

Причины, предрасполагающие факторы и направления профилактики медикаментозно обусловленной брадикардии (по результатам Госпитального Регистра передОЗировок кардиологических лекарственных препаратов ГРОЗА)

Никулина Н.Н.*, Селезнев С.В., Чернышева М.Б., Якушин С.С.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Цель. Изучить причины и предрасполагающие факторы медикаментозно обусловленной брадиаритмии (МОБ) и разработать рекомендации для практических врачей по ее профилактике.

Материал и методы. В регистр включались последовательно все случаи госпитализации в Региональный сосудистый центр (г. Рязань) по причине МОБ в 2017 г. (n=114), 2018 г. (n=167), и ретроспективно – в 2014 г. (n=44). Из зарегистрированных 325 случаев МОБ доза принятых накануне лекарственных препаратов (ЛП) с брадикардическим действием была известна в 227 случаях, которые и были включены в окончательный анализ.

Результаты. Превышение разовой и/или суточной дозы ЛП (абсолютная передозировка) имело место лишь в 10,6% случаев и чаще всего было связано с попыткой пациента самостоятельно справиться с ухудшением заболевания или острой клинической ситуацией. В остальных случаях назначение ЛП проводилось согласно инструкции по их применению. При этом наблюдалось угнетение активности проводящей системы сердца, характерное для передозировки ЛП (так называемая «относительная» передозировка) из-за суммирования/потенцирования брадикардическим действием нескольких ЛП или изменения их фармакокинетики. Различий по клинико-демографическим характеристикам пациентов и оказании медицинской помощи в группах с абсолютной и «относительной» передозировками не было (p>0,05). Исключение составила большая частота брадикардии <40 уд/мин при абсолютной передозировке (75,0% против 49,8%, p=0,019) и, как следствие, госпитализации в отделение реанимации (66,7% против 39,9%, p=0,012). Статистически значимых различий по частоте приема ЛП с брадикардическим действием перед госпитализацией в группах абсолютной и относительной передозировок также не было (p>0,05), а частота приема при МОБ бета-адреноблокаторов, прочих антиаритмических препаратов, сердечных гликозидов за 5-летний период не изменилась, возросла частота приема агониста I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидина (в 8,9 раза), снизилась частота приема недигидропиридиновых антагонистов кальция (в 4,0 раза). В 56,8% случаев имел место прием одновременный прием более одного ЛП с брадикардическим действием. На момент госпитализации снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано в 56,8% случаях, <30 мл/мин/1,73 м² – в 31,8%, <15 мл/мин/1,73 м² – в 10,9% (p>0,05). Госпитальная летальность в группе абсолютной передозировки была 4,2%, относительной передозировки – 5,4% (p>0,05).

Заключение. Основные причины МОБ: превышение рекомендованной дозы, неучтенное суммирование/потенцирование брадикардического действия нескольких ЛП и/или изменение фармакокинетики ЛП. Предрасполагающие факторы: самолечение пациентов при ухудшении течения сердечно-сосудистого заболевания или острой клинической ситуации, прием нескольких ЛП с брадикардическим действием, развитие заболевания сердца, проявляющейся брадиаритмией, снижение СКФ, пожилой и старческий возраст.

Ключевые слова: медикаментозно обусловленная брадикардия, брадиаритмия, брадикардическое действие, нежелательная лекарственная реакция, передозировка, безопасность медикаментозной терапии.

Для цитирования: Никулина Н.Н., Селезнев С.В., Чернышева М.Б., Якушин С.С. Причины, предрасполагающие факторы и направления профилактики медикаментозно обусловленной брадикардии (по результатам Госпитального Регистра передОЗировок кардиологических лекарственных препаратов ГРОЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):394-400. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-10.

Causes, Predisposing Factors and Prevention Directions of Drug-induced Bradycardia (Based on the Results of the Hospital Register of Cardiac Medications Overdoses STORM)

Nikulina N.N.*, Seleznev S.V., Chernysheva M.B., Yakushin S.S.
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aim. Analysis of drug-induced bradiarrhythmia (DIB) causes and predisposing factors, followed by the development of recommendations for practitioners on its prevention.

Material and methods. The register included consistently all cases of hospitalization at the Regional Vascular Center (Ryazan) due to DIB in 2017 (n=114), 2018 (n=167), and retrospectively in 2014 (n=44). In total, 325 cases were reported: men – 26.1%, age 76.0 [68.0; 82.0] years; patients ≥65 years – 83.7%, and patients ≥75 years – 57.9%. The dose of medications with bradycardic action (BCA) taken the day before was known in 227 cases (69.8%), which allowed us to analyze the correctness of the intake regime in these cases.

Results. The excess of a single and / or daily medication dose (absolute overdose, AOD) occurred only in 10.6% of cases and was associated with the patient's attempt to cope with the deterioration of the disease or an acute clinical situation on their own. In other cases, there was no formal violation of the Instructions, but there was an inhibition of the heart's conducting system activity, characteristic of an overdose of medication (the so-called "relative" overdose, ROD). It was due to the summation/potential of BCA of several medications or changes in the medication pharmacokinetics. There were no differences in the clinical and demographic characteristics of patients and the provision of medical care in the groups with AOD and ROD (p>0.05). The exception was a high frequency of bradycardia <40 beats / min in AOD group (75.0% vs 49.8%, p=0.019) and, as a result, - management in the conditions of the Intensive Care Unit (66.7% vs 39.9%, p=0.012). Frequency of pre-admission receiving medications in AOD and ROD groups also did not differ (p>0.05): beta-blockers – an average of 64.3%, antiarrhythmic drugs with BCA – 41.0%, cardiac glycosides 25.1% (frequency each of these medications in DIB cases over the 5-year period has not changed), an agonist of the I₁-imidazoline receptors – moxonidine (12.3%, its frequency has increased 8.9 times in 5 years, p=0.004), non-dihydropyridine calcium antagonists – 7.9% (decrease frequency over 5 years 4.0 times, p=0.002), other – 16.7%. In 56.8% of cases, medications with BCA were used in combination. At admission, a decrease in

glomerular filtration rate (GFR) <45 ml/min/1.73 m² was registered in 56.8% of cases, <30 ml/min/1.73 m² – in 31.8%, <15 ml/min/1.73 m² – in 10.9% (differences between groups with p>0.05). Hospital lethality in the AOD group is 4.2%, in the ROD group- 5.4% (p>0.05).

Conclusion. The main reasons of DIB are excess of the recommended dose, unrecorded summation/potentialiation of BCA of several medications, and / or changes in the medication pharmacokinetics. Predisposing factors are self-medication of patients with worsening cardiovascular disease or acute clinical situations (e.g., hypertensive crisis), taking multiple medications with BCA, accession of heart disease, manifested by bradyarrhythmia, decrease in GFR, elderly and senile age.

Keywords: drug-induced bradycardia, bradyarrhythmia, bradycardic action, adverse drug reaction, overdose, medication therapy safety.

For citation: Nikulina N.N., Seleznev S.V., Chernysheva M.B., Yakushin S.S. Causes, Predisposing Factors and Prevention Directions of Drug-induced Bradycardia (Based on the Results of the Hospital Register of Cardiac Medications Overdoses STORM). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):394-400. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-10.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): natalia.nikulina@mail.ru

Received/Поступила: 19.05.2020

Accepted/Принята в печать: 20.08.2020

Введение

В условиях высокой частоты сердечно-сосудистых заболеваний [1], их мультиморбидности, многокомпонентной медикаментозной терапии и связанного с ней риска лекарственных взаимодействий контролировать и предотвращать нежелательные явления, обусловленные лекарственной терапией, становится все сложнее [2-4].

Медикаментозно обусловленные брадиаритмии (МОБ) традиционно ассоциируются с тремя группами лекарственных препаратов (ЛП): недигидропиридиновыми антагонистами кальция [5,6], сердечными гликозидами [7,8] и бета-адреноблокаторами [6,9]. Для перечисленных групп ЛП брадикардическое действие (БКД) хорошо известно кардиологам и терапевтам, однако существуют также препараты с потенциальным пульсурежающим действием, которые не относятся к кардиологическим, например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, миорелаксанты, анестетики и др. [10]. Более того, за последние десятилетия существенно расширился перечень как кардиологических ЛП с БКД (например, появились ивабрадин, тикагрелор), так и некардиологических препаратов с БКД [10, 11].

В литературе регулярно появляется описание отдельных клинических случаев или серии случаев МОБ [5,9,12], а также систематические обзоры проблемы [6-8]. Но, во-первых, в подавляющем большинстве это иностранные источники, а во-вторых, они не свидетельствуют об увеличении актуальности МОБ в последние годы, тогда как в своей клинической практике мы столкнулись с существенным ростом госпитализаций по причине МОБ. Было проведено пилотное исследование (18 мес), подтвердившее данное наблюдение и обосновавшее необходимость дальнейшего изучения проблемы МОБ [13].

Целью данной работы стал анализ причин и predisposing факторов МОБ с последующей разработкой рекомендаций для практических врачей по ее профилактике.

Материал и методы

Этические аспекты

Исследование выполнено на клинической базе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области Областной клинический кардиологический диспансер (ГБУ РО ОККД, выполняет роль Регионального сосудистого центра Рязанской области) в рамках Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ГБУ РО ОККД (Протокол заседания №12А, 21.12.2016).

Дизайн исследования

Всего за анализируемый период (2014, 2017, 2018 гг.) госпитализировано 325 пациентов с верифицированной МОБ, 2017 г. – 114, 2018 г. – 167, 2014 г. – 44.

Критерии включения: 1) возраст 18 лет и старше; 2) подтвержденный диагноз брадиаритмии; 3) исчезновение/значимое уменьшение признаков данной брадиаритмии после «отмывочного периода», составляющего не менее 3-5 периодов полувыведения (T_{1/2}) ЛП; 4) подписание пациентом или (в случае летального исхода) родственниками пациента информированного согласия на обработку персональных и клинических данных.

Критерий исключения: брадиаритмия вследствие острого коронарного синдрома, инфекции, гипотермии, клинически значимых электролитных и гормональных нарушений, в т.ч., если они развились на фоне терапии ЛП с БКД. Никаких дополнительных вмешательств в

диагностику или лечение пациентов в рамках регистра не выполнялось.

Пациенты

Из зарегистрированных 325 клинических случаев МОБ доза принятых накануне госпитализации ЛП с БКД была известна в 227 случаях (69,8%), которые и были включены в окончательный анализ. При анализе медикаментозной терапии до госпитализации в расчет принимались ЛП как назначенные лечащим врачом, так и принимаемые пациентом по собственной инициативе.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Соответствие распределения количественных переменных нормальному определялось при помощи критерия Шапиро-Уилка. Частота события/признака представлена в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Количественные переменные, не удовлетворяющие критериям нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1;Q3]. Сравнение групп по количественным признакам про-

водили с использованием критерия Манна-Уитни. При сравнении качественных бинарных признаков в двух независимых группах использовали критерий χ^2 Пирсона, при наименьшем значении ожидаемого признака <5 – точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали $p < 0,05$.

Результаты

Превышение рекомендуемой в инструкции к ЛП разовой и/или суточной дозы ЛП с БКД (абсолютная передозировка – группа АП) выявлено лишь в 24 случаях (10,6% из анализируемых 227 случаев МОБ). В остальных случаях нарушения инструкции по применению ЛП не было, но при этом наблюдалось угнетение активности проводящей системы сердца, характерное для их передозировки. Далее эти случаи описываются как «относительная» передозировка (группа ОП; n=203).

Клинико-демографические показатели и оказание медицинской помощи в изучаемых группах статистически значимо не различались (табл. 1), за исключением большей частоты брадикардии <40 уд/мин в группе АП и, как следствие, госпитализаций в отделение реанимации.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients of the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Параметры	Группа АП (n=24)	Группа ОП (n=203)	Все пациенты (n=227)	p ^a
Мужчины, n (%)	3 (12,5)	50 (24,6)	53 (23,3)	0,184
Возраст, лет	77,0 [71,0; 81,5]	77,0 [68,0; 82,0]	77,0 [69,0; 82,0]	1,000
Клинические проявления				
ЧСС <60 уд/мин, n (%)	22 (91,7)	189 (93,1)	211 (93,0)	0,795
в т.ч. <40 уд/мин	18 (75,0)	101 (49,8)	119 (52,4)	0,019
Синоатриальная блокада, n (%)	8 (33,3)	54 (26,6)	62 (27,3)	0,484
Синдром Фредерика, n (%)	2 (8,3)	17 (8,4)	19 (8,4)	0,995
Сердечная пауза >3 с, n (%)	3 (12,5)	12 (5,9)	15 (6,6)	0,219
Синкопе/приступы МЭС, n (%)	11 (45,8)	69 (34,0)	80 (35,2)	0,251
Атриовентрикулярная блокада, n (%)				
1 степени	2 (8,3)	17 (8,4)	19 (8,4)	0,995
2 степени	1 (4,2)	19 (9,4)	20 (8,8)	0,396
3 степени	3 (12,5)	30 (14,8)	33 (14,5)	0,765
Особенности оказания медицинской помощи и исход				
Госпитализация по СМП, n (%)	23 (95,8)	191 (94,1)	214 (94,3)	0,728
Ведение в условиях реанимации, n (%)	16 (66,7)	81 (39,9)	97 (42,7)	0,012
Временная ЭКС, n (%)	4 (16,7)	19 (9,4)	23 (10,1)	0,262
Постоянная ЭКС, n (%)	0 (0)	19 (9,4)	19 (8,4)	0,117
Летальный исход, n (%)	1 (4,2)	11 (5,4)	12 (5,3)	0,796
Назначены ЛП с БКД на момент выписки, n (%)	13 (54,2)	108 (53,2)	121 (53,3)	0,762
Данные представлены в виде Me [Q1;Q3], если не указано иное				
^a показатель статистической значимости различий между группами АП и ОП				
АП – абсолютная передозировка, ОП – относительная передозировка, ЧСС – частота сердечных сокращений, МЭС – Морганьи-Эдемса-Стокса, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СМП – скорая медицинская помощь, ЭКС – электрокардиостимуляция, ЛП – лекарственный препарат, БКД – брадикардическое действие				

Table 2. Comparative analysis of drugs with a negative chronotropic effect taken before hospitalization in the study groups
Таблица 2. Сравнительный анализ пульсурежающей терапии накануне госпитализации в изучаемых группах

Параметры	Группа АП (n=24)	Группа ОП (n=203)	Все пациенты (n=227)	p
ЛП с пульсурежающим действием, которые пациент получал накануне госпитализации				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	15 (62,5)	131 (64,5)	146 (64,3)	0,844
Антиаритмические препараты, n (%)	11 (45,8)	82 (40,4)	93 (41,0)	0,608
Сердечные гликозиды, n (%)	5 (20,8)	52 (25,6)	57 (25,1)	0,609
Агонисты I ₁ -имидазолиновых рецепторов, n (%)	5 (20,8)	23 (11,3)	28 (12,3)	0,181
Недигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)	2 (8,3)	16 (7,9)	18 (7,9)	0,938
Другие, n (%)	4 (16,7)	34 (16,7)	38 (16,7)	0,992
Количество ЛП с пульсурежающим действием, которые пациент одновременно получал накануне госпитализации				
≥2, n (%)	19 (79,2)	110 (54,2)	129 (56,8)	0,038
≥3, n (%)	15 (62,5)	39 (19,2)	54 (23,8)	<0,001
≥4, n (%)	7 (29,2)	14 (6,9)	21 (9,3)	<0,001

АП – абсолютная передозировка, ОП – относительная передозировка, БКД – брадикардическое действие, ЛП – лекарственный препарат

Table 3. The filtration function of the kidneys in the studied groups
Таблица 3. Состояние фильтрационной функции почек в изучаемых группах

Параметр	Группа АП (n=24)	Группа ОП (n=203)	Все пациенты (n=227)	p ^a
Известен уровень креатинина на момент госпитализации, n (%) из них:	24 (100)	196 (96,6)	220 (96,9)	0,356
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	19 (79,2)	155 (79,1)	174 (79,1)	0,992
в т.ч. СКФ <45 мл/мин/1,73 м ²	16 (66,7)	109 (55,6)	125 (56,8)	0,302
в т.ч. СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	6 (25,0)	64 (32,7)	70 (31,8)	0,447
в т.ч. СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²	3 (12,5)	21 (10,7)	24 (10,9)	0,791
Известен уровень креатинина на момент госпитализации и на момент выписки, n (%) из них:	10 (41,7)	64 (31,5)	74 (33,6)	0,316
• Улучшение уровня креатинина на момент выписки, n (%)	9 (90,0)	49 (76,6)	58 (78,4)	0,337
• в т.ч. улучшение уровня креатинина >5% от исходного уровня, n (%)	9 (90,0)	43 (67,2)	52 (70,3)	0,142
• в т.ч. улучшение показателей креатинина >10% от исходного уровня, n (%)	6 (60,0)	39 (60,9)	45 (60,8)	0,955

^aпоказатель статистической значимости различий между группами АП и ОП

АП – абсолютная передозировка, ОП – относительная передозировка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Многокомпонентная терапия ЛП с БКД перед госпитализацией чаще регистрировалась в группе АП (табл. 2), что, на первый взгляд, кажется парадоксальным, но возможные причины этого будут обсуждены далее. Частота приема отдельных групп ЛП с БКД статистически значимо не различалась ($p > 0,05$). При этом чаще всего применялись бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты, сердечные гликозиды (табл. 2). Характерно, что частота каждой из этих групп ЛП в структуре МОБ за 5-летний период (2014-2018 гг.) не изменилась. На четвертом месте по частоте приема находился агонист I₁-имидазолиновых рецепторов – моксонидин, при этом частота приема при МОБ за 5 лет возросла в 8,9 раза ($p = 0,004$). Пятое место занимали недигидропиридиновые антагонисты кальция, и это единственная группа ЛП, частота использования которой за 5-летний период снизилась (в 4,0 раза, $p = 0,002$). На все остальные ЛП с БКД [10, 11] приходится 16,7%.

Далее была оценена фильтрационная функция почек как возможная причина/предрасполагающий фактор МОБ. На момент госпитализации снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано более чем у половины пациентов. Различий между группами по этим показателям получено не было ($p > 0,05$). На фоне проводимой в стационаре терапии отмечалось улучшение фильтрационной функции почек (табл. 3).

Изучаемые группы были сопоставимы по частоте летальных исходов (табл. 1). В остальных случаях во время госпитализации пересматривались целесообразность, безопасность назначения и режим приема ЛП с БКД. В результате в 53,3% случаев (различия между группами статистически незначимы) сочли необходимым и безопасным продолжение назначения ЛП с БКД, безусловно, с необходимой коррекцией количества и доз ЛП.

Обсуждение

Абсолютная передозировка ЛП как причина МОБ была вполне ожидаема. В одних случаях превышение рекомендованной дозы наблюдалось при попытке пациента самостоятельно справиться с ухудшением заболевания или острой ситуацией (например, гипертоническим кризом, пароксизмом фибрилляции предсердий). Пациенты увеличивали дозу препарата по причине недостижения ожидаемого ими эффекта, не принимая во внимание БКД терапии. В контексте данной информации следует повторить, что доля назначения моксонидина у пациентов с МОБ за период 2014-2018 гг. возросла в 8,9 раз ($p=0,004$), при этом одни пациенты использовали моксонидин только для купирования гипертонического криза, другие – и для купирования, и для плановой терапии.

В других случаях оптимальная ранее доза ЛП стала избыточной на фоне снижения фильтрационной функции почек, что, согласно инструкции по применению ЛП, требовало снижения дозы или отмены препарата, но не было учтено лечащим врачом. В результате пациент либо длительно принимал избыточную дозу, либо принял ее однократно в острой клинической ситуации. Нельзя исключить, что эти острые клинические ситуации (например, гипертонический криз) сами по себе привели к временному/обратимому ухудшению фильтрационной функции почек и, соответственно, изменению фармакокинетики ЛП. Так, в этой группе во время госпитализации в 6 из 10 случаев отмечено улучшение уровня креатинина более чем на 10%, что может свидетельствовать об обратимости ухудшения фильтрационной функции почек и косвенно – об обратимости ее причин.

Достаточно неожиданной для исследователей оказалась высокая частота случаев клинических проявлений передозировки ЛП с БКД без превышения терапевтической дозы (в т.ч., с учетом фильтрационной функции почек). При этом согласно принятой терминологии эти случаи нельзя отнести ни к «нежелательным лекарственным реакциям» (опасные для организма реакции, возникающие при приеме лекарственного средства в дозах, использующихся у человека с целью профилактики, диагностики и(или) лечения заболеваний... [14]), ни к «токсическим эффектам» (действие препарата при абсолютной передозировке [14]). В противовес абсолютной передозировке для описываемого феномена мы использовали термин «относительная» передозировка.

Относительная передозировка имеет, с одной стороны, признаки нежелательной лекарственной реакции (а именно: рекомендованные в инструкции дозы не превышены), а с другой – абсолютной передозировки (эффект похож на тот, что наблюдается при превышении дозы, т.е., его можно отнести к токсическим).

Согласно результатам исследования основным (54,2%) предрасполагающим к относительной передозировке фактором является одновременный (плановый, экстренный, экстренный на фоне планового) прием нескольких ЛП, способных подавлять активность проводящей системы сердца. Такая многокомпонентная терапия может быть результатом врачебных назначений, самовольного решения пациента, а также сочетания этих факторов.

С учетом сказанного кажется парадоксальной более высокая частота (79,2% против 54,2%, $p=0,038$) многокомпонентной терапии ЛП с БКД в группе абсолютной передозировки (табл. 2). Объяснить ее можно тем, что в этих случаях пациенты пытались справиться с острой клинической ситуацией, одновременно или последовательно сочетая две тактики: увеличение дозы ЛП и добавление других ЛП.

Вторым предрасполагающим к относительной передозировке фактором, на наш взгляд, следует считать развитие у пациента нарушений со стороны сердца, которые сами по себе могут способствовать развитию/усугублению брадиаритмии, т.е., на фоне которой оптимальные ранее дозы ЛП с БКД становятся избыточными. Примером таких ситуаций могут быть синдром слабости синусового узла и атриовентрикулярная блокада [10]. В группе относительной передозировки тяжелые состояния, требующие постоянной электрокардиостимуляции (ЭКС), зарегистрированы в 9,4% случаев. Своевременное выявление показаний к постоянной ЭКС позволило бы избежать МОБ и, при необходимости, безопасно продолжить терапию ЛП с БКД [10].

Наконец, и в этой группе значимую роль сыграло ухудшение фильтрационной функции почек. Здесь необходимо уточнить, что не для всех ЛП в инструкции по применению четко указан метод определения фильтрационной функции почек, количественный уровень, требующий снижения дозы/отмены препарата, а также рекомендуемая в этих случаях доза. В основном, это касается ЛП, введенных в клиническую практику достаточно давно. В таких случаях принятие решения о необходимости коррекции дозы основывается, прежде всего, на опыте врача и может отличаться у разных специалистов. При этом нарушения инструкции к ЛП формально не будет.

Более того, в клинической фармакологии признается тот факт, что даже при соблюдении рекомендуемой дозы ЛП (и даже в случае монотерапии) могут наблюдаться явления передозировки, т.к. указанные в инструкции дозы ориентированы на *среднестатистического* человека с весом 60 кг. Для лиц пожилого и старческого возраста с кахексией, измененной фармакокинетикой ЛП, эти дозы тем более могут быть избыточны [14].

Следует также отметить, что все анализируемые нами случаи МОБ развились вследствие перорального

приема ЛП с БКД, тогда как W.H. Frishman с соавт. описывают угнетающее влияние на проводящую систему сердца бета-адреноблокаторов, используемых в офтальмологической практике [15]. Полагаем, что эту возможность следует учитывать при подборе фармакотерапии.

Безусловно, полностью отказаться от назначения ЛП с БКД в современной кардиологии невозможно. Даже в анализируемой когорте пациентов, перенесших относительно тяжелую, потребовавшую госпитализации МОБ, более чем в половине случаев на момент выписки эта терапия была продолжена, с необходимой коррекцией состава и режима приема. Поэтому основным принципом профилактики МОБ следует считать обеспечение обоснованности и безопасности назначения ЛП с БКД.

Для выполнения этого предложены следующие направления. Во-первых, лечащие врачи должны четко информировать пациентов, желательно в виде понятных напечатанных алгоритмов, о поведении в случае ухудшения состояния или острой клинической ситуации, максимально разрешенных (разовой и суточной) дозах ЛП и опасности их превышения, значимых потенциальных нежелательных явлениях со стороны медикаментозной терапии и, в целом, об опасности самолечения, особенно в критической ситуации.

Во-вторых, кардиологи и терапевты должны знать перечень ЛП с потенциальным БКД, в т.ч., тех ЛП, которые могут быть назначены другими специалистами (табл. 4), и оценивать с точки зрения риска развития МОБ всю проводимую терапию в комплексе.

В-третьих, необходимо постоянное динамическое наблюдение за пациентами, принимающими ЛП с БКД, особенно в комбинации, с целью своевременного выявления показаний к снижению дозы или отмене препаратов (особое внимание должно уделяться контролю фильтрационной функции почек, оценке безопасности терапии при добавлении новых ЛП, свое-

временному выявлению заболеваний, для которых характерна склонность к брадиаритмии, в т.ч. показаний к постоянной ЭКС).

В-четвертых, целесообразна более высокая информированность кардиологов и терапевтов о мировом опыте ограничений ЛП с БКД, особенно в комбинации, в гериатрической практике (STOPP-критерии, критерии Бирса и др.) [16]. Данный пункт в настоящее время мы считаем особенно актуальным, с учетом включения в Клинические рекомендации по диагностике и ведению хронических коронарных синдромов [17] комбинации бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция без указания четких критериев контроля безопасности этой комбинации и необходимости ее ограничения у лиц пожилого и старческого возраста.

На основании результатов исследования разработано Информационно-методическое письмо «О предупреждении МОБ в терапевтической, кардиологической и гериатрической практике» для врачей Рязанской области (утверждено Министерством здравоохранения Рязанской области 17.12.2019).

Заключение

Выявлены следующие причины МОБ: абсолютная передозировка (превышение рекомендуемой суточной и/или разовой дозы) ЛП с БКД, но чаще (в 9 из 10 случаев) – суммирование/потенцирование БКД нескольких ЛП и/или изменение фармакокинетики этих препаратов.

К развитию МОБ вследствие абсолютной передозировки ЛП с БКД предрасполагают: самолечение пациентов при ухудшении течения сердечно-сосудистого заболевания или при острой клинической ситуации (например, при гипертоническом кризе, пароксизме фибрилляции предсердий), несоответствие режима приема ЛП тяжести нарушения фильтрационной функции почек, а также пожилой и старческий возраст.

Table 4. Medicines with potential negative chronotropic effects

Таблица 4. Лекарственные препараты с потенциальным пульсурежающим действием

Антигипертензивные	Антиаритмические	Психоактивные	Другие
Бета-адреноблокаторы, в т.ч. в составе глазных капель [10]	Аденозин [10]	Донопезил [10]	Сердечно-сосудистые:
Клонидин [10]	Амиодарон [10]	Препараты лития [10]	Дигоксин [10]
Резерпин [10]	Дронедарон [10]	Опиоидные анальгетики [10]	Ивабрадин [10]
Метилдопа [10]	Флекаинид [10]	Фенотиазины [10]	Тикагрелор*[11]
Моксонидин*	Прокаинамид [10]	Фенитоин [10]	Иные группы:
Рилменидин*	Пропафенон [10]	Селективные ингибиторы	Анестетики [10]
Недигидропиридиновые антагонисты кальция [10]	Хинидин [10]	обратного захвата серотонина [10]	(в т.ч. пропофол)
	Соталол [10]	Трициклические	Каннабис [10]
	Лаппаконитина гидробромид*	антидепрессанты [10]	Миорелаксанты [10]
	Этацизин*		
	Дизипирамид*		

*инструкция для применения лекарственного препарата

К развитию МОБ вследствие суммирования/потенцирования БКД и изменения фармакокинетики ЛП предрасполагают: прием нескольких ЛП с БКД, присоединение патологии сердца, для которой характерна склонность к брадиаритмии (особенно при наличии показаний к постоянной ЭКС), снижение фильтра-

ционной функции почек и, возможно, другие причины изменения фармакокинетики ЛП, а также пожилой и старческий возраст как причина всего перечисленного.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Бойцов С.А., Порогова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
3. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(1):4-15 (In Russ.) [Лукиянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕК-ВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):4-15]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-1-4-15.
4. Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, et al. Polypragmasy: a clinical pharmacologist's view. Ter Arkhiv. 2016;12:94-102 (In Russ.) [Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., и др. Полипрагматизация: взгляд клинического фармаколога. Терапевтический Архив. 2016;12:94-102]. DOI:10.17116/terarkh2016881294-102.
5. Howarth DM, Dawson AH, Smith AJ, et al. Calcium channel blocking drug overdose: an Australian series. Hum Exp Toxicol. 1994;13:161-6. DOI:10.1177/096032719401300304.
6. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41:595-602. DOI:10.1081/ct-120023761.
7. Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, 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. DOI:10.1161/01.cir.81.6.1744.
8. Mowry JB, Burdman EA, Anseeuw K, et al. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin Toxicol (Phila). 2016;54:103-14. DOI:10.3109/15563650.2015.1118488.
9. 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.
10. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2018;000:e000-e000. DOI:10.1161/CIR.0000000000000627.
11. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57. DOI:10.1056/NEJMoa0904327.
12. Ramdas S, Riesenber LA, Jasani N. Drug overdose with refractory bradycardia and hypotension. Del Med J. 2011;83(6):169-72.
13. Yakushin SS, Nikulina NN, Filippov EV, et al. Results of the pilot part of the cardiac drug overdoses hospital registry (STORM): focus on drug-induced bradycardia. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(2):153-63 (In Russ.) [Якушин С.С., Никулина Н.Н., Филиппов Е.В., и др. Результаты пилотной части госпитального регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА): фокус на медикаментозно обусловленную брадикардию. Российский Медико-биологический Вестник Имени Академика И.П. Павлова. 2020;28(2):153-63]. DOI:10.23888/PAVLOVJ2020282153-163.
14. Kukes VG, Sychev DA, eds. Clinical pharmacology. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.) [Кукес В.Г., Сычев Д.А., ред. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017].
15. Frishman WH, Kowalski M, Nagnur S, et al. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade. Heart Dis. 2001;3(6):386-97. DOI:10.1097/00132580-200111000-00007.
16. Sychev DA, Bordovsky SP, Danilina KS, et al. Inappropriate prescribing in older people: STOPP/START criteria. Clinical Pharmacology and Therapy. 2016;25(2):76-81 (In Russ.) [Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., и др. Потенциально нерекондованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. Клиническая Фармакология и Терапия. 2016;25(2):76-81].
17. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019;00:1-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.

About the Authors / Сведения об авторах:

Никулина Наталья Николаевна [Natal'ya N. Nikulina]
ORCID 0000-0001-8593-3173.

Селезнев Сергей Владимирович [Sergey V. Seleznev]
ORCID 0000-0002-4069-8082.

Чернышева Мария Борисовна [Mariya B. Chernysheva]
ORCID 0000-0002-5460-5027.

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]
ORCID 0000-0002-1394-3791.