

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT

О. А. Демидова¹, Е. В. Ших^{1,2}, А. Д. Исмагилов², Ж. М. Сизова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Статья поступила 04.03.2017. Принята к печати 15.08.2017

Резюме: Рассматриваются особенности проявления синдрома удлиненного интервала QT, развивающегося на фоне применения лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп. Проанализированы данные об опасных комбинациях лекарственных средств, которые удлиняют интервал QT. Проведен обзор данных о клинически значимых взаимодействиях лекарственных средств, с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии, которые метаболизируются СУРЗА4. Показано, что для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии не следует назначать пациентам одновременно препараты, которые удлиняют интервал QT, и не применять лекарственных комбинаций, в которых можно прогнозировать удлинение интервала QT в результате изменения метаболизма одного из лекарственных средств.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT; желудочковые аритмии; взаимодействие лекарственных средств.

Библиографическое описание: Демидова ОА, Ших ЕВ, Исмагилов АД, Сизова ЖМ. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(3): 117–125.

В настоящее время в клинической кардиологии серьезной медицинской проблемой является синдром удлинения интервала QT (СУИ QT) как фактор риска нарушений сердечного ритма и внезапной смерти. СУИ QT — увеличение интервала QT, превышающего норму, проявляется эпизодами потери сознания и нередко заканчивается фибрилляцией желудочков, являющихся непосредственной причиной внезапной смерти. Интервал QT отражает электрическую систолу желудочков (время в секундах от начала комплекса QRS до конца зубца T). Его продолжительность меняется в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Для нивелирования влияния ЧСС на QT, правильнее пользоваться скорректированным интервалом QT–QTc, который рассчитывается по формуле Базетта:

$$QTc(B) = \frac{QT}{\sqrt{RR}},$$

где RR — расстояние между соседними зубцами R на ЭКГ в с. Удлинение интервала QT диагностируют в случае, если длительность QTc превышает 0,44 с.

Различают врожденные и приобретенные формы СУИ QT [1].

Риск внезапной смерти при врожденном СУИ QT в отсутствие лечения достигает 85 %, при этом 20 % детей умирают в течение года после первой потери сознания и около 50 % — в первое десятилетие жизни [2].

Врожденный синдром удлинения интервала QT генетически детерминирован, в процесс вовлечены, как минимум, 5 различных локусов хромосом.

В клинической практике чаще встречается приобретенное удлинение QT интервала. СУИ QT может возникнуть при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе, при кардиомиопатии, на фоне и после перенесенного миокардита. Увеличение дисперсии интервала QT (более 47 мс) может

также являться предиктором развития аритмогенных синкопальных состояний у больных с аортальными пороками сердца. Удлинение интервала QT может наблюдаться и при синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, хронической цереброваскулярной недостаточности и опухоли головного мозга, при нарушениях электролитного баланса.

Самостоятельный и неконтролируемый прием лекарственных средств (ЛС), неблагоприятные комбинации лекарственных препаратов (ЛП) и необходимость их длительного приема создают предпосылки для развития СУИ QT.

Наиболее частой причиной удлинения интервала QT является действие ЛС. ЛП различных фармакотерапевтических групп способны приводить к удлинению интервала QT. К наиболее известным ЛП, обладающим таким эффектом, относятся: антиаритмические, в основном IA и III класса, антибактериальные из групп макролидов и фторхинолонов, ряд антидепрессантов, психотропных и седативных средств, некоторые антигистаминные, диуретические и гиполипидемические препараты. Перечень ЛС, которые приводят к риску удлинения интервала QT и сердечным аритмиям, постоянно обновляется [3].

Различают 4 категории ЛС с риском развития СУИ QT:

1. ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии — ЛС, которые вызывают потенциально опасные желудочковые аритмии torsades de pointes (TdP). Такие ЛС не должны приниматься без согласования с лечащим врачом.

2. ЛС с вероятным риском развития пируэтной тахикардии. Сюда относятся ЛС, которые удлиняют интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ), однако, на настоящий момент нет четких данных о том, что данная группа препаратов вызывает пируэтную тахикардию. Организация CredibleMeds® регулярно следит за данными ЛС, оценивая риск развития пируэтной тахикардии. В инструкциях по применению ЛС не рекомендуется использовать два или более ЛС из данной категории одновременно, т.к. в комбинации они могут привести к пируэтной тахикардии.

3. ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии. К таким ЛС относятся препараты, прием которых сопряжен

с риском развития пируэтной тахикардии или значительным удлинением интервала QT в определенных случаях, например, при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, передозировке или комбинированном приеме ЛС этой группы.

4. ЛС, прием которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT. В этот список включены ЛС, прием которых нежелателен у больных с диагностированным или предполагаемым врожденным СУИ QT. В этот перечень ЛС включены препараты, обладающие адренергическими свойствами, которые могут быть опасны для пациентов с данным синдромом. Пациенты с врожденным СУИ QT должны строго соблюдать рекомендации врача, а лечащий врач должен знать о наличии у пациента такой особенности.

Крупное международное исследование SWORD выявило женский пол, как основной фактор риска, связанный с повышенным риском смерти от аритмии после инфаркта миокарда. Результаты обзора литературы и анализа базы сообщений о НПР FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США) показали, что у женщин более часто, чем у мужчин развиваются TdP после приема различных ЛС, таких как антигистаминные препараты (терфенадин), антибиотики (эритромицин), противомаларийные препараты (галофантрин), антиаритмические препараты (хинидин, D-соталол), нейролептики и другие ЛС. Механизмы, объясняющие предрасположенность женщин к удлинению интервала QT и провоцированию TdP под влиянием ЛС, неизвестны [4].

В настоящее время показано, что удлинение QT и связанные с ним фатальные аритмии могут быть вызваны ЛС и из других фармакологических групп. Так, в конце 1980 — начале 1990 гг. начали поступать сообщения о TdP и внезапных смертях при применении антигистаминных ЛС 2 поколения — терфенадина и астемизола [5]. Эти серьезные нежелательные явления (СНЯ) развивались преимущественно при передозировке ЛП у больных с врожденным удлинением QTc, нарушениями функции печени или при одновременном применении ингибиторов фермента CYP 3A4 системы цитохрома P450, который играет ведущую роль в метаболизме

указанных ЛС. Летальные исходы наблюдались при сочетании терфенадина и астемизола с антибиотиками группы макролидов (эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин), противогрибковыми средствами (кектоконазол, итраконазол) и хинидином. По данным FDA, в США было зарегистрировано 396 смертей, 39 случаев TdP, 145 случаев удлинения интервала QTc и 207 остановок сердца, связанных с приемом терфенадина [6].

Исследования показали, что терфенадин и астемизол ингибируют калиевые каналы в миокарде, что приводит к задержке реполяризации желудочков и пролонгированию QTc. Подобные эффекты были обнаружены и у других ЛС, при применении которых наблюдались TdP и внезапные смерти. Механизм развития тяжелых кардиотоксических реакций связывают преимущественно с блокадой гена HERG (human ether a-go-go-related gene), который регулирует ток ионов по калиевым каналам IKr.

Данный риск был по-разному оценен регуляторными органами разных стран. Например, в Великобритании терфенадин и астемизол переведены в категорию рецептурных ЛС, а в США оба препарата отозваны с фармацевтического рынка. Этому, в частности, способствовали и результаты специального исследования, проведенного в аптеках Вашингтона. Было показано, что в 16 из 50 аптек, несмотря на предостережения об опасности комбинации этих ЛС, пациентам одновременно выдали терфенадин и эритромицин, даже не предупредив, что сочетанный прием данных ЛС опасен [5–7].

В отношении применения антигистаминных препаратов 2 поколения (эбастин, лоратадин, цетиризин, акривастин, фексофенадин, мизоластин и др.) дискутируется вопрос, является ли кардиотоксичность групповым свойством всего поколения антигистаминных препаратов или характерна лишь для некоторых ЛС из этой группы. Исследователи сходятся во мнении, что пока этот вопрос изучен недостаточно, тем более, что у некоторых антигистаминных ЛС обнаружена способность блокировать калиевые каналы IKr.

К числу ЛС, отозванных с фармацевтического рынка в связи с развитием TdP относится антибактериальный препарат из группы фторхинолонов грепафлоксацин. Удлинение интервала QTc в настоящее время

рассматривают как групповое свойство фторхинолонов [8].

Результаты III фазы клинических исследований показали, что СНЯ при применении спарфлоксацина развиваются не чаще, чем при применении препаратов сравнения. Однако уже в первые 8 месяцев после его выхода на фармацевтический рынок Франции регуляторные органы получили 7 сообщений о серьезных кардиотоксических реакциях, включая 3 случая обратимой желудочковой тахикардии и 2 случая внезапной смерти у пациентов с другими факторами риска удлинения QTc.

Грепафлоксацин и спарфлоксацин способны вступать в фармакодинамические взаимодействия с другими препаратами, удлиняющими QTc, что может приводить к суммированию эффекта и повышению риска аритмий. В то же время, в отличие от антигистаминных средств, для них не характерны фармакокинетические взаимодействия, приводящие к удлинению QTc. Грепафлоксацин, подобно цiproфлоксацину и ряду других фторхинолонов 2 поколения, может угнетать фермент CYP 1A2 P450, отвечающий за метаболизм теофиллина, однако не вмешивается в метаболизм препаратов, которые взаимодействуют с ферментом CYP 3A4 [8].

Клинические проявления кардиотоксичности также наблюдались при применении левофлоксацина. В специальном исследовании при сравнении ЭКГ 23 пациентов до и после приема левофлоксацина в суточной дозе 500 мг у 4 из них было выявлено удлинение интервала QTc более чем на 30 мсек, а у 2 — более чем на 60 мсек. Абсолютное удлинение интервала до более 500 мсек наблюдалось у 4 пациентов. У одного из них, получавшего одновременно амиодарон, развилась аритмия TdP [9].

Данные сведения послужили основанием для внесения в инструкцию по медицинскому применению препарата предостережения о возможности возникновения в редких случаях TdP.

Кардиотоксичность цiproфлоксацина и других фторхинолонов 2 поколения значительно хуже изучена в специальных исследованиях. Однако об их относительно высокой безопасности можно судить на основании многолетнего опыта широкого применения в медицинской практике. Частота постмаркетинговых сообщений о нежелательных яв-

ниях (НЯ) со стороны сердца составляет при применении ципрофлоксацина 9 на 10 млн назначений, норфлоксацина — 22 на 10 млн [10].

Другой группой антибактериальных средств, способных вызывать удлинение QTc и сердечные аритмии, являются макролиды. Наряду с наличием у них собственной (внутренней) аритмогенной активности, некоторые макролиды являются мощными ингибиторами ферментов системы цитохрома P450, в связи с чем риск проявления их кардиотоксичности значительно повышается вследствие лекарственных взаимодействий.

Являясь мощным ингибитором фермента CYP 3A4, эритромицин нарушает метаболизм и повышает концентрации в крови других препаратов, удлиняющих QTc, например, терфенадина и цизаприда. Взаимодействие эритромицина с диуретиками, истощающими запасы калия, может привести к гипокалиемии, которая, в свою очередь, является фактором, предрасполагающим к развитию аритмий. Эритромицин может вступать в фармакодинамическое взаимодействие с антиаритмическими препаратами классов Ia и III, что приводит к проявлению суммарного влияния на продолжительность интервала QTc.

При применении кларитромицина аритмии по типу TdP развивались как на фоне монотерапии, так и при сочетанном приеме с другими препаратами. Несмотря на то, что кларитромицин несколько уступает эритромицину по ингибирующей активности в отношении фермента CYP 3A4, при его применении сохраняется риск тех же опасных лекарственных взаимодействий, например, с цизапридом. В клинических исследованиях при применении комбинации этих средств отмечалось трехкратное повышение концентраций цизаприда в крови и достоверное удлинение интервала QTc на 25 мсек. Кларитромицин выводится из организма двумя путями. В связи с этим создание в крови концентраций, превышающих терапевтические, может наблюдаться при тяжелых нарушениях функции печени и/или почек.

Азалид азитромицин в отличие от эритромицина и кларитромицина не влияет на ферментную систему цитохрома P450, поэтому более безопасен в отношении лекарственных взаимодействий и кардиотоксичности. Тем не менее, согласно данным FDA, имеется 10 сообщений (на 10 млн назначений) о нежела-

тельных эффектах препарата, связанных с удлинением QTc.

Противогрибковые препараты из группы производных имидазола — кетоконазол, итраконазол и флуконазол могут удлинять интервал QTc. Риск развития аритмий при отсутствии факторов, способствующих повышению концентрации производных имидазола в крови, достаточно низкий. Так, при приеме добровольцами кетоконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней наблюдалось удлинение QTc на 5,5 мсек по сравнению с плацебо ($p < 0.02$).

Все 3 вышеуказанные производные имидазола способны ингибировать фермент 3A4, однако итраконазол в этом отношении превосходит по активности кетоконазол, который, в свою очередь активнее флуконазола. Для кетоконазола и, особенно, итраконазола основным фактором риска развития аритмий являются лекарственные взаимодействия. TdP наблюдались на фоне взаимодействия итраконазола с терфенадином, астемизолом, цизапридом и хинидином.

Наиболее часто вызывают удлинение интервала QTc антипсихотические препараты. Смертность вследствие сердечно-сосудистых причин среди лиц, страдающих шизофренией, достоверно превышает таковую среди населения в целом [11]. Возможно, что наиболее труднообъяснимые случаи внезапных смертей у этих больных могут быть следствием желудочковых аритмий, развивающихся на фоне применения антипсихотических препаратов и их комбинаций.

Особенно высоким потенциалом аритмогенного действия обладают тиоридазин, мезоридазон, пимозид, сультоприд, дроперидол и в меньшей степени — галоперидол и хлорпромазин. Пируэтная тахикардия описана также при применении трифлуоперазина, перициклина, прохлорперазина и флуфеназина [12].

Из антидепрессантов кардиотонический эффект в наибольшей степени проявляют трициклические препараты. Удлинение QTc описано при применении амитриптилина, доксемина, дезипрамина, имипрамина и кломипрамина. При лечении тремя последними препаратами наблюдались случаи внезапной смерти [5].

В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение ЛС, что связано с наличием у паци-

ента нескольких заболеваний или с недостаточной эффективностью монотерапии. При комбинированной терапии возможно взаимодействие ЛС. По данным Д. С. Бородина [13] более одного ЛС принимает примерно 56 % пациентов в возрасте до 65 лет и 73 % пациентов старше 65 лет. Прием двух ЛС приводил к их взаимодействию у 6 % пациентов. Назначение 5 (или 10) ЛС повышало частоту взаимодействий до 50 (или 100) %.

Совместное применение ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT, а также комбинации этих лекарственных препаратов с ЛС, которые могут влиять на активность изоферментов цитохрома P450, их метаболизирующих, требуют от врача особого внимания при назначении [5, 14–16].

По данным обсервационного проспективного исследования [17], ЛС, способные увеличивать длительность интервала QT, назначаются в 2,9 % случаев, при этом одновремен-

ное назначение нескольких таких ЛС отмечалось у 18,6 % больных. У пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, удлинение интервала QT наблюдалось в 24 % случаев, в 6 % случаев развивалась пируэтная тахикардия (TdP). Факторами риска увеличения длительности QT были женский пол, назначение удлиняющих интервал QT ЛП, гипокалиемия, гипокальциемия, гипергликемия, высокий уровень креатинина, гипотиреоз и инсульт в анамнезе, а также возраст старше 65 лет.

Нами был проведен обзор данных о клинически значимых взаимодействиях ЛС (табл. 1), с вероятным и условным риском развития TdP, которые метаболизируются CYP3A4 [3, 14, 19].

Амиодарон может вызывать различные нежелательные реакции при взаимодействии с другими лекарственными препаратами.

Таблица 1. Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии, которые метаболизируются CYP3A4.

Исрадипин	Ранолазин	Гидроксизин	Ивабрадин
Доласетрон	Амиодарон	Амиодарон	Бепридил
Итраконазол	Дизопирамид	Анагрелид	Ранолазин
	Дофетилид	Хинидин	Дизопирамид
	Дронедарон	Дизопирамид	Дофетилид
	Ибутилид	Дофетилид	Дронедарон
	Хинидин	Доласетрон	Флекаинид
	Соталол	Дронедарон	Ибутилид
	Ивабрадин	Гатифлоксацин	Прокаинамид
	Бепридил	Ибутилид	Хинидин
	Кларитромицин	Ивабрадин	Соталол
	Эритромицин	Моксифлоксацин	Азитромицин
	Моксифлоксацин	Соталол	Бедаквилин
	Телитромицин	Спарфлоксацин	Ципрофлоксацин
	Циталопррам		Кларитромицин
	Доласетрон		Эритромицин
	Флуконазол		Гатифлоксацин
	Итраконазол		Гемифлоксацин
	Кетоконазол		Левифлоксацин
	Позаконазол		Моксифлоксацин
	Вориконазол		Норфлоксацин
	Дифенгидрамин		Спарфлоксацин
	Эфедрин		Телеванцин
	Псевдоэфедрин		Телитромицин
	Анагрелид		Тразодон
			Венлафаксин
			Циталопррам
			Эсциталопррам
			Флуоксетин
			Сертралин
			Амитриптилин
			Кломипрамин
			Дезипрамин
			Доксепин
			Имипрамин
			Нортириптилин
			Тримипрамин
			Доласетрон
			Гранисетрон
			Ондансетрон
			Флуконазол
			Итраконазол
			Кетоконазол
			Пентамидин
			Позаконазол
			Вориконазол
			Астемизол
			Гидроксизин
			Терфенадин
			Пробукол
			Эфедрин
			Псевдоэфедрин

Не следует назначать комбинацию **амиодарона с ивабрадином** [3]. Из-за брадикардических эффектов, риск удлинения интервала QT и развития TdP может увеличиться, при применении ивабрадина с препаратами, которые удлиняют интервал QT. В клинических исследованиях, уровень брадикардии при применении ивабрадина с ЛС, которое удлиняет интервал QT был 6,0 %, против 1,3 %, когда ивабрадин применялся с плацебо. Такой же эффект ивабрадина был в комбинации с **соталолом, флуконазолом, тизанидином**.

Не следует назначать совместно **амиодарон с соталолом**, а также антиаритмическими ЛС класса IA (дизопирамид, хинидин, прокаинамид) и класса III (амиодарон, дофетилид, соталол), так как они могут вызвать дозозависимое удлинение интервала QT. В случае необходимости назначения соталола, необходимо отменить другие антиаритмические препараты, и сделать перерыв в лечении, который должен составлять не менее 2 – 3 периодов TS последних. После отмены амиодарона соталол можно применять только при нормальном значении интервала QT. В случае удлинения интервала QT более 550 мс прием соталола необходимо прекратить. Комбинацию соталола и амитриптилина не следует назначать, т.к. оба ЛС удлиняют интервал QT.

Амиодарон может вызвать дозозависимое удлинение интервала QT. Взаимодействие диуретических ЛС (фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид, торасемид) с амиодароном может привести к гипокалиемии, которая является фактором, предрасполагающим к развитию аритмий.

Амитриптилин метаболизируется изоферментом CYP2D6P450, кроме того, в метаболизме амитриптилина участвуют изоферменты CYP2D19 и CYP3A. Изофермент CYP2D6 может ингибироваться амиодароном. Амиодарон может угнетать метаболизм амитриптилина и значительно повышать его концентрацию в плазме крови, что также может привести к удлинению интервала QT. Повышает концентрацию амитриптилина в плазме крови также и **флуконазол**.

Взаимодействие **амиодарона** с азольными противогрибковыми препаратами может значительно увеличить его концентрацию в плазме крови. Предполагаемый механизм такого взаимодействия — азольное ингибирование

CYP 3A4 — изофермента, отвечающего за метаболическое выведение амиодарона.

Основные механизмы взаимодействий ЛС связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при взаимодействии ЛС на уровне метаболизма с участием цитохромов P-450, что приводит к изменению концентрации лекарственного средства в области мишеней и/или рецепторов.

CYP3A4 является одним из представителей большой группы ферментов цитохрома P₄₅₀, катализирует реакцию сульфоксилирования, приводящую к образованию сульфогруппы. Хотя активность CYP3A4 широко варьирует, он не подвержен генетическому полиморфизму. Расположение CYP3A4 на апикальных мембранах энтероцитов тонкой кишки и гепатоцитах облегчает его влияние на метаболизм ЛС при первичном прохождении через печень.

Комбинированное применение ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT, а также комбинации этих лекарственных препаратов с ЛС, которые могут влиять на активность метаболизирующих их изоферментов цитохрома P450, требуют от врача особой осторожности.

С целью повышения безопасности фармакотерапии не следует применять одновременно препараты, удлиняющие интервал QT и лекарственные комбинации, в которых можно прогнозировать удлинение интервала QT в результате изменения метаболизма одного из ЛС. Необходимо выбирать ЛС со схожим фармакодинамическим эффектом, но не оказывающих влияния на длительность интервала QT.

Таким образом, при назначении ЛС, необходимо помнить о возможности увеличения риска смерти пациентов с учетом возрастания вероятности развития TdP и контролировать длительность интервала QT [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ имеющихся к настоящему времени данных позволяет считать, что удлинение QTc является достаточно широко распространенной НР ЛС из разных фармакотерапевтических групп. Нередко врачи не имеют достаточно необходимых сведений о ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT. Отсутствие такой информации

часто не дает возможности установить причинно-следственную связь между применением ЛС и НР. В клинической практике совместно применяют ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT. Опасность таких комбинаций может быть усилена при наличии потенциальной возможности взаимодействия ЛС между собой на уровне метаболизма. Вероятность удлинения интервала QT увеличивается при назначении ЛС с вероятным и условным риском его удлинения у женщин, у больных с гипокалиемией, гипокальциемией, гипергликемией, высоким уровнем креатинина, при гипотиреозе и инсульте в анамнезе, а также у больных старше 65 лет.

Для профилактики такого рода осложнений врачи должны учитывать потенциальные риски, связанные с влиянием ЛП на интервал QT. При развитии у пациента во время лечения TdP, вызвавший ее препарат должен быть отменен и заменен на другой. Если замена невозможна, то необходимо провести очень тщательный индивидуальный подбор дозы. Пациенты, получающие комбинации ЛС, влияющие на длительность интервала QT, должны быть предупреждены о необходимости оперативно сообщать лечащему врачу о любых симптомах, которые могут быть проявлениями TdP. С целью выявления бессимптомного удлинения интервала QT > 500 мс необходимо регулярно проводить электрокардиографическое обследование [20]. В дальнейшем пациенту должно быть рекомендовано не принимать ЛС, влияющих на продолжительность QT интервала.

Прогнозирование удлинения интервала QT в результате взаимодействия ЛС на уровне метаболизма при назначении комбинированной терапии, своевременная оценка продолжительности скорректированного интервала QT с первых дней терапии, а также своевременное выявление индивидуального и семейного анамнеза синкопальных состояний позволят повысить безопасность фармакотерапии при применении ЛС с вероятным и условным риском удлинения данного интервала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кэмм АДж, Люшер ТФ, Серруис ПВ. Болезни сердца и сосудов. М.: «Издательская группа» Гэотар-Медиа»; 2011.
2. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. et al. The Jervel and LangeNielsen Syndrome: natural history,

molecular basis and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113: 783–790.

3. Combined List of Drugs that Prolong QT and / or cause Torsades de Pointes (TdP). Доступно на: <https://www.crediblemeds.org>.
4. Лиманкина ИН. Вопросы кардиоаритмологии. Синдром удлиненного QT. [Интернет]. 2017 [дата обращения 14.02.2017]. Доступно на: <http://medlinks.ru>.
5. Ушкалова ЕА. Лекарственные средства и интервал QT. *Фарматека* 2001; (7): 45–53.
6. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P-450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 38(1): 41–57.
7. Marinucci P. Grapefruit juice is source of potentially life threatening adverse drug reactions. *Br. Med. J.* 2001; 322: 46.
8. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *Br. Med. J.* 2001; 244: 22.
9. Iannini PB, Circiumaru I, Byazrova E, Doddamani S, Kramer H, QTc prolongation associated with levofloxacin. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto.
10. Qwens RC. Risk assessment for antimicrobial agent induced QTc interval prolongation and torsades de pointes. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 310–9.
11. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. *Encephale* 2000; 26: 62–72.
12. Лиманкина ИН. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии* 2008; 52: 66–71.
13. Бордин ДС. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Consilium Medicum* 2010; 12; 8.
14. Синдром удлиненного интервала QT. Симптомы и признаки. Доступно на: <http://www.medmoon.ru/bolezni/bol431.html>.
15. Романов Б. К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51(6): 634–642.
16. Арсентьева РХ. Синдром удлиненного интервала QT. *Вестник современной клинической медицины* 2012; 5(3): 72–3.
17. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Critical Care Medicine* 2012; 2(40): 394–9.
18. Ших ЕВ, Исмагилов АД, Сизова ЖМ, Демидова ОА. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста. *Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2017; 7(1): 47–54.
19. Mizusawa Y, Wilde AA. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4): 309–11.
20. Фурман НВ, Шматова СС. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9(3): 311–5.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р. мед. наук, профессор.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, д. 8, стр. 2.

Исмагилов Артур Дамирович. Аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии.

Сизова Жанна Михайловна. Заведующая кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, д-р. мед. наук, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Демидова Ольга Александровна; olga.demidova25@mail.ru

CLINICAL–PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE SAFE USE OF MEDICINES, CAUSING PROLONGATION OF QT INTERVAL

O. A. Demidova¹, E. V. Shikh^{1, 2}, A. D. Ismagilov², Zh. M. Sizova²

¹ Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

² Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract: Specific aspects of manifestation of prolonged QT syndrome, developed during the use of drugs belonging to different pharmacological groups are discussed. It analyses data on dangerous combinations of drugs that prolong the QT interval. The combination of drugs with the possible and conditional risk of QT interval prolongation and other drugs, which can influence the activity of metabolizing isoenzymes cytochrome P450, require special care from physicians, especially in elderly patients. Taking into account the possibilities of QT prolongation due to drug interactions it is recommended to avoid the use of potentially unsafe drug combinations.

Key words: the long QT syndrome; ventricular arrhythmias; drug interactions.

For citation: Demidova OA, Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM. Clinical-pharmacological aspects of the safe use of medicines, causing prolongation of QT interval. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(3): 117–125.

REFERENCES

1. Kamm AJ, Lusher TF, Serruis PV. Cardiovascular disease. M.: Geotar-Media; 2011.
2. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. et al. The Jervel and Lange Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113: 783–790.
3. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). Available from: <https://www.crediblemeds.org>.
4. Limankina IN. Voprosy kardiologii. Sindrom udlinennogo QT. [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 14]. Available from : <http://medlinks.ru> (in Russian).
5. Ushkalova EA. Medicines and QT interval. *Farmateka* 2001; (7): 45–53 (in Russian).
6. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P-450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 38(1): 41–57.
7. Marinucci P. Grapefruit juice is source of potentially life threatening adverse drug reactions. *Br. Med J.* 2001; 322: 46.

8. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *Br. Med. J.* 2001; 244: 22.
9. Iannini PB, Circiumaru I, Byazrova E, Doddamani S, Kramer H, QTc prolongation associated with levofloxacin. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto.
10. Qwens RC. Risk assessment for antimicrobial agent induced QTc interval prolongation and torsades de points. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 310–9.
11. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. *Encephale* 2000; 26: 62–72.
12. Limankina IN. Long QT Syndrome and safety problems of psychopharmacotherapy. *Vestnik aritmologii* 2008; 52: 66–71 (in Russian).
13. Bordin DS. Safety of treatment as a criterion for choosing a proton pump inhibitor for a patient with gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum* 2010; 12; 8 (in Russian).
14. Long QT Syndrome. Symptoms and signs. Available from: <http://www.medmoon.ru/bolezni/bol43l.html> (in Russian).
15. Romanov B. K. Kal'tsievaya regulyatsiya aktivnosti lizosomal'nykh fermentov miokarda. *Biomedical chemistry* 2005; 51(6): 634–642 (in Russian).
16. Arsentieva RH. Long QT syndrome. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2012; 5(3): 72–3 (in Russian).
17. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Critical Care Medicine* 2012; 2(40): 394–9.
18. Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM, Demidova OA, Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7(1), 47–54 (in Russian).
19. Mizusawa Y, Wilde AA. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4): 309–11.
20. Furman NV, Shmatova SS. Clinical significance of drug-induced intervals QT and QTc prolongation. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* 2013; 9(3): 311–5 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Demidova OA. Research associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. PhD.

Shikh EV. Leading research associate of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Ismagilov AD. Postgraduate of the Department of Medical and Social Expertise, emergency and outpatient therapy

Sizova ZhM. Head of the Department of Medical and Social Expertise, emergency and outpatient therapy. Doctor of Medical Sciences, professor.

CONTACT E-MAIL

Demidova OA; olga.demidova25@mail.ru