

Кардіотоксичність лікарських засобів. Клінічні випадки

О.В. СТОПНЧУК, В.Г. СИВАК,
О.В. ЛЕВЧУК, М.В. ЧАБАН

В статті проаналізовані кардіотоксичні ефекти лікарських засобів та фактори ризику кардіотоксичності. Зроблено висновок про доцільність врахування факторів ризику для попередження кардіальних побічних ефектів.

Ключові слова: кардіотоксичність, проаритмогенний ефект, подовження інтервалу QT, фактори ризику, взаємодія ліків.

Побічні дії лікарських засобів були і залишаються великою проблемою сучасної медицини. Ускладнення медикаментозної терапії збільшують затрати на лікування, тривалість госпіталізацій, а іноді приводять до смерті пацієнтів. В США ускладнення фармакотерапії стоять на п'ятому місці причин смерті, після серцево-судинних, онкологічних, бронхо-легеневих захворювань та травм. Згідно визначенню ВООЗ небажані (несприятливі) дії лікарського засобу – це любі шкідливі і небажані для організму людини реакції, які виникають при застосуванні препарату у звичайних дозах, що використовуються для лікування, профілактики або діагностики захворювання.

За характером перебігу побічні реакції поділяються на 4 типи:

Реакції типу А – часті, передбачувані небажані дії, які є наслідком відомого фармакологічного механізму. Це дозозалежні реакції, які можуть виникати у любого пацієнта. В залежності від причин виділяють реакції: а) фармацевтично зумовлені; б) фармакокінетично зумовлені; в) фармакодинамічно зумовлені.

Реакції типу В – не пов'язані з дозою, непередбачувані небажані дії, які можуть виникати у окремих чутливих пацієнтів. Ці ефекти зазвичай виявляються та реєструються через кілька років від початку широкого використання препарату. В залежності від причини їх можна поділити на: а) іммунологічні; б) псевдоаллергічні; в) генетично зумовлені реакції.

Реакції типу С – ефекти, що виникають при тривалому використанні ліків: залежність, ефект відміни, толерантність. Іноді в цю ж групу включають варіант токсичних ефектів, пов'язаний з кумуляцією препарату в тканинах при його тривалому використанні.

Реакції типу D – відсрочені небажані ефекти: канцерогенний, мутагенний, тератогенний.

По важкості побічні дії розділяють на 3 ступені:

1. Легкий ступінь – не потребує відміни препарату, зміни його дози, додаткового лікування, а при знаходженні в стаціонарі – подовження строків госпіталізації.

2. Середнього ступеню важкості – потребує зменшення дози препарату. Іноді для корекції симптомів необхідне додаткове лікування. Строки госпіталізації подовжуються.

3. Важкі побічні ефекти потребують обов'язкової відміни препарату, додаткового лікування. Строки госпіталізації суттєво подовжуються.

Найважчими наслідками вважаються побічні дії, які приводять до смерті пацієнта, канцерогенності, тератогенності, інвалідізації.

Побічні ефекти бувають місцевими та системним, і проявляються ураженням різних органів та систем, в тому числі серцево-судинної. Кардіальним побічним діям лікарських засобів приділяється багато уваги через те, що найчастіше вони несуть загрозу для життя пацієнта. З боку серцево-судинної системи побічні ефекти можуть проявлятися у вигляді різних кардіозмін:

1. Порушення ритму та провідності в серці. Викликаються антиаритмічними препаратами, серцевими глікозидами, адреноміметиками, фторхінолонами, макролідами, психотропними лікарськими засобами, місцевими анестетиками та засобами для наркозу.

2. Подовження інтервалу QT.

3. Артеріальна гіпертензія. Глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні ЛЗ, препарати солодки, симпатоміметики, інгібітори моноамінооксидази (фенелзін, ніаламід, піразидол, моклобемід, бефол, тетриндол).

4. Артеріальна гіпотензія. Діуретики, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, β -адреноблокатори, α -адреноблокатори, гангліоблокатори.

5. Безпосередній токсичний вплив на міокард, характерний для цитостатичних лікарських засобів. Класичний приклад – доксорубіцинова кардіоміопатія, виникнення якої пов'язують із пошкодженням міокарда вільними радикалами. Крім доксорубіцину подібні ураження серця викликають і інші ліки з групи антрациклінів (епірубіцин, даунорубіцин, мітоксантрон) та ряд препаратів для лікування злоякісних пухлин, як от моноклональні антитіла (трастузумаб, ритуксимаб, інтерлейкіни); інгібітори тирозинкінази (сунітиніб, іматиніб); алкілюючі засоби (циклофосфамід); антиметаболіти (капецитабін, цитарабін, фторурацил). Клінічно таке ураження проявляється шлуночковою дисфункцією та формуванням серцевої недостатності (Audrey, 2008).

6. Ішемія міокарду. Класичним прикладом вважається кокаїн, який збільшує симпатичну іннервацію, підвищуючи ЧСС, АТ, скоротливість міокарду, що провокує ішемію міокарда, а іноді і коронароторомбоз з наступним інфарктом міокарда.

7. Ураження клапанів серця можуть викликати препарати для зменшення маси тіла (фенфлурамін, дексфенфлурамін), засоби для лікування мігрені (алкалоїди споринїї, ерготамін, метисеритид), перголіт, який використовувався для лікування хвороби Паркінсона. Медикаментозно індуковані вальвулопатії нагадують аномалії клапанних структур при карциноїдній хворобі серця (Audrey, 2008). Через здатність уражати клапани серця фенфлурамін та дексфенфлурамін вилучені з фармацевтичного ринку в 1997 році, а перголід – в 2007 році.

Результати. Обговорення

Інформація про те, що антиаритмічні препарати I та III класів за класифікацією Vaughan-Williams не тільки не дають зниження загальної смертності, але й можуть її збільшувати за рахунок проаритмогенного ефекту добре відома (Meyer, Geller, 2004). Одними з перших досліджень, які вказали на такі результати були CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) та SWORD (Survival With Oral d-Sotalol). В ході першого дослідження виявлено вищу смертність у пацієнтів, які для лікування аритмії після перенесеного інфаркту міокарду приймали антиаритмічні препарати IC класу – ліки, які блокують натрієві канали (енкаїнід або флекаїнід у порівнянні з плацебо). Друге дослідження було припинене достроково через вищу смертність у групі d-соталолу (антиаритмічний препарат III класу без додаткових β -адреноблокуючих властивостей). Препарати III класу викликають антиаритмічний ефект за рахунок блокади калієвих каналів. Це призводить до подовження реполяризації (що на ЕКГ проявляється подовженням інтервалу QT), формуванням ранніх постдеполяризацій, які провокують тахікардію Torsade-de-pointes – небезпечне порушення ритму серця, що може трансформуватися в фібриляцію шлуночків.

Тривалість інтервалу QT від 350 до 440 ms (чоловіки <430 ms, жінки <450 ms) вважається нормальною. Потенційно небезпечною вважається тривалість від 450 до 500 ms. Підвищений ризик аритмій виникає при тривалості інтервалу QT 500 ms та більше (Meyer, Geller, 2004).

Подовження інтервалу QT буває вродженим або набутиим. Досить частою причиною набутого подовження інтервалу QT є використання лікарських засобів, як кардіологічної, так і не кардіологічної групи.

Подовження інтервалу QT і тахікардія Torsade-de-pointes – це типові побічні дії різних антиаритмічних препаратів. Вони частіше виникають під впливом препаратів I класу (хінідін, дізопірамід, новокаїнамід) та III класу (аміодарон, соталол). Наряду з антиаритмічними препаратами цілий ряд некардіологічних лікарських засобів подовжують інтервал QT. В залежності від того як лікарські засоби впливають на інтервал QT та провокують Torsade-de-pointes їх розділюють на 3 групи:

1. Препарати, застосування яких асоціюється з ризиком Torsade-de-Pointes: Хлорохін, Соталол, Кларитроміцин, Хінідін, Амідарон, Ібутілід, Метадон, Еритроміцин, Галоперідол, Галофантрин, Астемізол, Дроперідол, Пробукол, Тіорідазин, Домперідон, Пентамідин, Прокаїнамід, Цизаприд, Терфенадин, Мезорідазин, Хлорпромазин, Дофетілід, Бепридил, Спарфлоксацин.

2. Ліки з можливим ризиком Torsades de Pointes. Це препарати що подовжують інтервал QT та/або існує кілька рапортів про зв'язок між Torsades de Pointes та застосуванням вказаних препаратів, але в той же час відсутні суттєві знахідки для причини порушення ритму. Есциталопрам, Доласертон, Моксіфлоксацин, Нікардіпін, Фосфенітоїн, Клозапін, Ісрадіпін, Венлафаксин, Літій, Геміфлоксацин, Фелбамат, Офлоксацин, Фоскарнет, Ципразідон, Паліперідон, Телітроміцин, Гранісетрон, Левофлоксацин, Варденафіл, Індапамід, Дронедарон, Хлоралгідрат, Тамоксифен, Оксітоцин, Такролімус, Ранолазин, Атазанавір, Рисперідон, Рокситроміцин, Октреотид, Сертиндол, Кветіапін, Сунітініб, Амантадин, Флекаїнід, Нілотініб, Гатіфлоксацин, Лапатініб, Моексіприл, Алфузозін, Вориконазол, Тізанидин, Азітроміцин, Ондасетрон.

3. Ліки з умовним ризиком Torsades de Pointes. Препарати, які несуть ризик подовження QT та аритмії Torsades de Pointes при певних умовах, таких як вроджене подовження QT, передозування, взаємодія з іншими лікарськими засобами. Кломіпрамін, Триметоприм-сульфаметоксазол, Діфенгідрамін, Циталопрам, Ципрофлоксацин, Тразодон, Флуконазол, Амітріптілін, Мексілетин, Кетоконазол, Іміпрамін, Ритонавір, Нортріптілін, Пароксетин, Дезіпрамін, Флуоксетин, Доксепін, Інтраконазол, Триміпрамін, Соліфеницин, Протріптілін, Сертралін.

Ймовірність медикаментозно індукованої пролонгації інтервалу QT та шлуночкові тахікардії зростає за певних умов (табл. 1).

Здатності препаратів подовжувати інтервал QT та викликати небезпечні для життя порушення ритму серця приділяється багато уваги. Якраз через цю причину деякі з них зникають з фармацевтичного ринку. Так ще в 1998 році в США був відзваний антигістамінний препарат терфенадин. В 1999 році антигістамінний препарат астемізол та фторхінолоновий антибіотик грапіфлоксацин зняті з реєстрації в Німеччині та в США. Після того як FDA зареєструвала 340 випадків аритмій зумовлених цизапридом, з яких 80 закінчились смертю пацієнтів, цей препарат також був відзваний з фармацевтичного ринку.

Фактори ризику медикаментозно-індукованого подовження інтервалу QT (Meyer, Geller, 2004).

Фактор ризику	Коментар
Стать	Жінки мають вищий ризик подовження QT під впливом ліків. Залежить від фази менструального циклу. Найбільша ймовірність в першій половині менструального циклу.
Вроджені форми подовження QT	Синдром Romano-Ward Синдром Jervell-Lange-Nielsen (з глухотою)
Електролітні порушення	Гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія
Порушення обміну речовин	Гіпотиреоз, гіперпаратиреоз, гіперальдостеронізм, феохромоцитома, цукровий діабет
Захворювання ЦНС	Інтракраніальні та субарахноїдальні крововиливи, гострий синус-тромбоз, енцефаліт, черепно-мозкові травми
Серцево-судинні захворювання	Міокардит, пухлини серця, атріовентрикулярні блокади, дисфункція синусового вузла, клінічно значима брадикардія (менша 50 за 1 хвилину)
Порушення харчування	Голодання

Клінічні випадки

1. Кардіотоксичність місцевих анестетиків

Місцеві анестетики з успіхом використовуються в медичній практиці для знеболення під час оперативних втручань та інтенсивної терапії больових синдромів різного походження. Основний компонент їх механізму дії – блокада натрієвих каналів. Такий вплив на іонні канали робить можливим використання деяких з них для лікування порушень ритму серця, наприклад лідокаїн. Крім натрієвих каналів пригнічуються кальцієві та калієві канали, і не тільки в нейронах, але і в кардіоміоцитах (Hogan, 1996). Ці механізми викликають зниження сили серцевих скорочень за рахунок зменшення вхідного кальцієвого току та порушення реполяризації зумовлене впливом на калієві канали. І тому, при певних умовах, місцеві анестетики викликають порушення ритму та провідності серця, клінічно значимо зменшують силу серцевих скорочень, провокують гіпотонію. Токсичний вплив місцевих анестетиків на серцево-судинну систему відноситься до найнебезпечніших системних побічних ефектів цієї групи лікарських засобів (И.Л. Басенко та ін., 2010). Різні препарати цієї групи по-різному впливають на іонні канали. Так бупівакаїн в 5 раз сильніше, ніж лідокаїн, блокує кальцієві канали. Тому і вплив на скорочуваність міокарда у бупівакаїну суттєво вищий ніж у лідокаїну. Різні і аритмогенні ефекти цих препаратів. Якщо при передозуванні лідокаїну найчастіше зустрічається синус-

сова брадикардія, то бупівакаїн може викликати розширення та деформацію комплексу QRS, шлуночкові аритмії, електромеханічну дисоціацію і рефрактерну асистолію (Hogan, 1996). Токсичність місцевих анестетиків суттєво зростає на фоні гіпоксії, ацидозу, електролітних розладів, супутніх захворювань серцево-судинної системи.

Для наглядності наведемо приклад з клінічної практики. Пацієнту Х., 85 років 31.08.10 р. госпіталізований у хірургічне відділення з приводу правобічної косої пахової грижі. Окрім цього мала місце супутня ІХС, постінфарктний (2002 р.) кардіосклероз. Виконано оперативне втручання – усунення правосторонньої косої пахової грижі з пластикою стінок пахового каналу поліпропіленовим ендопротезом по Ліхтенштейну під місцевою інфільтраційною анестезією розчином новокаїну 0,5% – 200 мл. Операція пройшла без ускладнень, але після неї пацієнт поскаржився на колючі болі в ділянці серця. На зареєстрованій ЕКГ (рис. 1) виявлено зміни: інверсія зубців Т в II, III, AVF, подовження інтервалу QT, щлуночкова екстрасистолія, зниження вольтажу в грудних відведеннях. Перед лікуючим лікарем виникла необхідність проведення диференційного діагнозу між кардіотоксичним впливом місцевого анестетика та ішемією міокарду. Завдання ускладнювалось наявністю в анамнезі ІХС, змінами на вихідній ЕКГ: рубцеві зміни та гіпертрофія лівого шлуночку. Відсутність типової клініки та негативні маркери некрозу міокарда дали можливість відкинути ішемічну причину змін на ЕКГ. Пацієнту призначено в/в краплинне введення магнію сульфату, ГІК-суміш, кетанов, продовжено моніторування ЕКГ. Болі зникли. Протягом наступних годин спостерігалась позитивна динаміка графіки ЕКГ, а наступного дня – вона не відрзнялась від тієї, яка була зареєстрована до операції (рис. 2). Причина швидкої позитивної динаміки ЕКГ та клінічного стану пацієнта – елімінація новокаїну.

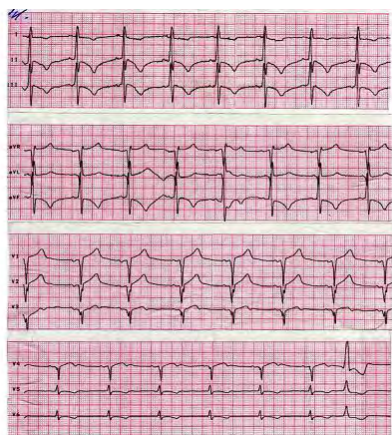


Рис. 1. ЕКГ пацієнта Х., 85 років після операції, виконаної під місцевої інфільтраційної анестезії розчином новокаїну 0,5% – 200 мл

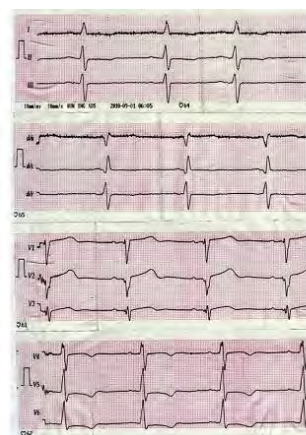


Рис. 2. ЕКГ пацієнта Х., 85 років через добу

Отже, наведений приклад та дані літератури підтверджують думку про необхідність контролю гемодинамічних показників та ЕКГ при використанні місцевих анестетиків, особливо скрупульозно у пацієнтів, які мають такі фактори ризику як супутні захворювання серцево-судинної системи, гіпоксія, ацидоз, електролітні розлади.

2. Кардіотоксичність психотропних препаратів

Лікарські засоби, що використовуються для лікування психічних розладів, далеко не завжди мають бездоганний профіль кардіологічної безпечності. На підтвердження цього хочемо навести приклад негативного впливу психотропних препаратів на серце 16-річного пацієнта Ю., який лікувався з приводу біполярного розладу та отримував золофт, азалептин, ламотриджин. Під впливом призначеного лікування спостерігалась позитивна динаміка психічного статусу. Але хворого стало турбувати серцебиття, що і змусило його звернутися за допомогою до кардіолога. Під час обстеження виявлено ЕКГ-зміни: синусова тахікардія та порушення реполяризації у вигляді інверсії зубця Т в V2–V6, I, II, AVL (рис. 3). Імовірно, вказана симптоматика виникла під впливом

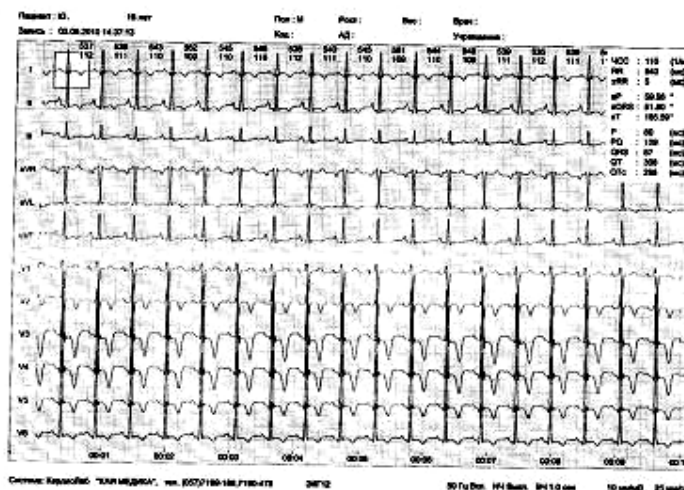


Рис. 3. ЕКГ пацієнта Ю. під час лікування золофтом, азалептином, ламотриджином

ліків. Азалептин (клозапін), крім блокади допамінових рецепторів у центральній нервовій системі, що забезпечує нейролептичний ефект, володіє центральною та периферичною холіноблокуючою, адренолітичною, антигістамінною, антисеротоніною дією. За рахунок цього можливий розвиток тахікардії, порушень реполяризації та ритму. Крім того, золофт (сертралін) відноситься до групи препаратів, які при певних умовах несуть ризик подовження QT. Також цей препарат, хоч і в меншій мірі ніж інші селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, пригнічує активність ферментів біотрансформації (CYP450 1D6, CYP450 3A4). Тим самим збільшуючи в крові

концентрацію інших, одночасно призначених препаратів. В даному випадку – азалептину. Підтвердженням цієї думки стала реакція на відміну азалептину. Поступово пацієнта перестало турбувати серцебиття. На повторній ЕКГ (рис. 4) спостерігається позитивна динаміка – відсутня синусова тахікардія, суттєво зменшилось порушення реполяризації.

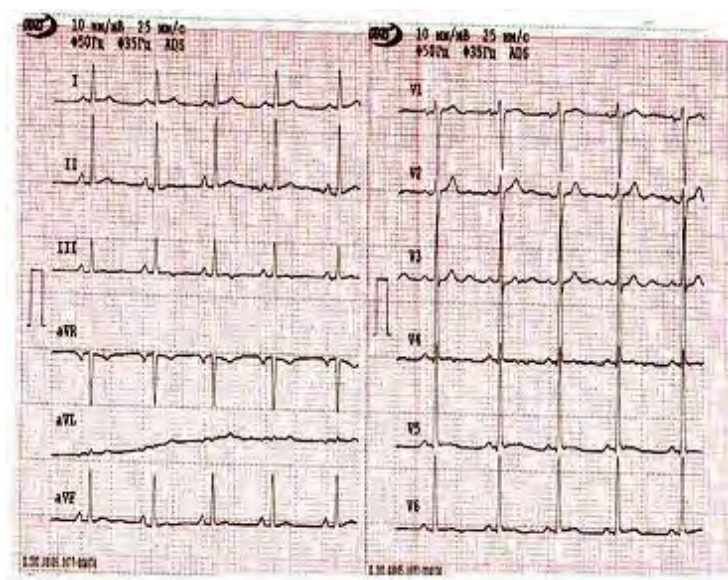


Рис. 4. ЕКГ пацієнта Ю. після відміни азалептину.

Ще один клінічний випадок також вказує на кардіотоксичність психотропних препаратів. Пацієнтка П., 53 років, з приводу хронічного маячного розладу, за призначенням психіатра отримувала клопиксол, труксал, амітріптілін. Через декілька днів у пацієнтки виникло підвищення температури тіла, що було розцінене, як ГРВІ, а потім – пієлонефрит. До лікування додано цефтріаксон, левофлоксацин, кларитроміцин, амізон, диклофенак. На фоні вказаної терапії стан хворої поступово погіршувався, з'явилося серцебиття, болі в ділянці серця, виражена загальна слабкість. Що і змусило звернутися за медичною допомогою до терапевта. Під час обстеження, в числі інших, були виявлені зміни на ЕКГ: синусова тахікардія та порушення реполяризації у вигляді депресії ST у відведеннях I, II, AVL, V2–V6 (рис. 5). Вказані зміни були розцінені як медикаментозно індуковані. Всі препарати відмінені. Поступово стан пацієнтки покращився, зникло серцебиття, болі в ділянці серця, загальна слабкість. На контрольній ЕКГ, зареєстрованій через тиждень порушення реполяризації та синусова тахікардія відсутні (рис. 6).

Отже, призначаючи психотропні препарати, в першу чергу нейролептики та антидепресанти, необхідно враховувати не тільки можливість їх кардіотоксичної дії, але й взаємодію між собою та з іншими з одночасно призначеними препаратами.

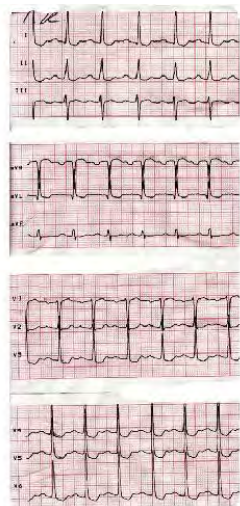


Рис. 5. ЕКГ пацієнтки П., 53 років, яка отримувала клопіксол, після відміни препаратів.

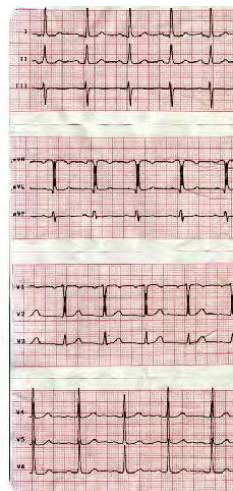


Рис. 6. ЕКГ пацієнтки П., 53 років труксал, амітріптілін.

3. Кардіотоксичність антиаритмічного препарату.

Перераховані приклади негативного впливу на серцево-судинну систему, хоча і викликали занепокоєння у лікарів, але не несли безпосередньої загрози для життя пацієнта. Проте, так буває не завжди. Пацієнт К., 73 років, госпіталізований у кардіологічне відділення з діагнозом: ІХС, дифузний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба II стадія, 2 ступінь, гпертензивне серце. СН I. Персистуюча рецидивуюча форма фібриляції передсердь, тахістолічний варіант (рис. 7).

Рис. 7. ЕКГ пацієнта К., 73 років.
Фібриляція передсердь, тахістолічний варіант.
До введення новокаїнамід.



Напади аритмії неодноразово виникали у хворого і раніше. Синусовий ритм успішно відновлювався за допомогою новокаїнамід, як правило ще до завершення введення препарату. Тому і цього разу було вирішено відновити синусовий ритм за допомогою внутрішньовенного краплинного введення новокаїнамід 1000 мг, проводячи одночасно моніторинг ЕКГ та АТ. Проте, під час інфузії синусовий ритм не відновився, а через 20 хвилин після її завершення у пацієнта спочатку виникла брадикардія (брадістолічний варіант фібриляції передсердь) (рис. 8) з падінням АТ, яка трансформувалась в асистолію (рис. 9).

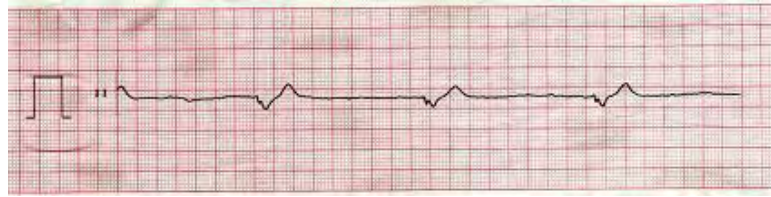


Рис. 8 ЕКГ пацієнта К., 73 років. Фібриляція передсердь, брадісistolічний варіант. Через 20 хвилин після введення новокаїнамідю.

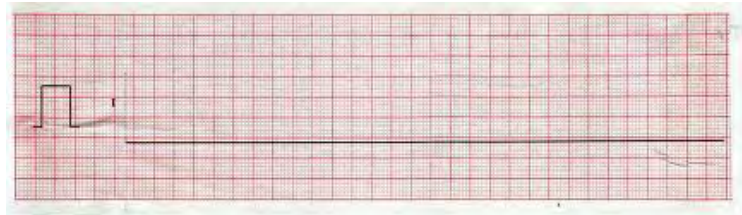


Рис. 9. ЕКГ пацієнта К., 73 років. Асистолія. Через 22 хвилини після введення новокаїнамідю.

Нанесений прекардіальний удар відновив серцеву діяльність (на ЕКГ реєструється АВ-ритм з ЧСС=33 за 1 хвилину рис. 10), пацієнт опритомнів.



Рис. 10. ЕКГ пацієнта К., 73 років. АВ-ритм. Після прекардіального удару.

Введено розчин натрію гідрокарбонату внутрішньовенно, розпочато інфузію дофаміну. Через 40 хвилин від моменту введення новокаїнамідю відновився синусовий ритм (рис. 11), стабілізувалалась гемодинаміка.

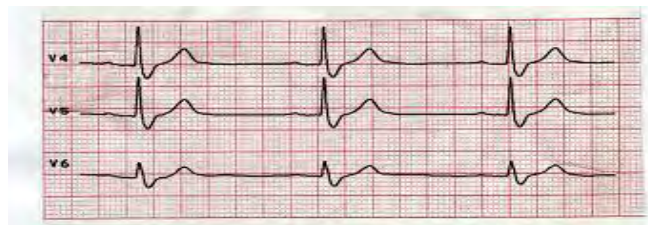


Рис. 11. ЕКГ пацієнта К., 73 років. Синусовий ритм. Через 40 хвилин після введення новокаїнамідю.

В подальшому пацієнту підібрана підтримуюча антиаритмічна терапія і його виписано з відділення в задовільному стані.

Висновки

1). Ряд лікарських засобів, як кардіологічних так і не кардіологічних, викликають кардіальні побічні ефекти, важкість котрих варіює від відносно доброякісних до фатальних.

2). Призначення антиаритмічних препаратів; психотропних лікарських засобів, в першу чергу – антидепресантів та нейролептиків; місцевих анестетиків; ліків, які подовжують інтервал QT потребує:

- врахування таких факторів ризику кардіотоксичності, як електролітні розлади, гіпоксія, ацидоз, супутні захворювання;

- аналізу можливої взаємодії з іншими одночасно призначеними препаратами;

- ретельного нагляду за пацієнтом і моніторингу лабораторних та інструментальних показників, у першу чергу ЕКГ.

Література

1. Кардиотоксические эффекты проводниковой анестезии. Интегративна антропология // И.Л. Басенко, Л.И. Марухняк, С.С. Щербаков и др. – 2010. – № 2(6). – С. 75–77.
2. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. //Audrey H Wu. Heart. 2008. – № 94. – P. 1503–1509.
3. Hogan Q. Reg Anesth. – 1996. – № 21(6S). – P. 43–50.
4. QT-Intervall-Verlängerung durch Pharmaka // F.P. Meyer, J.C. Geller. Kardiotoxizität von Arzneimitteln. Monatsschr Kinderheilkd, 2004

Кардиотоксичность лекарственных средств

А.В. СТОПИНЧУК, В.Г. СИВАК, А.В. ЛЕВЧУК, М.В. ЧАБАН

В статье проанализированы кардиотоксические эффекты лекарственных средств и факторы риска кардиотоксичности. Сделан вывод о необходимости учитывать факторы риска для предотвращения кардиальных побочных эффектов.

Ключевые слова: кардиотоксичность, проаритмогенный эффект, удлинение интервала QT, факторы риска, взаимодействие лекарств.

Cardiotoxicity of the drugs

O.V. STOPINCHUK, V.G. SIVAK, O.V. LEVCHUK, M.V. CHABAN

The results of the analysis of the cardiotoxicity of the drugs and risk factors are given in this article. Conclusion about appropriateness take into account of the risk factors for cardiotoxicity prevention was given.

Key words: cardiotoxicity, arrhythmogenic effect, QT-interval elongation, risk factors, drug interaction.