По результатам одного из исследований, включающих в себя данные 17 гематологических отделений Европы, распространенность внебольничных случаев агранулоцитоза составила 3,4 случая на миллион населения в год при уровне смертности 0,24 случая на миллион населения в год и уровне летальности 7% [8].

Прогноз при нейтропении и агранулоцитозе напрямую взаимосвязан с инфекционными осложнениями. Риск инфекционных осложнений значительно выше, если АЧН падает ниже $100 \text{ клеток}/\text{мм}^3$, — в такой ситуации у 20% пациентов развивается жизнеугрожающая бактериемия [9]. Жизнеугрожающие факторы для пациентов с нейтропенией представляют собой такие микроорганизмы, как синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), зеленящие стрептококки (*Streptococcus viridans*) [10, 11]. Распространенные грибковые инфекции, в особенности кандидоз и аспергиллез, ассоциируются с более чем 90% летальных исходов в группе пациентов с аллогенным трансплантатом [12].

В одном из исследований изучались прогностические факторы выживаемости у пациентов с агранулоцитозом ($n = 168$). Смертность от всех причин в анализируемой популяции составила 16% [13].

Согласно полученным результатам предикторами смертности являлись: почечная недостаточность, бактериемия, шок, пожилой возраст, снижение количества лимфоцитов, относительное снижение количества миелоидных предшественников, увеличение в процентном соотношении плазматических клеток. Неблагоприятными прогностическими факторами считаются также уровень нейтрофилов $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$, тяжелые заболевания и коморбидные состояния, госпитализация в момент развития лихорадки и выраженное истощение миелоидного ростка по данным биопсии костного мозга [14, 15]. Согласно литературным данным, у пациентов с агранулоцитозом с АКН < 100 клеток/ мм^3 частота осложнений, приводящих к смертельному исходу, составляет 10%, а при АКН > 100 клеток/ мм^3 она снижается до 3% [16]. У больных с бессимптомным агранулоцитозом летальность составляет 14%, увеличиваясь до 29% при наличии симптомов инфекции [12, 17].

Самый высокий уровень смертности наблюдается у ослабленных пациентов: пожилых больных (в возрасте старше 65 лет), а также у пациентов с почечной недостаточностью (уровень креатинина крови > 120 мкмоль/л), бактериемией или шоком на фоне нейтропении [14, 16].

ЛИН относится к приобретенным состояниям с потенциально высоким риском для здоровья [18, 19]. Она чаще всего возникает на фоне приема противоопухолевых препаратов. Если препарат вызывает резкое снижение абсолютного количества нейтрофилов до уровня менее чем 500 клеток/ мм^3 , то такое явление называется ЛИА, и в его основе, как правило, лежат иммунологические и цитотоксические механизмы [20–22].

По данным европейских исследований, смертность от ЛИА в течение последних 10 лет находилась в пределах 10–16% [23]. В последнее время этот показатель снизился в среднем до 5% (2,5–10%), вероятно, благодаря успехам в диагностике и лечении этого состояния [24]. В двух исследованиях, объединивших более 24 000 пациентов, смертность при клозапин-индуцированном агранулоцитозе варьировала от 0,016 до 0,017% [25]. По данным французской базы данных фармаконадзора, насчитывающей 102 случая агранулоцитоза за 15-летний период, установлено, что смертельный исход имел место у 1 из 21 пациента с антибиотико-индуцированным агранулоцитозом [21]. В шведском регистре мониторинга безопасности ЛС летальные исходы зафиксированы у 5 из 19 пациентов с сульфасалазин-индуцированным агранулоцитозом на протяжении 6-летнего периода наблюдения [27].

Общепринятой клинической практикой в гематологии/онкологии служит назначение химиотерапевтических препаратов в комбинации. Риск миелосупрессии при цитотоксической химиотерапии, как правило, возрастает с увеличением количества ЛС, дозы препаратов, частоты и продолжительности воздействия [28, 29]. Стандартные цитотоксические химиотерапевтические препараты включают алкилирующие

Глава 16

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭОЗИНОФИЛИЯ

Эозинофилы — тип лейкоцитов (гранулоцитов), образующихся в костном мозге из стволовых клеток. Обычный уровень эозинофилов в крови составляет 1—5% от общего количества всех лейкоцитов с суточными колебаниями (пик имеет место ночью, а спад — утром). Период полураспада циркулирующих эозинофилов составляет от 6 до 12 часов, при этом большинство эозинофилов находятся в тканях (например, в верхних дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте) [1].

Эозинофилия определяется как количество эозинофилов в периферической крови, превышающее 1—5% от общего количества всех лейкоцитов (больше $5 \times 10^9/\text{л}$) [1]. Эозинофилия может быть первичной (клональная пролиферация эозинофилов, связанная с гематологическими патологиями, такими как лейкозы и миелопролиферативные заболевания) и вторичной, вызванной или связанной с негематологическими расстройствами [2]. Наиболее частыми причинами эозинофилии являются аллергические и атопические болезни (обычно респираторные и кожные), среди других распространенных причин выделяют инфекции (особенно паразитарные, а также грибковые) и опухоли (гематологические или солидные, доброкачественные или злокачественные) [1—3]. Почти все паразитарные инвазии тканей могут вызывать эозинофилию, но поражение простейшими и неинвазивными многоклеточными, как правило, эозинофилию не провоцируют [2]. Среди гематологических опухолей выраженную эозинофилию может вызвать лимфома Ходжкина, тогда как при неходжкинской лимфоме, хроническом миелолейкозе и остром лимфобластном лейкозе эозинофилия менее распространена [2]. С эозинофилией также достаточно часто ассоциированы заболевания соединительной ткани и некоторые кожные заболевания (например, пузырчатка) [4].

ЛС, отпускаемые по рецепту и без рецепта, а также пищевые добавки являются одной из распространенных причин эозинофилии во всем мире [5]. В регионах с низкой распространенностью паразитарных инвазий ЛС являются основной причиной эозинофилии [5, 6], в таком случае эозинофилию называют ЛИ. Это не редко встречающаяся НР при применении многих ЛС, и в большинстве случаев эозинофилия исчезает после пре-

кращения приема препарата [4]. Тяжесть ЛИЭ ассоциирована с выраженностью аллергических реакций, которые ее сопровождают [4]. Чаще всего клинические проявления, ассоциированные с эозинофилией, затрагивают сердце, легкие, кожу, суставы, кишечник и центральную нервную систему [4]. При развитии НР с эозинофилией и системными проявлениями прогноз серьезный, поскольку смертность достигает 5—10%, в остальных случаях прогноз при ЛИЭ благоприятный [7].

Ряд ЛС, на фоне приема которых может развиваться эозинофилия с симптомами со стороны других органов и систем, представлен в табл. 16.1. Тем не менее ЛИЭ может быть вызвана практически любым ЛС [4, 5, 7—24].

Таблица 16.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной эозинофилии с симптомами со стороны различных органов и систем [4, 5, 7—24]

Группа ЛС/ЛС	Частота (%)	Тяжесть клинических проявлений эозинофилии	Тип реакции	Механизм(ы)	Уровень доказательности
Цефалоспорины Цефалексин	3,94	Обычно легкие и самоограничивающиеся	Различные: кожные реакции, поражение легких, сердца, DRESS-синдром и/или DiHS-синдром	Клеточно-опосредованные иммунные реакции IVb типа	В
Фторхинолоны Ципрофлоксацин Левифлоксацин	1,97	Обычно легкие, но возможно и системное поражение	Поражение ЦНС, DRESS-синдром	Клеточно-опосредованные иммунные реакции IVb типа	С
Пенициллины Амоксициллин	8,66	Обычно легкие и самоограничивающиеся	Кожные реакции, поражение почек, DRESS-синдром и/или DiHS-синдром	Клеточно-опосредованные иммунные реакции IVb типа	С
Макролиды Азитромицин Эритромицин	0,79	Нет данных	Кожные реакции, поражение почек, DRESS-синдром	Клеточно-опосредованные иммунные реакции IVb типа	С

Глава 17

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Тромбоцитопения — это патологическое состояние, возникающее при снижении числа тромбоцитов $< 150\,000/\text{мм}^3$ или $> 50\%$ от исходного количества [1]. Тромбоцитопения средней тяжести определяется в случае, когда число тромбоцитов находится в пределах $20\,000\text{—}150\,000/\text{мм}^3$, тяжелой — при $< 20\,000/\text{мм}^3$ [2]. Пациенты с тяжелой тромбоцитопенией имеют высокий риск развития кровотечения, что, в свою очередь, может привести к летальному исходу [3].

С развитием тромбоцитопении ассоциирован прием большого количества ЛС из разных групп: в 1998 г. N.J. George и соавт. [4] опубликовали большой обзор о ЛС, вызывающих ЛИТ, в дальнейшем этот список постоянно обновлялся и дополнялся [5]. Классы ЛС, вызывающих ЛИТ, включают хинины, антимикробные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, НПВС, противоэпилептические ЛС, анальгетики, химиотерапевтические ЛС, иммунодепрессанты и др. (табл. 17.1) [3—47].

Таблица 17.1

ЛС, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной тромбоцитопении [3—47]

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Пенициллины и их производные			
Ампициллин Бензилпенициллин Метициллин Феноксиметилпенициллин Флуклоксациллин	Нет данных	1. Гаптен-индуцированное образование антител к тромбоцитам 2. Образование антител, подобных по своим эффектам антителам, синтезирующимся на фоне применения хинина («хинин-подобная» ЛИТ с формированием комплексных эпитопов), иммуногенность которых повышается в присутствии ЛС	С

Продолжение табл. 17.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Пиперациллин	Нет данных	Образование антител, подобных по своим эффектам антителам, синтезирующимся на фоне применения хинина («хинин-подобная» ЛИТ с формированием комплексных эпитопов), иммуногенность которых повышается в присутствии ЛС	С
Цефалоспорины			
Цефтриаксон Цефуроксим	Нет данных	Гаптен-индуцированное образование антител к тромбоцитам	С
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	Нет данных	Иммунный механизм. Точный вариант не известен. Предполагается образование антител, подобных по своим эффектам антителам, синтезирующимся на фоне применения хинина («хинин-подобная» ЛИТ с формированием комплексных эпитопов), иммуногенность которых повышается в присутствии ЛС; возможно, с вовлечением системы комплемента	С
Хинолоны			
Налидиксовая кислота	Нет данных	Иммунный механизм (точный вариант не известен)	С
Гликопептидные антибиотики			
Ванкомицин	Нет данных	Образование антител, подобных по своим эффектам антителам, синтезирующимся на фоне применения хинина («хинин-подобная» ЛИТ с формированием комплексных эпитопов), иммуногенность которых повышается в присутствии ЛС; возможно, с вовлечением системы комплемента	А
Монобактамы			
Азтреонам	Нет данных	1. Иммунный механизм (точный вариант не известен). 2. Неиммунный механизм: миелосупрессия	С

Монография посвящена диагностике и лечению лекарственно-индуцированных заболеваний и состоит из 12 разделов. Второй раздел «Лекарственно-индуцированные заболевания в кардиологии», представленный в данном томе, содержит информацию о лекарственно-индуцированных артериальной гипертензии, ортостатической гипотензии, сердечной недостаточности, нарушениях ритма и проводимости. В третьем разделе «Лекарственно-индуцированные заболевания в гематологии», также представленном в данном томе, рассматриваются лекарственно-индуцированные анемии, нейтропения и агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения.

В каждой главе приводятся данные по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и дифференциальной диагностике, лечению и профилактике соответствующего лекарственно-индуцированного заболевания. Каждая глава иллюстрирована таблицей, в которой суммированы лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием определенного лекарственно-индуцированного заболевания, частота и патофизиологические механизмы его развития на фоне приема отдельных лекарственных средств и уровни доказательности.

В следующих разделах монографии будут также подробно рассмотрены лекарственно-индуцированные заболевания в гастроэнтерологии, пульмонологии, нефрологии, эндокринологии, неврологии, психиатрии, офтальмологии, оториноларингологии.

Для врачей всех специальностей, ординаторов, студентов медицинских вузов.

Под ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Том II

ISBN 978-5-00172-269-4



9 785001 722694

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ПРОМЕТЕЙ

