

Кардиотоксичность макролидных антибиотиков

Ж.А. Галеева, С.К. Зырянов

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящем обзоре описываются механизмы, возможные причины развития кардиотоксического действия макролидов и частота развития данного нежелательного эффекта.

Ключевые слова: макролиды, интервал QT на ЭКГ, вентрикулярные аритмии.

Cardiac Toxicity of Macrolide Antibiotics

Zh.A. Galeeva, S.K. Zyryanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This review describes known mechanisms, possible causes of cardiac toxicity of macrolides antibiotics and the incidence of this adverse effect.

Key words: macrolides, QT interval, ventricular arrhythmias.

Антибактериальные препараты из группы макролидов широко используются в клинической практике для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Макролиды являются эффективными при лечении данных заболеваний, что было неоднократно доказано многочисленными рандомизированными, контролируемыми исследованиями, и считаются безопасными как у взрослых, так и у детей.

Известно, что безопасность лекарственного препарата определяется не столько отсутствием у него побочных эффектов, сколько их серьезностью и частотой возникновения. В этой связи одной из важных и порой недооцененных проблем при применении антибактериальных средств является оценка их кардиотоксичности, связанной с влиянием на проводящую систему сердца. В целом, за последние 20 лет более 60% отзывов препаратов с фармацевтического рынка было связано с их влиянием на длительность интервала QT на ЭКГ [1].

Наибольшую проблему представляют фторхинолоны, а также 14- и 15-членные макролиды. По 16-членным макролидам на данный момент отсутствуют сообщения о крупных исследованиях по их влиянию на интервал QT на ЭКГ.

Существует два кардинально противоположных мнения о возможности развития негативных кардиологических событий у пациентов с удлинением интервалом QT . Большинство исследователей считают, что удлинение интервала QT на ЭКГ является причиной развития вентрикулярных аритмий, в том числе *torsade de pointes* (TdP), т. е. трепетания-мерцания (желудочков), выражающегося в удлинении интервала QT с 40 до 100 мс, и внезапной смерти больного. Вторая группа исследователей предполагает, что интервал QT не является чувствительным и специфическим предиктором негативных кардиологических событий, так как у большинства пациентов, получающих препараты, которые увеличивают интервал QT , не развивается TdP, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. А использование показателя продолжительности интервала

Контактный адрес:
Жанна Алексеевна Галеева
Эл. почта: jangal@mail.ru

QT в качестве предиктора аритмии может приводить к появлению ложноположительных или ложноотрицательных результатов [2–4]. В норме длительность интервала QT не является постоянной величиной и варьирует в зависимости от суточных ритмов, на него влияют также такие факторы как пол, возраст, тонус вегетативной нервной системы, сердечный ритм.

Интервал QT — это расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца Т на кривой ЭКГ, что отражает электрическую систолу желудочков. С точки зрения электрофизиологии, это — сумма процессов деполяризации и последующей реполяризации миокарда желудочков. Продолжительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений и поэтому при оценке необходима его коррекция. *Скорректированный QT (QTc)* в норме для женщин составляет 340–450 мс, а для мужчин 340–430 мс. QTc более 450 мс считается удлиненным, но полиморфные желудочковые тахикардии чаще возникают при QTc более 500 мс [5].

В состоянии покоя кардиомиоциты имеют трансмембранный электрический потенциал, равный -90 мВ. При деполяризации (комплекс QRS) потенциал увеличивается примерно до $+20$ мВ. Реполяризация (зубец Т и интервал QT) осуществляется в три фазы. Фазы 1-я и 2-я — ранняя реполяризация и фаза плато являются в основном результатом токов калия и кальция. Фаза 3-я реполяризации возникает, когда калиевые каналы открываются и клетка возвращается в состояние покоя (фаза 4-я). Увеличение интервала QT может быть результатом ранней постдеполяризации в 3-й фазе потенциала действия. Если ранняя постдеполяризация достигнет порога электрического потенциала, может возникнуть TdP, что, в свою очередь, может вызвать фибрилляцию желудочков. Накопление калия внутри кардиомиоцита задерживает реполяризацию [6, 7].

Гены калиевых каналов принадлежат к так называемой группе *human ether-a-go-go-related gene (hERG)*. В настоящее время описано множество мутаций в hERG (<http://www.pc4.fsm.it.81/cardmoc/>), приводящих либо к ослаблению, либо к усилению калиевых токов. Мутации в генах именно этих каналов являются причиной наследственных синдромов, проявляющихся в удлинении либо уменьшении интервала QT на ЭКГ. Почти все пре-

параты, удлиняющие интервал QT (в том числе макролиды, верапамил, амиодарон), являются блокаторами указанных каналов [8, 9].

Макролиды оказывают дозозависимое действие на калиевые каналы [10–13]. Влияние макролидов на реполяризацию отмечается только в волокнах пучка Гиса, Пуркинье и М-клетках миокарда желудочков и почти отсутствует в эндокарде и эпикарде. Такое несоответствие ведет к дисперсии реполяризации миокарда и соответственно к развитию аритмии. Данный механизм проаритмогенного действия характерен для всей группы макролидов, что было доказано в исследованиях *in vitro* и в экспериментах на животных [14].

Предрасполагающим фактором к развитию проаритмогенного действия макролидов является также исходное изменение состояния калиевых каналов. Установлено, что в 5–20% случаев пациенты, у которых развился TdP после приема лекарственных препаратов, имели субклиническое наследственное увеличение интервала QT . К тому же, несмотря на почти нормальный интервал QT , может присутствовать пенетрация неполной мутации hERG, что приводит к удлинению данного интервала [15–19].

A. Walter и соавт. [14] изучили воздействие шести макролидов на hERG стабильного тока калия, закодированного в человеческих эмбриональных почечных клетках (таблица).

Таким образом, несмотря на класс-специфическое влияние макролидов на калиевые каналы, выраженность этого воздействия внутри класса проявляется в разной степени.

Кроме того, известно, что на частоту развития аритмий влияет еще и способ введения препаратов. При оценке электрофизиологических эффектов внутривенного введения эритромицина было установлено, что удлинение интервала QTc напрямую зависело от скорости инфузии препарата [20–22].

Концентрация препаратов в плазме крови также может увеличиваться при одновременном назначении макролидов с другими препаратами. В 2010 г. D. Guo и соавт. опубликовали результаты метаанализа, в котором было проанализировано 48 статей, содержащих данные о кардиотоксичности макролидов (18 клинических исследований и 40 описаний наблюдений). Из всех эпизодов возникновения кардиотоксичности в 25 случаях макролиды при-

Оценка ингибирующего влияния макролидов на функцию калиевых каналов

| Показатель | Кларитромицин | Рокситромицин | Эритромицин | Джозамицин | Эритромициламин | Олеандомицин |
|-----------------------------------------|---------------|---------------|-------------|------------|-----------------|--------------|
| IC ₅₀ [*] мкМоль | 32,9 | 36,5 | 72,2 | 102,4 | 273,9 | 339,6 |

меняли в виде монотерапии и в 23 — в комбинации с другими ЛС [23]. Особый интерес представляет фармакокинетическое взаимодействие макролидов с другими лекарственными средствами, в частности на этапе всасывания и метаболизма.

Биотрансформация лекарственных препаратов проходит в две фазы, преимущественно в печени и тонком кишечнике. Макролиды метаболизируются с участием системы цитохромов P450, а именно CYP3A4. Кроме того, макролиды могут замедлять метаболизм других лекарственных препаратов, проходящий с участием указанного изофермента. Наиболее мощным ингибитором CYP3A4 является эритромицин [24]. Вторая группа — кларитромицин, рокситромицин и джозамицин его блокируют в меньшей степени [25]. И третья группа — азитромицин, спирамицин, рокитамицин и диритромицин практически не влияют на CYP3A4 [26].

Помимо макролидов, к препаратам, ингибирующим CYP3A4, относятся циметидин, амиодарон, некоторые антидепрессанты, фторхинолоны, хлорамфеникол, изониазид, циклоспорин, иматиниб, эфавиренц, омепразол, зафирлукаст, тамоксифен, ингибиторы протеазы [27]. Назначение макролидов в комбинации с этими препаратами повышает риск развития желудочковых тахикардий. Так, в исследовании с участием здоровых добровольцев эритромицин снижал общий клиренс хинидина на 34% и повышал его максимальную концентрацию в сыворотке крови на 39% [28]. А первый пациент, у которого была выявлена аритмия на фоне приема азитромицина, получал дизопирамид [29].

Помимо ферментов, участвующих в биотрансформации, важную роль в фармакокинетике лекарственных препаратов играют транспортные системы. Важнейшим представителем суперсемейства ABC-транспортёров, участвующим в переносе ксенобиотиков, является *P-гликопротеин* (P-gp). Локализуясь в кишечном эпителии, P-gp осуществляет эффлюкс лекарственных средств в просвет кишечника, тем самым снижая всасывание. В гепатоцитах и почечном эпителии он опосредует выведение ксенобиотиков в просвет желчных капилляров и почечных канальцев соответственно, а в гистогематических барьерах обеспечивает их непроницаемость для липофильных веществ [30]. Функциональная активность P-gp может изменяться под воздействием ряда лекарственных веществ. При совместном применении субстратов P-gp с его ингибиторами концентрация субстратов в плазме крови повышается, что может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций [31]. Функциональное взаимодействие между CYP3A4 и P-gp следует считать важной частью эффекта

«первого прохождения». К ингибиторам P-gp следует отнести макролиды, верапамил, амиодарон, хинидин, аторвастатин и др.

P-gp играет важную роль в фармакокинетике дигоксина. Рокситромицин и кларитромицин ингибируют эффлюкс дигоксина и его производных. Азитромицин продемонстрировал отсутствие ингибирующей активности P-gp, а у эритромицина отмечалось лишь частичное подавление P-gp. Это дало возможность предполагать, что для эритромицина лекарственные взаимодействия связаны преимущественно с ингибированием CYP3A4 [32, 33]. В 15-летнем исследовании «случай-контроль» оценивали связь госпитализации пациентов с назначением им комбинации дигоксина и макролидов. В данном исследовании наиболее высокий уровень токсичности дигоксина был связан с назначением кларитромицина, на фоне приема азитромицина и эритромицина данный риск был значительно ниже [34].

N. Goldschmidt и коллеги сообщили о возникновении полной атриовентрикулярной блокады и удлинении интервала QTc при совместном применении верапамила и эритромицина [35]. Оба препарата являются ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-gp.

Изменение функции P-gp макролидами может влиять на фармакокинетический профиль антигистаминных препаратов. Так, в исследовании на крысах рокситромицин повышал биодоступность лоратадина за счёт снижения эффекта «первого прохождения» [36].

Однако, кроме перечисленных выше факторов риска, в развитии желудочковых тахикардий важное значение имеют пол, возраст, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, нарушение функции печени или почек.

S.J. Tschida и соавт. [37] выполнили комплексный анализ историй болезни 23 пациентов, получавших эритромицин. У 17 пациентов были описаны случаи развития TdP и/или желудочковой тахикардии, при этом у 14 пациентов (61%) сердечно-сосудистые заболевания были исходно.

В 1998–1999 гг. были опубликованы первые сообщения о развитии аритмии на фоне приема кларитромицина у нескольких пациентов. У одного пациента наблюдалась легочная гипертензия, легочное сердце, гипоальбуминемия и повышение уровня трансаминаз, второй пациент страдал сердечной недостаточностью, гепатитом C и находился на диализе [38].

На сегодняшний день данные о кардиотоксичности азитромицина противоречивы. Так, в исследовании W.A. Ray и соавт. [39] было показано,

что использование азитромицина повышает риски внезапной смерти более чем в 2,7 раза по сравнению с отсутствием лечения антибиотиками. Более того, в отношении пациентов с исходными факторами риска (наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе) авторы данного исследования констатировали 24-кратное увеличение риска развития внезапной смерти. Однако в исследовании Н. Svanstrom и соавт. [40] было убедительно доказано, что применение азитромицина никак не влияет на частоту развития внезапной смерти в общей популяции пациентов.

Объяснений столь выраженных различий результатов сходных по дизайнам исследований несколько. Так, W.A. Ray и соавт. в своем исследовании не уделяли внимания особенностям гендерного состава изученной популяции, не оценивали риски лекарственных взаимодействий, частоту приема других лекарственных препаратов, обладаю-

щих проаритмогенным действием. Соответственно, выявленные ограничения исследования существенно снижают ценность полученных данных и не позволяют сделать окончательный вывод о кардиотоксичности азитромицина.

Итак, на сегодняшний день результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности макролидов. Частота развития жизнеугрожающих аритмий при их применении чрезвычайно низка и не превышает 1 случая на 100 000 назначений [41]. Однако выявление факторов риска (женский пол, структурные заболевания сердца, брадикардия, генетическая предрасположенность, электролитные нарушения, лекарственные взаимодействия, пожилой возраст, печеночная или почечная недостаточность) и их адекватная оценка позволят еще больше повысить безопасность использования этого класса антибактериальных препаратов.

Литература

1. Waldo A.L., Camm A.J., deRuyter H. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996; 348:7-12.
2. Hondeghem L.M. TRIad: foundation for proarrhythmia (triangulation, reverse use dependence and instability). *Novartis Found Symp* 2005; 266:235-44.
3. Hondeghem L.M. Use and abuse of QT and TRIaD in cardiac safety research: importance of study design and conduct. *Eur J Pharmacol* 2008; 584:1-9.
4. Hondeghem L.M., Carlsson L., Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but APD prolongation is antiarrhythmic. *Circulation* 2001; 103:2004-13.
5. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350:1013-22.
6. Резник А.В., Федоров В.В., Розенштраух Л.В. Ионные каналы и токи в кардиомиоцитах. *Кардиология* 2006; 1:4-18.
7. Schram G., Pourrier M., Melnyk P., Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function *Circ Res* 2002; 90:939-50.
8. Malik M., Camm A.J. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001; 24: 323-51.
9. Lazzara R. Amiodarone and torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1989; 111:549-51.
10. Rubart M., Pressler M.L., Pride H.P., Zipes D.P. Electrophysiological mechanisms in a canine model of erythromycin-associated long QT syndrome. *Circulation* 1993; 88:1832-44.
11. Daleau P., Lessard E., Groleau M.F., Turgeon J. Erythromycin blocks the rapid component of the delayed rectifier potassium current and lengthens repolarization of guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995; 91:3010-16.
12. Antzelevitch C., Sun Z.Q., Zhang Z.Q., Yan G.X. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1836-48.
13. Itoh H., Sakaguchi T., Ding W.G., et al. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:511-23.
14. Walter A., Volberg B.J., Koci W.S., Jing L., Jun Z. Blockade of Human Cardiac Potassium Channel Human Ether-a-go-go-Related Gene (HERG) by Macrolide Antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* July 1, 2002 302:320-327; published online July 1, 2002, doi:10.1124/jpet.302.1.320.
15. Donger C., Denjoy I., Berthet M., et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96:2778-81.
16. Napolitano C., Schwartz P.J., Brown A.M., et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:691-6.
17. Paulussen A.D.C., Gilissen R.A.H.J., Armstrong M., et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl)* 2004; 82:182-8.
18. Lehtonen A., Fodstad H., Laitinen-Forsblom P., Toivonen L., Kontula K., Swan H. Further evidence of inherited long QT syndrome gene mutations in antiarrhythmic drug-associated torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2007; 4:603-7.
19. Yang P., Kanki H., Drolet B., et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002; 105:1943-8.

20. Ponsonnaille J., Citron B., Richard A., Trolese J.F., Chaperon A., Barret B., Gras H. Electrophysiological study of pro-arrhythmogenic effects of erythromycin [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1988; 81:1001-8.
21. Mishra A., Friedman H.S., Sinha A.K. The effects of erythromycin on the electrocardiogram. *Chest* 1999; 115:983-6.
22. Kdesh A., McPherson C.A., Yaylali Y., Yasick D., Bradley K., Manthous C.A. Effect of erythromycin on myocardial repolarization in patients with community-acquired pneumonia. *South Med J* 1999; 92:1178-82.
23. Guo D., Cai Y., Chai D., et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65(9): 631-40.
24. Westphal J.F. Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:285-95.
25. Shi J., Montay G., Bhargava V.O. Clinical pharmacokinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:915-34.
26. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23:106-31.
27. Zhou S.F., Xue C.C., Yu X.Q., Li C., Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P4503A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007; 29:687-710.
28. Damkier P., Hansen L.L., Brosen K. Effect of diclofenac, disulfiram, itraconazole, grapefruit juice and erythromycin on the pharmacokinetics of quinidine. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:829-38.
29. Granowitz E.V., Tabor K.J., Kirchhoffer J.B. Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:1433-5.
30. Choi Y.H., Yu A.M. ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. *Curr Pharm Des* 2014; 20:793-807.
31. Thelen K., Dressman J.B. Cytochrome P450-mediated metabolism in the human gut wall. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61:541-58.
32. Eberl S., Renner B., Neubert A., Reisig M., Bachmakov I., Konig J., et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from *in vitro* and pharmacoepidemiological studies. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46:1039-49.
33. Hughes J., Crowe A. Inhibition of P-glycoprotein-mediated efflux of digoxin and its metabolites by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Sci* 2010; 113:315-24.
34. Gomes T., Mamdani M.M., Juurlink D.N. Macrolide-induced digoxin toxicity: a population-based study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86:383-6.
35. Goldschmidt N., Azaz-Livshits T., Gotsman, N.R., Ben-Yehuda A., Muszkat M. Compound cardiac toxicity of oral erythromycin and verapamil. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1396-9.
36. Li C., Kim C.S., Yang J.Y., Park Y.J., Choi J.S. Effects of roxithromycin on the pharmacokinetics of loratadine after oral and intravenous administration of loratadine in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 33:231-6.
37. Tschida S.J., Guay D.R., Straka R.J., Hoey L.L., Johanning R., Vance-Bryan K. QTc-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature. *Pharmacotherapy* 1996; 16:663-674.
38. Lee K.L., Jim M-H., Tang S.C., Tai Y-T. QT prolongation and Torsades de Pointes associated with clarithromycin. *Am J Med* 1998; 104:395-6.
39. Ray W.A., Murray K.T., Hall K., Arbogast P.G., Stein C.M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366:1861-90.
40. Svanstrom H., Pasternak B., Hvid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013; 368:1704-12.
41. Mosholder A.D., Mathew J., Alexander J.J., Smith H., Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med* 2013; 368:1665-8.