

Лекарственно-индуцированная атриовентрикулярная блокада

М. И. Куликова, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии¹

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней²

А. Г. Комарова, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части по региональному сосудистому центру³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

Drug-induced atrioventricular blockages

M. I. Kulikova, O. D. Ostroumova, A. G. Komarova

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin; Moscow, Russia

Резюме

Атриовентрикулярные (АВ) блокады являются серьезным нарушением сердечного ритма. Одной из причин развития данной патологии может являться прием определенных лекарственных препаратов (ЛП). Таким эффектом обладает значительное число ЛП, используемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, общие и местные анестетики, противоопухолевые препараты и многие другие. Основным механизмом развития лекарственно-индуцированных АВ-блокад является ингибирование проводимости АВ-узла. Наиболее часто факторами риска развития лекарственно-индуцированных АВ-блокад являются прием двух и более ЛП, оказывающих ингибирующий эффект на АВ-проводимость, исходная продолжительность интервала PQ более 0,2 с, изначальная дисфункция АВ-узла, повышенная плазменная концентрация потенциального препарата-индуктора в связи с наличием заболевания почек и (или) печени, межлекарственные взаимодействия, также существуют и специфические факторы риска в отношении отдельных ЛП. Особое внимание в решении данной проблемы должно быть уделено как купированию развившегося нарушения АВ-проводимости – медикаментозному или же с использованием электрокардиостимулятора, так и его профилактике. В статье систематизированы литературные данные о лекарственно-индуцированных АВ-блокадах с целью повышения информированности практикующих врачей и пациентов об их распространенности, факторах риска, подходах к диагностике, лечению и профилактике.

Ключевые слова: атриовентрикулярная блокада, лекарственно-индуцированная атриовентрикулярная блокада, нежелательные лекарственные реакции.

Summary

Atrio-ventricular (AV) blockages are a serious violation of the heart rhythm. One of the reasons for the development of this pathology may be taking medications. This effect has a significant number of drugs used for the treatment of diseases of the cardiovascular system, central nervous system, general and local anesthetics, antineoplastic drugs, and many others. The main mechanism for the development of drug-induced AV blockades is the inhibition of AV node conduction. The most common risk factors for the development of drug-induced AV blockades are taking two and more drugs that have an inhibitory effect on AV conduction, the initial duration of the PQ interval more than 0.2 second, initial dysfunction of the AV node, increased plasma concentration of a potential inducer drug due to the presence of kidney and/or liver disease, drug-drug interactions, and specific risk factors for individual drugs. Special attention in solving this problem should be paid to both stopping the developed AV conduction disorder – medication or using an electric cardiostimulator, and its prevention. This article systematizes the literature data on drug-induced AV blockades in order to increase the awareness of practitioners and patients about their prevalence, risk factors, approaches to diagnosis, treatment and prevention.

Key words: atrioventricular block, drug-induced atrioventricular block, adverse drug reactions.

Атриовентрикулярная (АВ) блокада (предсердно-желудочковая блокада) возникает, когда угнетена передача импульсов из предсердий в желудочки через АВ-узел [1]. В зависимости от выраженности она подразделяется на I, II и III степени [2]. Первая степень АВ-блокады определяется

как аномальное удлинение PQ-интервала более 0,2 с [2]. АВ-блокада II степени имеет три разновидности [2]: 1) Мобитц тип I – блокирование импульса с предшествующим прогрессивным замедлением проведения от предсердий к желудочкам (периодика Венкебаха); 2) Мобитц тип II –

Список сокращений

АВ – атриовентрикулярный.
ББ – бета-адреноблокаторы.
ББК – блокаторы кальциевых каналов.
ИБС – ишемическая болезнь сердца.
ИЛ-2 – интерлейкин-2.
ИМ – инфаркт миокарда.
ЛП – лекарственный препарат.
ЛС – лекарственное средство.
НС – нервная система.
РЧА – радиочастотная абляция.
САД – систолическое артериальное давление.

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.
СН – сердечная недостаточность.
СНС – симпатическая нервная система.
СУ – синусовый узел.
С1Ф – сфингозин-1-фосфат.
ФВ – фракция выброса.
ФП – фибрилляция предсердий.
ЭКГ – электрокардиография.
ЭКС – электрокардиостимулятор.
ХБП – хроническая болезнь почек.
ЦНС – центральная нервная система.
ЧСС – частота сердечных сокращений.

блокирование импульса без предшествующего удлинения времени предсердно-желудочкового проведения; 3) далеко зашедшая АВ-блокада II степени – блокирование каждого второго или нескольких подряд предсердных импульсов. При далеко зашедшей АВ-блокаде II степени не проводятся две и более последовательных Р-волны, но некоторые Р-волны проводятся, демонстрируя наличие частичного АВ-проведения. При III степени АВ-блокады (полная поперечная блокада) АВ-проведение отсутствует, имеет место предсердно-желудочковая диссоциация – предсердия сокращаются в своем ритме, а желудочки – в своем, при этом какая-либо корреляция между сокращением предсердий и желудочков отсутствует [2].

У молодых взрослых людей транзиторная АВ-блокада I степени встречается в 4–6% случаев, постоянная форма АВ-блокады I степени у взрослых старше 20 лет встречается не чаще 1%, после 50 лет ее распространенность возрастает до 5% и более, а у лиц старше 65 лет может достигать 30% [2]. Частота возникновения приобретенной далеко зашедшей АВ-блокады II степени и полной АВ-блокады оценивается в 200 случаев на миллион в год [2].

АВ-блокада III 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 I и II степени представляют меньшую опасность, но нельзя исключать возможность прогрессирования их в АВ-блокаду III степени [2].

Развитие АВ-блокады обусловлено как эндогенными причинами и факторами, например болезнью Ленегра-Лева [6], ишемической болезнью сердца (ИБС) (хронические коронарные синдромы, инфаркт миокарда [ИМ]) [7], инфильтративными кардиомиопатиями – амилоидозом [8, 9], саркоидозом [10], гемохроматозом [10, 11], инфекционными заболеваниями – дифтерией [12], болезнью Чагаса [13], болезнью Лайма [14, 15], токсоплазмозом [16], сифилисом [17], коллагенозами – системной красной волчанкой [18], ревматизмом [19], склеродермией [20], ревматоидным артритом [21], нейромышечными заболеваниями – синдром Кернса–Сейра [22], прогрессирующей мышечной дистро-

Таблица
АП, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированной АВ-блокады [28–156]

Группа ЛС / ЛС	Частота (%)	Механизм (-ы)	Уровень доказанности
ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Антиаритмики			
IА класс Дизопирамид [29–32]	0–2	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	B
IB класс Лидокаин [33]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	C
IC класс Флекаинид [34, 35] Пропафенон [36–38]	Неизвестна 0,3	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	C A
BB [39–45]	0,15–2,40	Ингибирование активности СНС, ведущее к замедлению проводимости через АВ-узел	A
3-й класс Амиодарон [38, 46–53] Соталол [54, 55]	0,0–14,8 0,8–4,2	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	A B
5-й класс Аденозин [56–60]	3–15	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	A
Недигидропиридиновые БКК Верапамил [61–68] Дилтиазем [62, 63, 69–73]	0–2 0–8	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость (ингибирование кальциевых каналов)	A A
Антигипертензивные ЛС			
Никардипин [74]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	C
Альфа-2-адреномиметики Клонидин [75–78] Гуанабенз [79]	Неизвестна Неизвестна	Стимуляция центральных альфа-2-адренорецепторов, снижение выделения норадренина (ингибирование активности СНС)	C C
Антиагреганты Тикагрелор [80–84] Дипиридамол [85–88]	Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	C C
Другие Дигоксин [44, 89–93] Ивабрадин [94]	Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость Ингибирование управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов в АВ-узле (предположительно)	B C
ББ для местного применения (офтальмология)			
Тимолол [39, 40, 43–45] Бетаксолол [39, 40, 43–45]	Неизвестна Неизвестна	Все глазные капли всасываются через поверхностные сосуды в глазной кровоток и, хотя в небольшом количестве, но все же попадают в системный кровоток – ингибирующий эффект на АВ-проводимость	B B
ЛС, оказывающие влияние на ЦНС			
Антидепрессанты			
Трициклические Амитриптилин [95, 96] Имипрамин [97, 98]	Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	C C

СИОЗС Циталопрам [99]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Противосудорожные ЛС Карбамазепин [100–104]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Антихолинэстеразные ЛС Донепезил [105–108] Пиридостигмина бромид [109] Неостигмина метилсульфат [110–112]	Неизвестна Неизвестна Неизвестна	Стимуляция активности парасимпатической НС, ведущая к ингибированию проводимости через АВ-узел	С С С
Антипсихотики Тиоридазин [113, 114]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Альфа-адреномиметики Фенилпропаноламин [115, 116]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Иммунодепрессанты			
Хлорохин [117–119]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Гидроксихлорохин [120]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Инфликсимаб [121]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Финголимонд [122–128]	0,2–0,5	Модуляция сфингозид-1-фосфатных рецепторов	А
Противоопухолевые ЛС			
Алкилирующие Циклофосфамид [129] Бусульфан [130] Антрациклин [130]	Неизвестна Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С С С
Антиметаболиты Капецитабин [130] 5-фторурацил [131]	Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С С
Противоопухолевые препараты растительного происхождения Паклитаксел [132–135] Мышьяковистый ангидрид [136] Третиноин (ATRA) [137]	0,0–4,4 Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	В С С
Ингибиторы гистондеацетилазы ИЛ-2 [130]	Неизвестна		С
Иммуномодулирующие препараты			
Талидомид [138, 139] Интерфероны [130]	Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С С
Соединения платины Цисплатин [140]	Неизвестна		С
Протеасомные ингибиторы Бортезомиб [141] Карфилзомиб [142]	Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С С
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа Ниволумаб [143]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Ингибиторы протеинтирозинкиназы Нилотиниб [130] Понатиниб [130] Босутиниб [130]	Неизвестна < 1 Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С В С
Другие моноклональные антитела Ритуксимаб [130]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов Сорафениб [130]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Наркозные средства Пропофол [144–147] Этомидат [148]	Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С С
Опиоидные наркотические анальгетики Ремифентанил [149]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С
Местные анестетики Кокаин [150–151] Бупивакаин [152–153]	Неизвестна 3,5	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С В
Блокаторы H-2-гистаминовых рецепторов Циметидин [154] Фамотидин [155]	Неизвестна Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С С
Антибактериальные ЛС Пентамидин [156]	Неизвестна	Ингибирующий эффект на АВ-проводимость	С

Примечание: АВ – атриовентрикулярная, ББ – β-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ИЛ-2 – интерлейкин-2, ЛС – лекарственное средство, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ПНС – парасимпатическая нервная система, СНС – симпатическая нервная система, ЦНС – центральная нервная система.
Уровни доказательности [28]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и (или) постмаркетинговых исследований; уровень С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

фией [23], хирургическими вмешательствами – протезированием аортального клапана [24] и вмешательствами на митральном клапане [25], радиочастотной аблацией (РЧА) при наджелудочковых аритмиях [26] и желудочковых аритмиях [27], так и внешними факторами – приемом лекарственных препаратов (ЛП), способных влиять на АВ-проводимость, а также нейрокардиальными рефлекторными влияниями, электролитными и эндокринными нарушениями. В том случае, когда причиной развития АВ-блокады является прием ЛП, ее называют лекарственно-индуцированной [2, 28]. Развитие лекарственно-индуцированной АВ-блокады ассоциируется с приемом ряда ЛП из разных классов (см. табл.) [28–156].

Прогноз

Хотя в целом прогноз при лекарственно-индуцированной АВ-блокаде при условии отмены препаратов-индукторов благоприятный и летальных случаев не описано, у некоторых больных может возникнуть необходимость в установке временного или постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) [28, 53, 82]. Так, при обследовании 668 пациентов с АВ-блокадой II и III 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 [157]. В 72 % случаев прекращение приема данных лекарственных средств (ЛС) приводило к разрешению АВ-блокады, при этом спонтанное разрешение АВ-блокады отмечено лишь в 6,6 % случаев. Тем не менее у 27 % пациентов возникали повторные случаи АВ-блокад даже в отсутствие приема вышеуказанных препаратов. В случаях карведилол-индуцированных АВ-блокад, у 21 из 24 пациентов они разрешились после отмены препарата и не возникали в дальнейшем, в то время как у 24 из 36 пациентов с метопролол-индуцированными АВ-блокадами они сохранялись или возникали повторно [157]. Авторы данного исследования сделали вывод о том, что лекарственно-индуцированная АВ-блокада – серьезное заболевание, которое почти в половине случаев требует установки постоянного ЭКС.

В другом исследовании, в котором принимали участие 49 пациентов, у 43 % больных, принимавших β-адреноблокаторы (ББ) и (или) блокаторы кальциевых каналов (БКК), АВ-блокада разрешалась по окончании пяти периодов полувыведения препаратов [158]. При этом АВ-блокада типа Мобитц-2 или полная АВ-блокада возникла снова в течение 6 месяцев у 50 % пациентов в отсутствие приема препаратов-индукторов. Более чем 2/3 пациентам, у которых на фоне приема ББ и (или) БКК развилась АВ-блокада, потребовалась установка постоянного ЭКС [158].

Распространенность

В целом частота развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады не установлена, определена лишь ее распространенность на фоне приема отдельных ЛС, таких как, например, амиодарон, соталол, недигидропиридиновые БКК, тогда как для большинства ЛП она неизвестна (табл.) и нуждается в уточнении. Так, частота

развития АВ-блокады на фоне приема дилтиазема может достигать 2 % [28, 69–73], соталола – 4 % [28, 54, 55], верапамила – 8 % [28, 61–68], а амиодарона – 15 % [28, 39, 46–53]. На фоне приема дигоксина АВ-блокада развивается преимущественно при превышении терапевтических дозировок или в других ситуациях, при которых повышается концентрация дигоксина в плазме крови [28, 44, 89, 92, 93]. Так, при обследовании пациентов с выписным диагнозом «дигиталисная интоксикация», ассоциированная АВ-блокада II и III степени была задокументирована у 33 % пациентов. D. Zeltser и соавт. [62] описали 169 пациентов с АВ-блокадой II или III степени, у которых отсутствовали острый инфаркт миокарда, вазовагальные обмороки, дигиталисная интоксикация, и им не проводилась радиочастотная аблация (РЧА). Среди этих пациентов 54 % получали β-блокаторы ± дилтиазем, монотерапию дилтиаземом или верапамилом. Исследователи отметили, что прекращение приема данных препаратов сопровождалось исчезновением АВ-блокады в 41 % случаев, однако в 56 % случаев впоследствии АВ-блокада проявилась вновь, причем пациенты не принимали ЛП, которые, как первоначально считалось, могли стать причиной ее развития. Авторы сделали вывод о том, что ЛС были специфической причиной возникновения АВ-блокады только у 15 % пациентов [62].

Патофизиологические механизмы

Лекарственно-индуцированная АВ-блокада может быть вызвана ЛС, замедляющими проведение в АВ-узле [28]. Атриовентрикулярный узел находится под влиянием блуждающего нерва и симпатической нервной системы (СНС), поэтому ЛС, ингибирующие активность СНС (в том числе ББ), и ЛС, стимулирующие парасимпатическую нервную систему (в том числе неостигмин, физостигмин, пиридостигмин), могут провоцировать развитие АВ-блокады [28]. Потенциал действия АВ-узла преимущественно зависит от токов кальция и натрия, в процессе его формирования происходит изменение проницаемости калиевых, натриевых и кальциевых каналов, поэтому ингибиторы кальциевых или натриевых каналов также могут провоцировать развитие АВ-блокады [28].

Патофизиологические механизмы развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады на фоне приема отдельных ЛС суммированы в табл.

Факторы риска

Факторы риска лекарственно-индуцированной АВ-блокады включают [28]: прием двух и более ЛП, оказывающих ингибирующий эффект на АВ-проводимость; исходную продолжительность интервала PR > 0,2 с; исходную дисфункцию АВ-узла; повышенную плазменную концентрацию потенциального препарата-индуктора в связи с наличием заболевания почек и (или) печени; межлекарственные взаимодействия.

Также выделены специфические факторы риска развития АВ-блокады на фоне приема некоторых отдельных ЛП [28]. Так, к факторам риска дигоксин-индуцированной АВ-блокады относят гипокалиемию, гипомagneмию, гипоксию, гипотиреоз, неадекватный подбор дозы пре-

парата, особенно у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), а также межлекарственные взаимодействия [28, 159]. Специфическим фактором риска развития амиодарон-индуцированной АВ-блокады является гипотиреоз [28, 47], а аденозин-индуцированной АВ-блокады – предшествующий прием ацетилсалициловой кислоты [28, 160].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Клиническая картина лекарственно-индуцированной АВ-блокады соответствует таковой при АВ-блокаде в целом. Так, АВ-блокада I степени обычно протекает бессимптомно, тем не менее, если возникает удлинение интервала PQ > 0,3 с, пациенты во время физической нагрузки могут ощущать такие симптомы, как слабость, головокружение, даже предобморочное состояние [161]. Вторая и третья степени АВ-блокады могут проявляться в виде брадикардии и (или) желудочковых нарушений ритма, в том числе с выраженными клиническими симптомами (приступы стенокардии, пре- и синкопальные состояния – как правило, при паузах более 6 с [4–6, 162]), требующими медицинской помощи или даже госпитализации.

Симптомы II и III степени АВ-блокады соответствуют таковым при синусовой брадикардии: головокружение, бред, повышенная утомляемость, вялость, затрудненное дыхание, слабость, предобморочное состояние или обморок, боли в грудной клетке, симптомы сердечной недостаточности [6, 28, 162].

Лекарственно-индуцированную АВ-блокаду следует дифференцировать с АВ-блокадой, развившейся по другим причинам [3, 28]: идиопатический дегенеративный фиброз АВ-узла и (или) синусового узла, ишемия миокарда или ИМ, гипотиреоз, гипоксия, гипотермия, электролитные нарушения, врожденные пороки сердца, амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, миокардит, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, миотоническая мышечная дистрофия, различные хирургические вмешательства на сердце (операции на клапанах сердца, трансплантация сердца и др.), болезнь Шагаса, инфекционный эндокардит, дифтерия, нейрокардиогенные обмороки, синдром каротидного синуса и др.

С этой целью рекомендуется провести ряд лабораторных и инструментальных исследований, в том числе определение концентрации магния и натрия в плазме крови, гормонов щитовидной железы, также необходимо исключить наличие острого ИМ или ишемии миокарда (электрокардиография [ЭКГ]) [28].

Для определения причинно-следственной связи АВ-блокады с приемом определенных медикаментов следует использовать общий алгоритм обследования больного с подозрением на лекарственно-индуцированные синдромы [163] и алгоритм Наранжо [164]. Если АВ-блокада сохраняется после периода времени, равного пяти периодам полувыведения соответствующего (-их) препарата (-ов), лекарственно-индуцированный механизм ее развития может быть исключен [28].

Ведение больных с лекарственно-индуцированной АВ-блокадой

При лечении лекарственно-индуцированной АВ-блокады в первую очередь необходимо отменить вызвавший это состояние препарат, а при необходимости дальнейший его прием, рассмотреть возможность установки временного ЭКС [28]. Если же АВ-блокада уже имела место до начала приема ЛС, способного ее провоцировать, необходима установка постоянного ЭКС [28].

В некоторых случаях к исчезновению АВ-блокады приводит снижение дозы препарата-индуктора, но в ряде случаев, особенно если потребовалась госпитализация, необходимо полное прекращение приема ЛС, прием которого ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной АВ-блокады.

В некоторых случаях назначается внутривенное введение атропина в дозе 0,5–1,0 мг каждые 3–5 мин. до суммарной дозы 1,5–3,0 мг [28, 165, 166]. Если атропин неэффективен, возможно назначение эпинефрина (2–10 мкг/мин.) или допамина (2–10 мкг/кг/мин.) [28, 167]. При неэффективности фармакотерапии осуществляют наружную электрокардиостимуляцию [28].

В случае передозировки БКК или ББ необходимо в кратчайшие сроки (в течение часа после приема) осуществить промывание желудка или же принять активированный уголь (25–50 г, растворенные в 120–240 мл воды) [28]. В случае приема препарата в форме с замедленным высвобождением активного вещества может быть назначен активированный уголь в дозе 0,5 г/кг [28, 167].

Для лечения АВ-блокады, развившейся в результате передозировки ББ, может быть рекомендовано внутривенное введение глюкагона, кальция и (или) высокие дозы инсулина внутривенно. Глюкагон обычно вначале вводят болюсом 3–10 мг (0,05–0,15 мг/кг в течение минуты), затем проводят инфузию со скоростью 1–5 мг/ч (0,05–0,10 мг/кг/ч) до достижения стабильной гемодинамики (частота сердечных сокращений [ЧСС] выше 60 уд./мин., систолическое артериальное давление [САД] более 90 мм рт. ст., восстановление диуреза, ясное сознание больного) [28, 37, 167]. Может быть назначен кальций (0,3 мЕ/кг), в виде глюконата кальция 10% (0,6 мл/кг) или хлорида кальция 10% (0,2 мл/кг в течение 5–10 мин. с последующей инфузией 0,3 мкг/кг/ч), однако данные об эффективности внутривенного введения препаратов кальция в случаях передозировки ББ ограничены [168]. Пациентам с АВ-блокадой на фоне передозировки ББ, рефрактерной к другим схемам фармакотерапии, может быть назначено болюсное введение инсулина в дозе 1 ЕД/кг с последующей внутривенной инфузией 0,5–1,0 ЕД/кг/ч [28], одновременно назначают введение глюкозы, скорость введения которой подбирают таким образом, чтобы избежать развития гипогликемии [167]. Доза может титроваться каждые 30 мин. до достижения желаемого результата. В связи с потенциальными нежелательными лекарственными реакциями в виде электролитных нарушений при данном способе лечения, во время инфузии инсулина рекомендуется каждый час контролировать концентрации электролитов и глюкозы в плазме кро-

ви [28, 167]. Для поддержания эугликемии (глюкоза крови 100–250 мг/дл) вместе с болюсным введением инсулина также может применяться внутривенное введение 25 г декстрозы с последующей инфузией 0,5 г/кг/ч [37, 168].

Представляет интерес такой метод лечения лекарственно-индуцированной АВ-блокады, ассоциированной с приемом ББ, особенно жирорастворимых, как введение липидной эмульсии. Он вполне может оказаться наиболее безопасным и эффективным. Однако пока встречаются только единичные сообщения, подтверждающие его эффективность [168–170]. Патолофизиологический механизм действия липидных эмульсий также до конца не изучен, считается, что эффект введения липидной эмульсии реализуется путем так называемого липидного смывания, удаляющего липофильные ББ из тканей сердца, что приводит к улучшению проводимости [167]. Липидные эмульсии могут действовать как липидный поглотитель, выводя липофильные препараты от тканевых рецепторов в плазму крови, где препарат впоследствии может связываться с эмульсией [169]. Другая теория предполагает, что липидные эмульсии могут повышать доступность свободных жирных кислот в миокарде, блокируя их трансформацию в глюкозу – процесс, который происходит в сердечной мышце в условиях гипоксии, тем самым увеличивается доступность субстрата (свободных жирных кислот), с помощью которого возможно возобновление нормального метаболизма (сердечная мышца обладает уникальными метаболическими характеристиками: при обмене веществ в состоянии покоя 70 % потребности сердечной мышцы в энергии поставляется из жирных кислот [169, 171]). Интралипид 20 % (или другая липидная эмульсия) вводится внутривенно за 1–2 мин. в объеме 1,5 мл/кг, затем инфузию продолжают со скоростью 15 мл/кг/ч в течение 30 мин. [167] Суммарный объем вливания интралипида не должен превышать 12 мл/кг массы тела больного [167].

При возникновении лекарственно-индуцированной АВ-блокады, ассоциированной с приемом верапамила и дилтиазема, в качестве специфического антидота используют кальция глюконат (10–20 мл 10 %-ного раствора внутривенно) [28]. При АВ-блокаде и брадикардии также рекомендуется вводить атропин, изопrenalин или орципреналин; при гипотензии – плазмозамещающие растворы, допамин, норэпинефрин; при проявлении признаков сердечной недостаточности – добутамин. При высоких степенях АВ-блокады возможно проведение электрической кардиостимуляции [172, 173].

Если у пациента была произведена имплантация постоянного ЭКС, возможно возобновление приема ЛС, прием которого вызвал развитие лекарственно-индуцированной АВ-блокады [28].

Профилактика

Лекарственно-индуцированную АВ-блокаду во многих случаях можно предотвратить. По возможности следует избегать назначения ЛС с потенциальной способностью угнетать АВ-узел, особенно у пациентов с уже имеющейся АВ-блокадой при отсутствии ЭКС [28]. Пациенты, принимающие ЛС, потенциально вызывающие АВ-блокаду,

должны быть проинструктированы, что определенные препараты могут замедлять их ЧСС, должны быть обучены мониторингованию ЧСС, им необходимо в доступной форме объяснить необходимость ежедневного измерения частоты пульса и обращения к лечащему врачу в случае снижения ЧСС ниже 50 уд./мин. и (или) в случае возникновения ощущений редкого биения сердца, головокружений, повышенной утомляемости, слабости, одышки, за грудиной боли и эпизодов потери сознания [28].

Не следует комбинировать препараты, которые могут вызывать АВ-блокаду, за исключением ситуаций, специально прописанных в соответствующих клинических рекомендациях, при этом, если продолжительность PR-интервала до начала приема подобных ЛС составляет более 0,2 с, комбинаций препаратов, блокирующих АВ-узел, лучше избегать вовсе [28]. Не следует превышать максимально допустимые суточные дозы подобных ЛС. Кроме того, для определенных ЛПП необходимо корректировать их дозы с учетом функции почек и печени. Так, у пациентов с ХБП для профилактики развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады следует проводить коррекцию дозы следующих препаратов [28]: ацебутолол, амисулприд, атенолол, баклофен, бетаксолол, капецитабин, циметидин, цисплатин, клонидин, дексмететонин, дигоксин, дизопирамид, фамотидин, флекаинид, флударабин, гунабенз, идарубицин, исрадицин, мемантин, милринон, микофенолат, надолол, никардипин, ранитидин, рисперидон, соталол, такролимус и некоторых других.

Аналогично у пациентов с заболеваниями печени для профилактики развития АВ-блокады требуется коррекция дозы следующих препаратов [28]: ацебутолол, циталограм, дронедазон, эсциталограм, флуоксетин, идарубицин, ивабрадин, паклитаксел, пропафенон, рисперидон, такролимус и др. Кроме того, должен быть исключен сопутствующий прием ЛПП, которые ингибируют печеночный метаболизм ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной АВ-блокады [174]. Ферменты системы цитохрома Р-450 играют ключевую роль в метаболизме ряда препаратов, способных вызывать АВ-блокаду. К этим ЛС относятся препараты, воздействующие на центральную нервную систему (антидепрессанты: амитриптилин, ферменты 1А2, 2С9, 2С19, 2Д6, флуоксетин – ферменты 2С9, 2Д6, имипрамин – фермент 2Д6; антипсихотики – клозапин, фермент 1А2, оланзапин – фермент 1А2, рисперидон – ферменты 2Д6, 3А4, -5, -7; анксиолитик диазепам – ферменты 3А4, -5, -7; миорелаксант тизанидин – фермент 1А2; наркотические средства – кетамин, пропофол, фермент 2В6, галотан, севофлуран – 2Е1; противосудорожный препарат карбамазепин – ферменты 3А4, -5, -7; наркотический анальгетик метадон – ферменты 2В6, 3А4, -5, -7; местный анестетик кокаин – ферменты 3А4, -5, -7), на сердечно-сосудистую систему (системные ББ: пропранолол – ферменты 1А2, 2Д6, 3А4, -5, -7, метопролол, небиволол, карведилол – фермент 2Д6; α - и β -адреноблокатор карведилол – фермент 2Д6; БКК: верапамил – ферменты 1А2, 3А4, -5, -7, дилтиазем – ферменты 3А4, -5, -7; антиаритмики: флекаинид, пропафенон – фермент 2Д6, лидокаин – 2Д6, 3А4, -5, -7, хинидин – 3А4, -5, -7; α -адреномиметик клонидин – фермент 2Д6), офтальмологические препараты (местные ББ:

тилол – фермент 2D6), противоопухолевый препарат паклитаксел – ферменты 2C8, 3A4, -5, -7, иммунодепрессант такролимус – фермент 3A4, -5, -7 [174].

Поддержание плазменной концентрации дигоксина на уровне менее 2 нг/мл, оптимально менее 1 нг/мл, уменьшает риск дигоксин-ассоциированной АВ-блокады [28].

В некоторых клинических ситуациях замена препарата в пределах одного класса ЛС также может снизить риск развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады [28]. К примеру, пациент с ХБП, получающий атенолол, имеет больший риск атенолол-индуцированной АВ-блокады в результате снижения почечного клиренса атенолола, нежели пациент без ХБП. В этой ситуации замена атенолола β -блокатором, элиминирующимся не почками, таким как, например, метопролол, может снизить вероятность развития лекарственно-индуцированной АВ-блокады.

Пациентам, принимающим ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной АВ-блокады, необходимо регулярно проводить ЭКГ в 12 отведениях как минимум раз в 6 месяцев [28]. АВ-блокада I степени не является абсолютным противопоказанием для начала/продолжения приема ЛС, блокирующих АВ-узел, однако в случае ее наличия длительность интервала PR должна контролироваться каждые 3–6 месяцев для исключения ее прогрессирования [28]. Если PR интервал увеличивается до более 0,2 с во время терапии ЛС, вызывающим АВ-блокаду, необходимости прекращать терапию нет, но требуется более частый контроль ЭКГ, также необходимо избегать назначения новых ЛС, которые вызывают АВ-блокаду [28].

Заключение

Таким образом, АВ-блокада – серьезное нарушение проводимости, которое в ряде случаев можно предотвратить, если внимательно опросить и обследовать пациента. Важно не только грамотно подбирать терапию, своевременно проводить контроль состояния пациентов, принимающих ЛС, вызывающих АВ-блокаду, но и учитывать все факторы риска ее возникновения, в том числе совместный прием ≥ 2 препаратов-индукторов, состояние функции почек и печени. Одним из главных направлений профилактики лекарственно-индуцированной АВ-блокады является повышение информированности практикующих врачей и пациентов о ее распространенности, факторах риска, подходах к диагностике, лечению и профилактике.

Список литературы

- Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. 9-е изд., испр. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017; 560 с.: ил. [Orlov V.N. Electrocardiography Guide. 9th Ed. M.: Medical Information Agency, 2017; 560 pp].
- Бокерия Л.А. Клинические рекомендации: «Брадиаритмии». М., 2017. [Bockeria L.A. Clinical guidelines: «Bradycardias». M., 2017].
- Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *European Heart Journal*. 2006; 27(9):1085-1092. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi842>.
- Brignole M. Diagnosis and treatment of syncope. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007; 93 (1): 130–136. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.080713>.
- Лукьянова И.Ю. Нарушения атриовентрикулярного проведения (обзор литературы). *Juvenis scientia*. 2018; 10: 17–23. [Lukyanova I.Y. Atrioventricular conduction disorders (a literature review). *Juvenis scientia*. 2018; 10: 17–23].
- Davies MJ. Pathology of chronic A-V Block. *Acta Cardiol*. 1976; 21: 19–30.
- Sclarovsky S, Strasberg B, Hirschberg A, Arditi A, Lewin RF, Agmon J. Advanced early and late atrioventricular block in acute inferior wall myocardial infarction. *Am Heart J*. 1984; 108 (1): 19–24. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90539-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90539-8).

- Romero-Menor C, López-Gómez D, Iraculis E, García F, Sabaté X, Espuglas E. A complete atrioventricular block and polymorphic ventricular tachycardia as the initial manifestation of secondary amyloidosis. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52 (12): 1157–1158.
- Bejar D, Colombo PC, Latif F, Yuzefpolskaya M. Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015; 9 (2): 29–38. <https://doi.org/10.4137/CMC.S19706>.
- Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, Kandel R, Simonen P, Mäyränpää M, Viñen T, Miettinen H, Kaikkonen K, Haataja P, Kerola T, Rissanen TT, Kokkonen J, Alatalo A, Pietilä-Effati P, Utriainen S, Kupari M. Outcome of Cardiac Sarcoidosis Presenting With High-Grade Atrioventricular Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11 (8): e006145. <https://doi.org/10.1161/circep.117.006145>.
- Shizukuda Y, Tripodi DJ, Zalos G, Bolan CD, Yau YY, Leitman SF, Wacławski MA, Rosing DR. Incidence of cardiac arrhythmias in asymptomatic hereditary hemochromatosis subjects with C282Y homozygosity. *Am J Cardiol*. 2012; 109 (6): 856–860. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.11.011>.
- Washington CH, Issaranggoon N, ayuthaya S, Makonkawkeyoon K, Oberdorfer P. A 9-year-old boy with severe diphtherial infection and cardiac complications. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014: bcr2014206085. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206085>.
- Rester BT, Bennett KR. Kiss of the Benchuca – Chagas' disease presenting with transient third-degree atrioventricular block. *J Miss State Med Assoc*. 2005; 46 (12): 369–372.
- Kostić T, Momčilović S, Perišić ZD, Apostolović SR, Cvetković J, Jovanović A, Barać A, Šalinger-Martinić S, Tasić-Otašević S. Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol*. 2017; 232: 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.169>.
- Pilypas AA, Raišienė G, Valaikiene J. Lyme disease and heart transplantation: presentation of a clinical case and a literature review. *Acta Med Lit*. 2019; 26 (3): 173–180. <https://doi.org/10.6001/actamedica.v26i3.4147>.
- Mariani M, Pagani M, Inerra C, De Servi S. Complete atrioventricular block associated with toxoplasma myocarditis. *Europace*. 2006; 8 (3): 221–223. <https://doi.org/10.1093/europace/euj046>.
- Ramamoorthy K, Sahiar KH, Golwalla AF. Complete atrioventricular heart block due to gumma of the interventricular septum. *Am J Cardiol*. 1962; 10:879–881. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90187-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(62)90187-x).
- Tselios K, Gladman DD, Harvey P, Su J, Urowitz MB. Severe brady-arrhythmias in systemic lupus erythematosus: prevalence, etiology and associated factors. *Lupus*. 2018; 27 (9): 1415–1423. <https://doi.org/10.1177/0961203318770526>.
- Argun M, Baykan A, Özyurt A, Pamukcu Ö, Üzümlü K, Narin N. Syncope due to complete atrioventricular block and treatment with a transient pacemaker in acute rheumatic fever. *Turk Pediatr Ars*. 2018; 53 (3): 197–199. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatrArs.2018.4014>.
- Yang X, Qu L, Li Y, Li X. Complete atrioventricular block in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2019; 48 (5): 422–423. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1572221>.
- Ozgül M, Hoşcan Y, Arslan C, Karabacak M. Complete atrioventricular block in a patient with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008; 36 (4): 263–265.
- Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, Mori H, Osada Y, Oyanagi T, Kajima T, Yoshida S, Kobayashi T, Ono K. The necessity of implantable cardioverter defibrillators in patients with Keams-Sayre syndrome – systematic review of the articles. *Int J Cardiol*. 2019; 279: 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.064>.
- Himmrich E, Popov S, Liebrich A, Rosocha S, Zellerhoff C, Nowak B, Przibille O. Hidden intracardiac conduction disturbances and their spontaneous course in patients with progressive muscular dystrophy. *Z Kardiol*. 2000; 89 (7): 592–598. <https://doi.org/10.1007/s003920070208>.
- Chan WK, Danon A, Wijesundera HC, Singh SM. Single Versus Dual Lead Atrioventricular Sequential Pacing for Acquired Atrioventricular Block During Transcatheter Aortic Valve Implantation Procedures. *Am J Cardiol*. 2018; 122 (4): 633–637. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.043>.
- Berdajs D, Schurr UP, Wagner A, Seifert B, Turina MI, Genoni M. Incidence and pathophysiology of atrioventricular block following mitral valve replacement and ring annuloplasty. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34 (1): 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.03.051>.
- Feldman A, Voskoboinik A, Kumar S, Spence S, Morton JB, Kistler PM, Sparks PB, Vohra JK, Kalman JM. Predictors of acute and long-term success of slow pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a single center series of 1,419 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011; 34 (8): 927–933. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03092.x>.
- Nakamura T, Narui R, Zheng Q, Yamohammadi H, Tedrow UB, Koplan BA, Michaud GF, Stevenson WG, John RM. Atrioventricular Block During Catheter Ablation for Ventricular Arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; 5 (1): 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.10.005>.
- Tisdale JE, Miller D. A. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
- Camm J, Ward D, Spurrell RA. The effect of intravenous disopyramide phosphate on recurrent paroxysmal tachycardias. *Br J Clin Pharmacol*. 1979; 8 (5): 441–449. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1979.tb01023.x>.
- Desai JM, Scheinman MM, Hirschfeld D, Gonzalez R, Peters RW. Cardiovascular collapse associated with disopyramide therapy. *Chest*. 1981; 79 (5): 545–551. <https://doi.org/10.1378/chest.79.5.545>.
- Rothman MT. Prolonged QT interval, atrioventricular block, and torsade de pointes after antiarrhythmic therapy. *Br Med J*. 1980; 280 (6218): 922–923. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6218.922>.
- Bergfeldt L, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Disopyramide induced second and third-degree atrioventricular block in patients with bifascicular block. An acute stress test to predict atrioventricular block progression. *Br Heart J*. 1985; 53 (3): 328–334. <https://doi.org/10.1136/hrt.53.3.328>.
- https://www.rtsnet.ru/mnn_index_id_843.htm.
- Kappenberger LJ, Fromer MA, Shenasa M, Gloor HO. Evaluation of flecainide acetate in rapid atrial fibrillation complicating Wolff-Parkinson-White syndrome. *Clin Cardiol*. 1985; 8 (6): 321–326. <https://doi.org/10.1002/clc.4960080603>.
- Hanley NA, Bourke JP, Gascoigne AD. Survival in a case of life-threatening flecainide overdose. *Intensive Care Med*. 1998; 24 (7): 740–742. <https://doi.org/10.1007/s001340050655>.
- Libersa C, Caron J, Pladyas A, Beuscart R, Kacet S, Wajman A, Connell C, Dupuis B, Lekieffre J. Propafenone versus disopyramide: a double-blind randomized crossover trial in patients presenting chronic ventricular arrhythmias. *Clin Cardiol*. 1987; 10 (7): 405–410. <https://doi.org/10.1002/clc.4960100707>.
- Kerns W 2nd, English B, Ford M. Propafenone overdose. *Ann Emerg Med*. 1994; 24 (1): 98–103. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(94\)70168-7](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(94)70168-7).
- Janousek J, Paul T. Safety of oral propafenone in the treatment of arrhythmias in infants and children (European retrospective multicenter study). Working Group on Pediatric Arrhythmias and Electrophysiology of the Association of European Pediatric Cardiologists. *Am J Cardiol*. 1998; 81 (9): 1121–1124. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00142-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00142-8).
- Nägele H, Bohlmann M, Eck U, Petersen B, Rüdiger W. Combination therapy with carvedilol and amiodarone in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000; 2 (1): 71–79. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(99\)00071-9](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(99)00071-9).
- Tarantini L, Cioffi G, Opasich C, Tarantini L, Cioffi G, Opasich C, Lenarda A, Pulignano G, Sindaco D, Feo S, Stefanelli C, Russo P, Catania G. Pre-discharge initiation of beta-blocker therapy in elderly patients hospitalized for acute decompensation of chronic heart failure: an effective strategy for the implementation of beta-blockade in heart failure. *Ital Heart J*. 2004; 5 (6): 441–449.
- Onalan O, Cumurcu BE, Bekar L. Complete atrioventricular block associated with concomitant use of metoprolol and paroxetine. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83 (5): 595–599. <https://doi.org/10.4065/83.5.595>.

42. Huang M, Zhang X, Chen S, Sun Y, Xiao Y, Sun J, Huang M, Chen S, Liu F. The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34 (3): 680–685. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0527-x>.
43. Kassamali RH, Kim DH, Patel H, Roichura N, Hoey E, Hodson J, Hussain S. Safety of an i.v. β -adrenergic blockade protocol for heart rate optimization before coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 203 (4): 759–762. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11492>.
44. Knudsen MB, Thøgersen AM, Hjortshøj SP, Rathi S. The impact of drug discontinuation in patients treated with temporary pacemaker due to atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24 (11): 1255–1258. <https://doi.org/10.1111/jce.12211>.
45. Özcan KS, Güngör B, Osmonov D, Tekkeşin AI, Altay S, Ekmekçi A, Toprak E, Yıldırım E, Çalik N, Alper AT, Gürkan K, Erdinler I. Management and outcome of topical beta-blocker-induced atrioventricular block. *Cardiovasc J Afr*. 2015 Nov-Dec; 26 (6): 210–3. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2015-030>.
46. Morady F, Scheinman MM, Shen E, Shapiro W, Sung RJ, DiCarlo L. Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1983; 51 (1): 156–159. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(83\)80027-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(83)80027-7).
47. Mangiardi L, Gaita F, Brun S, Presbitero P, Nademanee K, Singh BN. Atrioventricular block complicating amiodarone-induced hypothyroidism in a patient with pre-excitation and rate-dependent bilateral bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7 (1): 180–184. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80279-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80279-0).
48. Raviña T, Gutierrez J. Amiodarone-induced AV block and ventricular standstill. A forme fruste of an idiopathic long QT syndrome. *Int J Cardiol*. 2000; 75 (1): 105–108. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(00\)00295-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(00)00295-3).
49. McMahon CJ, Laird WP, Fenrich AL. Amiodarone-induced 2 to 1 atrioventricular block in association with prolongation of the QT interval. *Cardiol Young*. 2003; 13 (3): 305–307.
50. Saul JP, Scott WA, Brown S, Marantz P, Acevedo V, Etheridge SP, Perry JC, Friedman JK, Burriss SW, Cargot P, Graepel J, Koskelo EK, Wang R. Intravenous Amiodarone Pediatric Investigators. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation*. 2005; 112 (22): 3470–3477. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.534149>.
51. Sato Y, Dohi K, Kusuki H, Tanimura M, Watanabe K, Sugiura E, Kumagai N, Nakamori S, Nakajima H, Fujii E, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Heart failure exacerbation associated with newly developed atrioventricular dyssynchrony after chemical conversion to a sinus rhythm in a patient receiving cardiac resynchronization therapy. *Intern Med*. 2013; 52 (12): 1359–1363. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.0056>.
52. Sequeira OR, Aquino NJ, Gómez NB, García LB, Cáceres C, Lovera OA, Centurión OA. Amiodarone-Induced Third Degree Atrioventricular Block and Extreme QT Prolongation Generating Torsade Des Pointes in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2016 Oct 31; 9 (3): 1502. <https://doi.org/10.4022/jafib.1502>.
53. Essebag V, Hadjis T, Platt RW, Pilote L. Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (2): 249–254. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02709-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02709-2).
54. Chung MK, Schweikert RA, Wilkoff BL, Niebauer MJ, Pinski SL, Trohman RG, Kidwell GA, Jaeger FW, Morant VA, Miller DP, Tchou PJ. Is hospital admission for initiation of antiarrhythmic therapy with sotalol for atrial arrhythmias required? Yield of in-hospital monitoring and prediction of risk for significant arrhythmia complications. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32 (1): 169–176. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00189-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00189-2).
55. Plammatter JP, Paul T, Lehmann C, Kallfelz HC. Efficacy and proarrhythmia of oral sotalol in pediatric patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26 (4): 1002–1007. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00268-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00268-3).
56. Sun H, Tian Y, Zheng L, Pan Q, Xie B. Electrocardiographic profile of adenosine pharmacological stress testing. *Exp Ther Med*. 2015; 9 (4): 1178–1184. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2279>.
57. Aung Naing K, Li L, Su Q, Wu T. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (6): CD009503. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009503.pub2>.
58. Singh M, Shah T, Khosla K, Singh P, Molnar J, Khosla S, Arora R. Safety and efficacy of intracoronary adenosine administration in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2012; 6 (3): 101–114.
59. Seo MK, Koo BK, Kim JH, Shin DH, Yang HM, Park KW, Lee HY, Kim HS, Oh BH, Park YB. Comparison of hyperemic efficacy between central and peripheral venous adenosine infusion for fractional flow reserve measurement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5 (3): 401–405. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.111.965392>.
60. Wang X, Li S, Zhao X, Deng J, Han Y. Effects of intracoronary sodium nitroprusside compared with adenosine on fractional flow reserve measurement. *J Invasive Cardiol*. 2014; 26 (3): 119–122.
61. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: a review. *Am J Crit Care*. 2007; 16 (5): 498–503.
62. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Rosso R, Ish-Shalom M, Hochenberg M, Viskin S. Drug-induced atrioventricular block: prognosis after discontinuation of the culprit drug. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (1): 105–108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.057>.
63. Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, Borys D. A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment. *Ann Emerg Med*. 1993; 22 (2): 196–200. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80202-1](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80202-1).
64. Tanzili G, Greco C, Pasceri V, Pelliccia F, Arivi A, Placanca A, Mangieri E. Dipyridamole versus verapamil for treatment of no-reflow during primary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010; 76 (6): 787–793. <https://doi.org/10.1002/ccd.22724>.
65. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology*. 2007; 69 (7): 668–675. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267319.18123.d3>.
66. Letavner E, Couzi L, Delmas Y, Moreau K, Murcott O, de Préçigout V. Verapamil and mild hyperkalemia in hemodialysis patients: a potentially hazardous association. *Hemodial Int*. 2006; 10 (2): 170–172. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2006.00090.x>.
67. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadion B, Graham J, Wright RA, Hall JA, Sutton A, Belder MA. Prospective, randomized, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart*. 2006; 92 (9): 1278–1284. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.075077>.
68. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, Figulla HR. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002; 57 (4): 444–451. <https://doi.org/10.1002/ccd.10375>.
69. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghide M, Capone RJ, Crawford MH, Schlant RC, Kleiger RE, Young PM, Schechtman K, Perryman MB, Roberts R and the Diltiazem Reinfarction Study Group. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med*. 1986; 315 (7): 423–429. <https://doi.org/10.1056/NEJM198608143150704>.
70. Boudonas G, Lefkos N, Efthymiadis AP, Styliadis IG, Tsapas G. Intravenous administration of diltiazem in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Acta Cardiol*. 1995; 50 (2): 125–134.
71. Brenes JA, Cha YM. Diltiazem-induced Transient Complete Atrioventricular Block in an Elderly Patient with Acute on Chronic Renal Failure. *Open Cardiovasc Med J*. 2013; 7: 23–26. Published 2013 Mar 29. <https://doi.org/10.2174/1874192401307010023>.
72. Wills BK, Liu JM, Wahl M. Third-degree AV block from extended-release diltiazem ingestion in a nine-month-old. *J Emerg Med*. 2010; 38 (3): 328–331. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.10.053>.
73. Fugit MD, Rubal BJ, Donovan DJ. Effects of intracoronary nicardipine, diltiazem and verapamil on coronary blood flow. *J Invasive Cardiol*. 2000; 12 (2): 80–85.
74. Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf*. 1991; 6 (6): 450–459. <https://doi.org/10.2165/00002018-199106060-00005>.
75. Williams PL, Krafick JM, Potter BB, Hooper JH, Hearn MJ. Cardiac toxicity of clonidine. *Chest*. 1977; 72 (6): 784–785. <https://doi.org/10.1378/chest.72.6.784>.
76. Abiuso P, Abelow G. Atrioventricular dissociation in a patient receiving clonidine. *JAMA*. 1978; 240 (2): 108–109. <https://doi.org/10.1001/jama.1978.03290020030006>.
77. Ciaccheri M, Dolara A, Manetti A, Botti P, Zom M, Peruzzi S. A-V block by an overdose of Clonidine. *Acta Cardiol*. 1983; 38 (3): 233–236.
78. Jaffe R, Livshits T, Burszlyn M. Adverse interaction between clonidine and verapamil. *Ann Pharmacother*. 1994; 28 (7–8): 881–883. <https://doi.org/10.1177/106002809402800712>.
79. LaRusso P, Jessup SA, Rogers FJ, Rogers JC. Sinusoidal and atrioventricular dysfunction associated with the use of guanabenz acetate. *Can J Cardiol*. 1988; 4 (3): 146–148.
80. Teng R, Butler K. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of high single-ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013; 51 (10): 795–806. <https://doi.org/10.5414/CP201903>.
81. Goldberg A, Rosenfeld I, Nordkin I, Halabi M. Life-threatening complete atrioventricular block associated with ticagrelor therapy. *Int J Cardiol*. 2015; 182: 379–380. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.162>.
82. Ünlü M, Demirkol S, Yıldırım AO, Balta Ş, Öztürk C, İlysoy A. Atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may require permanent pacemaker. *Int J Cardiol*. 2016; 202: 946–947. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.067>.
83. Baker NC, Nadour W, Friehling M. Clinically significant ticagrelor induced conduction abnormalities following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 21–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.143>.
84. De Maria E, Borghi A, Modonesi L, Cappelli S. Ticagrelor therapy and atrioventricular block: Do we need to worry? *World J Clin Cases*. 2017; 5 (5): 178–182. <https://doi.org/10.12999/wjcc.v5i5.178>.
85. Shammars RL, DeAntonio HJ, Movahed A. High-grade atrioventricular block during dipyridamole stress testing. *Int J Cardiol*. 1994; 46 (3): 279–282. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(94\)90251-8](https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)90251-8).
86. Preumont N, Velez Roa S, Berkenboom G, Goldman S, Lenaers A. Transient second-degree heart block during dipyridamole myocardial perfusion imaging. *Acta Cardiol*. 1998; 53 (5): 275–277.
87. Alakhras M, Baldari D, El-Sherif N, Turitto G. Location and clinical implications of high-grade atrioventricular block during dipyridamole infusion: a case report. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002; 7 (2): 174–176. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474x.2002.tb00158.x>.
88. Alakhras M, Baldari D, El-Sherif N, Turitto G. Location and clinical implications of high-grade atrioventricular block during dipyridamole infusion: a case report. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002; 7 (2): 174–176. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474x.2002.tb00158.x>.
89. Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest*. 1970; 49 (12): 2377–2386. <https://doi.org/10.1172/JCI106457>.
90. Goren C, Denes P. The role of Holter monitoring in detecting digitalis-provoked arrhythmias. *Chest*. 1981; 79 (5): 555–558. <https://doi.org/10.1378/chest.79.5.555>.
91. Spodick DH. Well concealed atrial tachycardia with Wenckebach (Mobitz I) atrioventricular block: digitalis toxicity. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001; 10 (1): 59. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2001.90858.x>.
92. Mahdyaan H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghide M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J*. 1990; 120 (5): 1189–1194. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90135-k](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90135-k).
93. Juneja D, Singh O, Bhasin A, Gupta M, Saxena S, Chaturvedi A. Severe suicidal digoxin toxicity managed with resin hemoperfusion: A case report. *Indian J Crit Care Med*. 2012 Oct; 16 (4): 231–3. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.106511>.
94. URL: <https://www.girls.rosminzdrav.ru> [дата обращения: 12.07.2020]. Текст электронный.
95. Smith RB, Rusbatch BJ. Atrialmythylene and heart block. *Br Med J*. 1967; 3 (5560): 311. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5560.311-a>.
96. Lappa A, Castagna A, Imperiale C, Fenga M. Near fatal case of atrio-ventricular block induced by amlipriline at therapeutic dose. *Intensive Care Med*. 2000; 26 (9): 1399. <https://doi.org/10.1007/s001340000581>.
97. Kantor SJ, Bigger JT, Glassman AH, Macken DL, Perel JM. Imipramine-induced heart block. A longitudinal case study. *JAMA*. 1975; 231 (13): 1364–1366.
98. Martin CI. Letter: Imipramine-induced heart block. *JAMA*. 1975; 234 (4): 383.
99. Gambassi G, Incalzi RA, Gemma A. Atrioventricular blocks associated with citalopram. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13 (10): 918–919. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.10.918>.
100. Takayanagi K, Hiasuchi I, Watanabe J, Maekawa Y, Fujita T, Sakai Y, Hoshi K, Kase M, Nishimura N, Inoue T, Hayashi T, Morooka S. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly women. *Jpn Heart J*. 1998; 39 (4): 469–479. <https://doi.org/10.1536/jhj.39.469>.
101. Koutsampyropoulos K, Zotos A, Papamichalis M, Papaioannou K. Carbamazepine induced atrial tachycardia with complete AV block. *Hippokratia*. 2014; 18 (2): 185–186.
102. Ide A, Kamijo Y. Intermittent complete atrioventricular block after long term low-dose carbamazepine therapy with a serum concentration less than the therapeutic level. *Intern Med*. 2007; 46 (9): 627–629. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6280>.
103. Celik IE, Akyel A, Colgecen M, Ozeke O. A rare cause of 2:1 atrioventricular block: carbamazepine. *Am J Emerg Med*. 2015; 33 (10): 1541. e3–4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.07.055>.
104. Can İ, Tholakanahalli V. Carbamazepine-induced atrioventricular block in an elderly woman. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016; 44 (1): 68–70. <https://doi.org/10.5543/tkda.2015.89069>.
105. Bordier P, Garrigue S, Barold SS, Bressolles N, Lanasse S, Clémenty J. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Eurpace*. 2003; 5 (4): 429–431. [https://doi.org/10.1016/s1099-5129\(03\)00080-1](https://doi.org/10.1016/s1099-5129(03)00080-1).
106. Suleyman T, Tevfik P, Abdulkadir G, Özdem S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J*. 2006; 23 (8): 641–642. <https://doi.org/10.1136/emj.2006.036251>.
107. Tanaka A, Koga S, Hiramatsu Y. Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm: 2 cases report of atrioventricular block and Torsade de Pointes. *Intern Med*. 2009; 48 (14): 1219–1223. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2181>.
108. Hundae A, Afzal A, Assar MD, Schussler JM. Syncope secondary to second-degree atrioventricular block with donepezil use. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2014; 27 (4): 325–326. <https://doi.org/10.1080/08998280.2014.11929146>.
109. Gehi A, Benatar M, Langberg J. Treatment of pyridostigmine-induced AV block with hyoscine in a patient with myasthenia gravis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19 (2): 214–216. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00938.x>.
110. Nkemgu NJ, Tchie JN. Atrio-ventricular Block Following Neostigmine-Glycopyrrolate Reversal in Non-heart Transplant Patients: Case Report. *Anesth Prog*. 2018; 65 (3): 187–191. <https://doi.org/10.2344/anpr-65-03-10>.
111. Tanaka H, Murata K, Sera A, Horibe M, Izumi H, Tsuchiya T, Masui. Conversion to 2nd degree from 1st degree atrioventricular (AV) block by the reversal of neuromuscular blockade. 1991; 40 (4): 616–621.

112. Webb MD. Type I second-degree AV block after neostigmine administration in a child with renal failure. *Anesth Prog.* 1995; 42 (1): 21–22.
113. Donatini B, Le Blaye I, Krupp P. Transient cardiac pacing is insufficiently used to treat arrhythmia associated with thioridazine. *Cardiology.* 1992; 81 (6): 340–341. <https://doi.org/10.1159/000175827>.
114. Hulst AT, Dasa SL, Black LD, Heiselman DE. Complete heart block and torsade de pointes associated with thioridazine poisoning. *Pharmacotherapy.* 1994; 14 (2): 239–245.
115. Burton BT, Rice M, Schmertzler LE. Atrioventricular block following overdose of decongestant cold medication. *J Emerg Med.* 1985; 2 (6): 415–419. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(85\)90250-1](https://doi.org/10.1016/0736-4679(85)90250-1).
116. Woo OF, Benowitz NL, Bialy FW, Wengert JW. Atrioventricular conduction block caused by phenylpropanolamine. *JAMA.* 1985; 253 (18): 2646–2647.
117. Guedira N, Hajjaj-Hassouni N, Srari JE, el Hassani S, Fellat R, Benomar M. Third-degree atrioventricular block in a patient under chloroquine therapy. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998; 65 (1): 58–62.
118. Reuss-Borst M, Berner B, Wulf G, Müller GA. Complete heart block as a rare complication of treatment with chloroquine. *J Rheumatol.* 1999; 26 (6): 1394–1395.
119. Teixeira RA, Martinelli Filho M, Benvenuti LA, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka SA. Cardiac damage from chronic use of chloroquine: a case report and review of the literature. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79 (1): 85–88. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2002001000009>.
120. Comin-Colef J, Sánchez-Corral MA, Alegre-Sancho JJ, Valverde J, López-Gómez D, Sabaté X, Juan-Mas A, Esplugas E. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy. *Lupus.* 2001; 10 (1): 59–62. <https://doi.org/10.1191/096120301673172543>.
121. Sofos S, Savoye G, Ramirez S, Bauer F, Lerebours E. Transient type III atrioventricular block after infliximab infusion in a fistulizing perianal Crohn's disease patient. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102 (1): 217–219.
122. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, Vera A, Jin J, Stiles T, Wu S, Aradhye S, Kappos L, TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (5): 402–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>.
123. Laroni A, Brogi D, Morra VB, Guidi L, Pozzilli C, Comi G, Lugaresi A, Turini R, Raimondi D, Uccelli A, Mancardi GL. EAP Investigators. Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial. *BMC Neurol.* 2014; 14: 65. Published 2014 Apr 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-65>.
124. Limmroth V, Ziemssen T, Lang M, Richter S, Wagner B, Haas J, Schmidt S, Gerbershagen K, Lassek C, Klotz L, Hoffmann O, Albert C, Schuh K, Baier-Ebert M, Wendt G, Schieb H, Hoyer S, Dechend R, Haverkamp W. Electrocardiographic assessments and cardiac events after fingolimod first dose – a comprehensive monitoring study. *BMC Neurol.* 2017; 17 (1): 11. Published 2017 Jan 18. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0789-7>.
125. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hara G, Kurosawa T, Nagata K, Tang D, Zhang-Auberson L, Kira J. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012; 18 (9): 1269–1277. <https://doi.org/10.1177/1352458511435984>.
126. Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijamnia M, Rosenstiel P, Tomic D, Kappos L, FIRST Study Investigators. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol.* 2014; 261 (2): 267–276. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7115-8>.
127. Paolicelli D, Manni A, Drenzo V, D'Onghia M, Tortorella C, Zoccollella S, Trojano M. Long-term cardiac safety and tolerability of fingolimod in multiple sclerosis: A postmarketing study. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55 (10): 1131–1136. <https://doi.org/10.1002/jcph.519>.
128. Saccà F, Puorro G, Marsili A, Pane C, Russo CV, Lanzillo R, Rosa A, Cittadini A, Angelis G, Morra VB. Mobitz type I and II atrioventricular blocks during fingolimod therapy. *Neural Sci.* 2016; 37 (9): 1557–1559. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2621-y>.
129. Ramireddy G, Kane KM, Adhar GC. Acquired episodic complete heart block after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide and thiopeta. *Am Heart J.* 1994; 127 (3): 701–704. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90686-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90686-6).
130. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10 (8): e005443. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005443>.
131. Khan MA, Masood N, Husain N, Ahmad B, Aziz T, Naeem A. A retrospective study of cardiotoxicities induced by 5-Fluorouracil (5-FU) and 5-FU based chemotherapy regimens in Pakistani adult cancer patients at Shaoukat Khanum Memorial Cancer Hospital & Research Center. *J Pak Med Assoc.* 2012; 62: 430–434.
132. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky EK, Christian M, Suffness MI, Adams J, Oakes M, McGuire WH, Reed EB, Gibbs H. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993; 115: 117–130.
133. McGuire WP, Rowinsky EK, Rossenhein NB, Grumblin FC, Ettinger DS, Armstrong DK, Donehower RC. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med.* 1989; 111 (4): 273–279. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-4-273>.
134. Wheeler DW, Liew TW, Bailey AR. Peri-operative atrioventricular block as a result of chemotherapy with epirubicin and paclitaxel. *Anaesthesia.* 2007; 62 (2): 186–189. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2006.04946.x>.
135. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol.* 1991; 9 (9): 1704–1712. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.9.1704>.
136. Saignes SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, Stone RM, Kalaycio M, Scheinberg DA, Steinhilber P, Sievers EL, Coultré S, Dahlberg S, Ellison R, Warrell RP Jr. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3852–3860. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.18.3852>.
137. Chen PZ, Wu YJ, Wu CC, Wang YW. Bradycardia during Induction Therapy with All-trans Retinoic Acid in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Case Report and Literature Review. *Case Rep Hematol.* 2018; 2018: 4938797. <https://doi.org/10.1155/2018/4938797>.
138. Zhang S, Yang J, Jin X, Zhang S. Myocardial infarction, symptomatic third-degree atrioventricular block and pulmonary embolism caused by thalidomide: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; 15: 173. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0164-4>.
139. Hinterseer M, Becker A, Köß B, Lang N, Nüßbauer M, Steinbeck G. Thalidomide-induced symptomatic third-degree atrioventricular block. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95 (9): 474–476. <https://doi.org/10.1007/s00392-006-0401-z>.
140. Hu Y, Sun B, Zhao B, Mei D, Gu Q, Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (52): e13807. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013807>.
141. Diwakar S, Patel AA, Fradley MG. Bortezomib-induced complete heart block and myocardial scar: the potential role of cardiac biomarkers in monitoring cardiotoxicity. *Case Rep Cardiol.* 2016; 2016: 3456287. <https://doi.org/10.1155/2016/3456287>.
142. Tjionas H, Gupta AK. Heart failure secondary to carfilzomib-induced heart block in multiple myeloma patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2017; 23 (2): 152–156. <https://doi.org/10.1177/1078155215626788>.
143. Behling J, Kaes J, Münzel T, Grabbe S, Loquai C. New-onset third-degree atrioventricular block because of autoimmune-induced myositis under treatment with anti-programmed cell death-1 (nivolumab) for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2017; 27: 155–158. <https://doi.org/10.1097/CJMR.0000000000000314>.
144. James MF, Reyneke CJ, Whiffler K. Heart block following propofol: a case report. *Br J Anaesth.* 1989; 62 (2): 213–215. <https://doi.org/10.1093/bja/62.2.213>.
145. Ganasia MF, François TP, Ormezzano X, Pinaud ML, Lepage JY. Atrioventricular Mobitz I block during propofol anesthesia for laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg.* 1989; 69 (4): 524–525.
146. Bray RJ. Heart block following propofol in a child. *Paediatr Anaesth.* 2000; 10 (2): 226.
147. Noh JI, Lee JH, Woo SY, Kim YK, Cho SH, Kim SH, Chae WS. Complete atrioventricular nodal block after propofol administration in an elderly patient undergoing total knee replacement arthroplasty. A case report. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Apr; 64 (4): 363–6. <https://doi.org/10.4097/kjae.2013.64.4.363>.
148. Combe A. Complete atrioventricular block following etomidate. *Eur J Anaesthesiol.* 2007; 24 (12): 1067–1068. <https://doi.org/10.1017/s0265021507001032>.
149. Taghavi Gilani M, Razavi M. Mobitz Type II Atrioventricular Block Followed by Remifentanyl in a Patient with Severe Aortic Stenosis. *Case Rep Anesthesiol.* 2013; 2013: 852143. <https://doi.org/10.1155/2013/852143>.
150. Om A, Ellenbogen KA, Vetrovec GW. Cocaine-induced bradyarrhythmias. *Am Heart J.* 1992; 124 (1): 232–234. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90952-r](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90952-r).
151. Hall PS, Nazer B, Lee RJ. Reversible High-Grade Atrioventricular Block Associated with Cocaine Use. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (12): 1965–1967. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5372>.
152. Timour Q, Freys M, Couzon P, Loufoua J, Bertrix L, Gerentes I, Faucon G. Possible role of drug interactions in bupivacaine-induced problems related to intraventricular conduction disorders. *Reg Anesth.* 1990; 15 (4): 180–185.
153. Shen CL, Ho YY, Hung YC, Chen PL. Arrhythmias during spinal anesthesia for Cesarean section. *Can J Anaesth.* 2000; 47 (5): 393–397. <https://doi.org/10.1007/BF03018966>.
154. Tardjman T, Korzets A, Kotas R, Manor J, Klajman A. Complete atrioventricular block and long-term cimetidine therapy. *Arch Intern Med.* 1984; 144 (4): 861.
155. Schoenwald PK, Sprung J, Abdelmalak B, Mraović B, Tetzlaff JE, Gurm HS. Complete atrioventricular block and cardiac arrest following intravenous fentanyl administration. *Anesthesiology.* 1999; 90 (2): 623–626. <https://doi.org/10.1097/0000542-199902000-00040>.
156. Antoniou T, Gough KA. Early-onset pentamidine-associated second-degree heart block and sinus bradycardia: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2005; 25 (6): 899–903. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.6.899>.
157. Osmonov D, Erdinler I, Ozcan KS, Altay S, Turkan C, Yildirim E, Hasdemir H, Alper AT, Cakmak N, Sahlim S, Gurkan K. Management of patients with drug-induced atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012; 35 (7): 804–10. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03410.x>.
158. Sayah S, Akbarzadeh MA, Emkanjoo Z, Mollazadeh R, Shahrzad S, Bafrouee NB. Drug-related Atrioventricular Block: Is It a Benign Condition? *International Journal of Cardiovascular Practice.* 2016; 1 (1): 6–9. <https://doi.org/10.20286/ijcp-010105>.
159. Surawicz B. Factors affecting tolerance to digitalis. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5 (5 Suppl A): 69A–81A. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(85\)80465-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80465-4).
160. Al-Mallah MH, Arida M, Garcia-Sayan E, Assal C, Topia Zegarra G, Czerska B, Ananthasubramanian K. Safety of adenosine pharmacologic stress myocardial perfusion imaging in orthotopic cardiac transplant recipients: a single center experience of 102 transplant patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011; 27 (7): 1105–1111. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9749-2>.
161. Трешкур Т.В. Атриовентрикулярные блокады (клиника, диагностика, лечение). СПб.: ИНКАРТ. 2004. 80 с. [Трешкур Т.В. Atrioventricular blocks (clinical picture, diagnosis, treatment). SPb.: INKART. 2004; 80 pp].
162. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradyarrhythmias and conduction blocks. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65 (7): 656–667. <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2012.01.025>.
163. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Аляутдинова И.А., Эбзеева Е.Ю. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. Фарматека для практикующих врачей. 2020; 5: 77–84. [https://doi.org/10.18565/pharmateca.\[Sychev D.A., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., Alyautdinova I.A., Ebzeeva E.Yu. Drug-induced diseases: epidemiology and relevance of the problem. Pharmateca for practicing doctors. 2020; 5: 77–84. https://doi.org/10.18565/pharmateca.\]](https://doi.org/10.18565/pharmateca.[Sychev D.A., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., Alyautdinova I.A., Ebzeeva E.Yu. Drug-induced diseases: epidemiology and relevance of the problem. Pharmateca for practicing doctors. 2020; 5: 77–84. https://doi.org/10.18565/pharmateca.])
164. Nanjio CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz L, Roberts EA, Janacek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1981; 30 (2): 239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>. ISSN 0090-9236.
165. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Molitor VK, Neumar RW, O'Neill BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132 (18 Suppl 2): S444–S464. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000261>.
166. Lai KN, Swaminathan R, Pun CO, Vallance-Owen J. Hemofiltration in digoxin overdose. *Arch Intern Med.* 1986; 146 (6): 1219–1220.
167. Деревшиков С.А. Пособие дежурного. 2- изд. Рекомендации для практикующих врачей по лечению неотложных состояний. Горно-Алтайск. 2014. 493 с. [Derevshchikov S.A. Posobie dezhurnogo. 2nd ed. Recommendations for practicing doctors for the treatment of emergency conditions. Gorno-Altaysk. 2014; 493 pp].
168. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, Jeejeebhoy FM, Gabrielli A, Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010; 122 (18 Suppl 3): S829–S861. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.971069>.
169. Barton CA, Johnson NB, Mah ND, Beauchamp G, Hendrickson R. Successful treatment of a massive metoprolol overdose using intravenous lipid emulsion and hyperinsulinemia/euglycemia therapy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35 (5): e56–e60. <https://doi.org/10.1002/phar.1579>.
170. Sebe A, Dişel NR, Açıkalın Akpınar A, Karakoç E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and β-blocker overdose: 3 years' experience of a university hospital. *Postgrad Med.* 2015; 127 (2): 119–124. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1012480>.
171. Особенности обмена веществ работающей сердечной мышцы: сайт. URL: <https://sport-51.ru> (дата обращения: 12.07.2020). Текст: электронный. [Particular qualities of metabolism of working heart muscle: site. URL: <https://sport-51.ru> (date of access: 12.07.2020). Text: electronic]. URL: https://www.risnet.ru/mnn_index_id_59.htm#peredozirovka (дата обращения: 12.07.2020). Текст: электронный.
172. Описание лекарственного вещества дилтиазем. URL: https://www.risnet.ru/mnn_index_id_59.htm#peredozirovka (дата обращения: 12.07.2020). – Текст электронный.
173. Описание лекарственного вещества верапамил. URL: https://www.risnet.ru/mnn_index_id_278.htm#peredozirovka (дата обращения: 12.07.2020). – Текст электронный.
174. Flochart DA. Drug Interactions: Cytichrome P450 Drug Interaction Table. URL: <https://drug-interactions.medicines.uva.edu/MainTable> (дата обращения: 25.07.2020). Текст электронный.

Для цитирования: Куликова М.И., Остроумова О.Д., Комарова А.Г. Лекарственно-индуцированная атриовентрикулярная блокада. Медицинский алфавит. 2020; (19): 56–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-56-64>.

For citation: Kulikova M.I., Ostroumova O.D., Komarova A.G. Drug-induced atrioventricular blockages. *Medical alphabet.* 2020; (19): 56–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-56-64>.

