

Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QT_c

О.Д. Остроумова^{✉1,2}, И.В. Голобородова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Удлинение интервала QT_c ассоциировано с повышенным риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (в том числе полиморфной желудочковой тахикардии, называемой также тахикардией типа «пируэт») и внезапной сердечной смерти. При этом одной из наиболее часто встречающихся причин развития приобретенного удлинения интервала QT_c является воздействие тех или иных лекарственных средств. К настоящему времени практически все существующие фармакологические группы имеют представителей, обладающих QT -удлиняющим эффектом, реализация которого, особенно при сочетании с так называемыми факторами риска удлинения QT_c (модифицируемыми: брадикардия, нарушения электролитного обмена, лекарственные взаимодействия, передозировка QT -удлиняющих лекарственных средств – и немодифицируемыми: женский пол, старший возраст, наследственная обусловленность, наличие структурной патологии сердца, заболевания печени и/или почек), приводит к развитию клинически значимых проявлений и осложнений, сопутствующих удлинению интервала QT_c , в том числе фатальных. Наиболее выраженным QT -удлиняющим эффектом обладают представители групп антиаритмиков (IA, IC и III класса), антипсихотиков, антидепрессантов, антибиотиков (макролиды и фторхинолоны), антигистаминных средств, противоопухолевых и противогрибковых препаратов, прокинетики, гиплипидемических средств и диуретиков, исключая калийсберегающие. Осведомленность и адекватная оценка потенциальной QT -удлиняющей способности препарата, назначаемого пациенту, мониторинг и коррекция факторов, определяющих и повышающих риск лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT , мониторинг электрокардиограммы, а также полная отмена всех препаратов, потенциально вызывающих удлинение интервала QT , при развитии лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT_c – важнейшие лечебно-профилактические мероприятия, позволяющие предотвратить или купировать аритмогенные эффекты лекарственных средств.

Ключевые слова: удлинение интервала QT , лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT , побочные эффекты лекарственных средств, тахикардия типа «пируэт», внезапная сердечная смерть, антипсихотики, антидепрессанты, антиаритмики, макролиды, противоопухолевые препараты.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QT_c . Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 95–106. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190447

Review

The effect of individual groups of drugs on the risk of prolongation of the QT_c interval

Olga D. Ostroumova^{✉1,2}, Irina V. Goloborodova¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

QT interval prolongation is associated with an increased risk of life-threatening ventricular arrhythmias (including polymorphic ventricular tachycardia, also called torsades de pointes) and sudden cardiac death. One of the most common causes of acquired QT interval prolongation is the effect of certain drugs. To date, almost all existing drug groups have representatives with QT -lengthening effect, the realization of which, especially when combined with the so-called risk factors for QT_c lengthening (modifiable – bradycardia, electrolyte abnormalities, drug interactions, overdose of QT -lengthening drugs and non-modifiable – female gender, older age, hereditary conditionality, the presence of structural heart disease, liver and/or kidney disease), leads to the development of clinically significant manifestations and complications associated with QT_c prolongation, including fatal. Most pronounced QT -lengthening effect has representatives of antiarrhythmics (IA, IC and class III), antipsychotics, antidepressants, antibiotics (macrolides and fluoroquinolones), antihistamines, anticancer and antifungal agents, prokinetics, lipid lowering drugs and diuretics, excluding potassium-sparing. Awareness and adequate assessment of the potential QT_c prolongation ability of a drug administered to a patient, monitoring and correction of factors that determine and increase the risk of drug-related of the QT_c prolongation, ECG monitoring, as well as the complete elimination of all drugs that potentially cause the QT interval prolongation, – the most important therapeutic and prophylactic measures to prevent or to stop the arrhythmogenic drugs effects.

Key words: QT interval prolongation, drug-induced QT interval prolongation, adverse drugs reactions, torsades de pointes, sudden cardiac death, antipsychotics, antidepressants, antiarrhythmics, macrolides, anticancer drugs.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. The effect of individual groups of drugs on the risk of prolongation of the QT_c interval. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 95–106. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190447

Известно, что удлинение скорректированного QT (QT_c) – величины интервала QT , скорректированной относительно частоты сердечных сокращений при помощи специальных формул: Базетта (Bazett), Фредерика (Fredericia), Саги (Sagie), Ходжеса (Hodges), – является официально признанным фактором риска (ФР) и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии – тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes – TdP) [1, 2], выступающих в 85% случаев основным механизмом развития внезапной сердечной смерти (ВСС) [3, 4]. В свою очередь, вклад ВСС в общие показатели сердечно-сосудистой смертности достаточно велик и составляет от 13 до 40% [5–8]. Таким образом, становится понятным

повышенный научный и практический интерес к проблеме удлинения интервала QT_c и ассоциированного с ним риска развития опасных для жизни аритмий и ВСС.

Изучение причин удлинения интервала QT_c привело к выделению двух больших этиологических групп, одна из которых составляет врожденное удлинение QT , обусловленное наследуемыми генетическими мутациями, изменяющими работу белков ионных каналов, а вторая – приобретенное удлинение интервала QT [9]. В этой группе наиболее часто встречается удлинение QT , обусловленное действием того или иного лекарственного средства (ЛС).

Известно, что к настоящему времени практически все существующие группы ЛС имеют представителей, обладающих способностью к пролонгации интервала QT_c , при

этом общее количество QT-удлиняющих ЛС составляет 2–3% от общего числа используемых ЛС [10]. К числу наиболее известных и часто используемых групп ЛС, имеющих представителей, обладающих QT-удлиняющим эффектом, относят как препараты кардиологического спектра – антиаритмики (IA, IC и III класса), так и некардиологические ЛС – антипсихотики, антидепрессанты, антибактериальные препараты (макролиды и фторхинолоны), антигистаминные средства, противоопухолевые и противогрибковые препараты, прокинетики, гиполипидемические средства, диуретики (кроме калийсберегающих). Далее будет рассмотрено влияние отдельных представителей указанных фармакологических групп, обладающих наибольшим удлиняющим влиянием на интервал QT.

Антипсихотики

Взаимосвязь между использованием антипсихотиков и электрокардиографическими нарушениями, а также случаями внезапной смерти впервые была отмечена еще в 1960-х годах [11–14]. Именно этот момент является некой «точкой отсчета» поиска и активной полемики теоретиков и практиков медицины относительно причинно-следственных связей внезапной смерти у психиатрических больных, получающих лечение психотропными препаратами. Возможности причинно-следственной связи стали предметом отчетов Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association) 1987 г. [15] и Королевского колледжа психиатров (Royal College of Psychiatrists) 1997 г. [16], приведших к выводу о том, что вероятность внезапной смерти у лиц, получавших антипсихотики, была выше, чем в общей популяции. Однако, учитывая, что доказательства, подтверждающие большую вероятность внезапной смерти у лиц, получающих антипсихотики, были лишь косвенными, оба отчета заявили о необходимости продолжения дальнейших исследований в этой области.

Так, ретроспективное исследование W. Ray и соавт. [17] включало 481 744 человека в возрасте от 15 до 84 лет, получающих в настоящее время или получавших ранее антипсихотики (54% когорты были в возрасте от 15 до 44 лет, 21% – от 45 до 64 лет, 25% – 65 лет и старше; 70% женщины). Участники когорты были разделены на 3 группы: текущие пользователи антипсихотиков в низких (менее 100 мг/сут в тиоридазиновом эквиваленте) и средних дозах (более 100 мг/сут в тиоридазиновом эквиваленте); бывшие пользователи антипсихотиков (лица, не являющиеся текущими пользователями антипсихотиков, но получавшие их в предшествующие 365 дней); «непользователи» антипсихотиков (лица, не использовавшие антипсихотики в предшествующие 365 дней). Период наблюдения составил в среднем 2,5 года (1 282 996 человеко-лет).

За время наблюдения исследователи выявили 1487 ВСС (11,6 за 10 000 человеко-лет наблюдения). При этом обнаружено, что у текущих пользователей антипсихотиков по сравнению с «непользователями» риск ВСС был выше. Так, у текущих пользователей умеренных доз антипсихотиков риск ВСС был выше в 2,39 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,77–3,22; $p=0,001$), а у пользователей низких доз антипсихотиков – в 1,30 раза (95% ДИ 0,98–1,72; $p=0,003$), чем у «непользователей». У бывших пользователей антипсихотиков риск развития ВСС также был выше (1,20; 95% ДИ 0,91–1,58; $p=0,001$) по сравнению с «непользователями». Абсолютные показатели ВСС, определенные на 10 000 человеко-лет, составили 26,9 у текущих пользователей умеренных доз антипсихотиков по сравнению с 11,3 для «непользователей». Таким образом, для каждых 10 000 человеко-лет наблюдения использование антипсихотиков было связано с 15 дополнительными случаями ВСС. Необходимо отметить, что наиболее высокими показателями риска ВСС отличились текущие пользователи

умеренных доз таких антипсихотиков, как галоперидол (1,90; 95% ДИ 1,10–3,30), тиоридазин (3,19; 95% ДИ 1,32–7,68), хлорпромазин (3,64; 95% ДИ 1,36–9,74) и тиотиксен (4,23; 95% ДИ 2,00–8,91). Исследователями также было выявлено, что риск ВСС повышался с возрастом (1,9, 18,7 и 26,6 на 10 000 человеко-лет для лиц в возрасте 15–44, 45–64 и 65–84 лет соответственно) и был выше у мужчин (19,1 на 10 000 человеко-лет), чем у женщин (8,4 на 10 000 человеко-лет).

Кроме того, были проанализированы риски ВСС у групп больных, имеющих/не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у текущих пользователей умеренных доз антипсихотиков, не имеющих и имеющих легкие (получающие только тиазидный диуретик), умеренные (получающие только дигоксин) и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (получающие тиазидный диуретик и дигоксин), риск ВСС был в 1,60 (95% ДИ 0,89–2,87), 3,18 (95% ДИ 1,95–5,16), 2,12 (95% ДИ 1,08–4,14) и 3,53 (95% ДИ 1,66–7,51, $p<0,001$) раза выше по сравнению с «непользователями», что привело к 4, 21, 23 и 367 дополнительным смертям на 10 000 человеко-лет наблюдения.

В заключении авторы отметили, что выявленное большее значение относительного и абсолютного риска ВСС у пациентов, использующих умеренные дозы антипсихотиков, требует осторожного их назначения и сведения к минимуму неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий. В качестве мер, предпринимаемых для этого, исследователи заявляют о необходимости уделять более пристальное внимание предварительной оценке состояния сердечно-сосудистой системы, а также о титровании доз антипсихотиков до минимально-эффективных.

В другом исследовании, изучавшем причинно-следственные связи внезапной смерти 49 лиц, использовавших терапевтические дозы антипсихотических препаратов, было установлено, что более 1/2 случаев были на фоне приема тиоридазина. При этом с тиоридазином было связано 75% смертельных исходов в группе лиц, принимающих один антипсихотик. Другие антипсихотические препараты, которые также, хотя и реже, были ассоциированы с внезапной смертью, представлены сертиндолом, дроперидолом, рисперидоном и клозатином.

В 1998 г. Комитет по безопасности лекарственных средств (Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency) приостановил использование сертиндола из-за сообщений о 36 случаях внезапной смерти. А в 2001 г. производитель прекратил распространение дроперидола в Великобритании из-за регистрации во всем мире 72 случаев удлинения интервала QT, тяжелой желудочковой аритмии или внезапной смерти, ассоциированной с использованием дроперидола [18, 19]. D. Ravin и соавт. [20] описали случай внезапной смерти женщины спустя несколько дней после начала использования рисперидона. А в исследовании I. Modai и соавт. [21] показано, что частота внезапной смерти во время лечения клозатином была в 2,5 раза выше, чем при терапии другими психотропными ЛС.

К настоящему времени известно, что антипсихотические ЛС способны приводить к развитию ВСС посредством нескольких механизмов, среди которых выделяют периферическую вазодилатацию, приводящую к гипотензии и сердечно-сосудистому коллапсу [22], респираторные дискинезии, нарушающие координацию дыхательных мышц и приводящие к асфиксии [23], орально-гортанно-глоточную дистонию с острой обструкцией дыхательных путей [24], а также острый миокардит [25] и кардиомиопатию [26]. Однако наибольший интерес клиницистов сосредоточился на удлинении интервала QTc как предиктора развития пируэтной тахикардии, способной прогрессировать до фибрилляции желудочков с развитием внезапной смерти.

Известно, что потенциал действия кардиомиоцитов генерируется трансмембранным движением различных

ионных токов в клетках сердца (натриевого, кальциевого и калиевого) в разных подтипах ионных каналов, представляющих собой белковую молекулу, расположенную в мембранах кардиомиоцитов [27]. Так, деполяризация является в первую очередь результатом внутреннего «входящего» движения ионов натрия, а фаза реполяризации – это прежде всего результат внешнего «выходящего» движения ионов калия. Одним из наиболее изученных токов калия является ток задержанного выпрямления (IK), который представляет собой сумму двух токов, обладающих кинетической неоднородностью и различной фармакологической чувствительностью: быстро активирующийся (IKr) и медленно активирующийся (IKs). Практически все препараты, вызывающие удлинение QT и развитие TdP, оказывали прямое и/или не прямое (путем ингибирования движения hERG/IKr к поверхности клетки) блокирующее действие на сердечный калиевый канал – hERG (human ether-a-go-go-related gene), кодирующий IKr. Таким образом, способность антипсихотических ЛС вызывать пролонгацию QT_c и развитие TdP определяется их антагонистической активностью в отношении IKr, а выраженность QT-удлиняющего эффекта и риск развития TdP определяются, прежде всего, различной степенью сродства к ионным каналам сердца, свойственного различным антипсихотическим препаратам. Это было продемонстрировано в исследовании, проведенном Pfizer (исследование 054), разработанном для оценки влияния разных антипсихотических препаратов на интервал QT [28]. В исследовании были включены пациенты с шизофренией и исходно нормальными показателями электрокардиографии – ЭКГ (QT_c < 450 мс). Каждый из включенных в исследование пациентов получал дозу антипсихотического препарата, которую постепенно титровали до максимально переносимой и возможной в пределах указанного диапазона доз для каждого ЛС. Для тиоридазина максимальная доза было 300 мг/сут. Повторные ЭКГ были выполнены во время расчетной максимальной концентрации ЛС в плазме. QT_c определяли с помощью формул Базетта и Фредерика.

В результате исследования было выявлено, что тиоридазин и zipразидон вызвали наиболее выраженное удлинение QT_c у большего числа пациентов. Так, в среднем увеличение QT_c для zipразидона был примерно на 15 мс меньше, чем для тиоридазина, и на 12 мс превышало средние показатели удлинения интервала QT для других препаратов (галоперидол, оланзапин, кветиапин и рисперидон). Все исследуемые препараты продемонстрировали относительное удлинение QT_c ≥ 0,06 с, но только тиоридазин (10% пациентов) и zipразидон (3% пациентов) были связаны с относительным удлинением интервала QT_c ≥ 0,075 с. При этом в исследовании не было выявлено случаев абсолютного удлинения интервала QT_c ≥ 0,5 с.

Кроме того, исследования демонстрируют зависимость степени пролонгации QT_c от дозы антипсихотических ЛС [28]. Так, J. Warner и соавт. [29] показали, что удлинение QT_c значительно чаще встречается у пациентов, получающих дозы антипсихотических ЛС, превышающие 2000 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте (отношение шансов – ОШ 4,28; *p* < 0,02). А J. Reilly и соавт. [30], определяя предикторы удлинения QT_c (для группы контроля определена как более 465 мс), оценили ЭКГ 495 психиатрических пациентов, 339 из них получали антипсихотики. Доза антипсихотических ЛС была определена как стандартная (от 0 до 1000 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте), высокая (1001–2000 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте) и очень высокая (более 2000 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте). В результате исследования было выявлено, что наибольший риск удлинения QT_c был ассоциирован с приемом дроперидола (ОШ 6,7; 95% ДИ 1,8–24,8; *p* = 0,004), тиоридазина (ОШ 5,3; 95% ДИ 2,0–13,7; *p* < 0,001), галоперидола (ОШ 3,6; 95% ДИ 0,96–13,6; *p* = 0,06), флуфеназина (ОШ 3,4; 95% ДИ 0,76–15,3; *p* = 0,11),

сульпирида (ОШ 3,65; 95% ДИ 0,61–21,7; *p* = 0,1), клозапина (ОШ 2,5; 95% ДИ 0,38–16,6; *p* = 0,34). При этом увеличение дозы антипсихотика было связано с увеличением ОШ удлинения QT_c. Так, для высокой дозы ОШ составил 5,3 (95% ДИ 1,2–24,4; *p* = 0,03), для очень высокой – 8,2 (95% ДИ 1,5–43,6; *p* = 0,01). Также было выявлено, что возраст старше 65 лет и женский пол также были статистически значимо ассоциированы с удлинением QT_c.

Антидепрессанты

Общепризнанным является тот факт, что трициклические антидепрессанты (ТЦА) обладают выраженным кардиотоксическим эффектом, включающим удлиняющее действие на продолжительность интервала QT, ассоциированного с возникновением TdP и ВСС и опосредованного блокирующим влиянием на калиевые IKr [10].

В своем исследовании J. Reilly и соавт. [30] изучили ЭКГ 101 здорового человека и 495 пациентов психиатрических стационаров в возрасте от 18 до 74 лет, все включенные в исследование лица не имели сердечно-сосудистых заболеваний. Интервал QT_c был определен по формуле Базетта, удлинение QT_c регистрировали при его продолжительности более 0,44 с. В результате исследования было обнаружено, что удлинение QT_c > 0,456 с развилось у 5 (11%) из 44 пациентов, использующих ТЦА, и 8 (15%) из 53 пациентов, принимавших комбинацию антипсихотиков и ТЦА. Также было выявлено, что использование ТЦА наряду с женским полом и возрастом старше 65 лет было ассоциировано с повышенным риском удлинения QT_c (4,4; 95% ДИ 1,6–12,1; *p* = 0,004). Авторы сделали вывод о значимости приема ТЦА как независимого ФР и предиктора удлинения интервала QT_c.

В литературе описаны случаи удлинения QT_c, ассоциированные с приемом амитриптилина, доксепина, дезипрамина, имипрамина и кломипрамина. Так, E. Giardina и соавт. [31] изучали влияние имипрамина на продолжительность интервала QT_c у 44 пациентов с депрессией (средний возраст 59 ± 11 лет). Через 4 нед терапии имипрамином было отмечено увеличение продолжительности интервала QT_c с 0,449 ± 0,031 до 0,476 ± 0,036 с, в сравнении с группой плацебо увеличение QT_c составило 16,9 ± 3,66 (*p* < 0,001). R. Vieth и соавт. [32] оценили изменения на ЭКГ у 26 пациентов, получавших терапию дезипрамином в разных дозах, но не превышающих 200 мг/сут. Было обнаружено, что терапия дезипрамином ассоциировалась с увеличением продолжительности интервала QT_c (с 0,4 ± 6 с до 0,432 ± 8 с; *p* < 0,001), не достигнув, однако, клинически значимых значений.

В исследовании J. Vohra и соавт. [33] использование терапевтических доз антидепрессантов (нортриптилин, доксепин, амитриптилин, имипрамин) не сопровождалось изменениями продолжительности интервала QT_c у 32 пациентов с депрессией. В то же время J. Swanson [34] описал 2 случая внезапной смерти, 21-летней женщины и 7-летнего мальчика, получавших терапию имипрамином. При этом концентрация активного метаболита препарата в плазме была повышенной. В качестве возможной причины, учитывая отрицание передозировки препарата, были выдвинуты генетически детерминированный фенотип «медленного» метаболитора по цитохрому CYP 2D6 и/или одновременный прием фенотиазин, способных привести к увеличению концентрации имипрамина и потенцированию его удлиняющего влияния на интервал QT_c с развитием желудочковых тахикардий и ВСС.

В свою очередь, представители ингибиторов обратного захвата серотонина – флуоксетин, сертралин и пароксетин – обладают меньшим кардиотоксическим потенциалом и редко ассоциированы с удлинением QT_c. Так, В. Baker и соавт. [35] проанализировали данные ЭКГ с определением QT_c у пациентов с серьезными депрессивными расстройствами,

получавшими флуоксетин ($n=20$) или доксепин ($n=20$) исходно и через 2, 4 и 6 нед терапии. В результате исследования было выявлено, что использование доксепина (средняя суточная доза в течение 6 нед – 169 ± 42 мг) было ассоциировано с большим количеством побочных эффектов, чем использование флуоксетина (37 ± 18 мг). В частности, на фоне терапии доксепином было выявлено удлинение QT_c (от $0,417 \pm 0,036$ с до $0,439 \pm 0,028$ с; $p < 0,03$), в то время как терапия флуоксетином не привела к увеличению QT_c (от $0,428 \pm 0,024$ с до $0,43 \pm 0,024$ с). Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод о том, что использование флуоксетина является более безопасным в отношении кардиотоксических эффектов.

Антиаритмические ЛС

Первым препаратом с четко определенной способностью к развитию удлинения интервала QT и TdP был хинидин, экстракт коры хинного дерева. Препарат, изначально разрабатывавшийся как противомалярийное средство, в начале XX в. стал активно использоваться в кардиологической практике с антиаритмической целью. Однако даже при первоначальном использовании при ряде инфекционных заболеваний (малярия, брюшной тиф, скарлатина) в XIX в. уже были описаны случаи ВВС, ассоциированные с приемом хинидина. Позже при анализе первых 460 случаев использования хинидина у лиц с фибрилляцией предсердий R. Levy [36] выявил 5 случаев синкопе или ВВС.

Метаанализ S. Corpen и соавт. [37], включивший 6 исследований за период с 1970 по 1984 г. и объединивший данные 808 пациентов, оценивал безопасность терапии хинидином. В результате у пациентов в группе хинидина в сравнении с лицами контрольной группы выявлен повышенный в 3 раза риск смерти (ОШ 2,98; $p < 0,05$). A. Selezzer и H. Gray [38] описали 8 случаев развития синкопе с судорожным синдромом продолжительностью от 30 с до 3 мин, ассоциированных с развитием желудочковых аритмий на фоне терапии хинидином или комбинацией хинидин + прокаинамид в течение первых 1–2 сут, часть из которых купировалась самостоятельно, а часть потребовала реанимационных мероприятий. Суточная доза хинидина у всех пациентов не превышала 4 г. Кроме того, исследователи обнаружили, что редидивы «хинидиновых обмороков» развивались и при меньших дозах хинидина. J. Vauman и соавт. [39] оценили ЭКГ 31 пациента с развившемся TdP, принимавших хинидин в суточной дозе от 0,65 до 2,4 г, и обнаружили, что 2/3 из них имели значения интервала QT_c , превышающие пределы нормы. D. Roden и соавт. [40], проанализировав клинические данные 24 пациентов с хинидин-ассоциированным удлинением интервала QT , 20 из которых имели TdP, выявили, что кардиотоксические эффекты хинидина проявлялись при низких концентрациях препарата в плазме. Однако у большинства пациентов ($n=20$) имелся хотя бы один из факторов, предрасполагающих к удлинению QT и развитию TdP, а именно гипокалиемия, врожденное удлинение интервала QT , нарушение атрио-вентрикулярной проводимости.

В настоящее время помимо хинидина QT -удлиняющее действие также отмечено у амиодарона, дизопирамида, дофетилида, ибутилида, прокаинамида, соталолола.

Известно, что в суточных дозах 160–640 мг соталол способствует удлинению интервала QT в пределах от 0,01 до 0,04 с. При этом известно, что увеличение дозы соталолола и других антиаритмических препаратов, в отличие хинидина, увеличивает продолжительность QT -интервала и риск развития TdP [41]. Возможным объяснением здесь может быть тот факт, что при более высоких концентрациях блокада натриевых каналов антиаритмиками Ia класса подавляет их QT -продолгающий эффект. В свою очередь, антиаритмические препараты III класса – «чистые» блокато-

ры калиевых каналов (IKr) – с увеличением дозы увеличивают и антагонистическое действие на калиевые каналы, продлевая интервал QT [10].

Однако, обладая мощным блокирующим влиянием на калиевые каналы, отражающимся в выраженном дозозависимом удлинении интервала QT , соталол и амиодарон обладают разной ассоциацией с частотой развития TdP [10]. Так, в обзоре 17 исследований (2878 пациентов) выявлено, что частота TdP, ассоциированных с амиодароном, составила 0,7%. Причем эпизоды TdP при терапии амиодароном в основном возникали у пациентов с другими ФР удлинения QT и TdP (гипокалиемия или брадикардия). В свою очередь, соталол в суточной дозе 80 мг вызывал развитие TdP у 0,3% пациентов и у 3,8% – при повышении дозы до 680 мг [10]. Выраженное QT -удлиняющее действие соталолола и высокая степень ассоциации с развитием TdP привели к формированию такого противопоказания для его использования, как продолжительность интервала $QT \geq 0,45$ с.

Подобно соталолу, дофетилид также проявляет дозозависимое влияние на пролонгацию QT_c и развитие TdP. Удлинение интервала QT_c , ассоциированное с использованием дофетилида, варьирует от 0,005 до 0,02 с для суточной дозы 250–1000 мг, а частота TdP колеблется от 0 до 10,5% для доз от 250 до 500 мг [10].

Другие представители антиаритмиков III класса, такие как ибутилид, азимилид, также обладают кардиотоксическим эффектом. Так, пероральный прием азимилида в суточной дозе до 200 мг сочетался с умеренным увеличением продолжительности интервала QT_c на 4–42%. Зарегистрировано также несколько сообщений о случаях развития TdP, ассоциированных с использованием азимилида, развивающихся, как правило, в присутствии других ФР, таких как брадикардия или гипокалиемия [10]. А повторное введение ибутилида через 10 мин после введения первой дозы препарата привело к развитию TdP у 8,3% пациентов во время второй инфузии или вскоре после нее.

Антибактериальные препараты

Известно, что антибактериальные препараты из групп макролидов и фторхинолонов зачастую являются препаратами первой линии для лечения инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Использование представителей этих групп широко распространено как в стационарной, так и в амбулаторной терапевтической практике, а частота назначений достигает 70% [42]. Как правило, возникновение нежелательных побочных эффектов этой группы ЛС не требует прекращения терапии, однако выявленная способность отдельных представителей этих групп удлинять интервал QT может стать серьезным препятствием к их использованию у отдельных категорий больных.

Способность макролидов и фторхинолонов оказывать удлиняющее действие на интервал QT определяется их блокирующим действием на IKr [10, 43]. Кроме того, макролиды, обладая мощным ингибирующим действием на ферменты системы цитохрома P450 (CYP 3A4), способны нарушать метаболизм с повышением концентрации в крови других препаратов, удлиняющих QT_c , что, в свою очередь, увеличивает риск проявления их кардиотоксичности вследствие лекарственных взаимодействий.

В исследовании D. Guo и соавт. [43], включившем 18 клинических исследований и 30 отдельных случаев, изучался кардиотоксический эффект макролидов, а именно влияние на продолжительность интервала QT_c . В результате было выявлено, что наибольшим риском удлинения интервала QT_c обладал эритромицин (21 случай из 48), за ним следовал кларитромицин (12 случаев из 48) и азитромицин (6 случаев из 48) [43]. В проспективном исследовании A. Mishra и соавт. [44] показано, что у 19 пациентов с пневмонией инфузия разовой дозы эритромицина ассо-

цировалась со статистически значимым увеличением продолжительности интервала QT_c (с $0,411 \pm 0,007$ до $0,431 \pm 0,008$ с), зафиксированным через 15 мин после начала инфузии.

В рандомизированном клиническом исследовании R. Kneep и соавт. [45] выявлено, что у 42 пациентов, включенных в исследование и принимавших эритромицин, интервал QT_c во время терапии был продолжительнее (в среднем $0,42$ с), чем до ее начала (в среднем $0,39$ с), однако абсолютное удлинение $QT_c > 0,44$ с на фоне терапии эритромицином обнаружено только у одного из 42 пациентов. В исследовании A. Kdesh и соавт. [46] показано, что у 27 пациентов, получавших внутривенную инфузию эритромицина в течение 3 дней, было отмечено увеличение QT_c с $0,427 \pm 0,005$ до $0,461 \pm 0,008$ с в течение первых 24 ч. При этом дальнейшего нарастания продолжительности QT_c не отмечалось, и к 3-му дню терапии продолжительность интервала QT_c составила $0,457 \pm 0,01$ с. Ретроспективное исследование K. Oberg и соавт. [47], в котором приняли участие 278 пациентов, получавших эритромицин, показало, что у 49 пациентов продолжительность интервала QT_c возросла до $0,489$ с по сравнению с исходным ее значением ($0,432$ с). При этом наибольшее увеличение продолжительности интервала QT_c выявлено у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания (ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, пороки сердца). Кроме того, степень удлинения интервала QT_c ассоциирована со скоростью внутривенного введения ЛС: так, W. Naefeli и соавт. [48] показали, что наибольшая продолжительность интервала QT_c сочетается с более быстрыми темпами инфузии эритромицина (свыше 10 мг/мин). Результаты исследования J. Samilleri и соавт. [49] также зафиксировали прямую зависимость степени удлинения интервала QT_c от скорости инфузии эритромицина ($p=0,05$).

I. Germanakis и соавт. [50] изучали влияние кларитромицина на продолжительность интервала QT_c в группе из 28 детей (исходно и через 24 ч терапии). В результате было обнаружено, что на фоне терапии прирост продолжительности QT_c в среднем составил $0,022$ с (95% ДИ $0,014$ – $0,03$ с, $p < 0,001$). Также было выявлено 7 случаев удлинения $QT_c > 0,44$ с, включая один случай с $QT_c > 0,46$ с. Также в литературе описаны отдельные случаи, демонстрировавшие удлинение интервала QT_c на фоне терапии кларитромицином [51, 52].

Азитромицин, обладая лучшим профилем безопасности по сравнению с другими макролидами в отношении кардиотоксичности и лекарственных взаимодействий (благодаря отсутствию влияния на систему цитохрома P450), хоть и в меньшем количестве случаев, но также было ассоциирован с удлинением интервала QT_c . Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) сообщает о 10 случаях удлинения QT_c на 10 млн назначений, зафиксированных в США [53]. В проспективном исследовании F. Strle и соавт. [54], изучавшем продолжительность интервала QT_c у 47 человек, принимавших азитромицин, было проведено сравнение исходных показателей (до терапии азитромицином) с показателями на 7 и 14-й день терапии. В результате исследования было выявлено незначительное удлинение интервала QT_c в среднем до $0,406$ (339–488), $0,413$ (352–510) и $0,419$ (346–505) с соответственно. Имеется также описание отдельных случаев удлинения QT_c на фоне приема азитромицина [55, 56].

Использование рокситромицина и спирамицина гораздо реже, но также способно привести к удлинению интервала QT_c , особенно у пациентов с ФР удлинения QT [57–60].

Удлинение интервала QT в настоящее время рассматривается как класс-эффект фторхинолонов [61–63]. Несмотря на то, что среднее увеличение продолжительности интервала QT , вызванное фторхинолонами, очень невелико (около $0,003$ – $0,006$ с) и имеет небольшое клиническое

значение, следует учитывать тот факт, что степень антагонистического воздействия на калиевые каналы разных представителей группы неодинакова. Так, спарфлоксацин и грепафлоксацин обуславливают значительное удлинение интервала QT_c , приводя к развитию или создавая условия для развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий, эти препараты были отозваны с фармакологического рынка и сняты с производства [64]. В настоящее время в странах Европы и Северной Америки изучение кардиотоксичности и, в частности, влияния на продолжительность интервала QT является обязательным требованием ко всем новым фторхинолонам.

В литературе описаны исследования, изучающие степень ингибирующего воздействия разных представителей фторхинолонов на I K_r [65], соответствующую их QT -удлиняющей активности и ранжирующую представителей группы в следующей последовательности: спарфлоксацин > грепафлоксацин > моксифлоксацин > гатифлоксацин > левофлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин [65]. Эти данные соотносятся с результатами клинических исследований, свидетельствующих о том, что моксифлоксацин обладает наибольшим потенциалом влияния на продолжительность интервала QT . Так, в исследовании J. Tsikouris и соавт. [66] обнаружено, что использование моксифлоксацина в суточной дозе 400 мг в течение 7 дней было ассоциировано с увеличением длительности QT_c в среднем на $0,012$ с (с $0,409$ до $0,421$ с; $p=0,022$). J. Demolis и соавт. [67] изучали влияние однократного приема моксифлоксацина в дозе 400 и 800 мг на продолжительность интервала QT_c в сравнении с плацебо. Через 2 ч после однократного перорального приема моксифлоксацина было отмечено статистически значимое увеличение продолжительности интервала QT_c для обеих доз по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Так, при использовании моксифлоксацина в дозе 400 мг она увеличилась с $0,271 \pm 0,011$ до $0,394 \pm 0,033$ с, а при использовании дозы в 800 мг – с $0,271 \pm 0,014$ до $0,396 \pm 0,028$ с.

Что же касается других представителей группы фторхинолонов, то исследование J. Tsikouris и соавт. [66] показало, что использование ципрофлоксацина в суточной дозе 1000 мг и левофлоксацина 500 мг не сопровождалось увеличением QT_c . Исследование A. Makaryus и соавт. [68] также не выявило удлинения интервала QT_c у пациентов, принимающих левофлоксацин ($n=27$) или ципрофлоксацин ($n=11$) – $0,00 \pm 0,01$ с ($p=0,2$) и $0,01 \pm 0,02$ с ($p=0,1$) соответственно.

Ассоциации между удлинением интервала QT_c и использованием высоких доз фторхинолонов были изучены в двойном слепом рандомизированном исследовании G. Noel и соавт. [69] при анализе ЭКГ за 24 ч до и после приема плацебо, 1000 мг левофлоксацина, 800 мг моксифлоксацина и 1500 мг ципрофлоксацина. Выявлено, что наибольшее удлинение QT и QT_c по сравнению с плацебо ассоциировано с приемом моксифлоксацина, в отличие от левофлоксацина и ципрофлоксацина. Так, увеличение показателя QT_c через 24 ч после терапии моксифлоксацином колебалось в пределах от $0,016$ до $0,018$ с ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), в то время как для левофлоксацина аналогичный показатель был в пределах от $0,004$ до $0,005$ с, а для ципрофлоксацина – от $0,002$ до $0,005$ с (в обоих случаях $p < 0,05$ по сравнению с плацебо). Согласно отчетным данным, в период с марта 1997 г. по март 2000 г. в США было выдано почти 15 млн рецептов левофлоксацина, при этом количество зарегистрированных случаев удлинения QT или TdP равнялось 1 и менее на 1 млн выданных рецептов [68, 70]. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении ципрофлоксацина: при 250 млн выданных рецептов количество случаев удлинения QT или TdP регистрировалось не чаще, чем 1 случай на миллион [68, 71]. Следовательно, имеющиеся в литературе данные свидетель-

ствуют о том, что левофлоксацин и ципрофлоксацин у большинства пациентов не оказывают значительного пролонгирующего действия на продолжительность интервала QT, в то время как прием моксифлоксацина может быть ассоциирован с удлинением интервала QT.

Противогрибковые ЛС

Противогрибковые препараты из группы производных имидазола – флуконазол, кетоконазол и итраконазол – также способны удлинять интервал QT_c посредством прямого и непрямого ингибирования I_{Kr} калиевых каналов, что было продемонстрировано при описании нескольких клинических случаев [10, 72, 73]. Так, С. Pham и соавт. [72] описали случай удлинения интервала QT_c и развития TdP у 55-летней женщины с системной красной волчанкой и кандидозной пневмонией, получавшей внутривенную инфузию флуконазола в суточной дозе 200 мг с титрованием дозы в зависимости от функции почек. На исходной ЭКГ продолжительность интервала QT_c составляла 0,427 с. Через 2 нед терапии продолжительность QT_c увеличилась до 0,675 с, развились эпизоды TdP. Исследование нарушения электролитного обмена не выявило патологических изменений. Анализ осуществляемой терапии, подозрительной в отношении удлинения QT_c, выявил возможное влияние домперидона и флуконазола. Домперидон, вызвавший наибольшее подозрение, был отменен. Однако на фоне продолжающегося лечения флуконазолом удлинение QT_c сохранялось, рецидивировали TdP и прекратились только с отменой препарата. Прекращение лечения флуконазолом привело к нормализации продолжительности QT_c, а возобновление терапии вновь привело к удлинению показателя QT_c до 0,528 с, который снизился до 0,455 с на 3-и сутки после повторной отмены флуконазола. TdP после отмены препарата также не рецидивировали. Одним из ФР, возможно, повлиявших на удлинение интервала QT_c, исследователи называют нарушение функции почек с кумуляцией и формированием высокой концентрации препарата в крови, что для флуконазола, имеющего длительный период полувыведения, имеет важное значение. Так, S. Wassmann и соавт. [73] наблюдали развитие удлинения QT_c и TdP у пациента, получавшего в течение 5 нед внутривенную инфузию флуконазола в суточной дозе 400–800 мг, а затем в течение 2 дней – интраперитонеально. На фоне терапии концентрация препарата в крови достигала значений в 216 мг/л (при том что максимальные концентрации для дозировок в 400 и 800 мг составляют 18 и 28 мг/л). Уменьшение продолжительности QT_c и прекращение рецидивирования TdP произошли только спустя 3 сут после отмены препарата на фоне падения концентрации флуконазола в крови.

Влияние ФР, похоже, имеет решающее значение для реализации QT-удлиняющего действия противогрибковых препаратов. Так, в сравнении с плацебо у добровольцев, принимавших кетоконазол в течение 4 дней в суточной дозе 400 мг, обнаружено увеличение продолжительности QT_c лишь на 0,005 с ($p < 0,02$) [74].

Известно также, что флуконазол, кетоконазол и итраконазол обладают способностью ингибирующего воздействия на систему цитохрома P450 (CYP 3A4) [75]. Таким образом, проблема лекарственных взаимодействий становится одной из ведущих, особенно для итраконазола и кетоконазола. Так, для итраконазола и кетоконазола клинически значимые удлинения интервала QT с развитием TdP наблюдались на фоне взаимодействия с цизапридом, хинидином, терфенадином и астемизолом [76–79].

S. Pohjola-Sintonen и соавт. [76] наблюдали за 26-летней женщиной, госпитализированной по поводу рецидивирующих синкопальных состояний. Из анамнеза пациентки было известно, что до поступления в клинику она в течение 11 дней получала терфенадин в суточной дозе

60 мг, в течение 3 дней до поступления принимала также итраконазол в суточной дозе 200 мг. Также было известно о неоднократном использовании терфенадина пациенткой ранее, не сопровождавшемся какими-либо неблагоприятными клиническими последствиями. На ЭКГ при поступлении выявлен увеличенный QT-интервал, равный 0,58 с при частоте сердечных сокращений 67 уд/мин. Также в течение 5 ч наблюдения были выявлены и задокументированы рецидивирующие эпизоды TdP, 2 из которых были ассоциированы с синкопальными состояниями. Через 20 ч после отмены терфенадина и итраконазола эпизоды TdP не рецидивировали, а продолжительность интервала QT_c вернулась к нормальным значениям в течение 3 дней после отмены препарата и оставалась в пределах нормы в течение следующей недели наблюдения. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод о том, что итраконазол в терапевтических дозах, ингибируя метаболизм терфенадина, способствовал проявлению повышенной токсичности препарата, а также акцентировать внимание на необходимости избегать одновременно использования терфенадина и итраконазола.

Немногом ранее похожие изменения были зафиксированы в отношении использования кетоконазола в комбинации с терфенадином. Так, M. Zimmerman и соавт. [77] наблюдали удлинение QT_c до 0,52 с и эпизод TdP у 22-летней женщины, принимавшей в течение 5 дней терфенадин в суточной дозе 120 мг и кетоконазол в суточной дозе 200 мг. После отмены препаратов продолжительность QT_c в течение 5 дней достигла 0,42 с и в течение последующих 10 мес наблюдения оставалась близка к этому значению. В свою очередь, W. Tsai и соавт. [78] наблюдали удлинение интервала QT_c и рецидивирующие эпизоды TdP у 63-летней женщины, принимавшей астемизол и кетоконазол, с нормализацией показателей после отмены препаратов. С. Hoover и соавт. [79] представили случай остановки сердечной деятельности на фоне удлинения интервала QT_c у 31-летней женщины, принимавшей цизаприд и кетоконазол. После отмены препаратов показатель QT_c вернулся к норме, а электрофизиологическое тестирование не выявило серьезных нарушений ритма (желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков). В результате наблюдения исследователи сделали вывод о необходимости добавления данной комбинации препаратов к группе потенциально опасных в плане развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий и риска ВСС.

Противоопухолевые препараты

Противоопухолевая терапия часто ассоциирована с различными нежелательными побочными эффектами ЛС, при этом неблагоприятные побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы являются одними из наиболее распространенных и опасных, оказывающих серьезное влияние на выживаемость пациентов и результаты лечения. Так, данные Национального обследования здоровья и питания США (U.S. National Health and Nutrition Examination survey, NHANES) свидетельствуют о том, что из 1807 больных раком, выживших после противоопухолевой терапии, в течение следующих 7 лет 51% умер от онкологического заболевания, а 33% – от сердечно-сосудистой патологии [80]. Конечно, этот факт не может не вызывать беспокойство как у онкологов, так и у кардиологов, обеспечивая пристальное внимание к изучению проблемы сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевых препаратов, что может иметь решающее значение для профилактики и успешного ведения онкологических больных с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Потенциальная сердечно-сосудистая токсичность противоопухолевых ЛС выражается в развитии ишемии миокарда, инсульта, повышении артериального давления, развитии брадиаритмий, тромбозов, дисфункции левого

желудочка, сердечной недостаточности, а также в удлинении интервала QT [81]. Интерес к пролонгации интервала QT, индуцированного противоопухолевыми препаратами, по сравнению с другими сердечно-сосудистыми осложнениями возник относительно недавно, однако в настоящее время настороженность настолько велика, что продолжительность интервала QT оценивают до начала терапии противоопухолевыми препаратами, во время лечения, а в некоторых случаях и после окончания терапии [81].

Известно, что онкологические больные особенно склонны к пролонгации QT. Так, в ретроспективном исследовании у 160 пациентов с почечно-клеточным раком почки и стромальной опухолью желудочно-кишечного тракта были проанализированы исходные данные ЭКГ и выявлено, что у 10,6% пациентов показатели QT_c превышали верхний предел нормы (менее 0,43 с) [82]. Кроме того, онкологические больные имеют высокую распространенность сопутствующих заболеваний, включая структурные заболевания сердца, почечную и печеночную дисфункцию, а также используют сопутствующие QT-удлиняющие препараты (противорвотные средства, противогрибковые средства, антибактериальные препараты, кардиотропные и психотропные средства). Так, известно, что от 16 до 36% онкологических пациентов исходно имеют такие изменения на ЭКГ, как синусовая тахикардия, блокады ветвей пучка Гиса, аберрации сегмента ST и зубца T, фибрилляцию предсердий и постинфарктные рубцовые изменения миокарда. Также у этих больных часто возникают тошнота, рвота, диарея и нарушения питания, что может привести к нарушениям обмена электролитов, что является ФР развития удлинения интервала QT [83, 84].

Механизм, лежащий в основе пролонгации QT, потенцируемой противоопухолевыми ЛС, связан как ИКг, так и с блокадой ИКs соответствующих каналов. Кроме того, наличие у пациентов одного или более ФР удлинения QT может привести к значительному, клинически значимому увеличению его продолжительности [85]. К ФР удлинения интервала QT при противоопухолевой терапии относят женский пол, структурную патологию сердца, гипокалиемию, наличие врожденного синдрома удлинения QT. К ФР также относят назначение QT-продолжающего препарата в чрезмерных дозах или лекарственную токсичность (т.е. введение стандартных доз ЛС пациентам с нарушением метаболизма ЛС из-за почечной или печеночной недостаточности) или использование комбинации QT-удлиняющих препаратов, а также комбинации QT-удлиняющего препарата с ЛС, ухудшающим его метаболизм.

Удлинение интервала QT, как и сопряженные с ним нарушения сердечного ритма, в том числе TdP, могут быть вызваны назначением различных противоопухолевых ЛС. Из них наиболее часто удлинение интервала QT было ассоциировано с триоксидом мышьяка, кроме того, QT-удлиняющим действием обладают ЛС из групп ингибиторов гистондеацетилазы (депсипептид, вориносат) и ингибиторов тирозинкиназы – ИТК (акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, кризотиниб, дазатиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, понатиниб, сорафениб, сунитиниб, вандетаниб, вемурафениб).

Триоксид мышьяка, используемый для лечения острого промиелоцитарного лейкоза и миеломы, оказывает наиболее выраженное действие на продолжительность интервала QT – по разным данным, в 26–93% случаев [86]. Так, J. Varbey и соавт. [87] ретроспективно проанализировали ЭКГ 99 пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями, получивших суммарно 170 курсов терапии триоксидом мышьяка. Было выявлено, что удлинение интервала QT развилось у 38 пациентов, из них у 26 пациентов обнаружено абсолютное удлинение QT_c ≥ 0,5 с. Относительное удлинение QT в 36,6% случаев составило 0,03–0,06 с, а в 35,4% превысило 0,06 с. Степень пролонгации была бо-

лее выражена у пациентов с гипокалиемией. Кроме того, у одного из пациентов с гипокалиемией, получавших триоксид мышьяка, развился бессимптомный эпизод пируэтной тахикардии, который спонтанно разрешился и не рецидивировал после нормализации уровня калия. Случаев ВСС зарегистрировано не было. В исследовании K. Ohnishi и соавт. [88] удлинение интервала QT на фоне приема триоксида мышьяка отмечено у всех пациентов, включенных в исследование, при этом у 4 из них интервал QT_c исходно был равен 0,44 с. J. Varbey и соавт. [87] выявили, что у пациентов, получающих несколько курсов терапии триоксидом мышьяка, интервалы QT_c возвращались к исходным уровням после окончания 1-го курса перед началом 2-го. A. S. Soignet и соавт. [89] наблюдали увеличение продолжительности интервала QT_c у 63% пациентов через 1–5 нед после начала инфузии триоксида мышьяка с возвращением его значения к исходному уровню к концу 8-й недели (т.е. до 2-го курса химиотерапии). При этом у одного из пациентов на фоне терапии величина интервала QT_c превысила 0,5 с и развился бессимптомный эпизод TdP.

К другим лекарственным препаратам, часто вызывающим удлинение интервала QT, относятся препараты класса ИТК, особенно вандетаниб и сунитиниб. Так, в метаанализ P. Ghatalia и соавт. [90] было включено 18 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 6548 пациентов с онкологическими заболеваниями (рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак щитовидной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак желчных путей, почечно-клеточный рак, саркома мягких тканей, гепатоцеллюлярная карцинома), из них 3737 составили основную группу терапии ИТК и 2811 – контрольную группу. Цель исследования была определена как оценка риска удлинения интервала QT_c, ассоциированного с использованием ИТК (сунитиниб, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, сорафениб, пазопаниб, понатиниб и регорафениб). Средний возраст больных варьировал в пределах от 50,7 до 72,3 года. В исследование не включались лица с исходным уровнем QT_c > 0,500 с. Авторы обнаружили увеличение продолжительности QT_c у 165 (4,41%) из 3737 пациентов, получавших ИТК, в то время как в контрольной группе удлинение QT_c было обнаружено лишь у 7 (0,25%) из 2811 пациентов. Также отмечено, что представители группы ИТК имели статистически значимо более высокий риск удлинения QT_c, чем представители контрольной группы (относительный риск – ОР 8,66; 95% ДИ 4,92–15,2; p < 0,001).

Анализ риска развития удлинения QT в подгруппах ЛС выявил значительно более высокий риск у пациентов, получавших вандетаниб (n=2432) и сунитиниб (n=455), ОР 9,63 (95% ДИ 5,14–18,0; p < 0,001) и ОР 9,01 (95% ДИ 1,15–70,7; p=0,04) соответственно. При этом статистически значимых ассоциаций между удлинением QT_c и приемом пазопаниба (n=536) и акситиниба (n=314) выявлено не было (ОР 1,51; 95% ДИ 0,16–4,41; p=0,72 и ОР 3,02; 95% ДИ 0,12–73,8; p=0,50 соответственно). Также было обнаружено, что у пациентов, получавших 300 мг вандетаниба (n=1291), риск удлинения QT_c был выше (ОР 10,6; 95% ДИ 5,31–21,2; p < 0,001), чем у пациентов, получавших 100 мг вандетаниба (n=1141; ОР 4,83; 95% ДИ 1,94–12, p=0,001). Исследователи не выявили взаимосвязи между удлинением QT_c и продолжительностью терапии [90].

В исследованиях, в которых изучалось влияние нилотиниба и дазатиниба на продолжительность интервала QT, обнаружено, что оба препарата были ассоциированы с удлинением интервала QT. Так, в исследовании, включившем 467 онкологических больных, принимавших дазатиниб, отмечено, что среднее удлинение QT_c составило от 0,003 до 0,006 с, при этом у 3 пациентов на фоне терапии абсолютное значение QT_c превысило 0,5 с, а у 14 пациентов

было замечено относительное увеличение QT_c , превысившее 0,06 с от исходного уровня [84].

Депсипептид и вориностат – ингибиторы гистондеацетилазы, активно используемые для лечения кожной Т-клеточной лимфомы, также обладают способностью к пролонгации интервала QT . Известны несколько доклинических и клинических исследований, демонстрирующих связь приема депсипептида с удлинением интервала QT и ВСС [91–96]. Одним из наиболее показательных является исследование R. Piekarz и соавт. [91], в котором приняли участие 42 пациента с кожной или периферической Т-клеточной лимфомой, с оценкой 2051 ЭКГ до, во время и после лечения депсипептидом (282 циклов и итого 736 доз препарата). Анализ результатов исследования выявил, что после начала терапии значения QT_c , превышающие 0,45 с, были выявлены на 163 (8,0%) ЭКГ у 28 пациентов, значения $QT_c > 0,48$ с – на 20 (1%) ЭКГ у 10 пациентов, а значения $QT_c > 0,5$ с – на 5 (0,2%) ЭКГ у 4 пациентов. В целом 514 (89%) из 670 ЭКГ со значениями $QT_c > 0,45$ с были сняты либо в 1-е сутки терапии, либо на следующий день после ее начала, при этом в среднем показатель QT_c превысил исходный уровень на 0,13 с. В 1-е сутки после начала терапии среднее увеличение продолжительности QT_c составило 0,165 с ($p < 0,0001$) от исходного уровня, а среднее удлинение QT_c на ЭКГ, полученных на 2-е сутки после введения 1-й дозы препарата, было на 0,144 с больше среднего значения QT_c до начала терапии. Кроме того, обнаружено, что 25% и 2,6% доз были связаны с пролонгированием QT_c в 0,03–0,06 с и более 0,06 с соответственно.

В исследовании E. Olsen и соавт. [97] у 15 из 74 включенных пациентов на фоне приема вориностата были отмечены изменения на ЭКГ в виде удлинения интервала QT_c . При этом у одного из 15 пациентов развилось абсолютное удлинение QT_c в пределах от 0,47 до 0,5 с и относительное более 0,06 с, а у 2 из них – в пределах от 0,45 до 0,47 с. Исследователи отметили, что изменения на ЭКГ, развившиеся на фоне терапии вориностатом, не потребовали ни изменения дозы препарата, ни прекращения лечения.

Диуретики

Известно, что гипокалиемия предрасполагает к развитию желудочковой аритмии. Внеклеточная концентрация калия является основным фактором, определяющим величину потенциала покоя кардиомиоцитов, уменьшение концентрации внеклеточного калия способствует увеличению продолжительности потенциала действия, т.е. пролонгированию интервала QT .

В литературе описаны случаи возникновения TdP при хронической гипокалиемии. Однако J. Chvilicek и соавт. [98] описали случай удлинения QT_c и развития TdP при диуретикиндуцированной острой гипокалиемии у 4-летнего мальчика, госпитализированного для трансплантации печени и тонкой кишки. Предоперационный уровень калия был в пределах нормы, на исходной ЭКГ интервал QT_c 0,37 с, семейный анамнез по удлинению QT отягощен не был. В раннем послеоперационном периоде развилась анурия, что послужило причиной назначения фуросемида в общей дозе 180 мг, разделенной на 3 введения в течение 3 ч. При этом были отмечены снижение содержания калия в сыворотке крови с 3,9 до 2,9 ммоль/л и увеличение продолжительности интервала QT_c до 0,6 с с быстрым развитием TdP, продолжительностью 5,6 с.

Описание данного случая убедительно демонстрирует необходимость учета проаритмогенного действия острого снижения внеклеточной концентрации калия, что может быть обусловлено диуретической терапией препаратами, снижающими уровень калия в плазме крови.

Другие ЛС, способствующие удлинению QT_c

К другим ЛС, обладающим выраженным влиянием на продолжительность интервала QT , относят некоторые ан-

тигистаминные средства, прокинетики и гиполипидемические препараты. В данном обзоре мы решили объединить для рассмотрения QT -удлиняющих представителей этих групп по нескольким причинам. Во-первых, препараты, представленные ниже, сняты с производства и в настоящее время в клинической практике не используются, во-вторых, влияние на интервал QT других представителей указанных групп остается дискуссионным и продолжает активно изучаться.

Антигистаминные препараты давно и широко используются в клинической практике. Основным различием между препаратами I поколения (традиционными) и препаратами II поколения является отсутствие у последних побочных эффектов, обусловленных влиянием традиционных антигистаминных ЛС на дофаминергические, серотонинергические и холинергические рецепторы (седация, снижение психомоторной функции, антихолинергические побочные эффекты). Однако с 1990-х годов накопились данные, свидетельствующие о том, что высокие дозы препаратов II поколения, терфенадина и астемизола, обуславливают удлинение интервала QT , способствуя развитию TdP и, потенциально, ВСС. Так, база данных FDA располагает сведениями о 396 случаях смертельных исходов, 39 случаях развития TdP, 145 случаях удлинения интервала QT_c и 207 случаях остановки сердечной деятельности, ассоциированных с приемом терфенадина.

QT -удлиняющее действие терфенадина и астемизола реализуется посредством ингибирующего воздействия ЛС на I_{K1} калиевых каналов миокарда [99], а мощное ингибирующее воздействие, достигающее 50% при концентрации менее 1 мкМ [100], определяет зависимость степени блокады от концентрации активной фракции препаратов в плазме крови и способности их к кумуляции в тканях сердца [101]. То есть риск кардиотоксических эффектов будет увеличиваться при передозировке данных ЛС, нарушении функции органов, принимающих участие в их метаболизме и/или выведении, а также вследствие лекарственных взаимодействий.

Еще в 1986 г. T. Craft [102] описал случай развития рецидивирующих эпизодов TdP на фоне удлинения интервала QT_c у 16-летней девушки после приема 20 таблеток астемизола (общая доза 200 мг), назначенного ей ранее в суточной дозе 10 мг по поводу аллергического ринита. Исходное ЭКГ показало удлинение QT_c до 0,65 с при частоте сердечных сокращений 80 уд/мин, а отмена препарата привела к сокращению продолжительности интервала QT_c до 0,41 с. Похожий случай описали A. Davies и соавт. [103], когда двукратное превышение рекомендованной суточной дозы терфенадина (120 мг) в течение 7 дней было ассоциировано с удлинением интервала QT_c до 0,57 с и уменьшением его продолжительности до 0,4 с на 5-й день после отмены препарата. При этом концентрация неметаболизированного терфенадина в плазме менялась от 43 мг/л (концентрация метаболита – 1,504 мг/л) исходно до 26,5 мг/л (концентрация метаболита до 389 мг/л) через 9 ч. Вскоре были опубликованы и результаты других наблюдений, свидетельствующие о кардиотоксических эффектах передозировки астемизола или терфенадина [103].

В 1990 г. B. Monahan и соавт. [104] описали случай лекарственного взаимодействия с развитием TdP у 39-летней женщины, принимавшей рекомендованную дозу терфенадина (60 мг) и 400 мг кетоконазола (который начала принимать самостоятельно, заменив им назначенный лечащим врачом цефаклор в суточной дозе 750 мг). При этом исходная продолжительность интервала QT составляла 0,665 с, а через 7 дней после отмены препаратов уменьшилась до 0,429 с. Исходные концентрации неметаболизированного и метаболизированного терфенадина в плазме составляли 57 и 385 нг/мл соответственно при ожидаемых для суточной дозы терфенадина в 60 мг – 10 нг/мл

и 215–250 нг/мл. Этот случай побудил FDA определить несколько ФР, предрасполагающих к развитию удлинения интервала QT_c с возникновением TdP, в число которых были включены и факторы, ассоциированные со снижением метаболизма терфенадина, т.е. заболевания печени и/или лекарственные взаимодействия [105]. И здесь особую роль играет совместное использование терфенадина и астемизола с препаратами, ингибирующими ферменты цитохрома P450, угнетающими метаболизм и, следовательно, обуславливающими увеличение концентрации в сыворотке крови неизмененных терфенадина и астемизола. К таким препаратам относят макролиды (эритромицин и тролеандомицин) и имидазольные антигрибковые препараты (кетоконазол и интраконазол) [105]. Эти вопросы были освещены выше.

Однако, несмотря на эти предупреждения, в литературе имеются описания случаев об использовании нерекондированных комбинаций указанных ЛС. Так, A. Zechnich и соавт. [106] ретроспективно проанализировали назначения, сделанные в течение 22 мес (с 1991 по 1992 г.), определив частоту одновременного назначения терфенадина или астемизола с макролидными антибиотиками или кетоконазолом. Так, было зарегистрировано 122 эпизода одновременного применения терфенадина или астемизола с макролидными антибиотиками или кетоконазолом, причем в большинстве случаев в назначениях фигурировал терфенадин (94%). Кроме того, было выявлено, что с 1991 по 1992 г. частота одновременного использования нерекондированных комбинаций ЛС увеличилась более чем в 3 раза. В результате астемизол был изъят с фармацевтического рынка Европы и США в 1997 г., в то время как терфенадин, замененный метаболитом – фексофенадином, был изъят в 1999 г., а в некоторых странах был переведен в ранг рецептурных средств.

Большое внимание в настоящее время уделяется безопасности других антигистаминных препаратов. В отношении некоторых представителей антигистаминных средств I поколения (Димедрол, гидроксизин) также известны кардиотоксические эффекты, обусловленные воздействием ЛС на калиевые каналы и реализуемые при передозировке указанных ЛС [107–110]. Что же касается ряда антигистаминных ЛС II поколения (эбастин, лоратадин, цетиризин, акривастин, рупатадин, мизоластин, биластин), то вопрос относительно QT -удлиняющего действия этих препаратов остается дискуссионным [111–119]. У некоторых из них *in vitro* обнаружена способность блокировать IKr калиевых каналов [120] при отсутствии сведений о QT -удлиняющем действии при использовании в клинической практике. Однако все исследователи сходятся во мнении, что этот вопрос требует дальнейшего изучения [121, 122].

Несмотря на имеющиеся доказательства о связи цизаприда с нарушениями сердечного ритма, в 1993 г. препарат был одобрен для использования, а уже в 2000 г. был отозван с фармацевтического рынка США, Канады, Великобритании [123]. Цизаприд – прокинетиическое средство, обладающее мощным антагонистическим действием на IKr калиевых каналов, обуславливающее QT -удлиняющее действие ЛС, риск развития фатальных желудочковых аритмий и ВСС. Так, с 1993 по 1996 г. в FDA поступили сообщения о 23 пациентах с удлинением интервала QT_c и 34 – с развившейся TdP, использовавших цизаприд, из них 7 – дети, 1 – подросток. Было зафиксировано 4 летальных исхода. Из 57 пациентов 32 получали комбинированную терапию – вместе с цизапридом принимали имидазольные противогрибковые препараты (кетоконазол, флуконазол, итраконазол и метронидазол) или макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин). Была выявлена четкая зависимость между развитием удлинения QT и TdP и началом терапии цизапридом, а также увеличением дозы препарата, добавлением к цизаприду противогрибкового ЛС или макролида, препаратов, ингибирующих ферментную

систему цитохрома P450 (CYP 3A4), влияющего на метаболизм цизаприда. У пациентов на фоне подобной комбинированной терапии были обнаружены повышенные концентрации препарата в плазме крови. У большинства пациентов удлинение QT_c и рецидивы TdP прекращались после отмены цизаприда, или имидазольного ЛС, или макролидного антибиотика, или обоих. Также было отмечено, что у 22 (39%) пациентов имелась патология сердца (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий), у 14 – почечная или печеночная недостаточность (25%), у 11 (19%) – электролитный дисбаланс и 7 (12%) человек принимали антиаритмики (амиодарон и фенотиазины) [123].

Систематический обзор J. Task и соавт. [124], включивший 75 публикаций (фармакокинетических, фармакодинамических, по клинической эффективности, по безопасности), также выявил, что наиболее часто удлинение QT_c и развитие TdP, ассоциированное с цизапридом, отмечались при назначении комбинированной терапии, при использовании препарата совместно с другими QT -удлиняющими ЛС и/или препаратами, ингибирующими ферментную систему цитохрома P450: антиаритмиками (хинидин, прокаинамид, соталол, амиодарон, дизопирамид), макролидными антибиотиками (эритромицин), астемизолом, терфенадином, фенотиазидами, противогрибковыми ЛС и ТЦА. Вероятность кардиотоксического действия цизаприда увеличивалась при наличии у пациентов заболеваний сердца, сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности, почечной недостаточности, гипокалиемии или гипомagneмии, а также у лиц с врожденным удлинением QT .

В целом за почти 7 лет использования ЛС FDA обнаруживала 302 случая внезапной смерти на фоне лечения цизапридом [125], к моменту отзыва цизаприда FDA получила сообщения еще о 24 случаях внезапной смерти детей в возрасте до 6 лет [125]. К тому времени объемы продаж цизаприда в США составляли 2,5 млрд дол. США [125].

Известно, что пробукол обладает способностью продлевать интервал QT благодаря непрямому блокирующему действию на сердечный калиевый канал $hERG/IKr$ и блокирующему действию на IKs калиевых каналов [126, 127]. В литературе описаны несколько случаев, демонстрирующих влияние пробукола на продолжительность интервала QT и развитие TdP. Так, M. Tamura и соавт. [128] описали случай развития обратимого удлинения интервала QT и двух эпизодов потери сознания у 64-летней женщины, случившихся через 8 и 11 нед после начала лечения пробуколом (1000 мг/сут). На ЭКГ, снятой до начала лечения пробуколом, отмечалось незначительное удлинение QT_c до 0,46 с, а к 12-й неделе терапии показатель QT_c увеличился до 0,62 с. Через 6 нед после отмены препарата продолжительность интервала QT_c снизилась до 0,48 с. S. Dujovne и соавт. [129] оценили ЭКГ 42 пациентов, получавших пробукол в течение 18–24 мес. У 48% пациентов было выявлено удлинение интервала QT_c на 0,011–0,07 с. Случай, описанный H. Matsuhashi и соавт. [130], показал, что использование пробукола в течение 4 нед было ассоциировано с увеличением интервала QT_c до 0,62 с и развитием TdP у 36-летней женщины с врожденным удлинением интервала QT . Прекращение приема пробукола сочеталось со снижением продолжительности интервала QT_c до 0,5 с.

Конечно, общее количество случаев развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в целом не очень велико, и далеко не у всех больных на фоне увеличения продолжительности интервала QT развиваются TdP. Так, пируэтная тахикардия по разным данным развивается в 6–10% всех случаев лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT [131, 132]. Однако реальная угроза для жизни (на долю TdP приходится в общей сложности 5% в общей структуре причин ВСС) диктует необходимость обращать самое пристальное внимание на эту проблему. Наиболее важным направлением являются разработка и применение

ние в клинической практике профилактических мероприятий, призванных предотвратить проявление кардиотоксических неблагоприятных побочных реакций ЛС. В свою очередь, развитие TdP на фоне удлинения QT_c наиболее часто ассоциировано с такими ФР, как женский пол, структурная патология сердца, гипокалиемия, лекарственные взаимодействия, причем вероятность развития TdP увеличивается при одновременном присутствии нескольких ФР [133].

Выделяют ряд ФР развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT [134]: женский пол, пожилой и старческий возраст (65 лет и старше), наличие структурной патологии сердца, брадикардии, наследственно-обусловленное удлинение интервала QT, нарушения электролитного обмена, использование 2 и более QT-удлиняющих ЛС, их передозировка, лекарственные взаимодействия. К модифицируемым ФР относят нарушения электролитного обмена (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия), брадикардию, одновременное назначение двух и более QT-удлиняющих средств, комбинаций QT-удлиняющего препарата с ингибиторами ферментов цитохрома P450, влияющих на метаболизм QT-продолжающих ЛС, а также с ЛС, нарушающими баланс электролитов, вызывающими нарушение функции печени и/или почек. К немодифицируемым ФР лекарственно-индуцированного удлинения QT относят женский пол, возраст 65 лет и старше, заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), врожденное удлинение интервала QT.

Учитывая изложенное, становится очевидной необходимость оценивать не только потенциальную QT-удлиняющую способность препарата перед его назначением пациенту, но и наличие всех других факторов, определяющих и повышающих риск лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT, в том числе других ЛС. Все модифицируемые ФР (например, нарушения электролитного обмена), а также другие назначения, таящие угрозу лекарственного взаимодействия, должны быть скорректированы. Необходимо помнить, что следует избегать одновременного назначения двух и более QT-удлиняющих средств, комбинаций QT-удлиняющего препарата с ингибиторами ферментов цитохрома P450, влияющих на метаболизм QT-продолжающих ЛС, а также с ЛС, нарушающими баланс электролитов, вызывающими нарушение функции печени и/или почек.

При увеличении длительности QT_c более 0,5 с или более 0,06 с от исходного значения следует отменить все подозреваемые в отношении QT-удлиняющего эффекта препараты, проверить и устранить возможные ФР (электролитные расстройства, брадикардия). Лечение может быть возобновлено после консультации кардиолога, в уменьшенной дозе ЛС и только после нормализации величины QT_c. Осуществление мониторинга ЭКГ и всех модифицируемых ФР является обязательным.

Заключение

Удлинение интервала QT_c ассоциируется с повышенным риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе TdP и/или ВСС. Наиболее частой причиной приобретенного удлинения QT_c является влияние тех или иных ЛС – представителей разных фармакологических групп как кардиологического, так и некардиологического профиля. Проблема лекарственно-индуцированного удлинения QT_c является настолько острой и актуальной, что QT-удлиняющее действие одних ЛС стало причиной ограничения их использования или полного изъятия с фармакологического рынка (терфенадин, астемизол, цизаприд, спарфлоксацин, грепафлоксацин, пробуккол и др.), а для других ЛС, как уже существующих, так и появляющихся вновь, одним из обязательных критериев безопасности и допуска на фармакологический рынок стало отсутствие пролонгирующего влияния на интервал QT.

Огромную роль в решении данной проблемы играют продолжающиеся доклинические и клинические исследования, изучающие влияние различных ЛС на сердечную проводимость, а также постмаркетинговые наблюдения – необходимое условие для мониторинга неблагоприятных кардиологических побочных эффектов ЛС, объединяемых в общедоступные базы данных. Формирование соответствующей настороженности и обучение как медицинского персонала, так и самих пациентов правилам диагностики и предотвращения аритмогенных проявлений, индуцированных ЛС, позволяет надеяться на то, что проблема лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT и ассоциированных с ней рисков будет решена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Burton F, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractoriness. *Cardiovas Res* 2001; 50: 10–23. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00197-3
- Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P et al. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90: 779–85. DOI: 10.1161/01.CIR.90.2.779
- Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151–9. DOI: 10.1016/0002-8703(89)90670-4
- Leclercq JF, Coumel P, Maison-Blanche P et al. Mechanisms determining sudden death. A cooperative study of 69 cases recorded using the Holter method. *Arch Mal Coeur Vais* 1986; 79 (7): 1024–33.
- Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболевваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2: 59–64. [Jakushin S.S., Boitsov S.A., Furmenko G.I. et al. Vnezapnaia serdechnaia smert' u bol'nykh ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniia Zabolevaemosti, smertnosti, kachestva diagnostiki i lecheniia ostrykh form IBS (REZONANS). *Ros. kardiolog. zhurn.* 2011; 2: 59–64 (in Russian).]
- Солохин Ю.А., Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Внезапная внегоспитальная сердечная смерть в молодом возрасте (анализ за 5 лет по данным 2-го танатологического отделения бюро Судебно-медицинской экспертизы Департамента Здравоохранения г. Москвы). *Медицинская экспертиза и право.* 2013; 4: 16–23. [Solokhin Yu.A., Makarov L.M., Komoliatova V.N. Vnezapnaia vnegospital'nai'a serdechnaia smert' v molodom vozraste (analiz za 5 let po dannym 2-go tanatologicheskogo otdeleniia biuro Sudebno-meditsinskoi ekspertizy Departamenta Zdravookhraneniia g. Moskvy). *Meditsinskai'a ekspertiza i pravo.* 2013; 4: 16–23 (in Russian).]
- Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества. М.: Медпрактика-М, 2003. [Sudden cardiac death. Recommendations of the European Society of Cardiology. Moscow: Medpraktika-M, 2003 (in Russian).]
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: 12–20.
- Остроумова О.Д. Удлинение интервала QT. *PMЖ.* 2001; 18: 750–4. [Ostroumova O.D. Udlinienie intervala QT. *RMZh.* 2001; 18: 750–4 (in Russian).]
- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89 (11): 1363–72. DOI: 10.1136/heart.89.11.1363
- Leestma JE, Koenig KL. Sudden death and phenothiazines. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 18: 137–48.
- Kelly HG, Fay JE, Laverty SG et al. Thioridazine hydrochloride (Mellari): its effect on the electrocardiogram and a report on two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963; 89: 546–54.
- Hollister LE, Koesk JC. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. *JAMA* 1965; 192: 1035–8.
- Huston JR, Bell GE. The effect of thioridazine hydrochloride and chlorpromazine on the electrocardiogram. *JAMA* 1966; 198: 134–8.
- Simpson GM, Davis J, Jefferson JW et al. Sudden deaths in psychiatric patients: The role of neuroleptic drugs. Washington DC: American Psychiatric Association Task Force, 1987.
- Royal College of Psychiatrists. The association between antipsychotic drugs and sudden death. Report of the Working Group of the Royal College of Psychiatrists' Psychopharmacology Sub-Group. London: Royal College of Psychiatrists, 1997.
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB. et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1161–7. DOI: 10.1001/archpsyc.58.12.1161

18. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. Suspension of availability of sertindole (serdolect). *Curr Probl Pharmacovigilance* 1999; 25: 1.
19. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. QT interval prolongation with antipsychotics. *Curr Probl Pharmacovigilance* 2001; 27: 4.
20. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 867–70.
21. Modai I, Hirschmann S, Rava A et al. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 325–7.
22. Cancro R, Wilder R. A mechanism of sudden death in chlorpromazine therapy. *Am J Psychiatry* 1970; 127: 368–71.
23. Weiner WJ, Goetz CG, Nausieda PA et al. Respiratory dyskinesias: extrapyramidal dysfunction and dyspnea. *Ann Intern Med* 1978; 88: 327–31.
24. Modestin J, Krapf R, Boker W. A fatality during haloperidol treatment: mechanism of sudden death. *Am J Psychiatry* 1981; 138 (12): 1661–7. DOI: 10.1176/ajp.138.12.1616
25. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841–5.
26. Hoehns JD, Fouts MM, Kelly MW et al. Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 862–6. DOI: 10.1592/phco.21.9.871.34565
27. Цибулькин Н.А. Синдром удлиненного интервала QT – основные клинико-патфизиологические аспекты. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 98–103. [Tsubul'kin N.A. Sindrom udlinennogo intervala QT – osnovnye kliniko-patofiziologicheskie aspekty. *Prakticheskaja meditsina*. 2012; 5 (60): 98–103 (in Russian).]
28. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. *Drugs* 2002; 62 (11): 1649–71. DOI: 10.2165/00003495-200262110-00006
29. Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 311–3.
30. Reilly JG, Ayes SA, Ferrier IN et al. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 335: 1048–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02035-3
31. Giardina EG, Bigger JT, Glassman AH et al. The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. *Circulation* 1979; 60 (5): 1045–52. DOI: 10.1161/01.cir.60.5.1045
32. Vieth RC, Friedel RO, Bloom V, Bielski R. Electrocardiogram changes and plasma desipramine levels during treatment of depression. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 796–802.
33. Vohra J, Burrows GD, Sloman, G. Assessment of cardiovascular side-effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs. *Australia New Zealand J Med* 1975; 5: 7–11. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1975.tb03247.x
34. Swanson JR, Jones GR, Krasselt W et al. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. *J Forensic Sci* 1997; 42: 335–9.
35. Baker B, Dorian P, Sandor P et al. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 15–21.
36. Levy RL. Clinical studies of quinidine. IV. The clinical toxicology of quinidine. *J Am Med Assoc* 1922; 79: 1108–13.
37. Copen SE, Antman EM, Berlin JA et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106–16.
38. Selezner A, Wray HW. Quinidine Syncope: Paroxysmal Ventricular Fibrillation Occurring during Treatment of Chronic Atrial Arrhythmias. *Circulation* 1964; 30 (1): 17–26. DOI: 10.1161/01.cir.30.1.17
39. Bauman JL, Bauernfeind RA, Hoff JV et al. Torsade de pointes due to quinidine: observations in 31 patients. *Am Heart J* 1984; 107: 425–30.
40. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: Implications for patient care. *Am Heart J* 1986; 111 (6): 1088–93. DOI: 10.1016/0002-8703(86)90010-4
41. Lindquist M, Edwards IR. Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997; 349: 1322. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)26018-6
42. Синкопальников А.И. Макролиды в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. *Рус. мед. журн.* 2006; 14 (22): 1588–96. [Sinkopal'nikov A.I. Makrolidy v lechenii vnebol'nichnykh infektsii nizhnikh dykhatel'nykh putei. *Rus. med. zhurn.* 2006; 14 (22): 1588–96 (in Russian).]
43. Guo D, Cai Y, Chai D et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65: 631–40. DOI: 10.1691/ph.2010.0644
44. Mishra A, Friedman HS, Sinha AK. The effects of erythromycin on the electrocardiogram. *Chest* 1999; 115: 983–6.
45. Kneen R, Pham NG, Solomon T et al. Penicillin vs. erythromycin in the treatment of diphtheria. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 845–50.
46. Kdesh A, McPherson CA, Yaylali Y et al. Effect of erythromycin on myocardial repolarization in patients with community-acquired pneumonia. *South Med J* 1999; 92: 1178–82.
47. Oberg K, Fau-Bauman JL, Bauman JL. QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 687–92.
48. Haeffel WE, Schoenenberger RA, Weiss P, Ritz R. Possible risk for cardiac arrhythmia related to intravenous erythromycin. *Intensive Care Med* 1992; 18: 469–73.
49. Camilleri JF, Dehara JC, Panagides D et al. Jet intravenous injection of erythromycin lactobionate. A possible cause of the occurrence of crisis in torsade de pointes. *Ann Cardiol Angeiol* 1989; 38: 657–59.
50. Germanakis I, Galanakis E, Parthenakis F et al. Clarithromycin treatment and QT prolongation in childhood. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1694–6. DOI: 10.1080/08035250600764800
51. Hensey C, Keane D. Clarithromycin induced torsade de pointes. *Ir J Med Sci* 2008; 177: 67–8. DOI: 10.1007/s11845-007-0057-3
52. Kamochi H, Nii T, Eguchi K et al. Clarithromycin associated with torsades de pointes. *Jpn Circ J* 1999; 63: 421–2.
53. Federal Drug Commission. FDA/PhRMA task force to assess QT risk by pre-clinical markers. *Pink Sheet* 1999; 61: 15–6.
54. Strle F, Maraspin V. Is azithromycin treatment associated with prolongation of the Q-Tc interval? *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 396–9.
55. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A et al. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol* 2007; 18: 243–6.
56. Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1579–82.
57. Malcolm A. Commentary-QT prolongation due to roxithromycin. *Postgrad Med J* 2000; 76: 653–4.
58. Stramba-Badiale M, Nador F, Porta N et al. QT interval prolongation and risk of life-threatening arrhythmias during toxoplasmosis prophylaxis with spiramycin in neonates. *Am Heart J* 1997; 133: 108–11.
59. Justo D, Mardi T, Zeltser D. Roxithromycin-induced torsades de pointes. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 326–7.
60. Promphan W, Khongphatthanayothin A, Horchaiprasit K, Benjacholamas V. Roxithromycin induced torsade de pointes in a patient with complex congenital heart disease and complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1424–6.
61. Bril F, Gonzalez C, Di Girolamo G. Antimicrobial agents-associated with QT interval prolongation. *Curr Drug Safety* 2010; 5: 85–92.
62. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf* 1999; 21: 407–21.
63. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ* 2001; 322: 46–7. DOI: 10.1136/bmj.322.7277.46
64. Liu HH. Safety Profile of the Fluoroquinolones Focus on Levofloxacin. *Drug Saf* 2010; 33 (5): 353–69. DOI: 10.1145-5916/10/0005-0353/S49.95/0
65. Lannini PB, Circumaru I. Gatifloxacin-induced QTc prolongation and ventricular tachycardia. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (3): 361–2.
66. Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD et al. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11 (1): 52–6. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2006.00082.x
67. Demolis JL, Kubitzar D, Tenneze L et al. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68 (6): 658–66.
68. Makaryus AN, Byrns K, Makaryus MN et al. Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on the QT interval: is this a significant "clinical" event? *South Med J* 2006; 99 (1): 52–6. DOI: 10.1097/01.smj.0000197124.31174.7 e
69. Noel GJ, Natarajan J, Chien S et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73 (4): 292–303.
70. Kahn JB. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (5): 847–8.
71. Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (5): 557–9.
72. Pham CP, de Feiter PW, van der Kuy PHM, van Mook WN. Long QTc Interval and Torsade de Pointes Caused by Fluconazole. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (7–8): 1456–61. DOI: 10.1345/aph.1g741
73. Wassmann S, Nickenig G, Bohm M. Long QT syndrome and torsade de pointes in a patient receiving fluconazole [letter]. *Ann Intern Med* 1999; 131: 797. DOI: 10.7326/0003-4819-131-10-199911160-00034
74. Anon. Seldane® withdrawal requested by FDA because "unique molecule" status has ended, agency says; Hoechst declares intent to fight withdrawal via hearing process. *F-D-C Reports* 1997; 59 (3): 11–2.
75. Albengres E, Le Louët H, Tillement JP. Drug-Safety 1998; 18: 83. DOI: 10.2165/00002018-199818020-00001
76. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen P. Torsades de pointes ventricular tachycardia caused by itraconazole-terfenadine interaction. *BMJ* 1993; 306: 186.
77. Zimmerman M, Duruz H, Broccard O et al. Torsades de pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole. *Eur Heart J* 1992; 13: 1002–3.
78. Tsai W-C, Tsai L-M, Chen J-H. Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsade de pointes. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 144–6.
79. Hoover CA, Carmichael JK, Nolan PE Jr et al. Cardiac arrest associated with combination cisapride and itraconazole therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996; 1: 255–8.
80. Veijongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 938–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1167
81. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G et al. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev* 2018; 63: 135–43. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.009

82. Sarapa N, Huang M, Varterasian M et al. Risk management and eligibility criteria for QT assessment in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3047. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.3047
83. Yusuf SW, Razeqhi P, Yeh ETH. The Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Cancer Patients. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33 (4): 163–96. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2008.01.002
84. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3362.
85. Vorchheimer DA. What is QT interval prolongation? *J Fam Pract* 2005; 6: 4–7.
86. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013; 18: 900–8.
87. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3609–15.
88. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S. Prolongation of the QT Interval and Ventricular Tachycardia in Patients Treated with Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *Ann Intern Med* 2000; 133 (11): 881. DOI: 10.7326/0003-4819-133-11-200012050-00012
89. Soignet SL, Frankel SR, Douer D et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3852–60.
90. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015; 112: 296–305.
91. Piekarz RL, Frye AR, Wright JJ et al. Cardiac studies in patients treated with depsipeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3762–73.
92. Ueda H, Manda T, Matsumoto S et al. FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by no. 968. III. Antitumor activities in experimental mice. *J Antibiot (Tokyo)* 1994; 47: 315–23.
93. Bates SE, Rosing DR, Fojo T et al. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3871–74.
94. Page JG, Rodman LE, Heath JE et al. Effect of infusion rate on the toxicity of depsipeptide (NSC630176). *Proc Amer Assoc Cancer Res* 1995; 36: 368.
95. Page JG, Rodman LE, Heath JE et al. Comparison of the toxicity of Depsipeptide (NSC630176) in dogs and rats. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 1996; 37: 374.
96. Sandor V, Bakke S, Robey RW et al. Phase I trial of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228, NSC 630176) in patients with refractory neoplasms. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 718–28.
97. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3109–15.
98. Chvilicek JP, Hurlbert BJ, Hill GE. Diuretic-induced hypokalaemia inducing torsades de pointes. *Can J Anaesthesia* 1995; 42 (12): 1137–9. DOI: 10.1007/bf03015102
99. Tagliatalata M, Pannaccione A, Castaldo P et al. Inhibition of HERG1 K(+) channels by the novel second-generation antihistamine mizolastine. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1081–8.
100. Moss AJ. The QT interval and torsade de pointes. *Drug Saf* 1999; 21 (1): 5–10, 81–7. DOI: 10.2165/00002018-199921001-00002
101. Ушкалова Е.А. Лекарственные средства и интервал QT. Фарматека для практикующих врачей. 2001; 7 (49): 45–53. [Ushkalova E.A. Lekarstvennye sredstva i interval QT. Farmateka dlia praktikuushchikh vrachei. 2001; 7 (49): 45–53 (in Russian).]
102. Craft TM. Torsade de pointes after astemizole overdose. *BMJ* 1986; 292 (6521): 660. DOI: 10.1136/bmj.292.6521.660
103. Davies AJ, Harindra V, McEwan A, Ghose RR. Cardiotoxic efriisfect with convulsions in terfenadine overdose. *BMJ* 1989; 298: 325.
104. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264: 2788–90.
105. Olasińska-Wisniewska A, Olasiński J, Grajek S. Cardiovascular safety of antihistamines. *Adv Dermatol Allergol* 2014; 3: 182–6. DOI: 10.5114/pdia.2014.43191
106. Zechnich AD, Hedges JR, Eiselt-Proteau D, Haxby D. Possible interactions with terfenadine or astemizole. *West J Med* 1994; 160: 321–5.
107. Szewczyk J, Kruszewski J. The influence of antihistamines on the cardiovascular system. *Alergia Astma Immunologia* 2001; 6: 135–41.
108. Husain Z, Hussain K, Nair R, Steinman R. Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: an uncommon effect of a common drug. *Cardiol J* 2010; 17: 509–11.
109. Lee BH, Lee SH, Chu D et al. Effects of the histamine H(1) receptor antagonist hydroxyzine on hERG K(+) channels and cardiac action potential duration. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32: 1128–37.
110. Hollister LE. Hydroxyzine hydrochloride: possible adverse cardiac interactions. *Psychopharmacol Commun* 1975; 1: 61–5.
111. Hey JA, del Prado M, Kreutner W, Egan RW. Cardiotoxic and drug interaction profile of the second generation antihistamines ebastine and terfenadine in an experimental animal model of torsade de pointes. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 159–63.
112. Gillen MS, Miller B, Chaikin P, Morganroth J. Effects of supratherapeutic doses of ebastine and terfenadine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 201–4.
113. Dávila I, del Cuvillo A, Mollo J et al. Use of second generation H1 antihistamines in special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23 (1): 1–16.
114. Hekkala AM, Swan H, Väänänen H et al. The effect of antihistamine cetirizine on ventricular repolarization in congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 691–5.
115. Tagliatalata M, Pannaccione A, Castaldo P et al. Inhibition of HERG1 K(+) channels by the novel second-generation antihistamine mizolastine. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1081–8.
116. Caballero R, Valenzuela C, Longobardo M et al. Effects of rupatadine, a new dual antagonist of histamine and platelet-activating factor receptors, on human cardiac kv1.5 channels. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1071–81.
117. Izquierdo I, Merlos M, García-Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 451–68.
118. Tyl B, Kabbaj M, Azzam S et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 893–903.
119. Erdogan O, Altun A, Gazi S, Ozbay G. Loratidine improves ischemic parameters of exercise stress test in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: e24.
120. Delpon E, Valenzuela C, Tamargo J. Blockade of cardiac potassium and other channels by antihistamines. *Drug Saf* 1999; 21 (1): 11–8. DOI: 10.2165/00002018-199921001-00003
121. DuBuske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther* 1999; 21: 281–95. DOI: 10.1016/S0149-2918 (00)88286-7
122. Flockhart DA. Drug interactions, cardiac toxicity, and terfenadine: from bench to clinic? *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 101–3.
123. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 290–1. DOI: 10.1056/NEJM199607253350416
124. Tack J, Camilleri M, Chang L et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT4 agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (7): 745–67. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x
125. Willman D. How a New Policy Led to Seven Deadly Drugs. *Los Angeles Times*, 2000.
126. Shi YQ, Yan CC, Zhang X et al. Mechanisms underlying probucol-induced hERG-channel deficiency. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3695–704. DOI: 10.2147/DDDT.S86724
127. Hihara T, Taniguchi T, Ueda M et al. Probucol and the cholesterol synthesis inhibitors simvastatin and triparanol regulate I_{ks} channel function differently. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32 (10): 1028–37. DOI: 10.1177/0960327112474848
128. Tamura M, Ueki Y, Ohtsuka E et al. Probucol-induced prolongation and syncope. *Jpn Circ J* 1994; 58 (5): 374–7.
129. Dujovne CA, Atkins F, Wong B et al. Electrocardiographic effects of probucol. A controlled prospective clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 735–9. DOI: 10.1007/BF00541934
130. Matsushashi H, Onodera S, Kawamura Y et al. Probucol-induced prolongation and torsades de pointes. *Jpn J Med* 1989; 28 (5): 612–5. DOI: 10.2169/internalmedicine1962.28.612
131. Camm AJ, Malik M, Yap YG. Acquired long QT syndrome. Oxford: Blackwell, 2004.
132. FDA. Tikosyn (dofetilide), NDA 20-931. Risk evaluation and mitigation strategy document, 2013; NDA 20-931/S-007.
133. Zeltser D, Justo D, Halkin A et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 282–90. DOI: 10.1097/01.md.0000085057.63483.9b
134. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Can Pharmacists J* 2016; 149 (3): 139–52. DOI: 10.1177/1715163516641136

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: giv55555@ramler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Pirogov Russian National Research Medical University – separate structural subdivision “Russian Gerontological Scientific and Clinical Center”. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Irina V. Goloborodova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: giv55555@ramler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019