

Кардиотоксичность гипотензивных препаратов (обзор литературы)

Часть II. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и смешанная лекарственная передозировка

А. Ю. Моисеева¹, А. Н. Эсауленко², А. А. Иванников³, И. В. Братищев⁴, Х. Г. Алиджанова⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. П. Демикова», Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Передозировка ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), особенно в сочетании с другими сердечно-сосудистыми препаратами, ограничена малым количеством публикаций. Серьезной проблемой являются передозировка комбинированными препаратами с фиксированной дозой и отравление несколькими препаратами одновременно. Отравление иАПФ имеет серьезные осложнения и способно привести к летальному исходу. Острые отравления иАПФ проявляются нарушениями гемодинамики, где одним из предрасполагающих механизмов декомпенсации кровообращения является несостоятельность кардиомиоцитов, патогенез которого до конца не изучен. Поэтому применяющиеся в настоящее время методы коррекции кардио- и гемодинамических нарушений не всегда дают положительный эффект. В статье подчеркиваются трудности клинической и функциональной диагностики и лечения передозировки иАПФ, комбинированными препаратами с фиксированной дозой, а также отравления несколькими препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, передозировка, кардиотоксичность, комбинированный препарат с фиксированной дозой, отравление несколькими препаратами, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiotoxicity with antihypertensive drugs (literature review)

Part II. Angiotensin converting enzyme inhibitors and multi-drug intoxication

A. Yu. Moiseyeva¹, A. N. Esaulenko², A. A. Ivannikov³, I. V. Bratishev⁴, Kh. G. Alidzhanova⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²V. P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

SUMMARY

Overdose with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, especially in combination with other cardiovascular drugs, is limited by a small number of publications. A serious problem is an overdose with combined drugs with a fixed dose and poisoning with several drugs at the same time. ACE inhibitors poisoning has serious complications and can lead to a fatal outcome. Acute ACE inhibitors poisoning comes out in disorders of hemocirculation, where one of the predisposing mechanisms of decompensation of blood circulation is the failure of cardiomyocytes, the pathogenesis of which is not fully studied. Therefore, the currently used the methods of cardio- and hemodynamic disorders correction which are currently used do not always give a positive effect. The review highlights the difficulties of clinical and functional diagnosis and treatment of overdose with ACE inhibitors, combined drugs with a fixed dose, as well as poisoning with several drugs.

KEY WORDS: angiotensin converting enzyme inhibitors, overdose, cardiotoxicity, fixed-dose combinations, multi-drug intoxication, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Сокращения

Ang I – ангиотензин I

Ang II – ангиотензин II

βБ – бета-адреноблокаторы

Ca²⁺ – кальций

K⁺ – калий

Na⁺ – натрий

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

AT2 – рецептор ангиотензина типа 2

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛС – лекарственное средство

ОПП – острое почечное повреждение

ПСС – периферическое сосудистое сопротивление

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СВ – сердечный выброс

СЛР – сердечно-легочная реанимация

СН – сердечная недостаточность

ССС – сердечно-сосудистая система

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЧСС – частота сердечных сокращений

Введение

Согласно клиническим рекомендациям ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – препараты первой линии в лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (СН), диабетической нефропатии и для профилактики осложнений и смерти у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [1, 2]. Количество различных иАПФ в последнее время увеличилось, как и их общая доступность; они обладают одинаковыми гемодинамическими и метаболическими эффектами: приводят к уменьшению образования ангиотензина II; уменьшают деградацию брадикинина, калликреина, субстанции Р. Фармакологическими эффектами иАПФ являются снижение артериального давления (АД), снижение периферического сосудистого сопротивления (ПСС), системная вазодилатация, увеличение сердечного выброса (СВ), мало влияющие на частоту сердечных сокращений (ЧСС) или сократимость сердца, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек, а также тенденция к увеличению выведения жидкости и натрия (Na^+) с задержкой калия (K^+) почками (вследствие частичного подавления альдостерона); оказывают прямое положительное действие на коронарный кровоток, уменьшая вазопрессорные симпатико-адреналовые эффекты, потенцируя вазодилатацию коронарных сосудов [3]. Вместе с тем иАПФ имеют ряд общих потенциальных побочных реакций, которые присущи их механизму действия. Основным фармакодинамическим эффектом является ингибирование ренин-ангиотензин-альдостерон системы (РААС), способность к снижению стимуляции симпатической нервной системы и модулированию синтеза простагландинов в сосуде [4]. РААС – сложная система, состоящая из ферментов, пептидов и рецепторов, отвечающая за широкие функции в организме, в том числе за контроль АД [5, 6]. Ренин – фермент, выделяемый юкстагломерулярными клетками почек, действует на ангиотензиноген, вырабатываемый печенью, превращая его в ангиотензин I (Ang I), который немедленно трансформируется под действием АПФ в ангиотензин II (Ang II) [5]. Ang II – один из основных эффекторов РААС, действует через рецептор ангиотензина типа 1 (AT1) и рецептор ангиотензина типа 2 (AT2). При связывании с рецептором AT1 вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды, высвобождение альдостерона [7]. Напротив, связывание Ang II с рецепторами AT2 приводит в целом к противоположным эффектам по сравнению с теми, которые опосредуются рецепторами AT1 [5].

Ранее считалось, что передозировка иАПФ – исключительно доброкачественное состояние, редко вызывающее неблагоприятные клинические эффекты [9]. Интоксикация же варьирует от легкой до тяжелой клинической формы. Однако описаны случаи с тяжелыми полиорганными осложнениями и смертельным исходом [10]. В тяжелых случаях отравления гипотония может быть продолжительной или смертельной [11, 12].

По данным 14-летнего исследования, 11,8% отравлений сердечно-сосудистыми препаратами у госпитализированных детей и взрослых были связаны с передозировкой иАПФ, уступая по частоте отравлениям блокаторами кальциевых каналов (БКК) – 19,7% и бета-адреноблокаторами

(βБ) – 17,3% [8]. Острые отравления иАПФ проявляются нарушениями гемодинамики, где одним из предрасполагающих механизмов декомпенсации кровообращения является несостоятельность кардиомиоцитов [13–15]. Многие вопросы патогенеза, лежащие в основе гемодинамических нарушений и миокардиальной недостаточности, до конца не изучены [13–16]. Поэтому применяющиеся в настоящее время методы коррекции кардио- и гемодинамических нарушений не всегда дают положительный эффект [17].

Клинические проявления особенно сильно варьируют при передозировке несколькими классами препаратов в зависимости от дозы, фармакологических характеристик, совместного приема алкоголя, сопутствующих заболеваний и других факторов, что требует персонализированного подхода к лечению таких пациентов. Поэтому междисциплинарное сотрудничество кардиолога и токсиколога должно рассматриваться для улучшения результативности лечения и прогноза. Вместе с тем эффекты, наблюдаемые при отравлении комбинаций гипотензивных средств (ГС) с фиксированной дозой, отличаются от отравления одним из этих препаратов, что является основной причиной отсутствия единого стандарта диагностики и лечения. Представляет интерес изучение и систематизация имеющихся в отечественной и зарубежной литературе данных о кардиотоксичности при передозировке ГС.

Цель работы: изучить влияние токсических доз иАПФ, комбинированных гипотензивных препаратов и многокомпонентной лекарственной передозировки на сердечно-сосудистую систему (ССС) и тактику лечения отравления.

Кардиотоксичность иАПФ

Нарушения центральной гемодинамики и развитие первичного кардиотоксического эффекта проявляются снижением сократительной функции миокарда, изменением уровня метаболитов углеводного обмена и увеличением ферментов (АСТ, ЛДГ, КК-МВ-фракции), что может свидетельствовать о деструкции мембран и митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов [13, 18]. Токсические дозы эналаприла приводят к выраженной активации процессов свободнорадикального окисления, накоплению в плазме крови веществ низкой и средней молекулярной массы, что, несомненно, влияет на состояние ССС и миокарда, в частности. Необратимые повреждения кардиомиоцитов на фоне токсических концентраций эналаприла и присоединяющейся ишемии развиваются стремительно [14, 19]. Снижение АД и СВ способствует поражению органов за счет ухудшения их перфузии, что в конечном итоге определяет каскад осложнений и выживаемость [20]. Кардиотоксическое действие эналаприла вызывает недостаточность мембранных ионных насосов, в первую очередь Ca_2^+ -зависимой АТФазы саркоплазматического ретикула и сарколеммы, что является причиной отрицательного хронотропного эффекта. Возможно, этот механизм лежит в основе роста диастолического давления и появления дефекта диастолы как ответной реакции [18]. Кроме того, наличие дефекта диастолы может быть следствием нарушения гликолитических процессов, которые, по данным Ф.З. Меерсона [18], являются обязательным звеном транспорта макроэргических фосфатных групп в сократительный аппарат для удаления

ионов кальция из миофибрилл и развития диастолического расслабления миокарда. Кардиомиоциты в условиях воздействия эналаприла не в состоянии обеспечить должные метаболические и функциональные приспособительные изменения, которые позволили бы миокарду реагировать на увеличение нагрузки, подключая резервный источник образования энергии – анаэробный гликолиз. Кроме того, наблюдалось увеличение потребления глюкозы кардиомиоцитами, подавление энергетического метаболизма в миокарде, ингибирование активности транспортных АТФаз, повышение проницаемости мембран, что проявляется угнетением сократительной функции миокарда, которое более отчетливо выражено в условиях предъявления сердцу повышенной нагрузки ритмом высокой частоты, гипоксической перфузии, гиперкальциевой перфузии и реперфузии [21]. Причем ослабление сократительной способности миокарда левого желудочка без снижения пред- и постнагрузки может являться специфическим дозозависимым проявлением действия иАПФ [22].

Особенности клинической и ЭКГ картины отравления иАПФ.

Гемодинамические эффекты при передозировке иАПФ, как правило, незначительны, и большинству пациентов не требуется какого-либо специального лечения [23–25]. Вместе с тем передозировка связана с более значительными эффектами снижения АД (в среднем на 50/35 мм рт. ст.), чем терапевтическая доза [4], однако гемодинамические эффекты были одинаковыми независимо от того, были ли приняты совместно другие ССП или алкоголь [9]. В исследовании [26] результаты незначительно отличались между теми пациентами, которые принимали иАПФ от АГ или перенесенного инфаркта миокарда, и теми, кто ранее не лечился.

Токсичное действие иАПФ проявляется мультисистемными нарушениями с тяжелой токсичностью, вызывающей глубокую гипотензию, острое почечное повреждение (ОПП), респираторный дистресс синдром и измененное мышление, вторичное по отношению к центральной гипоперфузии [9].

Основным токсическим эффектом является гипотензия [23], резистентная к норэпинефрину, но чувствительная к внутривенному введению Ang II [26, 28]. В тяжелых случаях гипотония может быть продолжительной или смертельной [11, 12]. Максимальное снижение АД наблюдалось примерно через 5–6 часов после приема внутрь независимо от типа иАПФ и от того, вводились ли дополнительные антигипертензивные препараты [9]. Чрезмерная гипотензия наблюдается у пациентов со злокачественной гипертензией, имеющих ренинзависимую вазоконстрикцию, у лиц с гипонатриемией и застойной СН, или у пациентов, которые уже получают лечение диуретиками, или которые могут быть обезвожены или истощены по другим причинам [3].

Терапевтические дозы иАПФ могут вызвать острое почечное повреждение недостаточность (ОПП), индуцируя гломерулонефрит [25], но об этом нет сообщений в ситуациях передозировки. ОПП развивается вследствие системной гипотензии или снижения клубочковой фильтрации из-за расширения эфферентных артериол [29]. Предлагаемый механизм обоих эффектов заключается в снижении уровня Ang II, в первом случае влияющего на системную сосудистую

сеть, а во втором – приводящего к эфферентной артериальной дилатации. Описан случай передозировки квинаприлом, который привел к ОПП при отсутствии клинических признаков системной гипотонии [29]. Контроль мочевины и креатинина крови имеет важное значение, особенно если имеется значительная гипотензия, или если у пациента уже есть ОПП, застойная СН или гиповолемия. Однако пиковые концентрации креатинина могут не проявляться в течение нескольких часов после приема внутрь, и поэтому следует проводить мониторинг функции почек при тяжелой гипотонии [9]. Временное повышение концентрации креатинина в сыворотке более 130 мкмоль/л произошло у шести пациентов, и максимальная концентрация составила 298 мкмоль/л. У четырех пациентов ОПП было очевидно в течение 6 часов после приема препарата, тогда как у двух пациентов это проявилось позже [9].

T. W. Belay *et al.* [30] представили клинический случай мужчины 51 года, который принял 27 таблеток лизиноприла по 10 мг (3,18 мг/кг) в течение 3 или менее дней, что проявилось полиорганной дисфункцией. В клинической картине: метаболический ацидоз с высоким анионным разрывом; ОПП; тяжелая гиперкалиемия; рабдомиолиз и спутанность сознания, однако гипотония отсутствовала.

Препараты иАПФ, снижая АД посредством вазодилатации, не провоцируют ожидаемую компенсаторную тахикардию [31]. Предложено несколько механизмов объяснения: влияние на чувствительность барорецепторов, стимуляция блуждающего нерва и снижение стимуляции активности симпатической нервной системы [32]. Следовательно, не следует ожидать тахикардии как признака токсичности иАПФ. Для определения тяжести отравления тахикардия имеет ограниченную ценность. Поскольку иАПФ снижают высвобождение альдостерона, K^+ может накапливаться в организме, вызывая клинически значимую гиперкалиемию, при которой усиливается выведение Na^+ , вызывая гипонатриемию [33].

Помимо перечисленных клинических эффектов, признаки передозировки иАПФ, в частности лизиноприла, могут включать брадикардию, диспепсию, бессонницу, гипогликемию, одышку, депрессию, сухость во рту и спутанность сознания [28, 34–36], ангионевротический отек, боль в груди, тахикардию, расширение сосудов, обморок, слабость, головокружение, головную боль, сыпь, кашель, тошноту, диарею, анемию и мышечные спазмы [37]. Брадикардия может рецидивировать повторно с положительным эффектом от атропина или адреналина [38].

Обладая кардиотоксичностью, на ЭКГ регистрируются различные нарушения. Вместе с тем на примере пациентов, принявших превышающую в 20 раз дозу иАПФ (совместно с алкоголем, нестероидными противовоспалительными препаратами, β -блокаторами, парацетамолом, блокаторами кальциевых каналов или диуретиками), могут не регистрироваться изменения [9]. Тяжелая рецидивирующая брадикардия (ЧСС = 22 в минуту) через час после поступления в стационар, потребовавшая реанимационных мероприятий с хорошим ответом от введения атропина или адреналина и налоксона, наблюдалась после передозировки периндоприлом, индапамидом, диазепамом и этанолом в неопределенных количествах [38]. При передозировке лизиноприла на ЭКГ описан синусовый ритм с частотой

58 ударов в минуту, высокие зубцы Т, сглаженные зубцы Р и широкие комплексы QRS, спустя 6 часов ЭКГ-изменения нивелировались (рис. 1) [30].

Описаны случаи брадикардии и АВ-блокада I степени, миграции водителя ритма по предсердиям при отравлении капотеном (средняя доза – $11,2 \pm 3,4$ мг/кг) [22], синусовой тахикардии после острой передозировки каптоприла [39], хаотичный желудочковый ритм с широким комплексом QRS через полчаса после приема 30 таблеток пропafenона по 300 мг и 20 таблеток каптоприла по 50 мг с последующей остановкой сердца и идиовентрикулярным ритмом и широким QRS после успешной сердечно-легочной реанимации [40].

Лечение

Пациентам с умеренной или тяжелой гипотонией требуется тщательное наблюдение в условиях палаты интенсивной терапии с возможным проведением инфузионной терапии и инотропной поддержки [23–25]. Было показано, что инфузионная терапия либо самостоятельно, либо в сочетании с низкой дозой дофамина является эффективным методом лечения [27]. Применение Ang II внутривенно может быть эффективно при гипотонии, когда она не поддается лечению другими вазопрессорными препаратами [27, 28], а в некоторых ситуациях эффективны налоксон и аминофиллин [41, 42].

Налоксон является конкурентным антагонистом опиатных рецепторов, традиционно используемым при передозировке опиоидов. В предыдущих сообщениях предлагалось использование налоксона в случае передозировки каптоприла [41], однако он не рекомендуется для рутинного применения [25].

В ряде случаев может потребоваться проведение гемодиализа, в частности продемонстрировано, что 4-часовой период гемодиализа снижал плазменную концентрацию лизиноприла на 50 % и более [43].

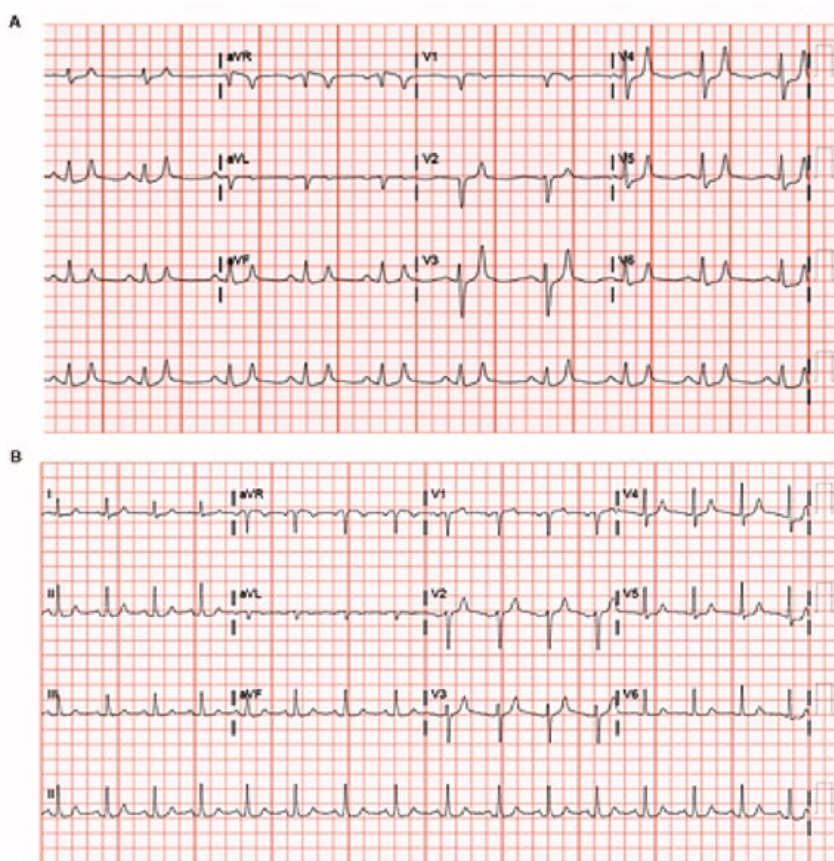


Рисунок 1. Электрокардиограмма после передозировки лизиноприлом (270 мг) при поступлении в стационар (А): синусовый ритм с частотой 58 ударов в минуту, высокие зубцы Т, сглаженные зубцы Р и широкие комплексы QRS; электрокардиограмма через 6 часов (В): норма [30].

Бессимптомные пациенты должны наблюдаться в течение не менее 4 часов после приема внутрь препарата с мониторингом жизненно важных показателей. Пациенты, имеющие симптомы при отравлении иАПФ, должны быть госпитализированы в течение не менее 24 часов после приема внутрь и до полного исчезновения симптомов [33].

Особенности отравлений комбинированными препаратами

В настоящее время более предпочтительными для лечения являются комбинированные гипотензивные препараты с фиксированными дозами в одной таблетке, однако отсутствие стандартного подхода к лечению отравлений такими препаратами объясняется многогранностью токсических эффектов, которые отличаются от эффектов этих препаратов в отдельности. Кроме того, изучение реакции на эти препараты при передозировке возможно исключительно на основании опубликованных клинических случаев или серий случаев, крупные исследования и реестры в этой области отсутствуют. Необходимо учитывать развитие как синергетических токсических эффектов, так и отдельные токсические характеристики каждого препарата при их сочетанной передозировке. Отличия клинической, ЭКГ-картины и лечения при отравлении, в зависимости от класса и дозы принятого препарата, представлены в *таблице 1*.

При анализе клинических примеров, представленных в *таблице*, изменения на ЭКГ, как проявления кардиотоксичности, наблюдались в большинстве случаев.

Таблица 1

Особенности клинической, ЭКГ-картины и лечения при отравлении комбинированными препаратами и смешанной лекарственной передозировке

Источник	ЛС (доза)	ЭКГ	Клиническая картина при поступлении	Лечение	Исход
Robert M., et al., 2019 [38]	Периндоприл, индапамид, диазепам и этанол (н/д)	Тяжелая рецидивирующая брадикардия (ЧСС = 22)	Шкала Глазго = 15/15, ЧСС = 77 уд./мин, АД = 130/90 мм рт. ст., SpO ₂ = 94 %	СЛР с введением атропина/эпинефрина в/в, налоксон в/в 2 мг, затем 0,04 мг/кг/ч 34 ч	Выздоровление

Avci A., et al., 2013 [40]	пропафенон (9 г), каптоприл (1 г)	Желудочковый ритм (рис. 2) с последующей асистолией. После СЛР: идиовентрикулярный ритм с широким комплексом QRS	Через 30 мин после приема. Шкала Глазго = 4/15, ЧСС = 45 уд./мин, АД = 50/30 мм рт. ст., SpO ₂ = 80%	СЛР с введением норадреналина в/в. Инфузионная терапия. Установка ЭКС – в течение 22 часов синусовый ритм восстановился	Выздоровление
Stycuta W., et al., 2013 [44]	Каптоприл (875 мг), бисопролол (125 мг), амлодипин (600 мг)	Элевация сегмента ST	Через 7 ч после приема. Боли в животе, головокружение, слабость. ЧСС = 40 уд./мин, АД = 60/40 мм рт. ст., метаболический ацидоз, гиперкалиемия. Эхо-КГ: ФВ ЛЖ = 38–40%, в динамике ФВ ЛЖ = 30%. Через несколько часов после поступления, несмотря на интенсивные реанимационные мероприятия, состояние постепенно ухудшалось, развились отек легких, симптомы полиорганной недостаточности, сохранялась анурия	Кишечный лаваж, инфузионная терапия, изопреналин (изопротеренол), милринон, дофамин, бикарбонат натрия, глюконат кальция, человеческий альбумин и атропин, непрерывная инфузия инсулина, глюкозы, калия, глюкагона, адреналина и норадреналина. В связи с усиливающейся недостаточностью кровообращения и дыхания подключена ЕСМО и гемодиализная фильтрация из-за продолжающейся анурии	Выздоровление
Bilir B., et al., 2016 [45]	26 таблеток (периндоприл 5 мг + амлодипин 10 мг)*	Нормальный синусовый ритм	Через 6 ч после приема. Головокружение, слабость. ЧСС = 90 уд./мин, АД = 90/60 мм рт. ст., креатинин = 1,41 мг/дл, в динамике – 2,41 мг/дл	Кишечный лаваж, активированный уголь, инфузионная терапия	Выздоровление
Sandeep P., et al., 2014 [46]	100 таблеток (амлодипин 10 мг + ателолол 50 мг)*	АВ-блокада II степени Mobitz II типа	Через 8 ч после приема. Шкала Глазго = 8/15, ЧСС = 62 уд./мин, АД = 70/50 мм рт. ст., ЧДД = 32/мин. Креатинин сыв. = 2,5 мг/дл, мочевины = 68 мг/дл, глюкоза крови = 109 мг/дл	ИВЛ, адреналин, дофамин и вазопрессин. 10%-ный раствор карбоната кальция, инфузии глюкагона 5 мг/ч 20 ч после первых 5 мг нагрузочной дозы и инсулина 1 ед/кг нагрузочная доза, затем 0,5 ед/кг/ч вместе с непрерывной инфузией глюкозы и калия. Непрерывная заместительная почечная терапия	Выздоровление
Shoaib M.I., et al., 2016 [47]	Амлодипин (100 мг), небиволол (100 мг), ацетаминофен (15 г)	Синусовая брадикардия с широким комплексом QRS (рис. 3)	Боли в животе. Шкала Глазго = 15/15, систолическое АД = 68 мм рт. ст., среднее АД = 43 мм рт. ст., ЧСС = 42 уд./мин, ЧДД = 26/мин, SpO ₂ = 97%	Норадреналин 2 мкг/кг/мин, допамин 20 мкг/мин, инфузии инсулина 2 мкг/кг/ч вместе с глюкозой, инфузия препаратов калия, N-ацетил цистеин	Выздоровление
Jović-Stosić J., et al., 2016 [48]	Нифедипин, метопролол и диазепам (н/д)	АВ-блокада II степени Mobitz II типа с частотой сокращения желудочков 44/мин с прогрессированием до АВ-блокады III степени	Шкала Глазго = 3/15, АД и ЧСС не определялась, SpO ₂ = 60%	Атропин, дофамин, глюкагон, хлорид кальция, липидная эмульсия в/в. Был установлен временный поперечный кардиостимулятор	Смерть
Cohen V., et al., 2011 [49]	5 таблеток (верапамил 180 мг + трандалаприл 2 мг)*	Н/д	Через 8 ч после приема. Слабость, головокружение. АД = 61/35 мм рт. ст., ЧСС = 52 уд./мин	Инфузионная терапия, активированный уголь, инфузия глюкагона и инсулина, хлорида кальция	Выздоровление
Delk C., et al., 2007 [50]	Ателолол, энalapрил, фуросемид, рисперидон, сертралин (н/д)	Синусовый ритм, удлинение интервала QT 520 мс. Через 30 мин: полиморфная желудочковая тахикардия типа torsade de pointes	Через 12 ч после приема. АД = 145/80 мм рт. ст., ЧСС = 60 уд./мин	Н/д	Н/д
Tale S., et al., 2019 [51]	25 таблеток (амлодипин 5 мг + ателолол 50 мг)*	Синусовая брадикардия с ЧСС 48 уд./мин и высоким зубцом R с паттерном деформации в грудных отведениях (рис. 4). На следующий день – остановка сердца	Через 9 ч после приема. Рвота, синкопальное состояние. АД = 80/60 мм рт. ст., ЧСС = 48 уд./мин, ЧДД = 22/мин, SpO ₂ = 88%	Атропин, кишечный лаваж, инотропная поддержка (норадреналин и добутамин). Глюконат кальция 20 мл 10% в течение 10 минут. После остановки сердца – СЛР ИВЛ, инотропная поддержка, изопреналин (10 мг три раза в день), деривиллин (300 мг три раза в день) и ингаляции салбутамолом, терапия высокими дозами инсулина и декстрозы, препараты кальция и калия	Выздоровление

Примечание: АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, АД – артериальное давление, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЛС – лекарственное средство, н/д – нет данных, СЛР – сердечно-легочная реанимация, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Эхо-КГ – эхокардиография, ЕСМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, SpO₂ – сатурация крови кислородом, в/в – внутривенно; * – комбинированный препарат с фиксированной дозой.

Отравление препаратами, ингибирующими РААС, совместно с дигидропиридиновыми БКК увеличивают частоту гемодинамической нестабильности, что показано в ретроспективном исследовании [52]: при смешанной передозировке ($n = 68$) было чаще зарегистрировано более низкое среднее артериальное давление (62 против 75 мм рт. ст.; $p < 0,001$) и брадикардия (ОШ =

8,8; 95 % ДИ: 1,1–70,0), чаще требовалась большая гемодинамическая поддержка, чем в группе пациентов, принявших токсические дозы только дигидропиридиновых БКК ($n = 32$).

В связи со схожестью механизма действия БКК и β Б совместное их применение в токсической дозе ассоциировано с высокой смертностью. Основным физиологическим

нарушением являются гипотония и депрессия миокарда, что в конечном итоге приводит к гипоперфузии тканей [53], кроме того, развивается внутриклеточная гипокальциемия. При комбинации амлодипина и атенолола (5 мг + 50 мг) на ЭКГ могут регистрироваться синусовая брадикардия и высокий зубец R с паттерном деформации в грудных отведениях (рис 4, табл 1.) [51].

Рекомендации по лечению пациентов со смешанной лекарственной передозировкой или отравлением комбинированными препаратами в настоящее время отсутствуют. В большинстве случаев (см. табл 1.) требуются инфузионная терапия, инотропная поддержка гемодинамики и сорбционные мероприятия. Взаимодействия различных препаратов при передозировке не изучены и могут быть непредсказуемыми, приводя в ряде случаев к серьезным осложнениям и летальному исходу. Учитывая фармакологические особенности взаимодействий препаратов при их совместном применении, необходим персонализированный подход к лечению таких пациентов.

Выводы

Кардиотоксическое действие и изменение ЭКГ-картины отмечались в большинстве случаев отравления сердечно-сосудистыми препаратами. Токсические дозы иАПФ не всегда благоприятно переносятся и могут привести к летальному исходу. Серьезной проблемой являются передозировка комбинированными препаратами с фиксированной дозой и отравление несколькими препаратами. Неизученным аспектом остается тактика ведения этих пациентов, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение кардиотоксичности и стандартизации лечения. Применяемые на сегодняшний день методы коррекции кардио- и гемодинамических нарушений не всегда оказывают положительный эффект.

Список литературы / References

1. Bennett K, Johnson H, Dack P, Shelley E, Feely J. Changes in prevalence of and prescribing for ischaemic heart disease in Ireland 1990–2002. *Ir J Med Sci*. 2005 Jul-Sep; 174 (3): 4–8. DOI: 10.1007/BF03169139.
2. Gnani S, Gray J, Khuntli K, Majeed A. Managing heart failure in primary care: first steps in implementing the National Service Framework. *J Public Health (Oxf)*. 2004 Mar; 26 (1): 42–7. DOI: 10.1093/pubmed/fdh102.

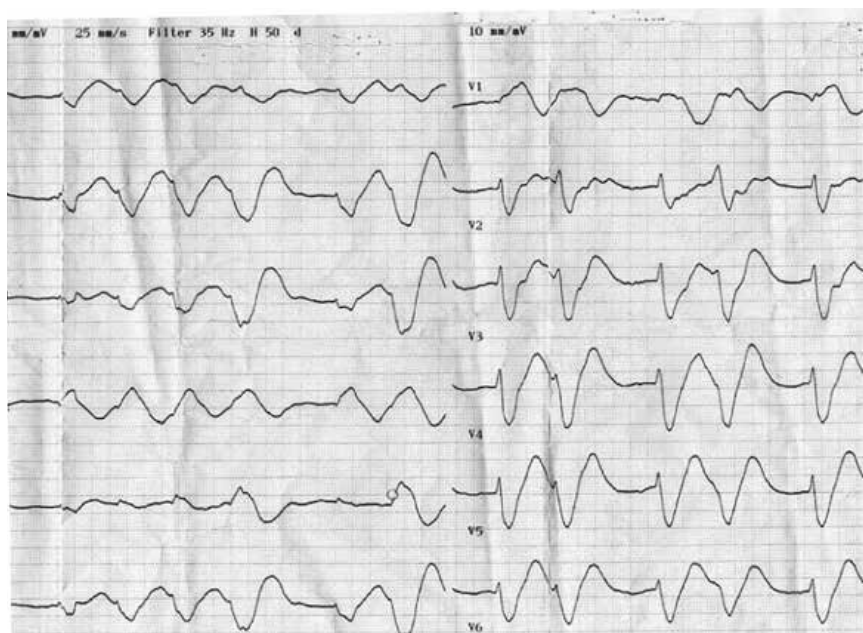


Рисунок 2. Электрокардиограмма после смешанной передозировки пропafenона (9 г), каптоприла (1 г) [40]: ритм из желудочков с ЧЗС 53–62 в минуту.

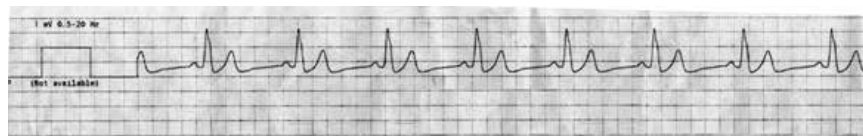


Рисунок 3. Электрокардиограмма после смешанной передозировки амлодипином (100 мг), небивололом (100 мг) и ацетаминофеном (15 г) [47]: синусовая брадикардия с широким комплексом QRS.

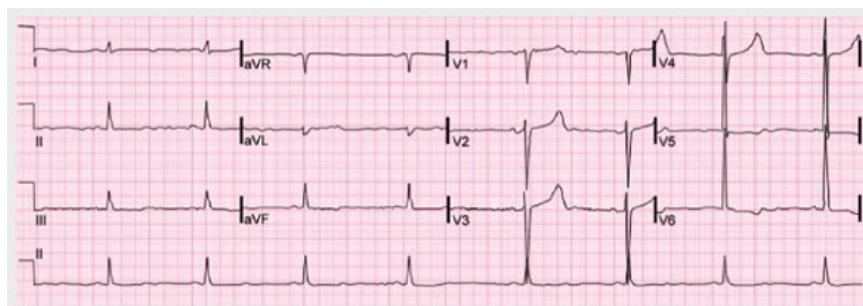


Рисунок 4. Синусовая брадикардия с ЧЗС 48 ударов в минуту и высоким зубцом R с паттерном деформации в грудных отведениях [51].

3. Gavras H, Gavras I. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Properties and side effects. *Hypertension*. 1988 Mar; 11 (3 Pt 2): II 37–41. DOI: 10.1161/01.hyp.11.3.pt.2.ii37.
4. Christie GA, Lucas C, Bateman DN, Waring WS. Redefining the ACE-inhibitor dose-response relationship: substantial blood pressure lowering after massive doses. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 Dec; 62 (12): 989–93. DOI: 10.1007/s00228-006-0218-8.
5. van Thiel BS, van der Pluijm I, te Riet L, Essers J, Danser AH. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 15; 763 (Pt A): 3–14. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.090.
6. Del Fiorentino A, Cianchetti S, Celi A, Dell'Omo G, Pedrinelli R. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5 (1): 233–42. DOI: 10.2147/vhrm.s4800.
7. Sanjiliani A, Torres M, de Paula L, Bassan F. Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2011; 10 (3).
8. Kalkan S, Hocaoglu N, Oransay K, Unverir P, Tuncok Y. Cardiovascular medication exposures and poisonings in Izmir, Turkey: a 14-year experience. *Hum Exp Toxicol*. 2011 May; 30 (5): 347–53. DOI: 10.1177/0960327110371256.
9. Lucas C, Christie GA, Waring WS. Rapid onset of haemodynamic effects after angiotensin converting enzyme-inhibitor overdose: implications for initial patient triage. *Emerg Med J*. 2006 Nov; 23 (11): 854–7. DOI: 10.1136/emj.2006.038836.
10. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2005 Sep; 23 (5): 589–666. DOI: 10.1016/j.ajem.2005.05.001.
11. Park H, Purnell GV, Mirchandani HG. Suicide by captopril overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1990; 28 (3): 379–82. DOI: 10.3109/15563659008994439.
12. Barr CS, Payne R, Newton RW. Profound prolonged hypotension following captopril overdose. *Postgrad Med J*. 1991 Oct; 67 (792): 953–4. DOI: 10.1136/pgmj.67.792.953-a.
13. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск. 2002. 203 с. Dolgikh V.T. Heart damage and protection in acute fatal blood loss. Omsk. 2002. 203 p.
14. Ласкува Т.В., Арбузов А.Г., Маслов А.Н. Экстракт *Ganoderma lucidum* при диастолической дисфункции сердца и возникновение необратимых повреждений кардиомиоцитов в условиях ишемии и реперфузии изолированного сердца. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2008. № 1. С. 22–25.

- Lasukova T.V., Arbutov A.G., Maslov L.N. Ganoderma lucidum extract in case of diastolic dysfunction of the heart and the occurrence of irreversible damage to cardiomyocytes in conditions of ischemia and reperfusion of an isolated heart. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2008. No. 1. P. 22–25.
15. Goldfrank Ed. By L.R. Goldfrank's toxicologic emergencies 5th. Ed. NY. 1994. 1589 p.
 16. Keumrider D. Non-anion gap metabolic acidosis associated with acute on chronic topiramate overdose. *J. Toxicol. Clin Toxicol.* 2002; 40 (5): 691.
 17. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека (в 2 т.). Пер. с англ. М.: Медицина. 2003. Т. 1. 1048 с.
 - Ellenhorn M.J. Medical toxicology. Diagnostics and treatment of human poisoning (in 2 volumes). Transl. from English M.: Medicine. 2003. T. 1. 1048 p.
 18. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука. 1981. 278 с.
 - Meerson F.Z. Adaptation, stress and prevention. M.: Science. 1981. 278 p.
 19. Афанасьев С. А., Роговская Ю. В., Фалалеева Л. П., Свиридов И. Н., Шахов В. П., Попов С. В. Сравнительная оценка ремоделирования сердца крысы после экспериментального стеноза коронарной артерии и криодеструкции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 147 (6): 631–4.
 - Afanasyev S.A., Rogovskaya Yu.V., Falaleeva L.P., Sviridov I.N., Shakhov V.P., Popov S.V. Comparative evaluation of rat heart remodeling after experimental coronary artery stenosis and cryodestruction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009; 147 (6): 631–4.
 20. Проскуряков С. Я., Филимонова М. В., Боровая О. Н., Кучеренко Н. Г., Тришкина А. И., Штейн Л. В. и др. Влияние NO-ингибиторов на гипотензию, вызванную гиповолемическим шоком. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010; 150 (7): 23–7.
 - Proskuryakov S. Ya., Filimonova M. V., Borovaya O. N., Kucherenko N. G., Trishkina A. I., Steyn L. V. et al. Effect of NO-inhibitors on hypotension induced by hypovolemic shock. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010; 150 (7): 23–7.
 21. Яцинюк Б. Б., Сенцов В. Г., Долгих В. Т., Брусин К. М. Сократимость и метаболизм изолированных сердец при токсических дозах ингибиторов АПФ. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2010 (1): 71–5.
 - Yatsinyuk B.B., Sentsov V.G., Dolgikh V.T., Brusin K.M. Contractility and metabolism of isolated hearts at toxic doses of ACE inhibitors. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2010 (1): 71–5.
 22. Яцинюк Б. Б., Сенцов В. Г., Брусин К. М. Опыт терапии острых отравлений ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Казанский медицинский журнал*. 2011; 92 (3).
 - Yatsinyuk B.B., Sentsov V.G., Brusin K.M. Experience in the treatment of acute poisoning with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Kazan Medical Journal*. 2011; 92 (3).
 23. Varughese A, Taylor AA, Nelson EB. Consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor overdose. *Am J Hypertens*. 1989 May; 2 (5 Pt 1): 355–7. DOI: 10.1093/ajh/2.5.355.
 - Johnston GD, Smith AM. Management of overdose due to antihypertensive agents. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1990 Summer; 9 (2): 75–89. PMID: 1977294.
 25. Lip GY, Ferner RE. Poisoning with anti-hypertensive drugs: angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens*. 1995 Sep; 9 (9): 711–5. PMID: 8551483.
 26. Shrank WH, Eftner SL, Glassman P, Asch SM. A bitter pill: formulary variability and the challenge to prescribing physicians. *J Am Board Fam Pract*. 2004 Nov-Dec; 17 (6): 401–7. DOI: 10.3122/jabfm.17.6.401.
 27. Newby DE, Lee MR, Gray AJ, Boon NA. Enalapril overdose and the corrective effect of intravenous angiotensin II. *Br J Clin Pharmacol*. 1995 Jul; 40 (1): 103–4. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1995.tb04546.x.
 28. Trilli LE, Johnson KA. Lisinopril overdose and management with intravenous angiotensin II. *Ann Pharmacother*. 1994 Oct; 28 (10): 1165–8. DOI: 10.1177/106002809402801006.
 29. Suchard JR, Bearie BJ. Quinapril overdose-induced renal failure. *Cal J Emerg Med*. 2002 Jan; 3 (1): 9–10. PMID: 20852701.
 30. Belay TW, Nusair AR. Apparent lisinopril overdose requiring hemodialysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Jul 15; 70 (14): 1226–9. DOI: 10.2146/ajhp.120734.
 31. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998 Apr 14; 97 (14): 1411–20. DOI: 10.1161/01.cir.97.14.1411.
 32. Giannattasio C, Grassi G, Seravalle G, Morganti A, Zanchetti A, Mancia G. Investigation of reflexes from volume and baroreceptors during converting-enzyme inhibition in humans. *Am Heart J*. 1989 Mar; 117 (3): 740–5. DOI: 10.1016/0002-8703(89)90764-3.
 33. Shruithi B, Bharath T, Muthuraju N. Attempted Suicide with Enalapril: A Rare Case of Poisoning. *Sch J Med Case Rep*. 2014; 2 (10): 700–701.
 34. Capes KF. Angiotensin converting enzyme inhibitors. In: *Viccellio P ed. Emergency toxicology*, second edition. Lippincott-Raven, 1998: 681–5.
 35. Leiken JB, Paloucek FP. Poison and toxicology compendium with symptoms index. Lexi-Comp Inc., 1998. 356–7.
 36. Dawson AH, Harvey D, Smith AJ, Taylor M, Whyte IM, Johnson CI, Cubela RB, Roberts MJ. Lisinopril overdose. *Lancet*. 1990 Feb 24; 335 (8687): 487–8. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90731-j.
 37. Forrester MB. Adult lisinopril ingestions reported to Texas poison control centers, 1998–2005. *Hum Exp Toxicol*. 2007 Jun; 26 (6): 483–9. DOI: 10.1177/0960327107073416.
 38. Robert M, De Bels D, Chaumont M, Honoré PM, Gottignies P. Angiotensin converting enzyme inhibitor intoxication: Naloxone to the rescue? Naloxone for ACE inhibitor intoxication. *Am J Emerg Med*. 2019 Jun; 37 (6): 1217.e1–1217.e2. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.03.046.
 39. Khalaf MA, Mohamed ZT. New strategy for treating acute captopril overdose-induced hypotension: Naloxone as an antidote in refractory cases: Clinical study. *Ain Shams J. Foren. Med. Clin. Toxicol*. 2005; 64: 73.
 40. Avci A, Yilmaz A, Celik M, Demir K, Keles F. Successful treatment of suicide attempt by megadose of propofol and captopril. *Cardiovasc Toxicol*. 2013 Sep; 13 (3): 230–3. DOI: 10.1007/s12012-013-9201-7.
 41. Varon J, Duncan SR. Naloxone reversal of hypotension due to captopril overdose. *Ann Emerg Med*. 1991 Oct; 20 (10): 1125–7. DOI: 10.1016/s0196-0644(05)81389-7.
 42. Roberge RJ, Rossetti ML, Rosetti JM. Aminophylline reversal of antihypertensive agent toxicity. *Vet Hum Toxicol*. 2001 Oct; 43 (5): 285–7. PMID: 11577934.
 43. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011: 789–814.
 44. Stycuta W, Borówka M, Jarosz J, Kotcz J, Skalski J. Zastosowanie pozaustrojowego utleniania krwi i wspomagania krążenia oraz ciągłej zylino-zylnej hemodiafiltracji w ciężkim zatruciu inhibitorem konwertazy, blokerem kanału Ca++ i beta-blokerem [The use of extracorporeal life support and continuous venovenous haemodiafiltration in severe angiotensin converting enzyme inhibitor, calcium channel blocker and beta-blocker multidrug intoxication]. *Przegl Lek*. 2013; 70 (11): 993–6. Polish. PMID: 24697046.
 45. Bilir B, Sakaci M, Bilir BE, Altindal M, Oran M, Eroglu O, Kara SP, Sedef S. Perindopril/Amlodipin Asin Doz Kullanımına Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği Vakası. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*; 4 (2).
 46. Sandeep P, Ram R, Sowgandhi N, Reddy SA, Katyarnal DT, Kumar BS, Kumar VS. Atenolol and amlodipine combination overdose managed with continuous venovenous hemodiafiltration: A case report. *Indian J Nephrol*. 2014 Sep; 24 (5): 327–9. DOI: 10.4103/0971-4065.133033.
 47. Shoaib MI, Alraisi ZF, Elkhouty A. High Dosage Insulin Therapy in Calcium Channel Blocker and Beta Blocker Overdose. *Journal of Case Reports*. 2016 Apr 7; 6 (1): 135–8.
 48. Jović-Stosić J, Putić V, Živanović D, Mladenov M, Brajković G, Djordjević S. Failure of intravenous lipid emulsion in treatment of cardiotoxicity caused by mixed overdose including dihydropyridine calcium channel blockers. *Vojnosanit Pregl*. 2016 Jan; 73 (1): 88–91. DOI: 10.2298/vsp.141216018j.
 49. Cohen V, Jellinek SP, Fancher L, Sangwan G, Waksak M, Marquart E, et al. Tarka® (trandolapril/verapamil hydrochloride extended-release) overdose. *J Emerg Med*. 2011 Mar; 40 (3): 291–5. DOI: 10.1016/j.jemermed.2008.10.015.
 50. Delk C, Holstege CP, Brady WJ. Electrocardiographic abnormalities associated with poisoning. *Am J Emerg Med*. 2007 Jul; 25 (6): 672–87. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.11.038.
 51. Tale S, Kumar M, Ghosh S, Bhalla A. A Case of Life-threatening Amlodipine and Atenolol Overdose. *Indian J Crit Care Med*. 2019 Jun; 23 (6): 281–283. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23181.
 52. Huang J, Buckley NA, Isoardi KZ, Chiew AL, Isbister GK, Cairns R, Brown JA, Chan BS. Angiotensin axis antagonists increase the incidence of haemodynamic instability in dihydropyridine calcium channel blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021 Jun; 59 (6): 464–471. DOI: 10.1080/15563650.2020.1826504.
 53. Newton CR, Delgado JH, Gomez HF. Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002 Feb; 23 (1): 19–25. DOI: 10.1055/s-2002-20585.

Статья поступила / Received 27.09.21

Получена после рецензирования / Revised 10.10.21

Принята к публикации / Accepted 15.10.21

Сведения об авторах

Моисеева Александра Юрьевна, аспирант¹.

E-mail: moiseyeva.alexandra.yu@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0718-5258

Есауленко Анна Николаевна, врач-кардиолог². E-mail: aesauleenko95@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-4940-9574

Иванников Александр Андреевич, аспирант³. E-mail: ivannikov_a95@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-9738-1801

Братищев Игорь Викторович, врач – анестезиолог-реаниматолог, зав. учебным

центром⁴. E-mail: bratishev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1050-1867

Алиджанова Хафиза Гафуровна, д.м.н., ст. преподаватель учебного отдела⁴.

E-mail: doctorhafiza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1867-6229-8629

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.П. Демидова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Алиджанова Хафиза Гафуровна. E-mail: doctorhafiza@mail.ru

About authors

Moiseyeva Alexandra Yu., postgraduate student¹.

E-mail: moiseyeva.alexandra.yu@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0718-5258

Esauleenko Anna N., cardiologist². E-mail: aesauleenko95@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-4940-9574

Ivannikov Alexander A., postgraduate student³. E-mail: ivannikov_a95@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-9738-1801

Bratishev Igor V., physician – anesthesiologist-resuscitator, head of Training

Centre⁴. E-mail: bratishev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1050-1867

Alidjanova Khafiza G., DM Sci (habil.), senior lecturer of Educational Dept⁴.

E-mail: doctorhafiza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1867-6229-8629

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²V.P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author: Alidjanova Khafiza G. E-mail: doctorhafiza@mail.ru

For citation: Moiseyeva A. Yu., Esauleenko A. N., Ivannikov A. A., Bratishev I. V., Alidjanova Kh. G. Cardiotoxicity with antihypertensive drugs (literature review). Part II. Angiotensin converting enzyme inhibitors and multi-drug intoxication. *Medical alphabet*. 2021; (42): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-42-8-14>.

