

*С.С. Постников, А.Н. Грацианская, М.Н. Костылева*

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СОСУДОВ

Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,  
отделение клинической фармакологии РДКБ, Москва, РФ

*Postnikov S.S., Gratianskaya A.N., Kostyleva M.N.*

## DRUG DISEASES OF HEART AND BLOOD VESSELS

Department of Clinical Pharmacology of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU);  
Department of Clinical Pharmacology of the Russian Children's Clinical Hospital (RCCH), Moscow, Russia

**В статье приводятся данные о лекарственной патологии сердца и сосудов и многообразии форм этой патологии. Подчеркивается, что кардиотоксичность лекарственных средств (ЛС) представляет серьезную социально-экономическую проблему, ослабляя безопасность лечения и ухудшая прогноз основного заболевания. Приводятся основные механизмы кардиотоксичности ЛС, факторы риска и меры профилактики.**

**Ключевые слова:** лекарственная болезнь, лекарство, кардиотоксичность, основные формы кардиотоксичности, амиодарон, антрациклины, нестероидные противовоспалительные препараты, профилактика кардиотоксичности, факторы риска, поражение миокарда, перикардит, нарушения ритма сердца.

### **Контактная информация:**

**Постников Сергей Сергеевич** – д.м.н., проф. каф.  
клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117  
**Тел.:** (495) 936-90-28, **E-mail:** clinpharm@rambler.ru  
Статья поступила 14.04.14,  
принята к печати 24.09.14.

### **Contact information:**

**Postnikov Sergey Sergeyevich** – Ph.D., Prof. of  
Department of Clinical Pharmacology of Pirogov  
Russian National Research Medical University (RNRMU)  
**Address:** Russia 119571 Moscow,  
Leninskiy prospekt, 117  
**Tel.:** (495) 936-90-28, **E-mail:** clinpharm@rambler.ru  
Received on Apr. 14, 2014;  
submitted for publication on Sept. 24, 2014.

The article presents current data on the heart and blood vessels drug disease, and a variety of forms of this disease. Authors stress the fact that the cardiotoxicity of drugs is a current social and economic issue, decreasing the safety of the treatment and worsen the prognosis of the main disease. The basic mechanisms of cardiotoxicity, risk factors and preventive measures are described.

**Key words:** drug disease, drugs, cardiotoxicity, the main forms of cardiotoxicity, amiodarone, anthracyclines, non-steroidal anti-inflammatory drugs, prevention of cardiotoxicity, risk factors, myocardial damage, pericarditis, cardiac arrhythmias.

В 1952 г. выдающийся отечественный терапевт Е.М. Тареев предложил называть патологические изменения, возникающие в различных органах и тканях вследствие применения лекарств, лекарственной болезнью, выделив тем самым новую нозологическую форму, но уже как проявление ятрогении.

С тех пор интерес к этому рода патологии вынужденно и многократно возрос в связи с постоянным ростом лекарственного рынка, разнообразием возникающей лекарственной патологии и нередко тяжелым ее проявлением вплоть до летального исхода.

Представление о токсичности препарата формируется прежде всего в период экспериментальных и клинических исследований. Однако эти исследования численно ограничены и происходит иногда так, что уже после выхода лекарственного средства (ЛС) на рынок и постмаркетингового наблюдения за ним выявляется в полной мере его безопасность. Так случилось, например, с рофекоксибом – препаратом из группы селективных ЦОГ-2 ингибиторов, когда после начала его широкого применения появились сообщения о росте тромботических осложнений в виде инсультов и инфарктов миокарда со смертельным исходом, после чего фирма вынуждена была отозвать его с рынка.

Однако не от всего можно отказаться хотя бы потому, что некоторым препаратам даже с доказанной кардиотоксичностью просто нет замены, например, антрациклинам.

В основе кардиотоксичности лежат несколько основных механизмов – прямое повреждение (за счет действия на некоторые фосфолипиды, прежде всего кардиолипиды), электролитные нарушения и аллергические реакции, при этом могут поражаться любые структуры сердца, а сами повреждения могут быть фатальными.

На субклеточном уровне именно митохондриальная токсичность имеется ввиду, когда речь заходит об индуцированной ЛС идиосинкратической токсичности органов, включая сердце. При этом нарушается основная функция митохондрий – быть источником энергии, без которой клетка погибает [1, 2].

#### Факторы риска кардиотоксичности ЛС

Это прежде всего определенные возрастные группы: дети раннего (до 3 лет) возраста с незрелостью систем, отвечающих за всасывание, метаболизм и элиминацию ЛС, и пожилые пациенты с угасающей ферментной активностью, а также применение некоторых групп ЛС, известных своей кардиотоксичностью, например, те же

антрациклины и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Следствием болезней элиминирующих органов печени и почек в случае грубого нарушения их функции может быть более высокая плазменная концентрация кардиотоксичных препаратов. К такому же результату может привести и неблагоприятное взаимодействие ЛС, как это было показано на примере кетоконазола и терфенадина. Известно, что кетоконазол ингибирует систему цитохром Р450, которая метаболизирует терфенадин, в результате чего возникает аритмогенная концентрация последнего [3].

#### Повреждение перикарда

Лекарственный перикардит встречается очень редко, чаще имеет аллергическую природу и обычно протекает благоприятно, хотя описаны и летальные исходы.

Различают два вида перикардита – как изолированное поражение «сердечной сорочки» и перикардит в составе волчаночного синдрома. В последнем случае наиболее выражена связь с применением гидралазина, изониазида и прокаинамида.

Изолированное поражение перикарда может протекать по типу констриктивного перикардита и ассоциируется при этом с применением бромкриптина или препаратов, использующихся для лечения болезни Паркинсона (перголид, каберголин), а также по типу острого выпотного перикардита (кломидин, 5-АСК, бромкриптин) или гемоперикарда при проведении терапии фибринолитиками, антагонистами витамина К или противоопухолевым препаратом бусульфаном и возникающей в последнем случае тромбоцитопении [4, 5].

Установить лекарственную природу перикардита помогает указание на отягощенный аллергический анамнез, обратное развитие симптоматики после отмены «виновного» препарата и проведения десенсибилизирующей терапии, а также возникновение рецидивов после повторного назначения отмененного препарата. В случае значительного выпота и получения пунктата в нем выявляется эозинофилия [3].

#### Поражение эндокарда

Лекарственное поражение клапанов сердца, как и перикарда, чрезвычайно редкое явление. Впервые оно было описано в 1997 г. применительно к фенфлюрамину и дексфенфлюрамину – средствам, подавляющим аппетит, которые обычно использовались в те годы, и объяснялось позднее активацией 5-НТ<sub>28</sub> подтипа серотонино-

вых рецепторов [5]. В последнее время поражение обоих клапанов с их фиброзом и развитием сердечной недостаточности (СН) ассоциируется с использованием перголида и каберголина (агонистов допаминовых рецепторов), применяемых для лечения болезни Паркинсона, и антимигренозных средств – метисергид и эрготамина [3–5].

### Поражение миокарда

При аллергической природе заболевания (пенициллины, стрептомицин, сульфонамиды) особенностью клинической картины является большое разнообразие вариантов – от бессимптомно протекающих форм при очаговых поражениях до фулминантных диффузных миокардитов с тяжелейшими сложными нарушениями ритма. Заболевание может развиваться уже после первого применения указанных препаратов, а в случае с диклофенаком натрия и индометацином кардиотоксический эффект (снижение систолической и диастолической функции) развивается по мере увеличения дозы и длительности применения (дозо- и времязависимый эффект) с формированием хронической СН.

Также дозозависимый характер имеет развитие миокардита при лечении алкилирующими препаратами, в частности, циклофосфаном [4].

Несколько антипсихотических препаратов были замечены как «виновники» развития миокардита или кардиомиопатии, особенно это относилось к т.н. атипичным антипсихотикам – амисульприду, кветиапину и рисперидону. Однако более сильная ассоциация была отмечена у хорошо известного антипсихотика клозапина: на 8000 пациентов пришлось 15 случаев миокардита и 8 случаев кардиомиопатии [3]. Механизм формирования миокардита не известен, однако в 1/3 случаев была выявлена у больных периферическая эозинофилия, а в половине аутопсийного материала – эозинофильные инфильтраты в миокарде, что допускает некоторую роль реакции гиперчувствительности I типа. Другим обсуждаемым механизмом нарушения ЛС контрактильной функции миокарда и особенно электрической нестабильности являются вызываемые ими изменения в гомеостазе кальция [2].

От дозы и продолжительности применения глюкокортикостероидов (ГКС) зависит формирование у больного гипертрофической кардиомиопатии, обратимой на ранних этапах, а при применении высоких доз антидепрессантов и их структурного родственника карбамазепина возможно развитие острого миокардита.

НПВС (в т.ч. селективные) и минералокортикоиды за счет различных механизмов, но с одинаковым результирующим эффектом – задержка натрия и воды с увеличением преднагрузки и повышения АД – способны декомпенсировать СН [6].

Риск тромботических осложнений (в т.ч. инфаркта миокарда) особенно высок у лиц старше 65 лет с фоновой сердечной патологией при длительном (>180 дней) приеме НПВС, включая селективные – мелоксикам, целекоксиб (воз-

раст- и времязависимый эффект). Среди этой группы ЛС наилучшим профилем безопасности выделяется напроксен [7, 8].

ЛС может стать причиной ишемии миокарда за счет одного из следующих механизмов:

1) напрямую через увеличение частоты сердечных сокращений (кокаин, агонисты  $\beta_1$ -адренорецепторов, внезапная отмена  $\beta$ -адреноблокаторов) или повышение АД – кокаин, эфедрин, адреналин;

2) косвенно – через рецепторные механизмы вазодилаторов – нифедипин, миноксидил, гидралазин [9].

Для антрациклинов (доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин), как и для НПВС и ГКС, характерны различные проявления кардиотоксичности.

Различают острую, подострую и хроническую кардиотоксичность антрациклинов [1]. При острой (развивается во время или непосредственно после введения препарата) и подострой (1–3 месяца после окончания лечения) формах основные проявления кардиотоксичности совпадают – это нарушение ритма, поражение миокарда со снижением контрактильной способности левого желудочка и перикардит. Поэтому некоторые авторы подострую кардиотоксичность не выделяют [4, 10]. Наиболее характерным проявлением хронической кардиотоксичности (годы спустя после окончания лечения) является формирование дилатационной кардиомиопатии.

Главный механизм антрациклиновой кардиотоксичности – мутагенный. Вследствие высокой аффинности доксорубина к железу образуется комплекс доксорубин–железо, который связывается с ДНК, что приводит ее к перекисному повреждению. Допускаются также участие реактивных форм  $O_2$  и прямой токсический эффект некоторых метаболитов антрациклинов. Последнее предполагает в свою очередь генетические основы антрациклиновой кардиотоксичности. Так, в эксперименте было показано, что дефицит или сверхэкспрессия карбонилредуктазы – главного фермента, метаболизирующего доксорубин, либо (соответственно) снижает, либо увеличивает его кардиотоксичность [10].

Морфологически кардиотоксичность антрациклинов проявляется вакуольной дегенерацией клеток с потерей миофибрилл.

Среди факторов риска первостепенное значение имеют сопутствующая лучевая терапия на область средостения ( $\geq 40$  Гр) и кумулятивная доза антрациклинов ( $\geq 500$  мг/м<sup>2</sup>). Однако уменьшение лучевой и лекарственной нагрузки (в отдельных случаях соответственно до 20 Гр и 120 мг/м<sup>2</sup>) хотя и не вызывало острой альтерации миокарда, все же полностью не предотвращало развитие кардиотоксичности, которая чаще развивалась у детей младше 4 лет и у девочек старше 12 лет на момент начала терапии [11].

Среди других факторов антрациклиновой кардиотоксичности имеют значение принадлежность к негроидной расе, трисомия 21, предшествующее лечение антрациклинами, сопутству-

ющее использование других химиопрепаратов (циклофосфан, трастузумаб), фоновые заболевания сердца, печени, гипертермия, гипертония, одновременное применение НПВС, пожилой возраст [4, 12, 13].

Помимо традиционной ЭХОКГ кардиотоксичность антрациклинов контролируется определением кардиального биомаркера тропонина Т и биохимических маркеров – BNP (В-натрийуретический пептид) и ANP (предсердный натрийуретический пептид) – гормонов, секретируемых миоцитами сердца.

Использование кардиоксана в качестве кардиопротектора при проведении антрациклин-содержащей химиотерапии не предотвращало развития поздней кардиотоксичности, при этом достоверно чаще возникал гидроперикард [11].

### Аритмии

Пролонгация интервала QT на ЭКГ – типичный ожидаемый эффект антиаритмических препаратов. В последнее десятилетие накоплены доказательства того, что несколько классов ЛС, назначаемых по некардиологическим показаниям, могут также удлинять интервал QT и вызывать аритмии, в т.ч. типа «пируэт», теми же механизмами – блокадой Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>-каналов [3].

Предполагающими факторами к аритмогенному действию ЛС являются фоновая дисфункция левого желудочка, предсердная аритмия, хотя бы незначительное удлинение QT, хроническая гипоксия, электролитные нарушения (снижение уровня Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, повышение Ca<sup>++</sup>), пожилой (ранний) возраст, сопутствующее применение других кардиотоксических препаратов [2, 3].

Трициклические антидепрессанты (блокаторы Na<sup>+</sup>-каналов) и их структурный родственник антиконвульсант карбамазепин оказывает аритмогенный эффект в дозозависимой манере, а у β<sub>2</sub>-агонистов он усиливается при гипокалиемии.

Макролиды (прежде всего эритромицин, затем кларитромицин и азитромицин) являются группой средств, способных вызвать удлинение QT, суправентрикулярную и полиморфную желудочковую тахикардию [14, 15]. Механизм удлинения времени реполяризации желудочков сердца связан с блокадой K<sup>+</sup>-каналов. Влияние названных макролидов на интервал QT в значительной степени зависит от дозы, внутривенного пути введения, скорости инфузии, тяжести заболевания печени, неблагоприятного взаимодействия с дигоксином, антигистаминными препаратами и теофиллином, возраста (дети, особенно новорожденные и недоношенные), пола (чаще девочки) [16, 17].

Цисаприд – в целом достаточно эффективный прокинетики, был запрещен к применению у детей из-за своей аритмогенности. Однако пришедший ему на смену домперидон, применяемый для лечения функциональных запоров у детей (в т.ч. раннего возраста), по сообщениям из Канады также способен вызывать в отдельных

случаях аритмию – пируэтную желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, брадикардию [18].

Список ЛС, вызывающих блокаду синусового или AV-узла, достаточно обширен – 50, из них с доказанной частотой – 31, при этом в последней группе почти половину (14) составляют препараты, используемые в кардиологии, например, амиодарон, дигоксин, нитроглицерин, дипиридамол, атенолол, дилтиазем.

Основными факторами риска синусовой брадикардии/AV-блокады являются фоновая дисфункция синусового или AV-узла и повышение концентрации подозреваемого препарата вследствие нарушения его элиминации или взаимодействия ЛС [19].

### Медикаментозные отеки

Блокаторы Ca<sup>+</sup>-каналов (БКК) и тиоридазин (блокатор M-холинорецепторов) за счет дилатации периферических сосудов вследствие прямого (БКК) или опосредованного действия (тиоридазин блокирует периферические M-холинорецепторы, что усиливает влияние симпатической нервной системы), вызывают т.н. гемодинамические отеки при возможном одновременном повышении проницаемости сосудов нижних конечностей с утечкой жидкости в ткани. Если эта утечка массивна, что обычно бывает при полных нижних конечностях, постоянно развиваются периферические отеки.

Развитию отеков могут способствовать ГКС и НПВС: первые – за счет своей минералокортикоидной активности, вторые – вследствие угнетения синтеза вазодилатирующих простагландинов (ПГ) в почках.

Антидиабетические средства, принадлежащие к группе глитазонов (розиглитазон, проглитазон, троглитазон), увеличивают объем плазмы на 6–7% и задерживают жидкость, вызывая периферические отеки у 3–8% [4, 9].

Парадоксальный характер носят отеки при приеме фуросемида, когда он используется для снижения лактации или веса у женщин или сохранения весовой категории у спортсменов. При этом отеки возникают не во время применения фуросемида, а при его отмене. В этих случаях в результате регулярной неестественной потери натрия и воды возникает различной степени активация натрийзадерживающих механизмов, что нередко сопровождается отеками, иногда – довольно выраженными. Для подавления реакции почки на отмену фуросемида используется спиронолактон в дозе не менее 100 мг, иногда – в течение до полугода.

Более мягкая форма подобных отеков может возникать и при длительном приеме менее сильных салуретиков, например, гипотиазида [19, 20].

Без объяснения причин описываются периферические отеки при использовании пегилированного интерферона α-2a, а также фитопрепаратов, содержащих корень солодки.

## Гипертензия (системная и легочная)

**Гипертензия системная.** Такого рода осложнение фармакотерапии довольно редкое явление, но ЛС, ее вызывающие, часто невозможно отменить в силу их незаменимости.

Например, это человеческий рекомбинантный эритропоэтин, используемый у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), при этом примерно у 30% из них развивается гипертензия *de novo* или ухудшается течение бывшей ранее. Возможной мерой коррекции в этих случаях является снижение дозы эритропоэтина. Предполагаемыми механизмами гипертензии, индуцируемой эритропоэтином, являются: вазоконстрикция вследствие прямого действия на гладкомышечный слой сосудов, увеличение продукции эндотелина-1 и повышение вязкости крови.

Иммунодепрессант циклоспорин, применяемый в трансплантологии, вызывает гипертензию у подавляющего большинства больных (>85%) после пересадки сердца, печени или почек, как полагают, за счет системной вазоконстрикции в результате гиперпродукции эндотелина-1. Для коррекции этого осложнения назначаются антигипертензивные ЛС. Ими не могут быть ингибиторы АПФ (система РААС не вовлекается при циклоспорин-индуцированной гипертензии), верапамил или дилтиазем (вмешиваются в метаболизм циклоспорина). Препаратами первого выбора поэтому могут стать дигидропиридиновые БКК (нифедипин, нимодипин, амлодипин) с возможной заменой на БАБ.

Гипертензия относится к числу наиболее частых кардиоваскулярных побочных эффектов НПВС и имеет время- и возрастзависимый характер. Их длительное применение лицами старше 60 лет является независимым предиктором возникновения гипертензии, причем это относится в одинаковой степени к селективным и неселективным НПВС. Кроме того, прием НПВС пациентами с артериальной гипертензией на 29% ухудшает контроль АД за счет ослабления терапевтического действия ингибиторов АПФ, БАБ и диуретиков [6, 8, 21].

Хорошо известен гипертензивный побочный

эффект кортикостероидов (как глюко-, так и минералокортикоидов). Он развивается примерно у 20% больных с ятрогенным синдромом Кушинга и связывается прежде всего с задержкой натрия. Нужно отметить, что повышение АД отмечается не только на фоне системных стероидов, но и описывается при использовании ингаляционных форм, назальных спреев и топических кремов [3].

Частота гипертензии у женщин, принимающих оральные комбинированные контрацептивы, колеблется от 4 до 18% и в большей степени обусловлена прогестероновым, чем эстрогеновым компонентом. При этом женщины, у которых имеется семейное отягощение по гипертензии или гипертензия наблюдалась во время беременности, более склонны к повышению АД в период использования контрацептивов.

*Гипертензию малого круга* вызывают антимигренозные средства (эрготамин, метисергид) в результате, по-видимому, прямого повреждения легочных сосудов.

Легочная гипертензия может быть связана с поражением (в т.ч. ЛС) левых отделов сердца (клапанов и желудочка) с результирующим нарушением оттока из легочных вен [22, 23].

## Заключение

Таким образом, кардиотоксичность ЛС представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, вызывая к бдительности врачей, проводящих фармакотерапию. Предупреждение кардиотоксичности требует тщательного отбора потенциально кардиотоксичных лекарств (минимальная доза, избегание комбинаций ЛС, способных увеличить риск) и пристальное наблюдение за больными, принимающими потенциально кардиотоксические препараты.

Осведомленность больных должна быть в фокусе внимания врача в той части, которая касается благоприятных и отрицательных сторон лечения. Больные должны быть предупреждены о факторах риска кардиотоксичности и сразу информировать врача о любых изменениях своего состояния.

## Литература

1. Гасанов А.Г. Апоптоз и хроническая сердечная недостаточность. Педиатрическая фармакология. 2009; 6 (4): 30–34.
2. Judith K., Gwathney Katya Tsaioan, Roger J. Hajjar. Cardionomics: a new integrative approach for screening cardiotoxicity of drug candidates. Expert Opin. Drug Metab. Toxicology. 2009; 5 (6): 647–658.
3. Aengus Murphy C, Henry J. Dargie. Drug-induced cardiovascular disorders. Drug safety. 2007; 30 (9): 783–804.
4. Lars Slordal Olav Spigset. Heart failure induced non-cardiac drugs. Drug. Safety 2006; 29(7): 567–586.
5. Sarah A. Spinler, Frank E. Silvestry «Valvular and pericardial heart disease». In: Drug-induced diseases. Prevention, detection and management. Chapter 29. Second ed. Bethesda, 2010: 554–567.
6. Филатова Е.Г. Рациональная фармакотерапия неврологических болевых синдромов. 19-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2012. Лекции для практических врачей: 241–256.
7. Stephen P. Motsko, Karen L. Rascati, Antony J. Busti, et al. Temporal relationship between use of NSAID,s including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. Drug. Safety. 2006; 29 (7): 621–632.
8. Каратаев А.Е. Что лучше для профилактики НПВС-гастропатии – коксибы или комбинация традиционных НПВС с гастропротектором. Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология. 2013; 13: 673–682.
9. Kevin M. Sowinsky. Myocardial ischemia and acute coronary syndrome. In: Drug-induced diseases. Prevention, Detection and management. Chapter 23. Second ed. Bethesda, 2010: 554–567.
10. Colin JD Ross, Hede Visscher, S. Rod Rossekk, et al. «Pharmacogenomics of serious adverse drug reactions in pediatric oncology». J. Popul. Ther. Pharmacol. 2011; 18 (1): 143–151.
11. Феоктистов Р.И., Щурова О.А., Абугова Ю.Г. и др. Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Детская больница. 2011; 2: 15–20.

12. Kirsten M. Schimmel, Dick J. Richel, Renee B.A. van den Brick, Henk-Jan Guchelaar. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer treatment review*. 2004; 30: 181–191.

13. Elizabeth Rudy. Drugs that induced heart failure: an overview (part 1 of 2). *Drug Therapy Topics*. 2007; 36 (7).

14. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Редкие нежелательные эффекты кларитромицина. *Лечебное дело*. 2008; 2: 20–22.

15. Синопальников А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина*. 2012; 3: 23–30.

16. Обзорная информация «Сравнительный анализ переносимости антибиотиков-макролидов, применяемых в педиатрической практике». *Безопасность лекарств*. 1999; 3: 3–4.

17. Corrias A, Jis X, Romero L, et al. Arrhythmic risk biomarker for assessment of drug cardiotoxicity from experiments to computer simulation. *Phil. Trans. R. Soc.* 2010; 368: 3001–3025.

18. Canadian adverse reaction. *Newsletter* january. 2007; 17 (1): 2.

19. James E. Tisdale «Supraventricular arrhythmias». In: *Drug-induced diseases. Prevention, Detection and management*. Chapter 25. Second ed. Bethesda, 2010: 445–484.

20. Багров Я.Ю., Манусова Н.Б. Генерализованные отеки. Патогенез и лечение. *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (4): 388–395.

21. Editorial «Cardiovascular safety of NSAIDs». *BMJ*. 2011; 342: 6618.

22. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Лекарственная терапия больных легочной гипертензией: взгляд в будущее. *Фарматека*. 2009; 12: 56–63.

23. Maurizio Recanatini, Elizabetta Poluzzi, Matteo Masetti, et al. GT prolongation through hERG K<sup>+</sup> blockage: current knowledge and strategies for early prediction during drug development. *Medical Research Review*. 2005; 25 (2): 133–166.



## РЕФЕРАТЫ

### ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО И ДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ В РАННЕЙ СТАДИИ

Цель исследования – оценить распространенность системного ювенильного идиопатического артрита (СЮИА) в течение 6 месяцев после лечения болезни Кавасаки (БК) в ранней стадии (предположительно, пациентов с БК с последующим диагнозом СЮИА) и описать отличия от БК как единственного заболевания из двух.

Авторы определили круг пациентов, прошедших лечение БК в *Nationwide Children's Hospital* (г. Колумбус, шт. Огайо, США), а также из публичной базы данных о здоровье детей Ассоциации детских больниц США за период с 2009 по 2013 гг. Из них авторы определили когорту детей с БК с последующим диагнозом СЮИА, которым он был поставлен (в соответствии с 9-й версией Международной классификацией болезней ВОЗ) в течение 3 месяцев, либо спустя 6 месяцев после первоначального диагноза БК. Были исследованы демографические характеристики, повторные обращения, лечение и осложнения. Также был проведен анализ данных литературы с целью определить клинические, лабораторные и эхокардиографические данные в отношении ранее задокументированных историй болезни пациентов с БК с последующим диагнозом СЮИА.

В базе данных о здоровье детей Ассоциации дет-

ских больниц США было идентифицировано всего 6745 пациентов, проходивших лечение БК за период исследования; у 10 пациентов была диагностирована БК с последующим диагнозом СЮИА (0,2% от выборки). Эти пациенты были преимущественно белой расы (по сравнению со всеми, проходившими лечение БК: 90 и 46,8% соответственно,  $p=0,003$ ). Синдром активации макрофагов был более распространен у пациентов с БК с последующим диагнозом СЮИА по сравнению с пациентами с БК как единственного заболевания из двух: 30 и 0,3% соответственно,  $p<0,001$ . 15 случаев БК с последующим диагнозом СЮИА были описаны ранее в литературе и задокументированы в историях болезни, 12 из которых были изначально диагностированы как неполная БК.

Авторы определили 0,2% случаев БК с последующим диагнозом СЮИА, которые были связаны с белой расой пациентов, синдромом активации макрофагов и неполным фенотипом БК.

Siwen Dong, BS Sharon Bout-Tabaku, MSCE Karen Texter, Preeti Jaggi. *Diagnosis of Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis after Treatment for Presumed Kawasaki Disease*. *Pediatrics*. 2015 March. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.003>