

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика

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 – одна из наиболее острых проблем, стоящих на повестке дня в научных и практических медицинских сообществах. Известно, что удлинение интервала QT является фактором риска и предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе тахикардии типа пируэт, способной к трансформации в фибрилляцию желудочков с развитием летального исхода. Среди причин, способствующих развитию приобретенного удлинения интервала QT, лидирует его лекарственная обусловленность. В настоящее время большинство групп лекарственных средств имеют представителей, влияющих на продолжительность интервала QT: антипсихотики, антидепрессанты, антиаритмики, антибактериальные, противогрибковые и противоопухолевые препараты, диуретики (кроме калийсберегающих) и др. Развитию клинически-значимого удлинения QT, в том числе с фатальным исходом, способствуют определенные факторы риска, к которым относят женский пол, старший возраст, наследственную обусловленность, наличие структурной патологии сердца, заболевания печени и/или почек, а также брадикардию, нарушения электролитного обмена, лекарственные взаимодействия (использование одновременно 2 QT-удлиняющих лекарственных средств и более, препаратов с QT-удлиняющим действием в комбинации с препаратами, замедляющими их метаболизм и/или нарушающими электролитный обмен, и/или нарушающими функцию печени/почек), передозировку QT-удлиняющих лекарственных средств. Основными условиями профилактики лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT являются, с одной стороны, отказ от использования препаратов с данным побочным эффектом, при невозможности – выбор наиболее безопасного в минимально эффективной дозировке. С другой стороны, важным элементом профилактики являются мониторинг и коррекция факторов риска удлинения интервала QT, а также – электрокардиографический контроль. При развитии лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT необходима немедленная отмена всех подозрительных в этом отношении препаратов. Возможность их возвращения в состав терапии следует рассматривать только после нормализации продолжительности интервала QT.

Ключевые слова: удлинение интервала QT, лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT, тахикардия типа пируэт, факторы риска, электрокардиография, фармакотерапия, нежелательные побочные реакции, безопасность лекарственных средств.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 62–67. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190415

Review

Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention

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

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Prolongation the QT interval is one of the most important problems in the scientific and practical medical communities. It is known that QT prolongation is a risk factor and a predictor of the life-threatening ventricular arrhythmias, including polymorphic ventricular tachycardia (torsade de pointes), capable of transformation into ventricular fibrillation with fatal outcome. Among the reasons contributing to the development of acquired prolongation the QT interval, the absolute leader is drug-induced prolongation the QT. Currently, most of the known groups of drugs have representatives that affect the duration of the QT interval: antipsychotics, antidepressants, antiarrhythmics, antibacterial, antifungal and anticancer drugs, diuretics (except potassium-sparing), ect. The development of clinically significant QT prolongation, including fatal outcomes, is promoted by certain risk factors, which include female gender, older age, hereditary conditionality, the presence of a structural heart disease, liver and/or kidney disease, as well as bradycardia, electrolyte abnormalities (use of simultaneously ≥ 2 QT-lengthening drugs, use of drugs with QT-lengthening action in combination with drugs that slow down their metabolism and/or violate and electrolyte metabolism, and/or impaired liver/kidney function), an overdose of QT-prolonged drugs. The main conditions for the prevention of drug-induced prolongation the QT interval are, on the one hand, the rejection of the use of drugs with this side effect, if it is impossible, the choice of the safest in the minimum effective dose. On the other hand, an important element of prevention is the monitoring and feasible correction of risk factors for prolongation the QT interval, with the third – ECG control. With the development of drug-induced prolongation the QT interval, immediate withdrawal of all suspicious drugs is necessary. The possibility of their return to the therapy should be considered only after the normalization the QT interval.

Key words: long QT interval, drug-induced long QT interval, torsade de pointes, risk factors, electrocardiography, drug therapy, adverse drug reactions, drug safety.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 62–67. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190415

Несмотря на положительную динамику, наблюдаемую в некоторых странах, показатели сердечно-сосудистой смертности по-прежнему остаются высокими: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 17,6 млн человек, что составило около 30% всех случаев смерти в мире (для сравнения, аналогичный показатель в 2015 г. – 17,9 млн человек) [1]. А специалисты Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) представили данные, демонстрирующие, что в 2016 г. в США показате-

ли сердечно-сосудистой смертности превышали таковые прошлых лет, что идет вразрез с общемировыми трендами, демонстрирующими хоть и небольшую, но положительную динамику в плане снижения сердечно-сосудистой смертности. Так, согласно отчету АНА и Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health – NIH), в 2016 г. зарегистрировано 840 678 случаев сердечно-сосудистой смерти, в то время как в 2015 г. – 836 546 случаев смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистая смертность в Российской Федерации в 2016 г. со-

ставляла 904,1 тыс. человек, т.е. около 47,8% всех случаев смерти (для сравнения, в 2015 г. этот показатель был равен 930,1 тыс. человек, 48,7% всех случаев смерти) [2].

Внезапная сердечная смерть (ВСС) встречается среди причин сердечно-сосудистой смерти, по разным данным, в диапазоне от 13 до 40%, при этом в 2016 г. в РФ на долю ВСС приходилось около 300 тыс. смертельных исходов [3–6]. В качестве основного механизма ВСС в подавляющем большинстве случаев выступают желудочковые тахикардии (85%) – желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [7, 8]. Острая левожелудочковая недостаточность, развивающаяся на фоне аритмии, сопровождаемая нарушением системной и регионарной гемодинамики, потенцирует возможность развития необратимых изменений в жизненно важных органах с развитием летального исхода [9].

Удлинение интервала QT в настоящее время является признанным фактором риска (ФР) и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС как у лиц с наличием структурной патологии сердца, так и с ее отсутствием, что подтверждено в ряде популяционных исследований [10, 11]. Именно поэтому все более возрастающий интерес отечественных и зарубежных исследователей вот уже несколько лет прикован к проблеме удлинения интервала QT, затрагивая разнообразные ее аспекты, в том числе вопросы диагностики, необходимой для своевременного выделения групп лиц, имеющих реальных риск развития желудочковых аритмий и ВСС, а также разработки эффективных лечебных и профилактических мероприятий.

Интервал QT – общепринятый и широко обсуждаемый показатель, отражающий электрическую систолу желудочков. На электрокардиограмме (ЭКГ) интервал QT представляет собой временной отрезок (измеряемый в секундах), от начала зубца Q комплекса QRS до завершения зубца T, а именно до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии. С точки зрения электрофизиологии интервал QT отражает процессы деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда кардиомиоцитов) и реполяризации (восстановление электрического заряда кардиомиоцитов) миокарда желудочков, основанные на синхронном открытии и закрытии ионных каналов. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов кардиомиоцитов, а реполяризация – калиевых каналов. Нарушение функции калиевых или натриевых каналов приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, к удлинению интервала QT на ЭКГ [12].

Длительность интервала QT зависит от ряда факторов, однако наиболее важным из них является частота сердечных сокращений (ЧСС) и эта зависимость носит нелинейный обратно пропорциональный характер. Иными словами, замедление ЧСС сопровождается удлинением интервала QT и наоборот, следовательно, оценка продолжительности интервала должна быть скорректирована относительно ЧСС. Именно поэтому для корректного определения и интерпретации продолжительности интервала QT используют не абсолютную, а так называемую скорректированную величину интервала QT (QTc), для расчета которой существует ряд формул, позволяющих нивелировать влияние ЧСС на продолжительность интервала. Наиболее используемыми из них являются формулы Базетта (Bazett), Фредерика (Fredericia), Саги (Sagie, Framingham) и Ходжеса (Hodges) [13]. Определение интервала QT с помощью формулы Базетта ($QTc = QT \sqrt{RR}$) оправдано при ЧСС от 60 до 100 уд/мин. При ЧСС < 60, но более 100 уд/мин наиболее предпочтительной является формула Фредерика ($QTc = QT \sqrt[3]{RR}$). При определении интервала QT у лиц с фибрилляцией предсердий используют формулу Саги:

$$QTc = QT + 0,154 \times (1000 - RR)$$

или формулу Ходжеса: $QTc = QT + 1,75 \times (ЧСС - 60)$, где RR – расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему, выражается в секундах для формул

Базетта и Фредерика и миллисекундах для формулы Саги; QT выражается в секундах для формул Базетта и Фредерика и миллисекундах для формул Саги и Ходжеса, ЧСС в уд/мин для формулы Ходжеса. Удлинение интервала QT диагностируют в том случае, если длительность QTc превышает 0,44 с [13].

Причины удлинения интервала QT условно делят на врожденные, связанные с наследуемыми генетическими мутациями, изменяющими работу белков ионных каналов (синдром Романо–Уорда, синдром Джервелла–Ланге–Нильсена) и приобретенные [14]. Среди приобретенных причин наиболее часто встречается лекарственно-индуцированное удлинение QT. Также здесь выделяют удлинение QT, обусловленное электролитными нарушениями, заболеваниями центральной нервной системы (субарахноидальные кровоизлияния, травмы, тромбозы, эмболии, опухоли, инфекции и др.), сердца (ишемическая болезнь сердца, миокардиты, кардиомиопатии, пороки сердца и пр.), эндокринной патологией (сахарный диабет, гипотиреоз, феохромоцитоза), отравлениями [14].

Известно, что удлинение интервала QT, создавая условия для формирования электрической нестабильности миокарда, приводит к развитию желудочковых аритмий и прежде всего полиморфной желудочковой тахикардии, называемой также желудочковой тахикардией типа пируэт (Torsades de Pointes – TdP), которая в 20% случаев трансформируясь в фибрилляцию желудочков, зачастую становится причиной летального исхода [15]. При этом клинические проявления TdP очень вариабельны. Так, некоторые эпизоды продолжительностью в несколько секунд могут сопровождаться приступами головокружения, сердцебиения, одышки либо вообще не иметь каких-либо клинических проявлений. Эпизоды длительностью более 10 с сопровождаются развитием синкопальных состояний, при этом отсутствие восстановления сердечного ритма в течение 1–2 мин заканчивается смертью [16].

Распространенность удлинения интервала QT среди общей популяции (от 12 лет и выше) варьирует в пределах 1:3000 и 1:7000, при этом у молодых лиц удлинение QT в основном обусловлено генетическими мутациями и является врожденным, а у пожилых – чаще отмечается приобретенное удлинение QT.

Распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT

Как уже упомянуто, среди причин приобретенного удлинения интервала QT наиболее распространенной является воздействие лекарственных средств (ЛС). Статистических данных, объединяющих все случаи лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT, позволяющих с высокой степенью достоверности составить картину их распространенности в мире, провести сравнение в пределах разных групп препаратов, а также их отдельных представителей, не обнаружено, что обусловлено объективными трудностями, касающимися регистрации, сбора и систематизации данных. В большинстве случаев статистика формируется с учетом отдельных отчетов о случаях фиксации удлинения QT/TdP при тех или иных условиях, отдельных эпидемиологических исследований, а также по результатам клинических исследований во время разработки ЛС и постмаркетинговых наблюдений. Однако в литературе имеются данные, касающиеся распространенности лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в отдельных странах или их регионах. Так, в исследовании M. Molokhia и соавт. [17] изучена распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на юго-западе Франции в период с 1 января 1999 г. по 1 января 2005 г. Исследование охватило 614 тыс. человек. Сведения о QT-удлиняющем эффекте ЛС получены по медицинским картам больниц, базам национальных

или региональных систем фармаконадзора, а также отчетов врачей, выполненных в соответствии с разработанными международными диагностическими критериями для лекарственно-индуцированных удлинений QT. В результате исследования выяснилось, что распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на юго-западе Франции составила 10,9 случая на 1 млн населения в год (95% доверительный интервал 7,8–14,8). Данные Управления по контролю за ЛС и продуктами медицинского назначения Швеции (Swedish Medical Products Agency, MPA) свидетельствуют о распространенности лекарственно-индуцированного удлинения QT, равной 40 случаев на 1 млн населения в год (95% доверительный интервал 21,9–67,1) [17, 18]. Соответствующий показатель в Бельгии составил 39 случаев на 1 млн, в Германии – 13, в Испании – 9,5, а в 3 регионах Италии – 6,6 случая на 1 млн населения в год [17, 19]. ВОЗ, обобщив данные отчетов о нежелательных побочных реакциях (НПР) ЛС, сообщила, что в период с 1983 по 1999 г. отмечалось возникновение 761 случая развития TdP, 34 из которых закончились смертельным исходом [20].

М. Molokhia и соавт. [17] также выяснили, что наибольшее число случаев удлинения QT/TdP развивалось на фоне терапии антиаритмиками III класса – 58%, из них 69% ассоциированы с приемом амиодарона в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиаритмиками. Антиаритмики I класса (флекаинид, хинидин) ассоциированы с удлинением QT в 7,2% случаев, антипсихотики (амисульприд, тиоридазин, перидиазин) – в 1,8%, а противомикробные препараты (клофамизин, ломефлоксацин, итраконазол) – в 3,6%.

Полученные в исследовании М. Molokhia и соавт. [17] данные соотносятся с показателями ВОЗ, свидетельствующими о том, что большинство сообщений об удлинении интервала QT/TdP связаны с антиаритмическими препаратами I и III классов (хинидин; амиодарон, соталол), за которыми следуют антимикробные препараты (макролиды, фторхинолоны) [17]. Распространенность удлинения QT, ассоциированная с хинидином, варьирует в пределах от 2,0 до 8,8%, соталолом – от 1,8 до 4,8%. Частота развития удлинения QT при использовании моксифлоксацина составляет около 4 на 7,7 млн пациентов [17]. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA), 374 случая удлинения интервала QT/TdP, зарегистрированных в США, связаны с приемом антимикробных препаратов, 62% из них – с макролидами и фторхинолонами [21].

В настоящее время число фиксируемых лекарственно-индуцированных удлинений интервала QT, а также TdP растет благодаря большей осведомленности пациентов и медицинского персонала, а также налаженной системе отчетов о подобных НПР ЛС. Тем не менее многие исследователи высказывают предположение о недостаточной степени информированности об истинной распространенности указанных НПР, которая на самом деле достигает показателей, превышающих имеющиеся в настоящее время по меньшей мере в 10 раз [20, 22].

Частота развития удлинения QTс, ассоциированного с использованием различных представителей отдельных групп ЛС, а также механизмы, обуславливающие его возникновение, представлены в таблице.

Удлинение интервала QT и развитие тахикардии типа пируэт: ФР

ФР удлинения интервала QT принято делить на модифицируемые и немодифицируемые. Так, к немодифицируемым ФР относят врожденное удлинение интервала QT; женский пол; пожилой и старческий возраст (65 лет и более); наличие структурной патологии сердца/заболевания

сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и др.); наличие патологии печени и/или почек. К модифицируемым ФР относят брадикардию, особенно в сочетании с экстрасистолией с компенсаторными паузами; гипокалиемию, гипомagneмию, гипокальциемию; истощение или ожирение; «стимулированное» состояние: физические нагрузки, стрессы или использование симпатомиметиков (допамин, адреналин или сальбутамол); лекарственные взаимодействия: использование более одного лекарственного препарата, способного удлинить интервал QT; применение препарата, замедляющего метаболизм другого препарата, способного удлинить интервал QT; использование препарата, способного нарушить баланс электролитов; применение ЛС, способного вызвать нарушение функции печени и/или почек; передозировку ЛС, удлиняющего интервал QT, или его быстрое внутривенное введение.

Так, в исследовании М. Lehmann и соавт. [23] выявлено, что у женщин чаще встречается первичное удлинение QT, лекарственно-индуцированное удлинение QT, а также в 2–3 раза чаще развивается TdP. В обзоре G. Jakobson и соавт. [24] исследователи обнаружили, что у чуть более 1/2 (50,8%) пожилых пациентов (возраст 80 лет и старше) с медикаментозным TdP она развивалась в результате «неосторожного введения» ЛС, пролонгирующего QT-интервал, из них у 51,6% «неосторожное введение» ЛС, удлиняющего QT, осуществлено на фоне терапии другим QT-удлиняющим препаратом, а у 25,8% пациентов – на фоне исходно пролонгированного интервала QT.

Другое исследование показало, что около 40–50% случаев медикаментозного удлинения интервала QT и/или TdP являются результатом лекарственного взаимодействия с ингибиторами метаболизма QT-удлиняющих ЛС, 10% связаны с дисбалансом электролитов, около 10% обусловлены одновременным использованием других препаратов, пролонгирующих QT, и примерно в 10–20% случаев отсутствуют очевидные ФР.

Удлинение интервала QT – необходимое условие для развития тахикардии типа пируэт. Однако у некоторых лиц само по себе удлинение QT не способно привести к TdP. Так, риск развития TdP возрастает, когда интервал QT заметно увеличен и превышает 500 мс [13, 25] или удлинение QT не достигает критических величин, но сочетается с так называемыми ФР тахикардии типа пируэт. D. Zeltser и соавт. [26] показали, что почти у 100% пациентов, получающих QT-удлиняющие препараты некардиологического профиля, у которых развилась TdP, имелся хотя бы один ФР, а 72% имели 2 ФР и более.

В свою очередь, развитие TdP на фоне удлинения QTс наиболее часто ассоциировано с такими ФР, как женский пол, структурная патология сердца, гипокалиемиа, лекарственные взаимодействия, причем вероятность развития TdP увеличивается при одновременном наличии нескольких ФР [26].

QT-удлиняющее действие ЛС считается официально признанным с 1960-х годов. Именно тогда появилась возможность зарегистрировать случаи удлинения интервала QT с развитием TdP у пациентов, принимающих хинидин. Хотя гораздо раньше, еще с 1920-х годов, исследователями отмечались случаи развития внезапных синкопальных состояний и внезапной смерти пациентов, принимающих данный препарат. Сделанное открытие послужило началом к инициализации большого количества исследований, направленных на изучение влияния препаратов группы хинидина (антиаритмиков) на величину интервала QT. Результатом стал вывод о том, что ЛС данной фармакологической группы, обладающие потенциальной способностью к удлинению интервала QT, увеличивают риск развития TdP в первые 1–2 года терапии от 1 до 3% [27–29], за исключением амиодарона.

Частота возникновения удлинения интервала QT, ассоциированного с приемом некоторых ЛС, зарегистрированной в международной базе данных НПР ВОЗ VigiBase (абсолютное количество сообщений) и механизмы развития указанной НПР Incidence of QT interval prolongation associated with the use of some medications registered in international database of adverse effects (AE) WHO VigiBase (absolute number of reports) and mechanisms of AE development		
Механизмы действия	Частота возникновения удлинения интервала QT (абсолютное количество сообщений)	
<i>Антипсихотики</i>		
Прямое и не прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 3A4)	Галоперидол	16
	Зипразидон	11
	Кветиапин	30
	Клозапин	12
	Оланзапин	22
	Рisperидон	17
	Сертиндол	1
	Суплирид	13
	Тиоридазин	2
	Хлорпромазин	3
<i>Антидепрессанты</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4)	Амитриптилин	8
	Доксепин	2
	Дезипрамин	Нет данных
	Имипрамин	3
	Клопмирамин	5
	Флуоксетин	16
	Сертралин	18
	Пароксетин	5
<i>Антиаритмики</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Na} , I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 2D6, CYP 3A4)	Хинидин	2
	Прокаинамид	1
	Амиодарон	75
	Соталол	9
	Дизопирамид	7
	Дофетилид	3
	Ибутилид	Нет данных
	Азимилид	Нет данных
<i>Антибиотики</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 3A4) для макролидов	Эритромицин	4
	Кларитромицин	50
	Азитромицин	22
	Грепафлоксацин	Нет данных
	Спарфлоксацин	Нет данных
	Моксифлоксацин	20
	Левифлоксацин	31
	Офлоксацин	Нет данных
	Ципрофлоксацин	22
<i>Противогрибковые</i>		
Прямое и не прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 3A4)	Флуконазол	14
	Кетоконазол	1
	Итраконазол	4

Механизмы действия	Частота возникновения удлинения интервала QT (абсолютное количество сообщений)	
<i>Противоопухолевые</i>		
Выраженное прямое и не прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , незначительное антагонистическое действие на I _{Ks} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4/5)	Триоксид мышьяка	4
	Депсипептид	Нет данных
	Вориностат	Нет данных
	Акситиниб	Нет данных
	Вандетаниб	Нет данных
	Дазатиниб	1
	Кабозантиниб	Нет данных
	Нилотиниб	Нет данных
	Пазопаниб	Нет данных
	Понатиниб	Нет данных
Сорафениб	Нет данных	
Сунитиниб	3	
<i>Антигистаминные</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Kr}	Терфенадин	Нет данных
	Астемизол	Нет данных
<i>Прокинетики</i>		
Прямое антагонистическое действие на I _{Kr} , угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 3A4)	Цизаприд	1
<i>Гиполипидемические</i>		
Непрямое антагонистическое действие на I _{Kr} , незначительное антагонистическое действие на I _{Ks}	Пробукол	1
<i>Диуретики</i>		
Снижение содержания внеклеточного калия	Фуросемид	14
Примечание. I _{Kr} – быстро активирующиеся калиевые каналы задержанного выпрямления, I _{Na} – быстрые натриевые каналы.		

Однако уже в 1970-х годах зафиксированы случаи удлинения QT при использовании ЛС некардиологического профиля. Первыми представителями некардиологической группы ЛС, на фоне применения которых зафиксировано удлинение интервала QT, были антипсихотические препараты, в частности тиоридазин [29, 30]. В дальнейшем сообщений о подобном НПР на фоне применения представителей различных фармакологических групп становилось все больше, и к настоящему времени практически в каждой группе ЛС есть отдельные препараты, обладающие потенциальной способностью влиять на продолжительность интервала QT, количество которых в настоящее время составляет в среднем 2–53% от общего числа ЛС. К числу наиболее известных и часто используемых групп ЛС, включающих представителей обладающих QT-удлиняющим эффектом, относятся: антиаритмические (IA, IC и III класса) препараты, гиполипидемические средства, антипсихотики, антидепрессанты, антибактериальные препараты из групп макролидов и фторхинолонов, антигистаминные средства, противоопухолевые и противогрибковые препараты, прокинетики, диуретические препараты (кроме калийсберегающих). Кроме того, перечень ЛС, обладающих потенциальной способностью к удлинению интервала QT и развитию сердечных аритмий, постоянно обновляется.

Специалистами Аризонского университета (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, Az-

CERT) разработан веб-сайт CredibleMeds.org [31], ставший единственным и самым надежным источником информации в своем роде для пациентов, медицинских и научных работников. CredibleMeds.org включает список из более чем 220 препаратов, размещенных в 4 категориях в соответствии с ЛС-ассоциированным риском удлинения интервала QT и развития TdP.

Первую категорию составляют ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии, которые не должны приниматься без согласования с лечащим врачом; вторую – ЛС с вероятным риском развития пируэтной тахикардии. Так, несмотря на отчетливую фиксацию удлинения интервала QT на ЭКГ при использовании препаратов этой категории, четкие данные о развитии пируэтной тахикардии в настоящее время отсутствуют. Однако вероятность развития TdP повышается при использовании 2 ЛС и более из данной категории. Третью категорию составляют ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии, т.е. риск удлинения QT и развития TdP проявляется в определенных случаях. Например, при врожденном удлинении интервала QT, передозировке ЛС данной категории или при комбинированном приеме ЛС этой группы. И, наконец, четвертую категорию составляют ЛС, приема которых нужно избегать при врожденном удлинении интервала QT.

Необходимо также отметить, что организация CredibleMeds регулярно отслеживает ЛС и ассоциированные с ними риски, как уже представленные в своих списках, так и появляющиеся вновь с целью оперативного обновления имеющихся сведений.

Учитывая изложенное, необходимо отметить, что как удлинение интервала QTc, так и ассоциированный с ним риск развития жизнеугрожающих аритмий, в том числе TdP, и ВСС представляют научный и практический интерес, достойный отдельного и подробного рассмотрения и отражения в отдельных обзорах. В данном обзоре будет рассмотрено влияние различных отдельных групп ЛС на продолжительность интервала QTc.

Профилактика и лечение лекарственно-индуцированного удлинения интервала QTc

Согласно данным литературы, 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 [32, 33]. Однако реальная угроза для жизни (на долю TdP приходится в общей сложности 5% в общей структуре причин ВСС) диктует необходимость обращать самое пристальное внимание не эту проблему. Наиболее важными направлениями являются разработка и применение в клинической практике профилактических мероприятий, призванных предотвратить проявление кардиотоксических НПР ЛС.

Как было ранее изложено, выделяют ряд ФР развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT [34], а также ФР развития TdP на фоне удлинения QTc [26]. Риск удлинения продолжительности интервала QT и TdP увеличивается при одновременном наличии нескольких ФР [26].

Именно поэтому необходимо 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 взаимодей-

ствия, должны быть скорректированы. Необходимо помнить, что следует избегать одновременного назначения 2 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.

До начала лечения необходимо выполнить регистрацию ЭКГ в 12 отведениях с определением скорректированного интервала QT (QTc). В процессе терапии QT-удлиняющими препаратами важно регистрировать ЭКГ в 12 отведениях с определением QTc: на 7–15-й день после начала лечения или после увеличения дозы ЛС, затем ежемесячно в течение первых 6 мес, затем каждые 6–12 мес при продолжении лечения данным ЛС. Ежедневная регистрация ЭКГ рекомендована пациентам, имеющим патологию сердца, удлинение интервала QT в анамнезе, электролитные расстройства, брадикардию, а также лицам, получающим сопутствующие препараты, удлиняющие интервал QT.

При исходном значении QTc > 0,45 с необходимо, по возможности, использовать альтернативные препараты, не обладающие QT-удлиняющим эффектом. При невозможности отказа от QT-удлиняющих ЛС необходимо использовать наиболее безопасный препарат в группе и самую низкую эффективную дозу ЛС.

При увеличении длительности QTc > 0,5 с или 0,06 с и выше 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 квалифицированной консультации кардиолога с оценкой отношения польза/риск, в уменьшенной дозе ЛС и только после нормализации величины QTc. Осуществление мониторинга ЭКГ и всех модифицируемых ФР является обязательным.

В случае развития TdP необходимы немедленная отмена всех подозреваемых ЛС, внутривенное введение сульфата магния, при затяжном эпизоде тахикардии показано выполнение кардиоверсии, также необходимо провести мониторинг и коррекцию электролитных нарушений.

И конечно, важную роль играет информированность пациентов о необходимости уведомления лечащих врачей относительно наличия врожденного удлинения интервала QT или эпизодов лекарственно-индуцированного удлинения QT в анамнезе, а также эпизодов сердцебиения, одышки, головокружения или обморочных состояний.

Заключение

Проблема лекарственно-индуцированного удлинения интервала QTc – одна из наиболее актуальных в настоящее время, актуальных настолько, что одним из показателей, необходимых для абсолютно всех новых ЛС, является определение их влияния на продолжительность интервала QT. До окончательного решения этой проблемы еще далеко, однако меры, предпринимаемые для ее решения, настраивают на оптимистический лад. Продолжаются исследования *in vitro* и *in vivo* в области механизмов воздействия ЛС на потенциал действия кардиомиоцитов. Идут активная разработка и апробация алгоритмов действий пациентов и медицинского персонала, призванных заподозрить, купировать или предотвратить развитие лекарственно-индуцированных удлинений интервала QT/TdP. Ведутся работы по формированию и насыщению баз данных, учитывающих НПР ЛС, в том числе и кардиотоксические. Создаются электронные ресурсы, посвященные удлинению интервала QT/TdP, в том числе и лекарственно-индуцированному, содержащие просвещающую и обучающую информацию, необходимую для медицинских работников и пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Сердечно-сосудистые заболевания. www.who.int; [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Serdechno-sosudistyie zabolevaniia. www.who.int; [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (in Russian).]
- Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России. 2017. М.: Стат. сб./Rosstat, 2017. [Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaichenko N.M. et al. Zdravookhraneniye v Rossii. 2017. Moscow: Stat. sb./Rosstat, 2017 (in Russian).]
- 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 Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). Рос. кардиол. журн. 2011; 2: 59–64. [Iakushin 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 ostryykh 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). Мед. экспертиза и право. 2013; 4: 16–23. [Solokhin Yu.A., Makarov L.M., Komolyatova V.N. Vnezapnaia vnegospital'naia serdechnaia smert' v molodom vozraste (analiz za 5 let po dannym 2-go tanatologicheskogo otdeleniia biuro Sudebno-meditsinskoi ekspertizy Departamenta zdравookhraneniia g. Moskvy). Med. ekspertiza i pravo. 2013; 4: 16–23 (in Russian).]
- Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества. М.: Медпрактика-М, 2003. [Vnezapnaia serdechnaia smert'. Rekomendatsii Evropeiskogo kardiologicheskogo obshchestva. 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.
- 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.
- 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 Vaiss 1986; 79 (7): 1024–33.
- Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е изд.). М.: Медпрактика-М, 2018. [Shliakhto E.V., Arutiunov G.P., Belenkov Yu.N., Boitsov S.A. Natsional'nye rekomendatsii po opredeleniiu riska i profilaktike vnezapnoi serdechnoi smerti (2-e izd.). Moscow: Medpraktika-M, 2018 (in Russian).]
- Burton F, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractoriness. Cardiovas Res 2001; 50: 10–23.
- 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.
- Цибулькин Н.А. Синдром удлиненного интервала QT – основные клинико-патфизиологические аспекты. Практик. медицина. 2012; 5 (60): 98–103. [Tsilbul'kin N.A. Sindrom udlinennogo intervala QT – osnovnye kliniko-patofiziologicheskie aspekty. Prakt. meditsina. 2012; 5 (60): 98–103 (in Russian).]
- Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. Drugs 2002; 62 (11): 1649–71.
- Остроумова О.Д. Удлинение интервала QT. РМЖ. 2001; 18: 750–4. [Ostroumova O.D. Udlineniye intervala QT. RMZh. 2001; 18: 750–4 (in Russian).]
- Salle P, Rey JL, Bernasconi P et al. Torsades de pointe. Aapropos of 60 cases. Ann Cardiol Angiol 1985; 34: 341–8.
- Clinical overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes. www.crediblemeds.org. <https://crediblemeds.org/healthcare-providers/practical-approach/>
- Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 386–95.
- Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsade de pointes. Eur Heart J 2001; 3: 70–80.
- Sarganas G, Garbe E, Klimpel A et al. Haverkamp, Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. Europace 2014; 16: 101–8. DOI: 10.1093/europace/eut214
- 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.
- US FDA. Drugs@FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. N Engl J Med 1996; 335: 290–301.
- Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D et al. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1997; 29 (1): 93–9.
- Jackobson G, Carmel NN, Lotan D et al. Reckless administration of QT interval-prolonging agents in elderly patients with drug-induced torsade de pointes. Z Gerontol Geriatr 2016; 51 (1): 41–7.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003; 348 (19): 1866–74.
- 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.
- Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. Am J Cardiol 1990; 65: 74A–81A.
- Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 852–8.
- Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 857–65.
- Hollister LE, Kosek JC. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. JAMA 1965; 192: 1035–8.
- Woosley RL, Heise CW, Gallo T et al. CredibleMeds. <https://crediblemeds.org/>
- Camm AJ, Malik M, Yap YG. Acquired long QT syndrome. Oxford: Blackwell, 2004.
- FDA. Tikosyn (dofetilide), NDA 20-931. Risk evaluation and mitigation strategy document, 2013; NDA 20-931/S-007.
- Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. Canadian Pharmacists Journal/Revue Des Pharmaciens Du Canada 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., доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: giv5555@ramler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

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

Irina V. Goloborodova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: giv5555@ramler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-6330>

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019