

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.
СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)**

УДК [61]

На правах рукописи

ИСМАГИЛОВ АРТУР ДАМИРОВИЧ

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕНИЯ
БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА ИНТЕРВАЛ QT, В АМБУЛАТОРНО-
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Специальность 14.01.05 – «Кардиология»

Специальность 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Сизова Жанна Михайловна

доктор медицинских наук, профессор

Ших Евгения Валерьевна

МОСКВА – 2018 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Синдром удлинённого интервала <i>QT</i> : клиничко-патофизиологические аспекты	12
1.1.1. Распространенность	12
1.1.2. Причины удлинённого интервала <i>QT</i>	13
1.1.3. Современные взгляды на патогенез удлинённого интервала <i>QT</i>	15
1.1.4. Классификация	16
1.1.5. Диагностические критерии	17
1.1.6. Клинические проявления	18
1.2. Лекарственные средства, оказывающие влияние на длительность интервала <i>QT</i>	20
1.3. Комбинации амиодарона с лекарственными средствами других групп, которые могут привести к удлинению интервала <i>QT</i>	31
1.4. Пути метаболизма лекарственных средств, оказывающих влияние на длительность интервала <i>QT</i>	33
1.5. Заключение	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Дизайн исследования	38
2.2. Характеристика больных, включенных в исследование.....	42
2.3. Характеристика методов исследования	50
2.3.1. Анализ путей метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450 ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала <i>QT</i>	50
2.3.2. Клиничко-фармакологический анамнез	51
2.3.3. Оценка биоэлектрической активности сердца	52

2.3.4.	Методика определения интервала QT	52
2.3.5.	Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ	55
2.4.	Анализ клинической значимости взаимодействий ЛС	55
2.5.	Статистическая обработка результатов исследования	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		57
3.1.	Анализ лекарственной терапии у пациентов с удлинённым интервалом QT	57
3.1.1.	Количество одновременного назначения лекарственных средств больным ИБС в расчете на пациента	57
3.1.2.	Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, и их комбинации, наиболее часто назначаемые больным ишемической болезнью сердца в амбулаторно-поликлинической практике	61
3.1.3.	Анализ взаимодействия лекарственных средств, удлиняющих интервал QT на уровне метаболизма	75
3.1.4.	Оценка клинко-гемодинамических параметров больных ИБС, получавших потенциально опасную комбинацию лекарственных средств (амиодарон + торасемид), оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (ингибитор СYP 2C9 + субстрат СYP 2C9)	78
3.1.5.	Замена лекарственных средств, влияющих на длительность интервала QT (торасемид) на ЛС с аналогичным механизмом действия, но не влияющих на длительность интервала QT и имеющих другой путь метаболизма (фуросемид)	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		102
ВЫВОДЫ		103
Практические рекомендации.....		105
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....		106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

В последнее время пристальное внимание в клинической кардиологии отводится проблеме удлинения интервала *QT*, как фактору риска развития угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий (Ольбинская Л.И., 2000; Hofman N., 2007; Бокерия О.Л., 2015). Одной из причин удлинения интервала *QT* является влияние лекарственных средств (ЛС) (Isbister G. K., Page C. V., 2013).

В клинической практике ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала *QT* нередко комбинируют между собой. Широкое применение комбинированной фармакотерапии в лечении больных часто связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. При комбинированной терапии возможно взаимодействие ЛС (Desai M., 2003; Кукес В.Г., 2012; Фомин Е.В., 2013; Сычев Д.А., 2014). Известным является факт, что прием 2-х ЛС приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов; прием 5 ЛС увеличивает их частоту до 50%. При приеме 10 ЛС, риск лекарственных взаимодействий достигает 100%. От 17 до 23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными (Остроумова О.Д. и др., 2003). Опасность таких комбинаций ЛС может быть усилена при наличии потенциальной возможности взаимодействия ЛС на уровне метаболизма. 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 P450 (Lewis D.F.V., 2001; Махова А.А., 2013).

Чтобы избежать назначения больным, имеющих сопутствующую патологию, потенциально опасных лекарственных комбинаций, практическому врачу необходимы знания по метаболизму ЛС. В связи с этим, актуальным является выявление наиболее часто используемых в амбулаторно-поликлинической практике врача ЛС, оказывающих влияние на интервал QT (не только с доказанным, но и с вероятным, а также с условным риском удлинения интервала QT); комбинаций ЛС (с вероятным и условным риском удлинения интервала QT между собой), а также комбинации лекарственных препаратов с ЛС, которые могут влиять на активность метаболизирующих их изоферментов цитохрома P450.

Возможность прогнозирования удлинения интервала QT в результате взаимодействия ЛС и замена в таких комбинациях ЛС на другие, имеющих аналогичный фармакодинамический эффект, но другой путь метаболизма, позволит повысить безопасность комбинированной фармакотерапии при применении ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT .

Цель исследования

Повышение безопасности комбинированной фармакотерапии в условиях амбулаторно-поликлинической практики при использовании лекарственных средств, оказывающих влияние на интервал QT .

Задачи исследования

1. На основе анализа данных литературы и международных сайтов (*drugs.com, crediblemeds.org*) выявить ЛС, оказывающих влияние на интервал QT (с доказанным риском, с вероятным риском, с условным риском удлинения

интервала QT) и проанализировать пути их метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450.

2. Выявить на основе анализа амбулаторных медицинских карт больных ИБС наиболее часто применяемые в условиях городской поликлиники ЛС и их комбинаций, оказывающих влияние на длительность интервала QT (с доказанным риском, с вероятным риском, с условным риском удлинения интервала QT).

3. Проанализировать возможность взаимодействия на уровне метаболизма ЛС, оказывающих влияние на интервал QT , в наиболее часто применяемых в условиях городской поликлиники комбинациях ЛС для лечения больных ИБС.

4. Проанализировать длительность интервала QT у больных ИБС при назначении комбинаций ЛС, оказывающих влияние на интервал QT .

5. Разработать индивидуальную регистрационную карту для выявления лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT .

6. У больных ИБС с выявленным удлинением интервала QT провести замену ЛС, влияющего на длительность интервала QT (торасемид), метаболизм которого связан с системой цитохрома P450, на ЛС с аналогичным механизмом действия, не влияющего на длительность интервала QT и имеющего другой путь метаболизма (фуросемид).

7. Провести сравнительную оценку влияния на клинко-гемодинамические параметры и переносимость 2-х комбинаций ЛС у больных ИБС: амиодарон + торасемид и амиодарон + фуросемид.

Научная новизна

Впервые в условиях городской поликлиники проведен анализ частоты назначения ЛС с доказанным, вероятным и условным рисками удлинения интервала QT .

Впервые в условиях городской поликлиники проведен анализ частоты назначения комбинаций ЛС с доказанным, вероятным и условным рисками удлинения интервала *QT*.

Впервые по данным анализа литературы и международных сайтов (*drugs.com*, *crediblemeds.org*) проанализированы пути метаболизма ЛС с доказанным, вероятным и условным рисками удлинения интервала *QT* с участием системы изоферментов цитохрома P450.

Проанализирована возможность взаимодействия на уровне метаболизма ЛС с доказанным, вероятным и условным рисками удлинения интервала *QT* при их применении в составе комплексной фармакотерапии больных ИБС в амбулаторно-поликлинической практике.

Впервые проведена сравнительная оценка влияния на клинко-гемодинамические параметры и переносимость 2-х комбинаций ЛС у больных ИБС: амиодарон + торасемид и амиодарон + фуросемид.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в изучении механизмов взаимодействия ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала *QT* на уровне метаболизма, результатом чего является его удлинение при комбинированном применении.

Продемонстрировано, что при лечении больных ИБС с нарушениями сердечного ритма и явлениями ХСН назначение ЛС необходимо проводить с учетом влияния их на активность изоферментов цитохрома P450, что позволит заранее спрогнозировать нежелательные лекарственные взаимодействия и повысить безопасность проводимой фармакотерапии.

Установлено, что у больных ИБС в условиях городской поликлиники из комбинаций ЛС с доказанным риском развития полиморфных желудочковых

тахикардий наиболее часто применяются: амиодарон + торасемид (8,13%) и соталол + гидрохлоротиазид (5,81%).

Комбинация амиодарон + торасемид статистически значимо увеличивала продолжительность интервала QT , однако, в среднем показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT .

Доказано, что в случае необходимости добавления больным ИБС к амиодарону диуретического ЛС, предпочтительной с точки зрения безопасности влияния на продолжительность интервала QT является комбинация ЛС амиодарон + фуросемид.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В условиях городской поликлиники комбинированная фармакотерапия больных ИБС проводится без учета прогнозируемых взаимодействий ЛС, связанных с изменением активности изоферментов цитохрома P450.

2. Применяются комбинации ЛС, которые являются потенциально опасными с точки зрения влияния их на продолжительность интервала QT , и категоризированы как комбинации ЛС «*Major*» (высокая клиническая значимость, избегать комбинаций, риск взаимодействия ЛС превосходит клинические преимущества препаратов) и комбинации ЛС «*Moderate*» (следует избегать комбинаций ЛС; использовать только в особых ситуациях).

3. Замена в комбинации амиодарон + торасемид диуретического ЛС торасемид на диуретическое ЛС фуросемид, имеющего сходный фармакодинамический эффект, но метаболизирующееся без участия P450 изоферментов цитохрома, приводит к повышению безопасности фармакотерапии у больных ИБС без изменения фармакодинамической эффективности.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Номер и дата протокола: N286/R от 25.12.2017г.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их клинико-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и внедрения их в практику.

Применение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования применяются в клинической практике ГБУЗ ГП №2 ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ. Используются в лекционном курсе кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в рамках дополнительного профессионального образования врачей-терапевтов и врачей общей практики; в лекционном курсе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при обучении клинических ординаторов в рамках модуля «Персонализированная медицина».

Соответствие диссертации по паспорту научной деятельности

Представленная диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.05 – «кардиология» – «область науки, занимающаяся изучением широкого спектра проблем, связанных как с нормальным функционированием, так и с патологией сердечно-сосудистой системы человека» и паспорту специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология» – «область науки, изучающая взаимодействие лекарственных средств с живыми системами посредством химических механизмов, путем связывания с регуляторными молекулами, активацией или ингибированием процессов, происходящих в организме». Диссертация соответствует областям исследования: пункт №7 и пункт №14 паспорту научной специальности «кардиология» и пункт №4, пункт №8, пункт №10, пункт №18 паспорту научной специальности «фармакология, клиническая фармакология».

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 8 печатных работ, в т.ч. 3 публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, включает 20 таблиц, 12 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав («Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов»), выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 49 отечественных и 158 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Синдром удлиненного интервала QT : клинико-патофизиологические аспекты

1.1.1. Распространенность

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) – синдром, который проявляется увеличением интервала QT , превышающим норму и сопровождающимся синкопальными состояниями и/или остановкой сердца и внезапной сердечной смертью (ВС) [34, 46, 207, 22, 66].

Интервал QT меняется в зависимости от частоты сокращений сердца. Чтобы нивелировать для анализа влияние ЧСС на QT , правильнее пользоваться скорректированным интервалом $QT - QT_c$ [70, 3, 167], который рассчитывается по формуле Базетта:

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

QT_c может быть увеличен в ряде случаев, но при этом у пациента нет синдрома, удлиненного интервала QT , т.к. устранение влияющего фактора устраняет удлинение QT_c [34, 33].

Анализ встречаемости удлиненного интервала QT среди общей популяции (от 12 лет и выше) показал, что распространенность заболевания варьирует в пределах 1:7000 и 1:3000 [4]. Однако, учитывая, что 10-35% больных с СУИ QT имеют нормальный интервал QT и что 3-4 % пробандов наследуют две независимые мутации от неродственных родителей [163, 147], возможно, что реальная распространенность синдрома существенно выше. СУИ QT выявляют, как минимум, в одном случае из 7-10 тысяч новорожденных детей [144, 45]

Приобретенный СУИ *QT* характерен для лиц более пожилого возраста с заболеваниями [121, 130, 38, 40, 42], при которых доминирующим является коронарогенное поражение миокарда [83, 25, 134].

1.1.2. Причины удлиненного интервала QT

Генные мутации.

Оценка возможных причин удлинения интервала *QT* показала, что важное значение отводится генным мутациям [69, 92, 95, 96, 119, 135, 159].

По данным различных источников литературы описано от 6 до 12 типов врожденного СУИ *QT* в зависимости от локализации мутировавшего гена [69, 92, 95, 96, 119, 135, 159].

1. тип - ген *KVLQT1* (*LQT1*) на коротком плече 11-й хромосомы 11p15,5 кодирует структуру альфа-субъединицы медленных калиевых каналов;

2. тип - ген *HERG* (*LQT2*) на длинном плече 7-й хромосомы 7q35-36 кодирует структуру альфа-субъединицы быстрых калиевых каналов;

3. тип - ген *SCN5A* (*LQT3*) на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24 кодирует структуру белка натриевых каналов;

4. тип - ген *LQT4* на длинном плече 4-й хромосомы 4q25-27(изучен недостаточно);

5 и 6 типы - гены *KCNE1* и *KCNE2* (*LQT5* и *LQT6*) на длинном плече 21-й хромосомы 21q22,1-22 отвечают за синтез бета-субъединиц медленных и быстрых калиевых каналов соответственно.

Число генов, способных вызывать удлинение интервала *QT* и нарушения сердечного ритма, постоянно растет. Показано, что различные варианты СУИ *QT* включают фенотипы, отличные от удлиненного интервала *QT*, аритмий и ВС [65, 129, 175]. Кроме того, на сегодняшний момент известно, что к развитию этого синдрома могут приводить и гены, не кодирующие ионные каналы ВС [4].

С другой стороны, актуальной является концепция, полагающая, что гены, ответственные за СУИ *QT*, влияют на ионные токи непосредственно (мутации ионных каналов) или опосредованно (белки-шапероны и другие модуляторы) (таблица 1) [4, 49].

Таблица 1

Гены синдрома удлиненного интервала *QT*

Тип LQTS	Локус хромосомы	Имя гена	Канал	Встречаемость
LQT1	11p15.5	KCNQ1 (KVLQT1)	K ⁺ (I _{Ks})	38%
LQT2	7q35-36	HERG (KCNH2)	K ⁺ (I _{Kr})	42%
LQT3	3p21-24	SCN5A	Na ⁺ (I _{Na})	12%
LQT4	4q25-27	Ankyrin B	Na ⁺ (I _{Na})	1%
LQT5	21q22.1-22.2	KCNE1 (minK)	K ⁺ (I _{Ks})	5%
LQT6	21q22.1-22.2	KCNE2 (MiRP1)	K ⁺ (I _{Kr})	1%
LQT7 (Anderson)	17q21	KCNJ2	K ⁺ (I _{Kir2.1})	<0.1%
LQT8 (Timothy)	12p13.3	CACNA1C*	Ca ⁺⁺ (I _{Ca-L})	<0.1%
LQT9	3p25	CAV3 (Caveolin)	Na ⁺ (I _{Na})	<0.1%
LQT10	11q23.3	SCN4B	Na ⁺ (I _{Na})	<0.1%
LQT11	7q21-q22	AKAP9 (A- anchor protein 9)	K ⁺ (I _{Ks})	<0.1%
LQT12	20q11.2	SNTA1 (alpha-1 syntrophin)	Na ⁺ (I _{Na})	<0.1%

Некоторые из этих генов (кодирующие белки анкирин-В, кавеолин-3, белки, фиксирующие А-киназу и синтропин) вызывают СУИ *QT*, изменяя внутриклеточную локализацию белка, пропускную способность ионных каналов, ответ на симпатическую стимуляцию или нитрозилирование ионного канала [74, 142, 172, 192].

Другие гены вызывают внесердечные нарушения. Так, мутация CACNA1C вызывает синдром Тимоти - высоколетальный и редкий вариант, включающий

сочетание удлиненного интервала QT с желудочковыми аритмиями, врожденными пороками сердца (открытое овальное окно, тетрада Фалло), нарушениями развития, аутизмом и нарушениями развития лицевого скелета. Мутация $KCNJ2$ вызывает синдром Андерсена: удлиненный интервала QT , аритмии, преходящий паралич и нарушения формирования лицевого скелета.

Также СУИ QT часто вызывается лекарственными средствами (ЛС) [56, 85, 104, 129, 168, 124, 125, 193, 202] (см. раздел).

Электролитные нарушения

Также удлинение интервала QT возможно при электролитных нарушениях [23, 86, 137, 191]. Наиболее четко показана связь пируэтной тахикардии с гипокалиемией. Гипомагниемия считается возможной причиной пируэтной тахикардии, поскольку магний позволяет ее купировать, но прямых доказательств этой связи нет. Гипокальциемия может вызывать удлинение интервала QT , но имеются лишь единичные описания пируэтной тахикардии на фоне гипокальциемии [89].

Нарушение мозгового кровообращения, особенно субарахноидальное кровоизлияние, могут вызвать пируэтную тахикардию. Удлинение интервала QT , отмечающееся при внутричерепных кровотечениях, носит преходящий характер и исчезает в течение нескольких недель [13].

1.1.3. Современные взгляды на патогенез удлиненного интервала QT

Врожденная форма СУИ QT обусловлена, как правило, генными мутациями [69, 92, 95, 96, 119]. В результате генных мутаций развивается дисфункция ионных каналов, что приводит к увеличению времени общей электрической активности желудочков и удлинению интервала QT на ЭКГ [26]. Для каждого локуса описаны десятки мутаций, приводящих к возникновению СУИ QT . Синдром Романо-Уорда, который наследуется по аутосомно-доминантному типу,

может развиваться при наличии мутации в любом из шести генов, синдром Джервелла-Ланге-Нильсена, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу, развивается, когда ребенок от обоих родителей получает мутантные гены KVLQT1 или KCNE1 [28, 29, 184, 189].

Патогенез приобретенного СУИ QT разнообразен, т. к., в зависимости от этиологических факторов обусловлен различными механизмами, приводящими к нарушению распространения процессов реполяризации по сердечной мышце [8, 12]. В последнее время появились работы, доказывающие, что возникновение приобретенного СУИ QT связано с наличием у больных "молчащей" мутации в одном из генов, ответственных за врожденный СУИ QT [27].

Считается, что снижение уровня магния в сыворотке крови и дисбаланс между право- и левожелудочковой симпатической иннервацией сердца играют особую роль в патогенезе как врожденного, так и приобретенного СУИ QT [148, 186].

1.1.4. Классификация

Существует несколько критериев, положенных в основу классификации СУИ QT [179, 9, 10, 35, 99, 75]:

I. По этиологии:

1. Врожденный (идиопатический, семейный):

а) наследственные формы: синдром Джервелла - Ланге-Нильсена (сочетание приступов потери сознания и внезапной смерти с врожденной глухонемой) и синдром Романо-Уорда (аналогичный синдром без врожденной глухонемой) [98];

б) спорадические формы, обусловленные спонтанными мутациями.

2. Приобретенный:

а) острый (удлинение интервала QT , причиной которого является острое состояние);

б) хронический (удлинение интервала QT при хроническом заболевании) [166].

II. По клиническим проявлениям:

1. Бессинкопальный:

а) изолированное удлинение интервала QT (феномен удлиненного интервала QT);

б) скрытая форма (синкопе и удлинение интервала QT не регистрируются).

2. Синкопальный (собственно СУИ QT):

а) синкопе на фоне удлинения интервала QT ;

б) синкопе в отсутствие удлинения интервала QT . [5]

1.1.5. Диагностические критерии

Для диагностики СУИ QT предложена шкала Шварца (таблица 2), согласно которой при наличии 1 балла вероятность СУИ QT низкая, 2–3 баллов – умеренная, ≥ 4 баллов – высокая [173, 176, 178]. Критерии Keating включают $QTc > 470$ мсек у асимптомных пациентов и > 450 мсек при наличии симптомов [127]. Несмотря на высокую специфичность, чувствительность данных критериев является низкой при сопоставлении с генетическими тестами [108].

Таблица 2

Критерии синдрома удлиненного интервала QT (шкала Шварца)

Показатели	Баллы
$QTc \geq 480$ мсек	3
$QTc \geq 460-470$ мсек	2
$QTc 450$ мсек у мужчин	1
<i>Torsade de pointes</i>	1

Зазубрина на зубце «Т» в 3 отведениях	1
Альтернация зубца «Т»	1
Брадикардия	0,5
Синкопе, связанное со стрессом	2
Синкопе, не связанное со стрессом	1
Врожденная глухота	0,5
Члены семьи с врожденным СУИ <i>QT</i>	1
Необъяснимая внезапная смерть у членов семьи первой линии до 30 лет	0,5

Летальность при врожденном синдроме удлиненного интервала *QT* составляет 50–70%. К факторам риска ВС относят врожденную глухоту, рецидивирующие синкопальные состояния вследствие желудочковой тахикардии (ЖТ), семейный анамнез ВС, длительность интервала $QTc > 500$ мсек., АВ блокада 2:1, альтернация зубца «Т», LQTS3 генотип [29].

Если отсутствует ЖТ, фибрилляция желудочков (ФЖ) или синкопе, то рекомендуется использовать термин «феномен удлиненного интервала *QT*» [41].

1.1.6. Клинические проявления

В зависимости от клинических проявлений СУИ *QT* выделяют 2 основных клинических варианта течения синдрома: [35]

1. Бессинкопальный:

а) изолированное удлинение интервала *QT* (без синкопе в анамнезе) - диагностируется случайно при обследовании или в связи с наличием в семье больного СУИ *QT*;

б) скрытая форма – латентное течение синдрома (синкопе и удлинение интервала *QT* не регистрируется). Диагноз может быть установлен только ретроспективно после ВС неясной этиологии «здорового» родственника больного СУИ *QT*;

2. Синкопальный:

- а) синкопе на фоне удлинение интервала QT
- б) синкопе в отсутствие удлинения интервала QT .

Основное клиническое проявление СУИ QT - синкопальные состояния. Состоят из трех последовательно сменяющихся стадий: предсинкопальной, синкопальной и восстановительного периода [6].

Предсинкопальное состояние проявляется головокружением, общей внезапной слабостью, потемнением в глазах, сердцебиением, ощущением тяжести за грудиной, "звоном в ушах". Перед повторным синкопе, пациенты нередко испытывают чувство тревоги, страха смерти [8].

В период собственно синкопе отмечается потеря сознания продолжительностью от нескольких секунд до 3-5 минут (в среднем 1-2 минуты). Глубокая утрата сознания с арефлексией, судорогами тонико-клонического характера, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией отмечается примерно у половины пациентов. Наличие судорог является критерием тяжести синкопе - бессознательное состояние сопровождается судорогами только при достаточно продолжительной и глубокой ишемии мозга [6].

В постсинкопальном периоде, продолжающемся в среднем 0,5-3 часа, больные испытывают чувство слабости, разбитости, сонливости, головную боль. Возраст, в котором в большинстве случаев впервые возникают синкопальные состояния при врожденном СУИ QT , колеблется от первых месяцев жизни до 16 лет. Синкопальные приступы возникают с различной частотой: от нескольких раз в день до одного раза в год или несколько лет. Клиническая картина синкопального состояния с судорогами напоминает большой эпилептический припадок. Отличиями синкопе при СУИ QT являются [35]:

1. Возникновение на высоте психоэмоциональной или физической нагрузки.
2. Предсинкопальное состояние отличается от эпилептической ауры (ощущение различных запахов и вкусов, двигательные и речевые автоматизмы, парестезии различных участков тела).

3. Быстрое восстановление сознания и отсутствие анамнестических нарушений в послеприступный период.

4. Отсутствие у пациентов изменений личности, типичных для больных эпилепсией.

Синкопе связаны с развитием приступов политопной пароксизмальной ЖТ типа «torsade de pointes» [158, 177]. Они бывают короткими, спонтанно прекращающимися, но могут трансформироваться в ФЖ или асистолию и приводить к ВС. Провоцирующими факторами для развития синкопального состояния могут быть физическая нагрузка, эмоциональное перенапряжение и др. [6]. Для каждого больного провоцирующие факторы настолько однотипны, что в дальнейшем он сознательно старается избегать ситуаций, способствующих развитию синкопальных состояний [174, 177]. При синдроме Джервелла - Ланге-Нильсена приступы потери сознания сочетаются с врожденной нейросенсорной глухотой [120].

1.2. Лекарственные средства, оказывающие влияние на длительность интервала QT

Наиболее распространенной причиной СУИ QT является назначение ЛС, оказывающих влияние на длительность интервала QT [126, 116, 136]. Список таких ЛС постоянно обновляется на интернет - ресурсе (<http://crediblemeds.org>).

Организация CredibleMeds® основана в 1999 году на базе Университетского федерального государственного центра образования и исследования лекарственных средств (Center for Education and Research on Therapeutics (CERT)), с целью решения вопросов по безопасному применению ЛС. В 2012 году CERT был переименован в AZCERT, располагается в штате Аризона и в настоящий момент представляет собой некоммерческую организацию, подчиняющуюся федеральным законам США. AZCERT формирует

и актуализирует списки ЛС на веб-сайтах CredibleMeds® и QTdrugs, которые могут приводить к риску удлинения интервала *QT* и сердечным аритмиям (в соответствии с договором программы FDA's Safe Use Initiative в поддержку безопасного применения ЛС).

Выделяют 4 категории ЛС с риском развития СУИ *QT* [77]:

1. ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии

Этот перечень включает список ЛС, который принят комиссией экспертов Аризонского центра образования и исследования терапевтических средств. В этот список входят ЛС, которые пациент не должен принимать без согласования с лечащим врачом. Эта категория ЛС может привести к жизнеугрожающим аритмиям, в том числе, к пируэтной тахикардии.

2. ЛС с вероятным риском развития пируэтной тахикардии.

Этот список включает ЛС, которые удлиняют интервал *QT* на ЭКГ, однако, на настоящий момент нет четких данных о том, что данный список ЛС может вызывать пируэтную тахикардию. Многие эксперты не рекомендуют использовать два или более ЛС, которые удлиняют интервал *QT* одновременно, т.к. в комбинации они могут привести к пируэтной тахикардии.

3. ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии.

Сюда относятся ЛС, прием которых сопряжен с риском развития пируэтной тахикардии или значительным удлинением интервала *QT* в определенных случаях, например, при врожденном синдроме удлинённого интервала *QT*, передозировке или при применении одновременно потенциально опасных лекарственных взаимодействий.

4. ЛС, которых следует избегать при врожденном СУИ *QT*.

В этот список включены ЛС, приема которых следует избегать пациентам, у которых диагностирован врождённый СУИ *QT*. На всякий случай, в этот список включены все ЛС из всех категорий, а также те ЛС, которые оказывают стимулирующее воздействие на сердце, поскольку адреналиноподобные свойства могут быть опасны для пациентов с данным синдромом [77]. При назначении

таких ЛС необходимо соотносить ожидаемую пользу и возможный риск [22, 23, 47,].

Обзор литературы и база неблагоприятных событий FDA показали, что у гораздо более высокого процента женщин, чем мужчин, развиваются TdP после приема различных ЛС, таких как антигистаминные препараты (терфенадин), антибиотики (эритромицин) [89], противомаларийные препараты (галофантрин), антиаритмические ЛС (хинидин, D-соталол) [181], нейролептики и другие ЛС [19, 20]. Механизмы, ответственные за предрасположенность женщин к ЛС, удлиняющих интервал QT и провоцирующих TdP, неизвестны [20].

Показано, что удлинение интервала QT и связанные с ним сердечные аритмии/ВС могут быть вызваны ЛС и из других фармакологических групп. В конце 1980 – начале 1990 гг. начали поступать сообщения о *torsades de pointes* и ВС при применении антигистаминных ЛС 2 поколения – терфенадина и астемизола [183, 203, 110]. Эти тяжелейшие нежелательные лекарственные реакции развивались преимущественно при передозировке ЛС у больных с врожденным удлинением интервала QTc, нарушениями функции печени или при одновременном применении ингибиторов фермента CYP 3A4 системы цитохрома P450, который играет ведущую роль в метаболизме указанных ЛС [94, 111, 133, 203]. Летальные исходы наблюдались при сочетании терфенадина и астемизола с антибиотиками из группы макролидов (эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин) [139, 164], противогрибковыми средствами (кетоназол, итраконазол) и хинидином. По данным FDA, в США зарегистрировано 396 смертей, 39 случаев *torsades de pointes*, 145 случаев удлинения интервала QTc и 207 остановок сердца, связанных с приемом терфенадина [58].

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 *torsades de pointes* и ВС. Механизм развития тяжелых кардиотоксических реакций связывают преимущественно с блокадой

гена HERG (human ether a-go-go-related gene) [1, 93, 103], который регулирует ток ионов по калиевым каналам IKr [186].

Терфенадин относится к наиболее мощным ингибиторам данного гена, 50 % ингибирующая концентрация которых (IC50) составляет менее 1 мкМ [146]. У ЛС с более высокой IC50 степень блокады HERG во многом зависит от концентрации активной (не связанной с белками) фракции в плазме крови и способности препарата кумулировать в тканях сердца [11].

Таким образом, риск кардиотоксических реакций большинства ЛС увеличивается при передозировке, нарушении функции органов, принимающих участие в их метаболизме и/или выведении, а также вследствие лекарственных взаимодействий.

Данный риск был по-разному оценен регуляторными органами разных стран. Например, в Великобритании терфенадин и астемизол переведены в категорию рецептурных средств, а в США оба ЛС отозваны с фармацевтического рынка. Этому, в частности, способствовали и результаты специального исследования, проведенного в аптеках Вашингтона. Показано, что в 16 из 50 аптек, несмотря на рассылавшиеся предостережения, одному и тому же пациенту одновременно выдали терфенадин и эритромицин, даже не предупредив его, что сочетанный прием данных ЛС опасен [55].

В отношении ряда антигистаминных ЛС 2 поколения (эбастин, лоратадин, цетиризин, акривастин, фексофенадин, мизоластин и др.), в литературе дискутируется вопрос, является ли кардиотоксичность групповым свойством всего поколения антигистаминных ЛС или присуща лишь отдельным его представителям [88, 94]. В нескольких работах было показано, что эти препараты не влияют на продолжительность QTc, однако исследователи сходятся во мнении, что пока этот вопрос изучен недостаточно, тем более, что у некоторых антигистаминных ЛС в опытах *in vitro* обнаружена способность блокировать калиевые каналы IKr [84].

К числу мощных ингибиторов этих каналов ($IC_{50} < 1 \text{ мкМ}$) относится и прокинетическое средство цизаприд. В 2000 г. в связи с тяжелыми нарушениями сердечного ритма, в т. ч. с летальными исходами [204], препарат был отозван с фармацевтического рынка США, Канады и Великобритании. Примерно за 7 лет широкого медицинского применения цизаприда в США зарегистрировано более 350 сообщений о нарушениях сердечного ритма, в т. ч. 103 сообщения о летальных исходах [118, 201]. В целом из разных стран поступило 302 сообщения о смертях, которые связывают с приемом этого препарата [199]. Факторами риска являлись сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия [100]. Подобно терфенадину и астемизолу, цизаприд подвергается метаболизму в печени при участии фермента 3A4, поэтому для него характерны аналогичные лекарственные и пищевые взаимодействия [138].

В ходе предрегистрационных клинических исследований цизаприда было зарегистрировано 8 летальных исходов у детей, однако предостережения, касающиеся его применения в педиатрии, не были внесены в инструкцию по применению. После отзыва препарата в США FDA обвиняют в сокрытии того факта, что в августе 1996 г. его эксперты пришли к выводу, что препарат нельзя было разрешать для применения в педиатрии [199]. К моменту отзыва цизаприда в FDA поступило 24 сообщения о смертях детей в возрасте до 6 лет.

К числу ЛС, отозванных с фармацевтического рынка вследствие нежелательного влияния на интервал QTc , относится также антибактериальный препарат из группы фторхинолонов – грепафлоксацин [67]. Препарат был отозван производителем на основании 3 сообщений о сердечной аритмии по типу *torsades de pointes* без летального исхода и 7 сообщений о смертях вследствие сердечных нарушений, связь которых с препаратом оценивалась как возможная [61].

Удлинение интервала QTc в настоящее время рассматривают как групповое свойство фторхинолонов [60, 67, 113, 154, 154, 156, 182]. В экспериментах на животных при быстром внутривенном введении все исследованные фторхинолоны вызывали удлинение интервала QTc на 2-12 мсек [62]. Однако

IC50 разных фторхинолонов отличается более чем на порядок [80]. Наиболее мощными ингибиторами HERG являются спарфлоксацин и грепафлоксацин. При их применении зарегистрировано наибольшее количество сообщений о развитии тяжелых, в т. ч. фатальных аритмий [162]. Напротив, цiproфлоксацин - самый слабый ингибитор HERG среди фторхинолонов, редко вызывает удлинение QTc .

Спарфлоксацин стал первым фторхинолоном, влияние которого на интервал QTc было изучено на предрегистрационной стадии клинических испытаний. Основанием для изучения кардиотоксичности у людей явились результаты экспериментов на собаках, в которых было выявлено удлинение QT не только при парентеральном, но и энтеральном введении препарата [117]. В настоящее время требование к изучению кардиотоксичности у людей предъявляется регуляторными органами североамериканских и европейских стран ко всем новым фторхинолонам.

Грепафлоксацин и спарфлоксацин способны вступать в фармакодинамические взаимодействия с другими ЛС, удлиняющими QTc , что может приводить к суммированию эффекта и повышению риска аритмий. В то же время, в отличие от антигистаминных ЛС, для них не характерны фармакокинетические взаимодействия, приводящие к удлинению QTc . Грепафлоксацин, подобно цiproфлоксацину и ряду других фторхинолонов II поколения, может угнетать фермент CYP 1A2 ферментной системы цитохрома P450, отвечающий за метаболизм теофиллина, однако не вмешивается в метаболизм ЛС, которые взаимодействуют с ферментом CYP 3A4 [97].

Клинические проявления кардиотоксичности также наблюдались при применении левофлоксацина. В литературе описано не менее 12 случаев тяжелых желудочковых аритмий [60, 61]. В базе данных FDA содержится 15 сообщений о желудочковых аритмиях или остановке сердца при приеме препарата (на 10 млн. назначений). Кроме того, 18 аналогичных сообщений связаны с применением рацемической смеси левофлоксацина и офлоксацина [91]. Частота развития аритмий при применении левофлоксацина, по данным мониторинга побочных

реакций, составляет не более 0,3 на 100 тыс. назначений [61]. Однако 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 *torsades de pointes* [114].

Имеющиеся сведения послужили основанием для внесения в маркировку препарата предостережения о редких случаях *torsades de pointes*. По запросу FDA риск кардиотоксических эффектов левофлоксацина будет дополнительно исследован производителем в опытах *in vitro* и клинических исследованиях [156].

В декабре 1999 г. FDA разрешил к клиническому применению 2 новых фторхинолона – гатифлоксацин и моксифлоксацин. Оба препарата были тщательно изучены в отношении кардиотоксичности.

Кардиотоксичность ципрофлоксацина и других фторхинолонов 2 поколения изучена значительно хуже в специальных исследованиях. Однако об их относительно высокой безопасности в этом отношении можно судить на основании многолетнего опыта широкого медицинского применения. Частота посмаркетинговых сообщений о нежелательных явлениях со стороны сердца при применении ципрофлоксацина составляет 9 на 10 млн. назначений, норфлоксацина – 22 на 10 млн [156].

Другой группой антибактериальных средств, способных вызывать удлинение QTc и сердечные аритмии, являются макролиды [67, 154, 154, 156, 194, 208]. 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 [101]. В экспериментах на крысах наиболее выраженный аритмогенный потенциал был выявлен у эритромицина, за ним следовал кларитромицин, далее – азитромицин

[153, 128]. Анализ спонтанных сообщений из базы данных MedWatch свидетельствует, что частота кардиотоксических эффектов макролидов у людей коррелирует с результатами, полученными на животных[91].

Результаты опытов *in vitro*, клинических исследований и наблюдений показывают, что влияние эритромицина на интервал QTc в значительной степени зависит от дозы и пути введения. В модели на волокнах Пуркинье препарат не влиял на продолжительность потенциала действия в концентрации 10 мг/л, оказывал небольшой эффект в концентрации 50 мг/л и сильный эффект – в концентрации 100 мг/л [149].

Максимальные концентрации эритромицина в сыворотке крови человека после внутривенного введения в дозе 1 г составляют примерно 30 мг/л, после введения внутрь – около 2-4 мг/л [57, 140]. Таким образом, при внутривенном введении его высокой дозы (4 г/сут) потенциальный риск развития *torsades de pointes* значительно повышается. Имеются единичные сообщения об удлинении интервала QTc и при длительном инфузионном введении эритромицина в средних дозах [140, 188].

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. Калий может вступать в фармакодинамическое взаимодействие с антиаритмическими препаратами классов Ia и III, что приводит к проявлению суммарного влияния на продолжительность интервала QTc [156].

У пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, АГ, пороки сердца), которым эритромицин вводили внутривенно, наблюдалось достоверно большее удлинение QTc ($p < 0.05$) [152], чем у пациентов, не страдающих этими заболеваниями. Таким пациентам следует, по возможности, избегать введения макролидов, особенно внутривенного. При отсутствии

альтернативы, лечение макролидами в данной группе пациентов требуют тщательного мониторинга.

При применении кларитромицина аритмии по типу *torsades de pointes* развивались как на фоне монотерапии, так и при сочетанном приеме с другими ЛС [73, 76, 106, 105, 123]. Хотя кларитромицин несколько уступает эритромицину по ингибирующей активности в отношении фермента 3А4, при его применении сохраняется риск тех же опасных лекарственных взаимодействий, например, с цизапридом [161, 180]. В клинических исследованиях при введении комбинации этих ЛС отмечалось трехкратное повышение концентраций цизаприда в крови и достоверное удлинение интервала QTc на 25 мсек [190].

Азалид азитромицин в отличие от эритромицина и кларитромицина не влияет на ферментную систему цитохрома Р450, поэтому более безопасен в отношении лекарственных взаимодействий и кардиотоксичности [169]. Тем не менее, согласно данным FDA, имеется 10 сообщений (на 10 млн назначений) о нежелательных эффектах препарата, связанных с удлинением QTc [91, 170, 112].

Структурно близок к макролидам и телитромицин – первый представитель новой группы антибактериальных средств кетолидов. Подобно эритромицину, он является ингибитором фермента CYP 3А4. Таким образом, можно ожидать, что для телитромицина характерны те же лекарственные взаимодействия, что и для эритромицина, и на их фоне – повышенный риск *torsades de point* [156]. Наряду с риском удлинения QTc опасения вызывает гепатотоксичность нового антибиотика [171].

Интервал QTc могут удлинять противогрибковые препараты из группы производных имидазола – кетоконазол, итраконазол и флуконазол [53, 30]. 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 ($p < 0.02$) [58].

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

Ведущее место среди факторов риска для флуконазола из-за длительного периода полувыведения занимает нарушение функции почек, приводящее к кумуляции и созданию высоких концентраций препарата в крови. Значительное повышение концентраций флуконазола, приведшее к *torsades de pointes*, описано у больного, получавшего препарат в суточной дозе 400-800 мг в течение 5 недель внутривенно, а затем в течение 2 дней – интраперитонеально [197]. Концентрация флуконазола в его крови достигала 216 мг/л (в норме максимальные концентрации составляют 18 и 28 мг/л соответственно для доз 400 и 800 мг). После отмены препарата пароксизмы вентрикулярных аритмий возникали на протяжении 3 суток, пока не произошло падение концентрации флуконазола в крови.

К фармакотерапевтическим группам, представители которых наиболее часто вызывают удлинение интервала QTc , относятся антипсихотические препараты [52, 81, 7, 71]. Смертность вследствие сердечно-сосудистых причин среди лиц, страдающих шизофренией, достоверно превышает таковую среди населения в целом [102, 160]. Возможно, что наиболее труднообъяснимые ВС у этих больных могут быть следствием желудочковых аритмий, развивающихся на фоне применения антипсихотических препаратов [51, 68, 90, 151].

Большинство антипсихотических ЛС проявляют электрофизиологические эффекты, характерные для антиаритмических препаратов класса Ia, в связи с чем могут удлинять интервал QTc и индуцировать развитие *torsades de pointes* [107, 200, 206]. Перед их назначением необходимо проведение ЭКГ и определение

уровня калия в сыворотке крови [122]. Параметры этих исследований необходимо контролировать в процессе лечения. В случае выявления удлинения интервала QTc следует снизить дозу препарата [131].

Особенно высоким потенциалом аритмогенного действия обладают тиоридазин, мезоридазон, пимозид, сультоприд, дроперидол и в меньшей степени – галоперидол и хлорпромазин [72, 78, 150].

В июле 2000 г. по запросу FDA фармацевтическая компания Novartis внесла серьезные изменения в маркировку тиоридазина, в которых указывается на риск развития *torsades de pointes* и ВС [150]. В связи с угрожающими жизни осложнениями препарат разрешено использовать для лечения шизофрении только в случае непереносимости или неэффективности других ЛС. При передозировке необходимо наладить постоянный мониторинг ЭКГ и избегать назначения лекарств, оказывающих дополнительный пролонгирующий эффект на QTc (дизопирамид, прокаинамид, хинидин).

Среди новых антипсихотических средств максимальный риск развития аритмий сопряжен с сертиндолом [63], маркетинг которого в настоящее время приостановлен [79], в меньшей степени – с зипразидоном и рисперидоном. Кетиапин, клозапин и оланзапин оказывают минимальное воздействие на длительность интервала QTc [102].

К числу ЛС с выраженной кардиотоксичностью относятся трициклические антидепрессанты [165]. Удлинение QTc описано при применении амитриптилина, доксемина, дезипрамина, имипрамина и кломипрамина [165, 59]. При лечении тремя последними препаратами наблюдались случаи ВС [185], которые могут быть связаны с удлинением интервала QTc и развитием желудочковых тахиаритмий.

Список ЛС, приводящих к удлинению QTc и/или развитию *torsades de pointes*, постоянно растет.

1.3. Комбинации амиодарона с лекарственными средствами других групп, которые могут привести к удлинению интервала QT

В современной клинической практике широко назначаются комбинации ЛС, что связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии [14, 48]. При комбинированной терапии возможно взаимодействие ЛС [16, 39, 18, 145]. Более одного лекарства принимает примерно 56 % пациентов в возрасте до 65 лет и 73 % пациентов старше 65 лет. Прием двух ЛС приводит к их взаимодействию у 6 % пациентов. Назначение 5 (или 10) ЛС повышает частоту лекарственных взаимодействий до 50 (или 100) % [36, 37].

Потенциально опасные комбинации ЛС являются серьезной клинической проблемой [82]. Имеются данные, что от 17 до 23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными. Только в США из-за непредусмотренного взаимодействия ЛС умирает 48 тысяч больных в год [36].

Одним из наиболее часто применяемых в составе фармакотерапии лекарственных препаратов, с доказанным влиянием на продолжительность интервала QT в амбулаторно-поликлинической практике является амиодарон [54].

По данным Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.drugs.com, не следует назначать комбинацию *амиодарона и ивабрадина*. При совместном применении из-за брадикардических эффектов, риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии может увеличиться. 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 в комбинации с соталолом, флуконазолом, тизанидином [87].

Также не следует назначать совместно *амиодарон с соталолом*, так как, антиаритмические ЛС класса IA (дизопирамид, хинидин, прокаинамид) и класса III (амиодарон, дофетилид, соталол) 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 $T\frac{1}{2}$ последних. После амиодарона соталол можно применять только при нормальном значении интервала *QT*. В случае удлинения интервала *QT* более 550 мс прием соталола прекращают. [87].

Взаимодействие *амиодарона с диуретическими ЛС* (фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид, торасемид может привести к гипокалиемии или гипомагниемии, которые повышают развития желудочковой аритмии и пируэтной тахикардии из-за дополнительного аритмогенного потенциала [87]. Исследования, у лиц женского пола показали, что диуретические ЛС сами по себе могут спровоцировать удлинение интервала *QT*. [205]

Использование *амиодарона вместе с формотеролом* может увеличить риск развития серьезных нарушений сердечного ритма. Особенного внимания требуют пациенты с наследственным СУИ *QT*, электролитными нарушениями [87].

Амитриптилин метаболизируется изоферментом СYP2D6 цитохрома P450. Кроме того, в метаболизме амитриптилина участвуют изоферменты СYP2D19 и СYP3A. Изофермент СYP2D6 может ингибироваться амиодароном. Амиодарон может угнетать метаболизм амитриптилина и значительно повышать его концентрацию в плазме крови, что также может привести к удлинению интервала *QT*. [87].

Взаимодействие *амиодарона с азольными противогрибковыми препаратами* может значительно увеличить его концентрацию в плазме крови. Предполагаемый механизм - азольное ингибирование СYP 3A4, изофермента, отвечающего за метаболическое выведение амиодарона, который удлиняет интервал *QT*. Кетоконазол и итраконазол считаются сильными ингибиторами, в то время как флуконазол сравнительно слабый и клинически значимые взаимодействия с субстратами СYP 3A4 возникают в дозе 200 мг или более [87].

Вопросы взаимодействия амиодарона на уровне метаболизма с другими ЛС при применении в составе комплексной фармакотерапии в результате влияния на активность изоферментов цитохрома P450 требуют отдельного внимания, так как могут быть причиной удлинения интервала QT и следующих за этим нежелательных эффектов.

1.4. Пути метаболизма лекарственных средств, оказывающих влияние на длительность интервала QT

Наиболее существенными и клинически значимыми согласно современным представлениям, являются взаимодействия ЛС на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450 в результате изменения фармакокинетики ЛС и их концентрации в области рецепторов [132, 43, 17].

Наибольшее количество ЛС метаболизируется с участием CYP3A4 [31, 32, 21]. Фермент CYP3A4 катализирует реакцию сульфоксидирования, приводящую к образованию сульфогруппы. Активность CYP3A4 широко варьирует, он не подвержен генетическому полиморфизму. Расположение CYP3A4 на апикальных мембранах энтероцитов тонкой кишки и гепатоцитах облегчает его участие в метаболизме ЛС, при первичном прохождении через печень.

В клинической практике достаточно широко применяются ЛС с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии и их комбинации. В связи с чем, по данным литературы, нами проведен анализ путей метаболизма этих ЛС с участием изоферментов цитохрома P450. Результаты представлены в таблице 3.

**Субстратная принадлежность и возможность изменения активности
изоферментов цитохрома Р450 лекарственными средствами с вероятным и
условным риском развития пируэтной тахикардии**

МНН	Субстрат изофермента	Ингибитор изофермента	Индуктор изофермента	Клинико- фармакологическ ая группа
Лекарственные средства с вероятным риском развития пируэтной тахикардии				
Бедаквилин	CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антибактериальн ое средство
Бортезомиб	CYP3A4; CYP2D6; CYP2C19; CYP2C9; CYP1A2	CYP1A2 CYP2C9 CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19	Не индуцирует	Ингибитор протеасом
Окситоцин	-	-	-	Стимулятор родовой деятельности
Тизанидин	CYP1A2	Не ингибирует	Не индуцирует	Мышечный релаксант
Рилпивирин	CYP3A	Не ингибирует	Не индуцирует	Противовирусно е средство
Палиперидон	CYP2D6; CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Атипичное антипсихотическ ое средство
Исрадипин	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	Гипотензивное средство
Ранолазин	CYP3A4	CYP3A4; CYP2D6	Не индуцирует	Антиангинально е средство
Лекарственные средства с условным риском развития пируэтной тахикардии				
Гидроксизин	CYP3A4	CYP2D6;	Не индуцирует	Антигистаминно

		CYP2C9; CYP2C19; CYP3A4		е средство
Дифенгидрамин	CYP2D6; CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антигистаминно е средство
Ивабрадин	CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антиангинально е средство
Амитриптиллин	CYP1A2; CYP3A4; CYP2D6	CYP2D6	Не индуцирует	Трициклический антидепрессант
Флуоксетин	CYP2D6	CYP2D6 CYP3A4	Не индуцирует	Антидепрессант;
Фуросемид	-	-	-	Диуретик
Индапамид	CYP3A	Не ингибирует	Не индуцирует	Диуретик
Торасемид	CYP2C8; CYP2C9	Не ингибирует	Не индуцирует	Диуретик
Метоклопрамид	CYP2D6; CYP1A2	CYP2D6	Не индуцирует	Противорвотное средство
Метронидазол	-----	CYP2C9 CYP 3A4	CYP3A4	Антибактериальн ое средство

С помощью системы Drug Interaction Checker интернет-ресурса www.drugs.com и сайта организации Arizona Center for Education and Research on Therapeutics интернет-ресурса crediblemeds.org проанализированы клинически значимые Major взаимодействия для ЛС, с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии, которые метаболизируются CYP3A4. Риск от назначения таких комбинаций существенно превышает пользу (таблица 4).

Таблица 4

Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с вероятным и условным риском развития пируэтной тахикардии, которые метаболизируются СYP 3A4

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

Некоторые препараты, применяемые в амбулаторно-поликлинической практике метаболизируются несколькими изоферментами СYP P450. Так,

например, амиодарон является одновременно субстратом CYP3A4 и CYP2C8, а также ингибитором CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8. В связи с этим анализ клинически значимых взаимодействий на уровне изоферментов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 так же является актуальным.

1.5. Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют считать, что удлинение интервала QTc является достаточно широко распространенной нежелательной реакцией ЛС из разных фармакотерапевтических групп. Развитию СУИ QT способствуют генетическая предрасположенность; заболевания сердца, синусная брадикардия и атриовентрикулярная блокада; метаболические нарушения, такие как гипокалиемия или гипомагниемия. Удлинение QTc и *torsades de pointes* чаще развиваются у женщин и лиц пожилого возраста.

Врачи не имеют необходимых сведений о ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT , отсутствие информации не дает возможность установить причинно-следственную связь между ЛС и наблюдаемым нежелательным эффектом.

ЛС с доказанным, вероятным и условным риском удлинения интервала QT комбинируют при поведении фармакотерапии. Опасность такой комбинации может быть усилена при наличии потенциальной возможности взаимодействия ЛС между собой на уровне метаболизма путем изменения активности метаболизирующих ЛС изоферментов цитохрома P450.

Возможность прогнозирования удлинения интервала QT в результате взаимодействия на уровне метаболизма ЛС - перспективный путь повышения безопасности фармакотерапии лекарственными препаратами с риском удлинения интервала QT .

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена в рамках дизайна ретроспективного и открытого проспективного клинического исследования.

На проведение исследования имелось разрешение локального этического комитета. Все больные давали письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Дизайн исследования состоял из 3-х этапов (рис. 1).

1 этап исследования: с целью выявления случаев удлиненного интервала *QT*, были проанализированы 935 амбулаторных медицинских карт больных ИБС, наблюдавшихся в поликлинических учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы (Городская поликлиника №2 ДЗМ г. Москвы и Городская поликлиника №67 ДЗМ (филиал №1)) в период с января 2015 по декабрь 2016 гг.

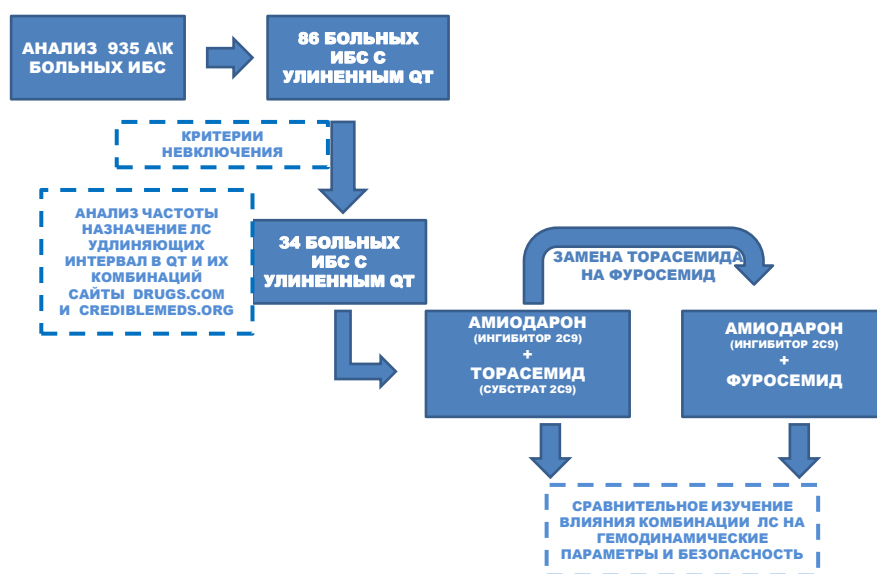


Рисунок 1. Организация исследования

Дизайн первого этапа исследования предполагал сплошной (не выборочный) анализ амбулаторных медицинских карт больных ИБС, на основании которого формировалась рабочая выборка больных.

Анализ записей в амбулаторных медицинских картах проводился с помощью специальной карты, разработанной в рамках настоящего исследования (таблица 5).

Анализировалась и фиксировалась следующая информация о пациенте: возраст, пол; основное заболевание; сопутствующая патология; проводимая лекарственная терапия (с учетом всех принимаемых ЛС); количество ЛС, принимаемых одновременно; принимаемые ЛС до первого ЭКГ-исследования и перед вторым контролем ЭКГ-исследованием; биохимические показатели крови, характеризующие состояние почек и печени, показатели электролитов (калий, кальций, магний), уровень гормонов щитовидной железы, уровень сахара в крови, показатели ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ (продолжительность интервала QT , мсек; продолжительность скорректированного интервала $QT (QT(c))$, мсек), случаи проявлений НЛР.

Таблица 5.

**Карта оценки записей в медицинской документации больных ИБС,
включенных в исследование**

Ф.И.О.	Показатели		
Возраст, лет			
Пол (муж/жен)			
Основное заболевание			
Наличие/отсутствие стенокардии, ФК стенокардии			
Сопутствующие заболевания			
Нарушения ритма сердца (ЖЭС, ФП)			
ФК ХСН			
Лекарственная терапия	Международ./ торговое название ЛС	Доза, мг	Длит. лечения

Диуретические ЛС			
Ингибиторы АПФ			
АРА II			
Бета - адреноблокаторы			
АК			
Антиагреганты			
Антикоагулянты			
Статины			
Антидепрессанты			
НПВС			
Ингибиторы протонной помпы			
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов			
Прокинетики			
Антибактериальные ЛС			
Противогрибковые препараты			
Другие ЛС			
Кол-во ЛС, которые больной получает одновременно			
Общее количество комбинаций ЛС			
ЧСС, уд/мин			
Продолжительность интервала QT, мсек			
Продолжительность скорректированного интервала QT (QT(c)), мсек			
Данные лабораторных исследований			
ЭЛЕКТРОЛИТЫ	Кальций		
	Калий		
	Магний		
	Натрий		
ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	ТТГ,		
	Т ₃		
	Т ₄		
Остаточный азот			

Креатинин			
Мочевая кислота			
Глюкоза			
ТРАНСАМИ НАЗЫ	Алт		
	Аст		
	КФК		
	гамма-ГТ		
Рентгенологическое исследование легких			
ЭКГ			
ХМ ЭКГ			
ЭХО-КГ			
Консультация окулиста			

2 этап исследования включал формирование рабочей выборки из 86 пациентов ИБС, имевших удлиненный интервал QT . С учетом критериев включения/невключения больных в исследование, тщательного анализа получаемой больными ИБС фармакотерапии по поводу основного и сопутствующих заболеваний, была выделена группа больных, у которых удлинение интервала QT могло быть обусловлено с большой вероятностью влиянием лекарственной терапии: 34 больных ИБС с ЛС-индуцированным удлинением интервала QT .

В рамках данного этапа исследования проводился анализ взаимодействия ЛС, удлиняющих интервал QT , на уровне метаболизма с помощью 2-х международных сайтов: *drugs.com* и *crediblemeds.org*; были изучены клиничко-гемодинамические параметры больных ИБС, получавших потенциально опасную комбинацию ЛС (амиодарон + торасемид), оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (ингибитор CYP2C9 + субстрат CYP2C9).

3 этап исследования – клиническое исследование, по сравнительной оценке, влияния на клиничко-гемодинамические параметры и безопасность 2-х

комбинаций ЛС у больных ИБС с нарушениями ритма сердца и явлениями ХСН ПФК: амиодарон+торасемид и амиодарон + фуросемид (n=18).

2.2. Характеристика больных, включенных в исследование

В исследование были включены данные анализа 935 амбулаторных медицинских карт больных ИБС (620 мужчин и 315 женщин, в возрасте от 40 до 75 лет, средний возраст составил $62,7 \pm 9,3$ лет).

Результаты анализа показали, что из 935 больных ИБС удлиненный интервал QT наблюдается у 86 (9,2%) пациентов, из которых на основании предложенных критериев и разработанной карты, была отобрана группа из 34 (3,6%) пациентов с подозрением на удлинение интервала QT вследствие проводимой фармакотерапии.

Критерии отбора пациентов в исследование

1. Удлиненный интервал QT на ЭКГ ($Qt(c) - >450$ мс у мужчин и >470 мс - у женщин);
2. Больные ИБС - мужчины и женщины, в возрасте не старше 75 лет, получающие фармакотерапию по поводу ИБС и сопутствующих заболеваний в амбулаторно-поликлинических условиях;
3. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
4. Наличие возможности и желания осуществлять посещения и процедуры, предусмотренные данным исследованием (лабораторные анализы, функциональные пробы и т.д.);
5. Способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование (менее чем за 3 месяца до включения) или коронарная ангиопластика (менее чем за 6 месяцев до включения);

2. Нестабильная стенокардия, стенокардия Принцметалла или микроваскулярная стенокардия;

3. Недавнее острое нарушение мозгового кровообращения (менее чем за 3 месяца до включения);

4. Наличие удлинения интервала QT до начала лекарственной терапии;

5. ХСН III - IVФК;

6. Наличие в биохимическом анализе крови изменений, которые могут быть причиной удлинения интервала QT (гипокалиемия, гипомагниемия, изменение уровня гормонов щитовидной железы);

7. Выраженное нарушение функции почек;

8. Невозможность отказа от приема алкоголя в период лечения;

9. Наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о возможно не идентифицированном заболевании и требующих дополнительных обследований;

10. Наличие в анамнезе злокачественных новообразований;

11. Наличие в анамнезе ВИЧ-инфекции;

12. Заболевания системы крови;

13. Невозможность выполнения требований данного протокола;

14. Отказ пациента от участия в исследовании

Таким образом, с использованием критериев включения/невключения, была сформирована рабочая выборка пациентов, которая включала 86 больных ИБС с удлиненным интервалом QT , получающих фармакотерапию по поводу основного и сопутствующих заболеваний в амбулаторно-поликлинических условиях. Затем, путем исключения пациентов, имеющих по результатам клинико-инструментального обследования иные причины для удлинения интервала QT (не связано с приемом ЛС), нами были выявлены пациенты,

удлиненный интервал *QT* у которых с большой вероятностью мог быть обусловлен влиянием лекарственной терапии: 34 больных ИБС с ЛС-индуцированным удлинением интервала *QT*.

В дальнейшем нами была предпринята попытка замены ЛС, удлиняющего интервал *QT*, на ЛС со сходным фармакодинамическим эффектом, но не влияющим на длительность интервала *QT*.

Характеристики рабочей выборки пациентов

Рабочая выборка пациентов включала 86 пациентов с диагнозом ИБС московского региона (54 (62,8%) мужчины и 32 (37,2%) женщины), европеоидов, имеющих по данным анализа ЭКГ удлиненный интервал *QT*.

Медиана возраста пациентов рабочей выборки (\pm стандартное отклонение) составила $62,7 \pm 9,3$ лет.

Клиническая характеристика больных ИБС, включенных в исследование, представлена в таблице 6.

Таблица 6.

Клиническая характеристика больных ИБС, включенных в исследование (по данным анализа записей в амбулаторных медицинских картах)

Показатели		Количество больных, абс (%) (n=86)
Средний возраст, годы		62,7 \pm 9,3 лет
Муж./жен., абс (%)		54 (62,8)/ 32 (37,2)
Стенокардия напряжения	I ФК	12 (13,9)
	II ФК	67 (77,9)
	III ФК	7 (8,1)
АГ, абс (%)	I степень	9 (10,4)
	II степень	36 (41,9)
	III степень	41 (47,7)

ХСН, абс (%)	I ФК	15 (17,4)
	II ФК	38 (44,2)
	III ФК	0 (0)
ИМ в анамнезе		10 (11,6)
ОНМК в анамнезе		2 (2,3)
Нарушение ритма сердца	Постоянная форма ФП	11 (12,8)
	Пароксизмальная форма ФП	16 (18,6)
	ЖЭС	29 (33,7)
Хирургические методы лечения	ЭКС	8 (9,3)
	Стентирование коронарных артерий	2 (2,3)
	АКШ	2 (2,3)
Продолжительность интервала QT , мсек	Мин	355 мсек
	Макс	506 мсек
Продолжительность скорректированного интервала $QT (QT(c))$, мсек	Мин	461 мсек
	Макс	656 мсек

Все больные ИБС имели стенокардию напряжения различной степени тяжести: стенокардия I ФК диагностирована у 12 (13,9%) больных, II ФК – у 67 (77,9%), III ФК – у 7 (8,1%) пациентов.

9 (10,4%) больных ИБС имели АГ I степени, 36 (41,9%) больных – АГ II степени, 41 (47,7%) больных – АГ III степени.

Течение ИБС у 53 больных осложнилось развитием ХСН: ХСН I ФК имела место у 15 (17,4%), ХСН II ФК – у 38 (44,2%) пациентов.

Инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения в нашей выборке встречались нечасто (12% и 2%, соответственно). Нарушения ритма сердца были зарегистрированы приблизительно у трети пациентов рабочей выборки: постоянная форма ФП – 11 (12,8%) больных; пароксизмальная форма ФП – 16 (18,6%) больных; ЖЭС – 29 (33,7) больных.

У 8 (9%) больных ИБС были установлены кардиостимуляторы (9%); случаи постановки стентов и проведения аортокоронарного шунтирования были единичными (2,3% и 2,3% соответственно).

Продолжительность интервала QT колебалась от 355 мсек до 506 мсек мсек, продолжительность скорректированного интервала QT ($QT(c)$) колебалась от 461 мсек до 656 мсек.

Данные по сопутствующей патологии, зарегистрированной у больных ИБС, включенных в исследование, представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Сопутствующая патология больных, включенных в исследование

Сопутствующая патология	Количество больных, абс (%)
Сахарный диабет 2 типа	22 (25,6%)
Хроническая гастрит, язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, вне обострения	18 (20,9%)
Желчно-каменная болезнь, вне обострения	2 (2,3%)
Холецистэктомия в анамнезе	2 (2,3%)
Ожирение	4 (4,6%)
Мочекаменная болезнь	2 (2,3%)
Гипотиреоз	6 (7%)
Остеохондроз позвоночника	6 (7%)
Деформирующий остеоартроз с преимущественным поражением тазобедренных/коленных/плечевых суставов	5/3/2 (11,6%)
Хроническая венозная недостаточность	4 (4,6%)
Хронический пиелонефрит, вне обострения	8 (9,3%)
Цереброваскулярная болезнь	18 (20,9%)

Наиболее частой сопутствующей патологией у больных ИБС с удлинённым интервалом QT , вошедших в рабочую выборку, был сахарный диабет 2 типа (25,6%), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта вне обострения (ЖКТ) (20,9%) и цереброваскулярная болезнь (20,9%). В меньшей степени

встречаются хронические заболевания суставов (11,6%), хронический пиелонефрит (9,3%).

Изучаемые показатели

Для пациентов рабочей выборки на основании анализа медицинской документации были собраны следующие сведения:

1. Клинико-фармакологический анамнез (жалобы пациента, анамнез заболеваний, фармакологический анамнез);
2. Основное заболевание и сопутствующая (коморбидная) патология/патологии;
3. Принимаемые ЛС, включая их общее число;
4. ЛС (и их доза), принимаемые до первого контроля ЭКГ и перед вторым контролем ЭКГ;
5. ЛС и комбинации ЛС, оказывающие влияние на интервал QT ;
6. ЛС и комбинации ЛС, метаболизирующиеся системой изоферментов цитохрома P450;
7. Результаты ЭКГ (в том числе ЧСС, продолжительность интервала PQ , QT и скорректированного интервала $QT(c)$);
8. Результаты ХМ ЭКГ.
9. Биохимические показатели крови (уровень креатинина, мочевины, мочевой кислоты, активность АСТ, АЛТ, гамма-ГТ, КФК, уровень билирубина);
10. Показатели электролитного обмена.
11. Показатели уровня глюкозы крови и гормонов щитовидной железы (ТТГ, T_3 , T_4).

Таблица 8.

Характеристика лекарственной терапии больных ИБС, включенных в исследование (по данным анализа амбулаторных медицинских карт)

Показатели	Количество больных, абс (%) (n=86)
Среднее кол-во ЛС в расчете на 1 больного	5,2 ±2,4 ЛС
менее 5 наименований ЛС	42 (48,8%)
5 наименований ЛС	16 (18,5%)
6 наименований ЛС	8 (9,3%)
7 наименований ЛС	10 (11,6%)
8 наименований ЛС	4 (4,6%)
9 наименований ЛС	2 (2,3%)
10 наименований ЛС	2 (2,3%)
11 наименований ЛС	–
12 наименований ЛС	2 (2,3%)
Кол-во ЛС, удлиняющих интервал QT	7 наименований: торасемид, гидрохлоротиазид, индапамид, ивабрадин, фуросемид, амиодарон, соталол
Кол-во пациентов, у которых присутствует в терапии ЛС, удлиняющее интервал QT	34 пациента
торасемид	9 (26,4%)
гидрохлоротиазид	12 (35,3%)
индапамид	9 (26,4%)
ивабрадин	2 (5,9%)
фуросемид	2 (5,9%)
амиодарон	7 (20,6%)
соталол	5 (14,7%)
Общее кол-во комбинаций ЛС	188 комбинаций
Кол-во назначений комбинаций нескольких ЛС, оказывающих влияние на интервал QT	15 (~8%)

гидрохлоротиазид + соталол	5 (2,6%)
торасемид + ивабрадин	2 (1,06%)
торасемид + амиодарон	7 (3,7%)
индапамид + гидрохлоротиазид	1 (0,5%)

В таблице 8 представлена информация, полученная при анализе фармакотерапии, применяющейся у пациентов с удлинённым интервалом QT , вошедших в рабочую выборку. В ходе исследования были выявлены 15 случаев назначения комбинаций нескольких ЛС, способных увеличивать интервал QT , среди которых наиболее распространёнными оказались комбинации торасемида с амиодароном – 7 (3,7%) и гидрохлоротиазида с соталолом – 5 (2,6%) больных.

Среди наиболее часто применяющихся ЛС, удлиняющих интервал QT , стоит отметить гидрохлоротиазид – 12 (35,3%) больных; торасемид и индапамид – по 9 (26,4%) больных соответственно. У 7 (20,6%) больных ИБС удлинение интервала отмечалось на фоне приема амиодарона, у 5 больных (14,7%) – соталола; у 2 больных (5,9%) – фуросемида и у 2 больных (5,9%) – ивабрадина.

Анализ количества одновременно принимаемых ЛС у больных ИБС в амбулаторно-поликлинической практике показал, что 51% больных принимают 5 и более наименований ЛС (до 12): 5 ЛС – 16 (8,5%) больных, 6 ЛС – 8 (9,3%); 7 ЛС – 10 (11,6%); 8 ЛС – 4 (4,6%); 9 ЛС – 2 (2,3%); 10 ЛС – 2 (2,3%); 12 ЛС - 2 (2,3%) больных.

2.3. Характеристика методов исследования

2.3.1. Анализ путей метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450 ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT

Нами были проанализированы пути метаболизма ЛС, с участием изоферментов цитохрома P450, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, применяемых для лечения больных ИБС и сопутствующей патологии в условиях городской поликлиники (таблица 9).

Таблица 9.

Пути метаболизма ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, применяемых для лечения больных ИБС в условиях городской поликлиники

Группа ЛС	ЛС	Метаболизирующий изофермент цитохрома P450	Ингибируемый изофермент цитохрома P450	Индукцируемый изофермент цитохрома P450
Антиаритмические ЛС	Амиодарон	CYP 3A4; CYP 2C8	CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6; CYP3A; CYP2A6; CYP2B6; CYP2C8;	нет
	Соталол	Иные пути метаболизма		
Диуретики	Торасемид	CYP 2C8; CYP 2C9;	нет	нет
	Гидрохлоротиазид	Иные пути метаболизма		
	Индапамид	CYP 3A4;	нет	нет

	Фуросемид	Иные пути метаболизма		
Антиангинальные ЛС	Ивабрадин	CYP 3A4;	нет	нет

Согласно приведенной в таблице информации, метаболические пути ряда ЛС, относящихся к различным группам ЛС, могут пересекаться на уровне цитохромов, прежде всего на уровне микросомального окисления, осуществляемого изоформами 3A4, 2C9 и 2C8 цитохрома P450.

Эффективность и безопасность применения ЛС может определяться полиморфизмом генов *CYP2D6*, *CYP2C19*, а также, возможно, и *CYP2C9*, поскольку среди населения достаточно высока доля лиц, являющихся «медленными метаболиторами» по изоформам цитохрома P450 2D6, 2C19, 2C9, а также «сверхбыстрыми метаболиторами» по цитохрому P450 2D6. Важно отметить отсутствие индуцируемого изофермента цитохрома P450 у ЛС, удлиняющих интервал QT.

2.3.2. Клинико-фармакологический анамнез

Анализировали и оценивали динамику АД, частоты сердечных сокращений, наличие тахикардии/брадикардии, головокружение, слабость, нарушения сердечного ритма, потерю сознания и другие субъективные и объективные жалобы больных. Проводился тщательный анализ всех ЛС, назначаемых пациенту на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения.

2.3.3. Оценка биоэлектрической активности сердца

Оценка биоэлектрической активности сердца проводилась на основании представленных в амбулаторных медицинских картах электрокардиограмм. Оценивали продолжительность интервалов PQ , QRS , QT , динамику конечной части желудочкового комплекса – сегмента ST . Особое внимание уделялось оценке длительности интервала QT . Анализ показателей ЭКГ проводился до назначения лекарственной терапии, которая может оказать влияние на длительность интервала QT , и через 3 месяца терапии.

2.3.4. Методика определения интервала QT

Интервал QT начинается с комплекса QRS и заканчивается в конце волны T и отражает время, необходимое для деполяризации и реполяризации желудочкового миокарда (рис. 2). Поскольку интервал QT зависит от ЧСС, его необходимо корректировать. QTc определяет интервал QT при частоте сердечных сокращений 60 в минуту, что позволяет сопоставлять значения интервала QT за определенный промежуток времени при различной ЧСС (таблица 10).

Таблица 10

Нормальные показатели скорректированного интервала QTc

QTc (мсек)	Взрослые мужчины	Взрослые женщины
Норма	<430	<450
Погранично	430-450	450-470
Удлинен	>450	>470

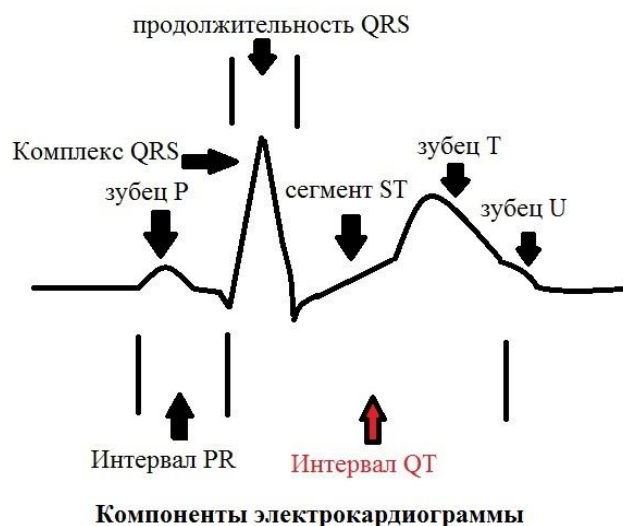


Рисунок 2. Интервалы электрокардиограммы и их продолжительность

Интервал QT и его дисперсию возможно определять при анализе:

- 8–12 отведений поверхностной ЭКГ;
- ортогональных отведений X, Y, Z по Франку ЭКГ высокого разрешения;
- данных суточного ХМ ЭКГ.

При этом, чтобы уверенно диагностировать любые формы синдрома удлиненного интервала QT , необходимо корректно измерять и точно оценивать продолжительность интервала QT . Основные трудности обычно возникают при определении начала зубца Q и конца зубца T , а также при необходимости дифференциации зубцов T и U , в случае наличия последнего.

Современные приборы проводят автоматическое измерение этого показателя и обсчет параметров интервала QT .

Из-за ограниченного числа отведений, постуральных изменений, дислокации электродов, артефактов и малоизученного влияния суточных колебаний вегетативной регуляции ритма сердца на динамику интервала QT , его оценка при холтеровском мониторинге более сложна, чем на ЭКГ покоя. Тем не менее, многими авторами показано преимущество этого метода, связанное с

возможностью автоматического анализа около 100 тыс. интервалов RR и QT (QT_{max} , QT_{min} , QT_c), измеренных в основном в отведении $CM5$ ($V5$). В современных автоматических аппаратах для проведения ХМ ЭКГ используется измерение среднего и максимального абсолютного интервала QT или QT_o , или QT_e – интервал между началом зубца Q и окончание зубца T , интервала QT_r (*peak*) или аналогичный параметр QT_a (*QT apex*) – интервал от начала зубца Q до вершины волны T , QT_c – скорректированный интервал QT , который может вычисляться с использованием различных формул.

В нашем финальном протоколе результаты анализа интервала QT по данным ХМ ЭКГ отражали наиболее информативные параметры QT :

- значения интервала QT на минимальной ЧСС, измеренный вручную;
- максимальный интервал QT измеренный автоматически;
- среднесуточный скорректированный интервал QT (QT_c);
- уровень адаптации QT к ЧСС (среднесуточный коэффициент линейной регрессии QT/RR).

Все параметры автоматического анализа оценивали только после экспертного просмотра опытным врачом результатов измерений и при необходимости, и коррекции меток, определяющих начало и окончание интервала QT .

Начинали запись ЭКГ. Запись ЭКГ проводилась с помощью многоканального электрокардиографа с автоматическим режимом переносной ЭК12ТМ «Альтон-106». После выполнения процедуры, анализ полученной записи осуществлялся экспертным врачом.

2.3.5. Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ

ХМ ЭКГ проводилось с помощью регистратора комплекса суточного мониторирования ЭКГ компьютеризированного «МИОКАРД-ХОЛТЕР» в течение 24 часов, который пациент носит с собой. Запись велась по нескольким (до 12) каналам.

Кожу на груди предварительно протирали спиртом, просушивали и накладывали одноразовые электроды. Для записи 12 отведений устанавливали 10 электродов: 6 на груди (отведения V1–V6) и 4 для конечностей (их в данном варианте ЭКГ устанавливают также на туловище: электроды с рук переносятся под ключицы, с левой ноги – на гребень подвздошной кости слева, с правой ноги – в пятое межреберье справа, что необходимо для съема пневмограммы).

Во время исследования просили пациента вести свой обычный образ жизни, отмечая в специальном дневнике время и обстоятельства возникновения неприятных симптомов со стороны сердца, прием ЛС и свою физическую активность. Анализ полученной записи осуществлялся на компьютере.

2.4. Анализ клинической значимости взаимодействий ЛС

Анализ клинической значимости взаимодействий ЛС проводился с использованием следующих сайтов:

- *drugs.com*

На этом сайте оценивали взаимодействие лекарств между собой на уровне их метаболизма, а также о возможных побочных действиях при одновременном приеме.

- *crediblemeds.org*

В этом интернет- ресурсе анализировали данные о ЛС, которые удлиняют интервал *QT*.

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Собранные материалы подвергались анализу для выявления закономерностей влияния принимаемых ЛС / комбинаций ЛС на интервал *QT*. Для подсчета статистических критериев использовалась компьютерная программа Primer of Biostatistics, версия 4.03.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ лекарственной терапии у пациентов с удлинённым интервалом *QT*

3.1.1. Количество одновременного назначения лекарственных средств больным ИБС в расчете на пациента

Для установления количества одновременно назначенных ЛС в условиях городской поликлиники в расчете на одного пациента нами проанализировано 935 амбулаторных медицинских карт больных ИБС, в том числе больных с удлинённым интервалом *QT*. Полученные результаты приведены в таблице 11.

Таблица 11.

Количество назначений единиц ЛС по данным анализа записей в амбулаторных медицинских картах больных ИБС (в расчете на одного больного)

Показатели	Количество одновременно назначаемых ЛС								
	менее 5	5	6	7	8	9	10	11	12
Пациенты с удлинённым интервалом <i>QT</i> (n=86)									
n	42	16	8	10	4	2	2	0	2
%¹	48,8	18,5	9,3	11,6	4,6	2,3	2,3	0	2,3
%²	4,5	1,7	0,8	1,07	0,4	0,2	0,2	0	0,2
Все пациенты (n=935)									
n	347	235	159	91	34	18	21	15	15
%²	37,1	25,1	17	9,7	3,6	1,9	2,24	1,6	1,6

Примечание: n – количество пациентов; %¹ от количества пациентов с удлинённым интервалом *QT*; %² от общего количества пациентов.

Установлено, что 347 (37,1%) больных ИБС одновременно принимали менее 5 ЛС, тогда как 588 (62,9%) больным одновременно назначали 5 и более ЛС (до 12). При этом 235 больных (25,1%) принимали 5 ЛС; 159 (17%) – 6 ЛС; 91 (9,7%) – 7 ЛС; 34 (3,6%) – 8 ЛС; 18 (1,9%) – 9 ЛС; 21 (2,24%) – 10 ЛС и 15 (1,6%) – 11 ЛС и 12 ЛС соответственно (рис. 1).

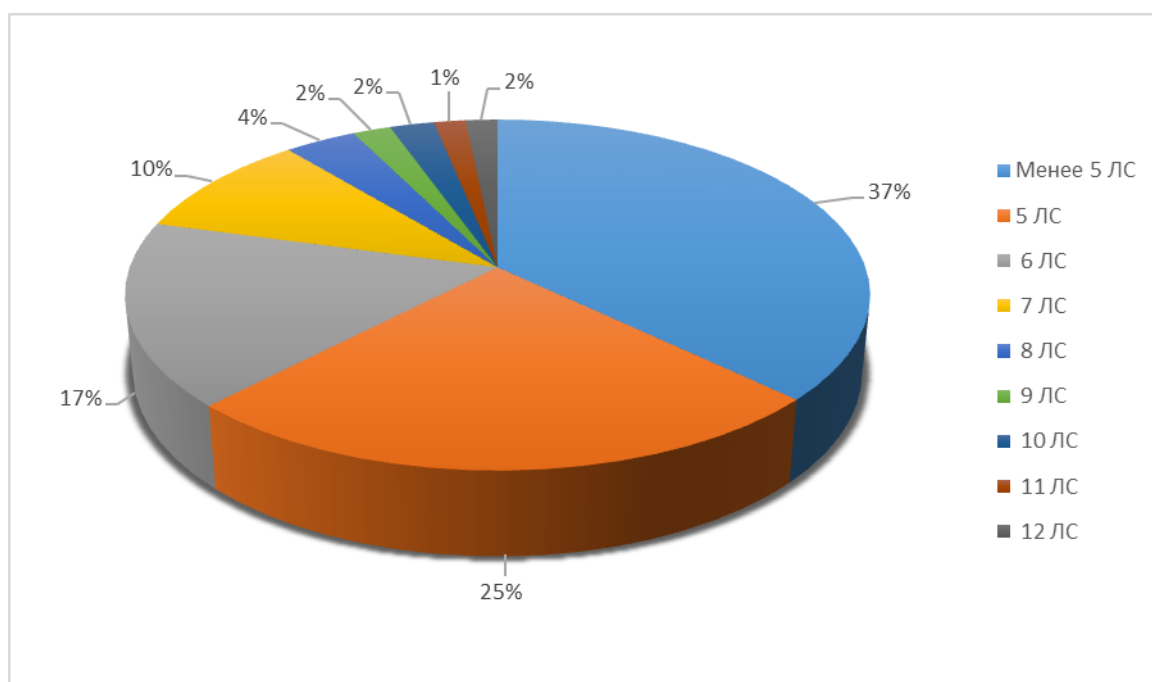


Рисунок. 3. Число одновременно назначенных ЛС больным ИБС (n=935) в расчете на одного больного.

Таким образом, результаты анализа лекарственной терапии по данным анализа записей в амбулаторных медицинских картах показал, что 63% больных ИБС принимали более 5 ЛС одновременно, что свидетельствует о лекарственной полипрагмазии (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2012 г. №575н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»).

В группе пациентов с удлинённым интервалом QT (n=86) менее 5 ЛС принимали 42 пациента (48,8%). От 5 до 12 ЛС - 44 пациента (51,2%): 16 (18,5%) больных принимали 5 ЛС одновременно; 8 (9,3%) больных - 6 ЛС; 10 (11,6%)

больных - 7 ЛС; 4 (4,6%) пациента - 8 ЛС; по 2 (2,3%) пациента принимали 9, 10 и 12 ЛС одновременно (Рис. 4).

Таким образом, у пациентов с удлиненным интервалом QT полипрагмазия была выявлена у каждого второго пациента (около 51% случаев). Ни один из пациентов, принимавших 5 и более препаратов, не был проконсультирован врачом – клиническим фармакологом.

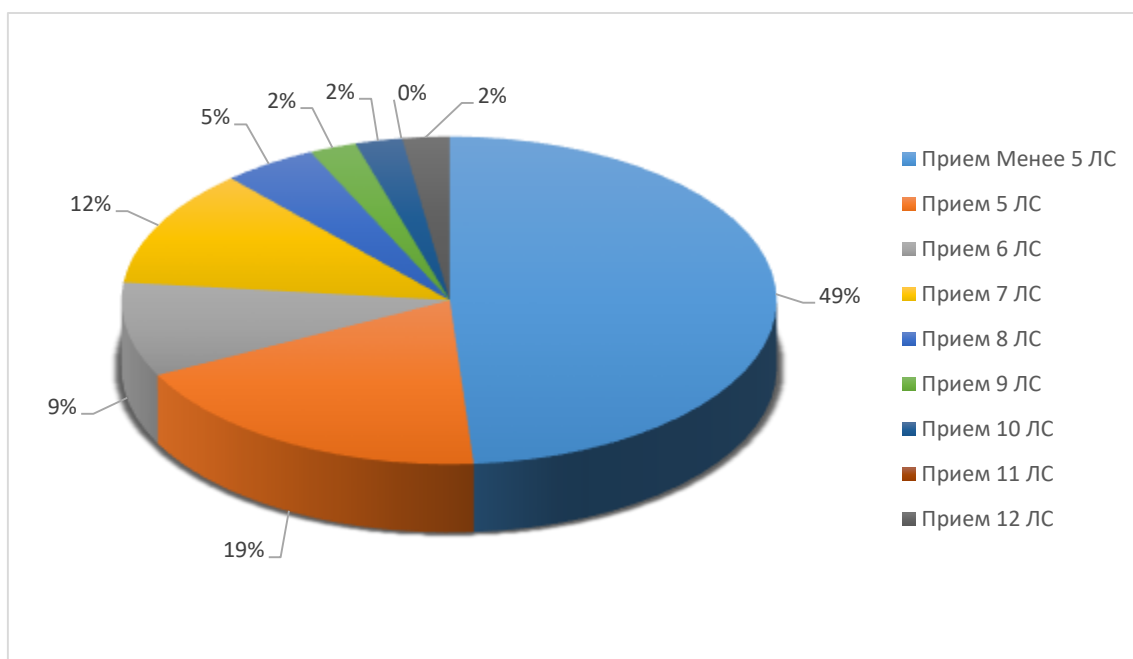


Рисунок 4. Число одновременно назначенных ЛС больным ИБС, имеющих удлиненный интервал QT (n=86), в расчете на одного больного.

Сопоставление распространенности полипрагмазии в выборках пациентов без удлиненного интервала QT и с удлиненным вариантом QT при помощи критерия χ^2 не выявило каких-либо достоверных различий ($p>0,05$) между данными группами (Рис. 5). Частота полипрагмазии и характер распределения количества одновременно назначаемых ЛС не влияли на встречаемость удлиненного интервала QT , и напротив, удлиненный вариант QT не меняет число применяемых ЛС для лечения таких пациентов.

Можно предположить, что визуально отмечаемая на рисунке 6 тенденция увеличения доли пациентов с удлиненным интервалом QT , принимающих менее 5 ЛС, за счет уменьшения доли пациентов, принимающих 5–6 ЛС, носит случайный

характер, связанный во многом с неравномерным размером сопоставляемых выборок.



Рисунок 5. Сопоставление числа одновременно назначенных ЛС больным ИБС в группе больных с нормальным интервалом QT (n=849) и в группе больных с удлинённым интервалом QT (n=86) в расчете на одного больного.

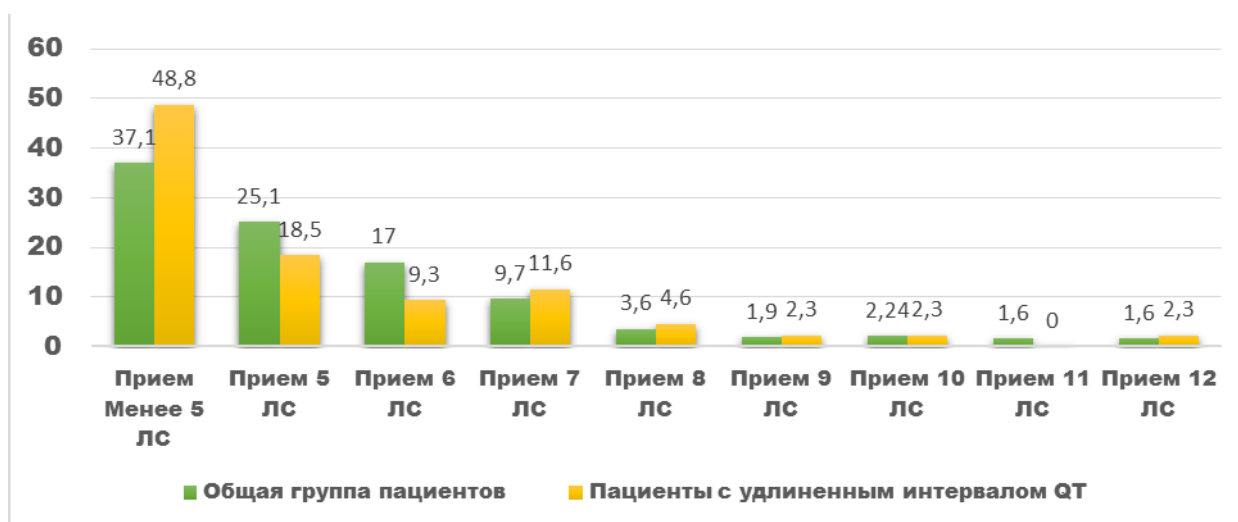


Рисунок 6. Сопоставление числа одновременно назначенных ЛС больным ИБС в группе больных с нормальным интервалом QT (n=849) и в группе больных с удлинённым интервалом QT (n=86) в расчете на одного больного.

Среднее количество единиц назначений ЛС во всей группе пациентов составило $5,2 \pm 2,4$ ЛС, а среди пациентов с полипрагмазией – $6,4 \pm 2,4$ ЛС. Среднее количество единиц назначений ЛС в группе пациентов с удлинённым интервалом QT составило $5,1 \pm 2,2$ ЛС, среди пациентов с полипрагмазией – $6,6 \pm 2,8$ ЛС.

Таким образом, количество пациентов с полипрагмазией в группе больных с удлинённым интервалом QT не превышает количество пациентов с полипрагмазией во всей группе обследованных пациентов (51,2% против 62,9%). Среднее количество единиц лекарственных назначений в группе пациентов с удлинённым интервалом QT с полипрагмазией значимо не превышает количество единиц лекарственных назначений во всей группе среди пациентов с полипрагмазией (6,6 ЛС против 6,4 ЛС).

Ни в одной из групп пациенты с полипрагмазией не проконсультированы врачом – клиническим фармакологом (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 22 ноября 2010 г. N 1022н г. Москва "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология»").

3.1.2. Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT , и их комбинации, наиболее часто назначаемые больным ишемической болезнью сердца в амбулаторно-поликлинической практике

Проведенный анализ 935 амбулаторных медицинских карт показал, что у 86 больных ИБС (9,20%) имеет место удлинённый интервал QT , выявляемый при проведении ЭКГ, при этом 34 больным ИБС (3,64%) были назначены ЛС, удлиняющие интервал QT , согласно данным интернет ресурса <https://crediblemeds.org/> (рис. 3).

Более детальный анализ лекарственной терапии амбулаторных больных стабильной ИБС позволил выявить 188 лекарственных комбинаций, в которых использовались ЛС, удлиняющие интервалы QT . Среди ЛС, входящих в состав комбинированной фармакотерапии и оказывающих влияние на продолжительность интервала QT , использовались 38 ЛС из различных фармакологических групп:

- антиаритмические ЛС III класса – 43 комбинации (22,8%)
- β - и α -адреноблокаторы – 35 комбинаций (18,6%);
- сердечные гликозиды – 4 комбинации (2,1%);
- диуретические лекарственные средства – 154 комбинации (81,9%);
- ингибиторы АПФ – 24 комбинации (12,7%);
- антагонисты рецепторов ангиотензина II – 10 комбинаций (5,3%);
- блокаторы кальциевых каналов - 8 комбинаций (4,2%);
- антиангинальные лекарственные средства – 12 комбинаций (6,3%);
- статины – 15 комбинаций (7,9%);
- антикоагулянты – 8 комбинаций (4,2%);
- антиагреганты – 24 комбинации (12,7%);
- нитраты и нитратоподобные средства – 6 комбинаций (3,2%);
- гипогликемические лекарственные средства – 12 комбинаций (6,3%);
- ингибиторы протонной помпы – 6 комбинаций (3,2%);
- ферменты и антиферменты – 4 комбинации (2,1%);
- макро- и микроэлементы в комбинациях – 2 комбинации (1,06);
- антигипоксанты и антиоксиданты – 7 комбинаций (3,7%).

Среди пациентов с ИБС доля пациентов, имеющих удлиненный интервал QT , составляла 9%, из которых около 40% (34 пациента) принимали ЛС и их комбинации, способные удлинять интервал QT (рис. 7).

ЛС, используемые в амбулаторно-поликлинической практике, которые удлиняют интервал QT , согласно Аризонскому Центру образования и исследования терапевтических средств (<https://crediblemeds.org/>):

- 1) амиодарон
- 2) соталол
- 3) ивабрадин
- 4) торасемид
- 5) фуросемид

- б) гидрохлортиазид
- 7) индапамид

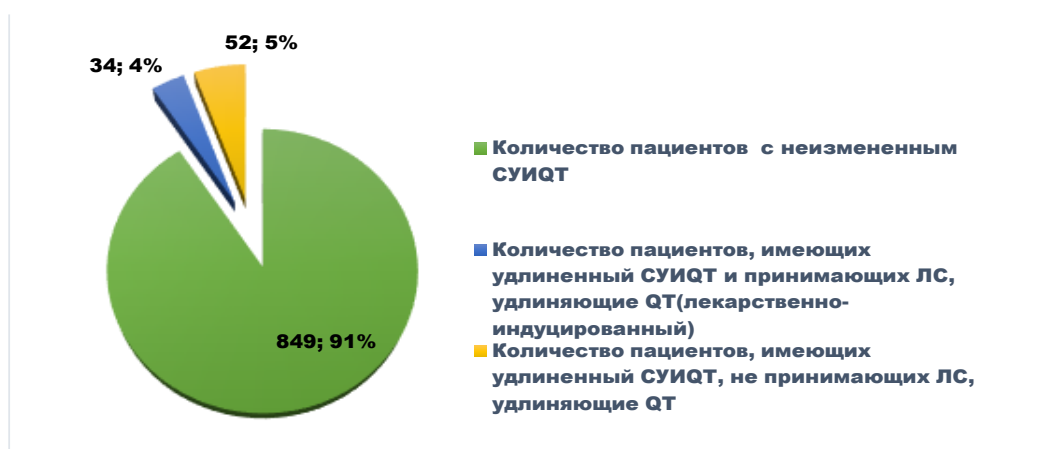


Рисунок 7. Доля пациентов с удлиненным интервалом *QT*, в зависимости от приема ЛС, способствующих его удлинению.

Среди больных ИБС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии наиболее часто применялись комбинации ЛС - амиодарон + торасемид и соталол + гидрохлортиазид. Показанием к назначению диутерических ЛС являлась ХСН.

Амиодарон наиболее часто использовался в комбинации с торасемидом – 7 назначений (3,7%), бисопрололом – 4 назначения (2,1%), метопрололом – 3 назначения (1,6%), и по 2 назначения (1,06%) с варфарином, аторвастатином, розувастатином, периндоприлом, эналаприлом, амлодипином, аспирином, метформином.

Соталол наиболее часто использовался в комбинации с гидрохлортиазидом – 5 назначений (2,6%), и по 2 назначения (1,06%) с аспирином, омепразолом, эналаприлом, мексикором.

Назначения ЛС, относящихся к категории препаратов с вероятным риском развития пируэтной тахикардии, у обследованных нами пациентов зафиксированы не были.

ЛС, применение которых связано с условным риском развития пируэтной тахикардии, были назначены 34 пациентам. Частота их применения была следующая:

- торасемид – 9 назначений (26,4%);
- гидрохлоротиазид – 12 назначений (35,2%);
- индапамид – 9 назначений (26,4%);
- ивабрадин – 2 назначения (5,8%);
- фуросемид – 2 назначения (5,8%).

Торасемид наиболее часто использовался в следующих комбинациях:

- торасемид + амиодарон – 7 назначений (3,7%);
- торасемид + аспирин и торасемид+бисопролол – по 6 назначений;
- торасемид + клопидогрел, торасемид +эналаприл, торасемид +аторвастатин – по 4 назначения (2,1%);
- торасемид + омепразол, торасемид + фозиноприл, торасемид + карведилол, торасемид +периндоприл, торасемид + метопролол, торасемид + метформин, торасемид + триметазидин, торасемид + спиронолактон, торасемид + ривароксабан, торасемид + дабигатран этексилат, торасемид + ивабрадин, торасемид + амлодипин, торасемид + розувастатин – по 2 назначения (по 1,06% соответственно).

Гидрохлоротиазид наиболее часто использовался в следующих комбинациях:

- гидрохлоротиазид + соталол – 5 назначений (2,6%);
- гидрохлоротиазид + эналаприл, гидрохлоротиазид +метопролол, гидрохлоротиазид +изосорбида динитрат – по 4 назначения (2,1%);
- гидрохлоротиазид + омепразол, гидрохлоротиазид + бисопролол, гидрохлоротиазид + метформин, гидрохлоротиазид + фозиноприл, гидрохлоротиазид + инсулин, гидрохлоротиазид + дигоксин, гидрохлоротиазид + аспирин, гидрохлоротиазид + мексикор, гидрохлоротиазид +лозартан,

гидрохлортиазид + панкреатин, гидрохлортиазид + симвастатин, гидрохлортиазид + лерканидипин, гидрохлортиазид + валсартан – по 2 назначения (по 1,06% соответственно).

- гидрохлортиазид + индапамид – 1 назначение (0,5%);
- гидрохлортиазид + триметазидин – 1 назначение (0,5%).

Индапамид наиболее часто использовался в следующих комбинациях:

- индапамид + метопролол – 6 назначений (3,2%);
- индапамид + бисопролол, индапамид + метформин, индапамид + аспирин, индапамид + лозартан – по 4 назначения (2,1%);
- индапамид + эналаприл, индапамид + каптоприл, индапамид + периндоприл, индапамид + аторвастатин, индапамид + панкреатин, индапамид + нифедипин, индапамид + изосорбида динитрат – по 2 назначения (по 1,06% соответственно);
- индапамид + пентоксифилин – 1 назначение (0,5%);
- индапамид + гидрохлортиазид – 1 назначение (0,5%).

Ивабрадин наиболее часто использовался в следующих комбинациях:

- ивабрадин + бисопролол, ивабрадин + лозартан, ивабрадин + аспирин, ивабрадин + спиронолактон и ивабрадин + торасемид – по 2 назначения (приблизительно по 1%);
- ивабрадин + клопидогрел, аторвастатин – по 1 назначению (по 0,5% соответственно).

Фуросемид наиболее часто использовался в следующих комбинациях:

- фуросемид + дигоксин – 2 назначения (1,06%);
- фуросемид + спиронолактон – 2 назначения (1,06%);
- фуросемид + калия аспаргинат – 1 назначение (0,5%);
- фуросемид + магния аспаргинат – 1 назначение (0,5%).

Среди комбинаций ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии были выявлены комбинации с другими ЛС, удлиняющими интервал QT:

торасемид + амиодарон (7 назначений) (3,7%), торасемид + ивабрадин (2 назначения) (1,06%), гидрохлоротиазид + соталол (5 назначений) (2,6%), гидрохлоротиазид +индапамид (1 назначение) (1,06%).

Препараты, относящиеся к категории ЛС, которых следует избегать при врожденном удлинённом интервале QT , пациентам назначены не были.

Таким образом, анализ фармакотерапии больных ИБС показал, что наиболее часто в амбулаторной практике из ЛС, удлиняющих интервал QT , использовались гидрохлоротиазид (12 случаев) (35,3%), индапамид и торасемид (по 9 случаев соответственно) (по 26,4%), амиодарон (7 случаев) (20,6%) (рис. 8).

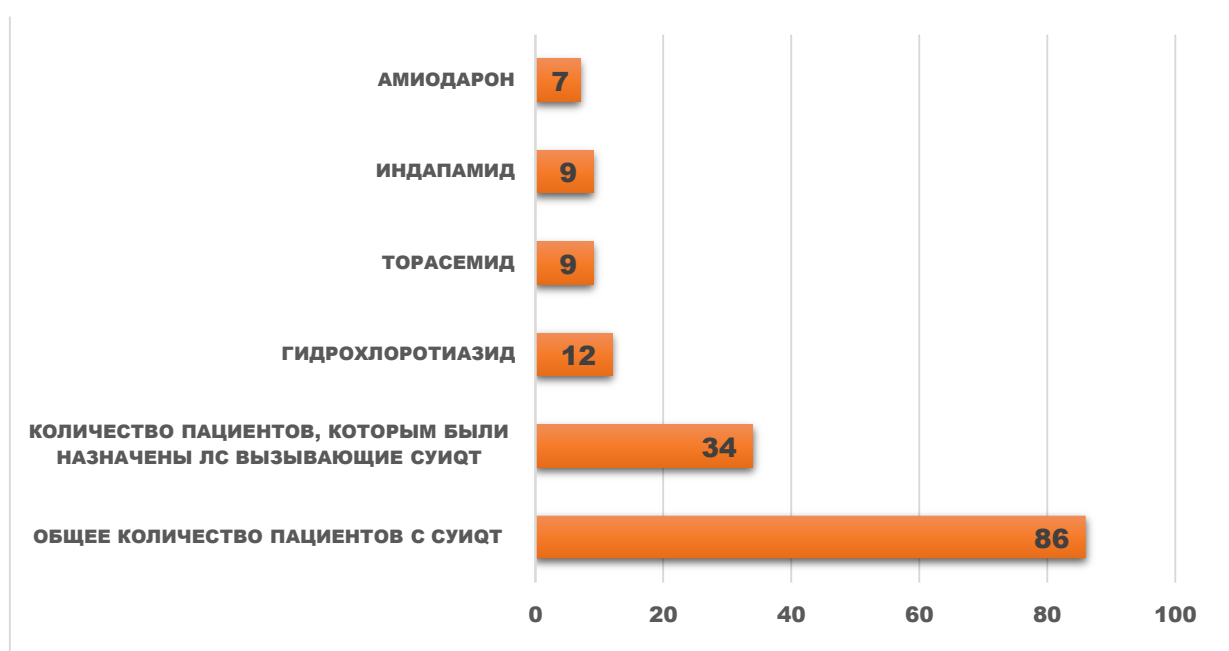


Рисунок 8. Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT , наиболее часто назначаемые в амбулаторно-поликлинической практике

Наиболее частыми комбинациями ЛС, удлиняющих интервал QT , являются сочетания амиодарон + торасемид (7 назначений) (3,7% от общего количества пациентов; 8,13% от количества пациентов с удлинённым интервалом QT), соталол + гидрохлоротиазид (5 назначений) (2,6% - от общего количества пациентов; 5,81% от количества пациентов с удлинённым интервалом QT), торасемид+ ивабрадин (2 назначения) (1% от общего количества пациентов; 2,32% - от количества пациентов с удлинённым интервалом QT) (рис. 9).

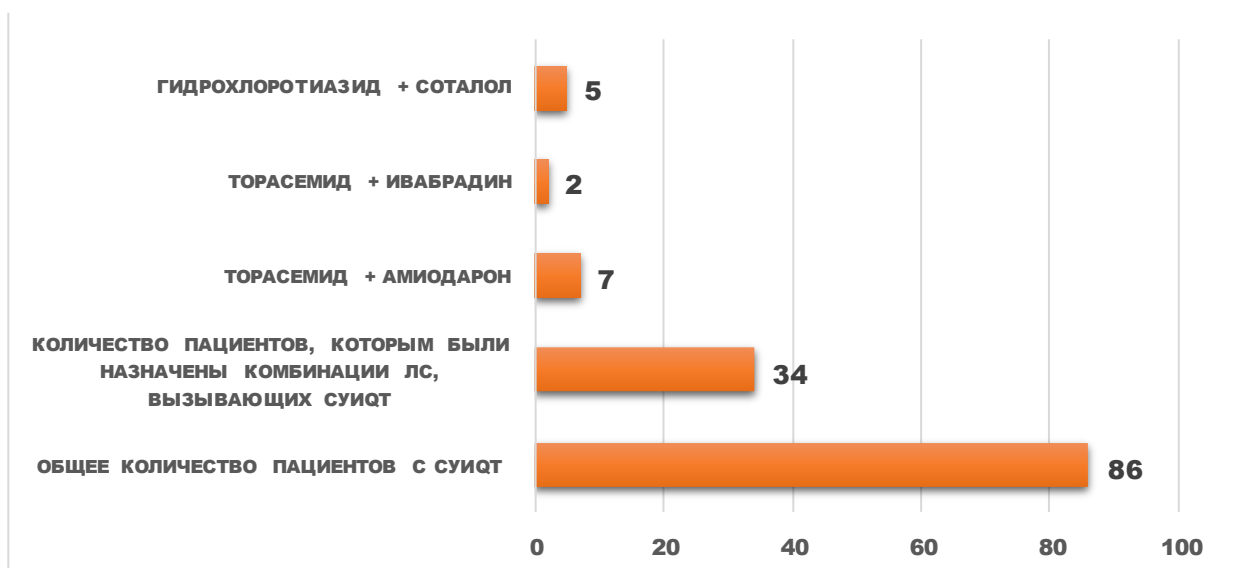


Рисунок 9. Комбинации ЛС, удлиняющих интервал QT , наиболее часто назначаемые в амбулаторно-поликлинической практике

Результаты исследования показали, что назначение нескольких ЛС, удлиняющих интервал QT , в амбулаторно-поликлинической практике достаточно распространено (таблица 12). Несмотря на то, что такие лекарственные комбинации, согласно утвержденным действующим инструкциям по применению ЛС на территории РФ, не относятся к противопоказанным, ограничения по их применению с целью безопасности формулируются как «не рекомендованные» (комбинации амиодарона с бисопрололом, метопрололом и амлодипином) и «требующие применения с осторожностью» – под контролем параметров безопасности (Таблица 13).

Частота встречаемости комбинаций лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT с лекарственными препаратами в проанализированных картах

Комбинация препаратов	Кол-во назначений данной комбинации	Процент (%) от кол-ва пациентов, у которых назначался препарат, удлиняющий интервал QT (34)	Процент (%) от кол-ва назначенных комбинаций (188)	Корректированный интервал QT
амиодарон + амлодипин	2	5,88	1,06	1) 0,489с; 2) 0,495с
амиодарон + аспирин	2	5,88	1,06	1) 0,483с; 2) 0,479с
амиодарон + аторвастатин	2	5,88	1,06	1) 0,490с; 2) 0,493с
амиодарон + бисопролол	4	11,76	2,12	1) 0,490с; 2) 0,501с; 3) 0,489с; 4) 0,492с
амиодарон + варфарин	2	5,88	1,06	1) 0,493с; 2) 0,495с;
амиодарон + метопролол	3	8,82	1,59	1) 0,493с; 2) 0,490с; 3) 0,495с
амиодарон + метформин	2	5,88	1,06	1) 0,493с; 2) 0,490с
амиодарон + периндоприл	2	5,88	1,06	1) 0,490с; 2) 0,501с
амиодарон + розувастатин	2	5,88	1,06	1) 0,501с; 2) 0,489с

амиодарон + торасемид	7	20,58	3,72	1) 0,490с; 2) 0,493с; 3) 0,490с;4) 0,501с 5) 0,489с; 6) 0,492с; 7) 0,495с
амиодарон + эналаприл	2	5,88	1,06	1) 0,490с; 2) 0,493с
гидрохлоротиазид + аспирин	2	5,88	1,06	1) 0,497с; 2) 0,488с
гидрохлоротиазид + бисопролол	2	5,88	1,06	1) 0,469с; 2) 0,473с
гидрохлоротиазид + валсартан	2	5,88	1,06	1) 0,476с; 2) 0,465с
гидрохлоротиазид + варфарин	2	5,88	1,06	1) 0,480с; 2) 0,482с
гидрохлоротиазид + дигоксин	2	5,88	1,06	1) 0,473с; 2) 0,482с
гидрохлоротиазид + изосорбида динитрат	4	11,76	2,12	1) 0,487с; 2) 0,493с; 3) 0,484с; 4) 0,476с
гидрохлоротиазид + индапамид	1	2,94	0,53	1) 0,480с;
гидрохлоротиазид + инсулин	2	5,88	1,06	1) 0,488с; 2) 0,497с
гидрохлоротиазид + лерканидипин	2	5,88	1,06	1) 0,465с; 2) 0,492с
гидрохлоротиазид + лозартан	2	5,88	1,06	1) 0,487с; 2) 0,463с
гидрохлоротиазид + мексикор	2	5,88	1,06	1) 0,498с; 2) 0,493с
гидрохлоротиазид + метопролол	4	11,76	2,12	1) 0,488с; 2) 0,473с; 3) 0,497с; 4) 0,463с
гидрохлоротиазид + метформин	2	5,88	1,06	1) 0,488с; 2) 0,497с
гидрохлоротиазид + омепразол	2	5,88	1,06	1) 0,497с; 2) 0,492с
гидрохлоротиазид + панкреатин	2	5,88	1,06	1) 0,487с; 2) 0,493с
гидрохлоротиазид + симвастатин	2	5,88	1,06	1) 0,473с; 2) 0,476с

гидрохлоротиазид + триметазидин	1	2,94	0,53	1) 0,465с
гидрохлоротиазид + фозиноприл	2	5,88	1,06	1) 0,473с; 2) 0,497с
гидрохлоротиазид + эналаприл	4	11,76	2,12	1) 0,492с; 2) 0,488с; 3) 0,498с; 4) 0,469с
ивабрадин + аспирин	2	5,88	1,06	1) 0,486с; 2) 0,475с
ивабрадин + аторвастатин	1	2,94	0,53	1) 0,482с
ивабрадин + бисопролол	2	5,88	1,06	1) 0,542с; 2) 0,478с
ивабрадин + клопидогрел	1	2,94	0,53	1) 0,542
ивабрадин + лозартан	2	5,88	1,06	1) 0,486с; 2) 0,475с
ивабрадин + спиронолактон	2	5,88	1,06	1) 0,486с; 2) 0,475с
индапамид + аспирин	4	11,76	2,12	1) 0,474с; 2) 0,468с; 3) 0,473с; 4) 0,476с
индапамид + аторвастатин	2	5,88	1,06	1) 0,474с; 2) 0,469с
индапамид + бисопролол	4	11,76	2,12	1) 0,479с; 2) 0,464с; 3) 0,483с; 4) 0,487с;
индапамид + изосорбида динитрат	2	5,88	1,06	1) 0,483с; 2) 0,479с
индапамид + каптоприл	2	5,88	1,06	1) 0,468с; 2) 0,476с
индапамид + лозартан	4	11,76	2,12	1) 0,479с; 2) 0,488с; 3) 0,492с; 4) 0,469с
индапамид + метопролол	6	17,64	3,19	1) 0,461с; 2) 0,488с; 3) 0,468с; 4) 0,473с 5) 0,481с; 6) 0,476с
индапамид + метформин	4	11,76	2,12	1) 0,464с; 2) 0,488с; 3) 0,487с; 4) 0,473с
индапамид + нифедипин	2	5,88	1,06	1) 0,468с; 2) 0,479с
индапамид + панкреатин	2	5,88	1,06	1) 0,488с; 2) 0,468с
индапамид + пентоксифилин	1	2,94	0,53	1) 0,468с

индапамид + периндоприл	2	5,88	1,06	1) 0,461c; 2) 0,481c
индапамид + эналаприл	2	5,88	1,06	1) 0,474c; 2) 0,481c;
соталол + аспирин	2	5,88	1,06	1) 0,497c; 2) 0,491c
соталол + гидрохлоротиазид	5	14,7	2,65	1) 0,497c; 2) 0,492c; 3) 0,498c; 4) 0,491c; 5) 0,493c
соталол + мексикор	2	5,88	1,06	1) 0,498c; 2) 0,493c
соталол + омегапролол	2	5,88	1,06	1) 0,497c; 2) 0,492c
соталол + эналаприл	2	5,88	1,06	1) 0,492c; 2) 0,498c
торасемид + амлодипин	2	5,88	1,06	1) 0,495c; 2) 0,482c
торасемид + аспирин	6	17,64	3,19	1) 0,467c; 2) 0,477c; 3) 0,481c 4) 0,493c; 5) 0,488c; 6) 0,491c
торасемид + аторвастатин	4	11,76	2,12	1) 0,464c; 2) 0,467c; 3) 0,482c; 4) 0,471c
торасемид + бисопролол	6	17,64	3,19	1) 0,490c; 2) 0,542c; 3) 0,501c; 4) 0,465c 5) 0,476c; 6) 0,493c
торасемид + дабигатрана этексилат	2	5,88	1,06	1) 0,468c; 2) 0,495c
торасемид + ивабрадин	2	5,88	1,06	1) 0,542c; 2) 0,482c
торасемид + карведилол	2	5,88	1,06	1) 0,468c; 2) 0,477c;
торасемид + клопидогрел	4	11,76	2,12	1) 0,467c; 2) 0,542c; 3) 0,493c; 4) 0,488c;
торасемид + метопролол	2	5,88	1,06	1) 0,493; 2) 0,490
торасемид + метформин	2	5,88	1,06	1) 0,493c; 2) 0,490c
торасемид + омегапролол	2	5,88	1,06	1) 0,467c; 2) 0,489c

торасемид + периндоприл	2	5,88	1,06	1) 0,490с; 2) 0,501с
торасемид + ривароксабан	2	5,88	1,06	1) 0,468с; 2) 0,471с;
торасемид + розувастатин	2	5,88	1,06	1) 0,468с; 2) 0,495с
торасемид + спиронолактон	2	5,88	1,06	1) 0,467с; 2) 0,482с;
торасемид + триметазидин	2	5,88	1,06	1) 0,464с; 2) 0,467с
торасемид + фозиноприл	2	5,88	1,06	1) 0,485с; 2) 0,471с
торасемид + эналаприл	4	11,76	2,12	1) 0,468с; 2) 0,477с; 3) 0,490с; 4) 0,493с
фуросемид + дигоксин	2	5,88	1,06	1) 0,656с; 2) 0,514с
фуросемид + калия магния аспаргинат	2	5,88	1,06	1) 0,656с; 2) 0,514с
фуросемид + спиронолактон	2	5,88	1,06	1) 0,656с; 2) 0,514с
ИТОГО	188			

**Ограничения по применению назначаемых в амбулаторно-поликлинической практике комбинаций ЛС,
удлиняющих интервал QT, согласно действующим инструкциям по медицинскому применению**

	Комбинация ЛС	Частота назначения	% назначений	Комбинации ЛС согласно инструкции по медицинскому применению		
				Нерекомендуемая	Применение с осторожностью	Параметр безопасности
Комбинации ЛС с доказанным риском пируэтной тахикардии						
АМИОДАРОН	+ бисопролол	4	2,12%	+		ЭКГ 1 раз в 3 мес; контроль функции щитовидной железы 1 раз в 6 мес.; биохимия крови – уровень трансаминаз; рентгенологическое исследование легких; консультация окулиста.
	+ метопролол	3	1,59%	+		
	+ амлодипин	2	1,06%	+		
	+ торасемид	7	3,72%		+	
	+ варфарин	2	1,06%		+	
СОТАЛОЛ	+ гидрохлортиазид	5	2,65%		+	ЧСС, АД, ЭКГ, функция почек, электролиты
	+ эналаприл	2	1,06%		+	
Комбинации ЛС с условным риском пируэтной тахикардии						

ТОРАСЕМИД	+эналаприл	4	2,12%		+	Электролиты, остаточный азот, креатинин, мочевая кислота, контроль концентрации глюкозы в крови и моче, контроль диуреза
	+периндоприл	2	1,06%		+	
	+фозиноприл	2	1,06%		+	
	+метформин	2	1,06%		+	
ГИДРОХЛОРТИАЗИД	+эналаприл	4	2,12%		+	ЭКГ, электролиты, креатинин, мочевая кислота, холестерин, триглицериды
	+фозиноприл	2	1,06%		+	
	+лозартан	2	1,06%		+	
	+валсартан	2	1,06%		+	
	+лерканидипин	2	1,06%		+	
	+дигоксин	2	1,06%		+	
	+соталол	5	2,65%		+	
	метформин	2	1,06%		+	
	+инсулин	2	1,06%		+	
ИНДАПАМИД	+эналаприл	2	1,06%		+	Электролиты, кальций, глюкоза, мочевая кислота, креатинин, ЭКГ, АД
	+периндоприл	2	1,06%		+	
	+каптоприл	2	1,06%		+	
	+метформин	4	2,12%		+	
Фуросемид+дигоксин		2	1,06%		+	Электролиты, креатинин
Ивабрадин+торасемид		2	1,06%		+	ЭКГ или ХМ ЭКГ в динамике, АД, креатининфосфокиназа (КФК)

3.1.3. Анализ взаимодействия лекарственных средств, удлиняющих интервал *QT* на уровне метаболизма

При анализе лекарственных назначений больным ИБС было выявлено 34 случая назначения комбинаций ЛС, которые могли бы оказывать влияние на длительность интервала *QT*. Часть комбинаций ЛС категоризирована по сайту *Drugs.com Medication Guide*. Результатом взаимодействия между собой лекарственных средств, каждое из которых способствует удлинению интервала *QT* на уровне метаболизма, является повышение риска развития НЛР, обусловленных возникновением и увеличением продолжительности интервала *QT*.

Согласно данным сайта, к взаимодействиям категории «*MINOR*» (малозначимые) относятся комбинации с минимальным клиническим значением. К этой категории относятся взаимодействия ЛС, характеризующиеся минимальным риском развития НЛР или неэффективностью лечения: комбинация торасемид + клопидогрел, которая была назначена пациентам в нашем исследовании в 4 случаях, что составило 11,8% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал *QT*.

К категории «*MODERATE*» (значимые) относятся потенциальные межлекарственные взаимодействия средней степени значимости; такие комбинации часто требуют более тщательного клинического, лабораторного и инструментального контроля над эффективностью и безопасностью лечения: комбинации индапамид + бисопролол; амиодарон + бисопролол; амиодарон+аторвастатин; амиодарон + розувастатин; торасемид + омепразол; ивабрадин + бисопролол, которые были назначены пациентам в нашем наблюдении в 16 случаях, что в сумме составило 47,2 % от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал *QT*.

К категории «*MAJOR*» (потенциально опасные) относятся межлекарственные взаимодействия, при которых риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента. В большинстве случаев следует избегать назначения подобных комбинаций ЛС или применять данные сочетания ЛС в минимальных дозах. К потенциально опасным сочетаниям ЛС относятся комбинации амиодарон + торасемид; амиодарон + варфарин, которые были назначены 9 раз, что в сумме составило 26,5% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал *QT*.

Механизм категоризированного взаимодействия ЛС, удлиняющих интервал *QT* на уровне метаболизма, для амиодарона (субстрат СYP 3A4 и СYP 2C8, а также ингибитор СYP 2C9, СYP 2C19, СYP 2D6, СYP 3A, СYP 2A6, СYP 2B6, СYP 2C8) заключается в следующем:

- **с бисопрололом** – вероятнее всего, представляет собой конкуренцию субстратов на уровне СYP 3A4; результат ингибирования амиодароном СYP 2D6;
- **с аторвастатином** – вероятнее всего, представляет собой конкуренцию субстратов на уровне СYP 3A4, результат ингибирования амиодароном СYP 3A;
- **с розувастатином** – вероятнее всего, представляет собой конкуренцию субстратов на уровне СYP 3A4, результат ингибирования амиодароном СYP 2D6, СYP 3A, СYP 2C19;
- **с торасемидом** – вероятнее всего, представляет собой конкуренцию субстратов на уровне СYP 2C8, результат ингибирования амиодароном СYP 2C9;
- **с варфарином** – вероятнее всего, представляет собой конкуренцию субстратов на уровне СYP 3A4 и СYP 2C8, результат ингибирования амиодароном СYP 3A, СYP 2C9, СYP 2C19.

Механизм категоризированного взаимодействия ЛС, удлиняющих интервал *QT* на уровне метаболизма для бисопролола (субстрат СYP 3A4 и СYP 2D6) с

индапамидом и ивабрадином вероятнее всего, представляет собой конкуренцию субстратов на уровне CYP 3A4.

Механизм категоризированного взаимодействия ЛС, удлиняющих интервал *QT* на уровне метаболизма для торасемида (субстрат CYP 2C8 и CYP 2C9) с **омепразолом** вероятнее всего, представляет собой результат ингибирования омепразолом CYP 2C9.

Среди некатегоризированных в настоящее время взаимодействий комбинаций ЛС, удлиняющих интервал *QT*, назначения которых встречались у пациентов в амбулаторно-поликлинической практике, взаимодействие индапамида с лозартаном, индапамида с аторвастатином и индапамида с нифедипином вероятнее всего представляет собой конкуренцию ЛС как субстратов на уровне CYP 3A4.

Взаимодействие амлодипина (субстрат CYP 3A4 и ингибитор CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4) с амиодароном можно объяснить конкуренцией ЛС как субстратов на уровне CYP3A4, а также ингибированием амлодипином CYP 3A и CYP 2C8.

Взаимодействие амлодипина (субстрат CYP 3A4 и ингибитор CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4) с торасемидом можно объяснить ингибированием амлодипином изоферментов CYP 2C8 и CYP 2C9, которые метаболизируют торасемид.

Взаимодействие ивабрадина (субстрат CYP 3A4) с лозартаном, клопидогрелем и аторвастатином, можно объяснить конкуренцией ЛС как субстратов на уровне CYP 3A4.

Механизм взаимодействия ЛС, удлиняющих интервал *QT* на уровне метаболизма для торасемида (субстрат CYP 2C8 и CYP 2C9) с **розувастатином**, можно объяснить конкуренцией ЛС на уровне CYP 2C9.

3.1.4. Оценка клинико-гемодинамических параметров больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации лекарственных средств (амиодарон + торасемид), оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (ингибитор СYP 2C9 + субстрат СYP 2C9)

С целью оценки клинико-гемодинамических параметров больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (ингибитор СYP 2C9 + субстрат СYP 2C9), был проведен анализ записей амбулаторных медицинских карт и данных ЭКГ в динамике 29 больных с нарушениями ритма сердца: ЖЭС. Течение ИБС у этих больных осложнилось явлениями ХСН, преимущественно II ФК. По поводу ЖЭС больные ИБС получали амиодарон (ингибитор СYP 2C9, СYP 2C8, субстрат СYP2C8), по поводу ХСН - торасемид (субстрат СYP 2C8 и СYP 2C9). Других ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, и метаболизирующихся через систему цитохрома P450 пациенты не принимали.

В качестве группы сравнения в исследование были включены данные анализа записей 37 амбулаторных медицинских карт больных ИБС: 22 пациента в составе патогенетической терапии получали амиодарон по поводу наличия у них ЖЭС, 15 больных ИБС – торасемид по поводу сопутствующей ХСН. Других ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, и метаболизирующихся через систему цитохрома P450 пациенты группы сравнения не принимали.

Изучение генных мутаций, ответственных за врожденное удлинение интервала QT не проводилось, так как до начала фармакотерапии удлинение интервала QT у пациентов не было. С помощью биохимических анализов у пациентов были исключены такие причины удлинения интервала QT, как электролитные нарушения (контроль уровня Mg⁺⁺, K⁺, Ca⁺⁺), гипотиреоз. У пациентов отсутствовали в анамнезе нарушение мозгового кровообращения и

инфаркт миокарда (ИМ), отравление фосфорорганическими соединениями. В исследование не включались больные ХСН III-IV ФК, с пролапсом митрального клапана. Пациенты не применяли психотропных лекарственных средств.

Учитывая тот факт, что ингибирование изоферментов СYP 450 зависит от дозы ЛС, в основной группе больных и в группе сравнения были больные ИБС получали одинаковые дозы амиодарона и торасемида. Амиодарон назначался в поддерживающей дозе 200 мг однократно в сутки, торасемид – 5 мг однократно в сутки. Длительность лечения составила от 3-х месяцев до 2,1 лет, в среднем $0,9 \pm 0,4$ лет.

Для оценки влияния амиодарона, торасемида и их комбинации на клинко-гемодинамические параметры, включая длительность интервала QT , всем больным ИБС проводилось ЭКГ-исследование в 12-ти стандартных отведениях и ХМ ЭКГ в динамике. Анализировалась длительность зубцов и интервалов ЭКГ: PQ , QRS , QT , QTc , DQT , с последующей оценкой среднеарифметического значения для каждого из интервалов до начала приема амиодарона, торасемида или их комбинации и через 3 месяца терапии.

Результаты анализа ЭКГ показали, что у больных ИБС исходно до приема амиодарона и торасемида основные параметры ЭКГ были в пределах нормальных значений: $QT - 356,6 \pm 29,5$ мс, $QTc - 381 \pm 41,3$ мс, $DQT - 44,7 \pm 8,7$ мс.

Данные ЭКГ-исследования через 3 месяца показали, что и продолжительность интервалов ЭКГ на фоне приема торасемида были сравнимо одинаковой с исходными показателями: $QT - 0,380 \pm 27,5$ мс ($p > 0,05$), $QTc - 385 \pm 31,7$ мс ($p > 0,05$), $DQT - 43,9 \pm 8,6$ мс ($p > 0,05$).

Постоянный прием амиодарона приводил через 3 месяца к недостоверному удлинению интервала QT до $398,6 \pm 28,7$ мс ($p > 0,05$) по сравнению с исходными данными, статистически значимому удлинению интервала QTc до $409,0 \pm 31,6$ мс ($p < 0,05$) и статистически значимому удлинению интервала DQT до $60,4 \pm 13,7$ мс ($p < 0,001$).

У больных ИБС на фоне приема комбинации амиодарона и торасемида отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT – до $478 \pm 31,9$ мс ($p < 0,05$), QTc – до $482,0 \pm 36,7$ ($p < 0,05$), DQT – до $68,1 \pm 16,9$ мс ($p < 0,001$) (таблица 14).

Анализ параметров ЭКГ у больных ИБС, получавших комбинацию ЛС амиодарон + торасемид, показал, что в среднем отмечено статистически достоверное увеличение длительности интервалов QT, QTc, однако показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT.

Таблица 14

Характеристика интервала QT больных ИБС, получавших различные лекарственные средства и их комбинацию, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (по данным ЭКГ)

Параметры интервала QT	Исход	3 месяца терапии		
		Амиодарон	Торасемид	Амиодарон + торасемид
	(n=29)	(n=22)	(n= 15)	(n= 29)
PQ, мс	$189,6 \pm 19,7$	$193,1 \pm 16,9$	$191,6 \pm 17,4$	$189,8 \pm 20,3$
QRS, мс	$76,8 \pm 5,7$	$79,3 \pm 6,8$	$77,6 \pm 7,7$	$80,1 \pm 6,9$
QT, мс	$356,6 \pm 29,5$	$398,6 \pm 28,7$	$0,380 \pm 27,5$	$478 \pm 31,9^{**}$
QTc, мс	$381 \pm 41,3$	$409,0 \pm 31,6^*$	$385 \pm 31,7$	$482,0 \pm 36,7^*$
DQT, мс	$44,7 \pm 8,7$	$60,4 \pm 13,7^*$	$43,9 \pm 8,6$	$68,1 \pm 16,9^{**}$

Примечание: * - в сравнении с исходом при $p < 0,05$; ** - в сравнении с исходом при $p < 0,001$

Результаты анализа показателей ХМ ЭКГ в динамике показали, что у больных ИБС исходно до приема амиодарона и торасемида основные параметры ЭКГ были в пределах нормальных значений: PQ - $189,6 \pm 19,7$ мс, QRS - $76,8 \pm 5,7$ мс, QT – $379,8 \pm 28,6$ мс, QTc - $384,0 \pm 33,5$ мс, DQT – $41,9 \pm 8,2$ мс (таблица 15).

Показатели продолжительности интервалов QT, QTc и DQT на фоне приема торасемида были сравнимо одинаковыми с исходными показателями,

статистически значимого удлинения интервалов QT и QTc выявлено не было: QT – $390,5 \pm 26,1$ мс ($p > 0,05$), QTc – $418,2 \pm 24,5$ мс ($p > 0,05$), DQT – $43,2 \pm 7,9$ мс ($p > 0,05$).

Амиодарон приводил к статистически недостоверному удлинению интервалов QT до $416,1 \pm 35,7$ мс ($p > 0,05$) по сравнению с исходными данными, статистически значимому удлинению интервалов QTc до $422,3 \pm 31,7$ мс ($p < 0,05$) и DQT до $61,2 \pm 13,6$ мс ($p < 0,001$).

Анализ параметров электрической стабильности миокарда по данным ХМ ЭКГ в динамике показал, что у больных ИБС на фоне приема комбинации амиодарона и торасемида отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности QT – до $456 \pm 37,1$ мс ($p < 0,05$), QTc – до $461,2 \pm 31,6$ мс ($p < 0,05$) и DQT – до $67,3 \pm 18,9$ мс ($p < 0,001$).

В результате анализа показателей ХМ ЭКГ у больных ИБС, получавших лечение потенциально опасной комбинаций ЛС амиодарон + торасемид, в среднем отмечалось статистически значимое увеличение длительности интервала QT , QTc , однако эти показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT .

Проанализировать динамику эктопической активности сердца не удалось в группе больных ИБС (15 больных), получавших только торасемид, поскольку исследование ХМ ЭКГ в динамике этим больным не проводилось.

Таблица 15

Характеристика интервала QT больных ИБС, получавших различные лекарственные средства и их комбинацию, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (по данным ХМ ЭКГ)

Параметры интервала QT	Исход	3 месяца терапии		
		Амиодарон	Торасемид	Амиодарон + торасемид
	(n=29)	(n=22)	(n= 15)	(n= 18)

<i>PQ</i> , мс	187,9±19,6	193,5±17,0	Исследование не проводилось	189,9±21,6
<i>QRS</i> , мс	77,2±6,3	79,8±5,9		81,0±7,6
<i>QT</i> , мс	379,8±28,6	416,1±35,7 *		456±37,1 *
<i>QTc</i> , мс	384,0±33,5	422,3±31,7 *		461,2±31,6 *
<i>DQT</i> , мс	41,9 ±8,2	61,2±13,6 **		67,3±18,9 **

Примечание: *- с сравнении с исходом при $p < 0,05$; ** - в сравнении с исходом при $p < 0,001$

Динамика среднесуточной ЧСС и желудочковых нарушений ритма сердца у больных ИБС до начала приема и на фоне приема амиодарона и комбинации амиодарона и торасемида по данным ХМ ЭКГ представлена в таблице 16.

Таблица 16

Эктопическая активность миокарда больных ИБС, получавших ЛС и их комбинации, оказывающих влияние на продолжительность интервала *QT* (по данным ХМ ЭКГ)

Показатели эктопической активности миокарда	Исход	Амиодарон (n=22)		Торасемид (n= 15)	Амиодарон+ торасемид (n=18)	
	M±SD	M±SD	Δ %		M±SD	Δ %
Ср. ЧСС/ сут., уд. в мин.	77,6±7,1	64,3±8,5	- 17,3	Исследование не проводи лось	67,4±5,9	-13,1
ЖЭС (общее количество) - Lg	2,318±0,5	0,98±0,7** p<0,01	- 57,7		1,006±0,5** p<0,01	- 57,7
ИЖЭС - Lg	2,398±0,6	1,016±0,4** p<0,01	- 57,6		1,096±0,9** p<0,01	-54,2
ПЖЭС - Lg	1,021±0,4	0,468±0,3** p<0,01	-54,2		0,699±0,2	-31,5
Эпизоды ЖТ - Lg	0,489±0,4	0,266±0,5** p<0,01	-45,6		0,330±0,6* p<0,05	-32,5
Эпизоды ФП - Lg	0,601±0,5	0,151±0,5** p<0,01	-74,9		0,441±0,4* p<0,05	-26,6

МАТ зубца <i>T</i> , μV	58,2 \pm 11,7	51,9 \pm 13,6	-10,8		63,2 \pm 10,9*	+8,6
------------------------------------	-----------------	-----------------	-------	--	------------------	------

Примечание: *p* – достоверность различий между группами; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Анализ динамики нарушений сердечного ритма показал, что прием амиодарона и комбинации амиодарон + торасемид в течение 3-х месяцев приводил к статистически значимому снижению общего числа ЖЭС ($\Delta\%$ – 57,7 и $\Delta\%$ – 57,7 соответственно), общего числа изолированных ЖЭС ($\Delta\%$ – 57,6 и $\Delta\%$ – 54,2 соответственно), общего числа парных ЖЭС ($\Delta\%$ – 54,2 и $\Delta\%$ – 31,5 соответственно), снижению эпизодов ЖТ ($\Delta\%$ – 45,6 и $\Delta\%$ – 32,5 соответственно) и эпизодов ФП ($\Delta\%$ – 74,9 и $\Delta\%$ – 26,6 соответственно).

Результаты ХМ ЭКГ в динамике у больных ИБС показали, что на фоне приема амиодарона достоверных различий с исходными показателями микроальтернации зубца *T* выявлено не было ($58,2 \pm 11,7\mu\text{V}$ и $51,9 \pm 13,6\mu\text{V}$ соответственно ($p > 0,05$)).

Комбинация амиодарон + торасемид статистически значимо увеличивала микроальтернацию зубца *T* до $63,2 \pm 10,9\mu\text{V}$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда.

Данные телефонного опроса выявили, что у 1 (0,29%) больного ИБС и ХСН ПФК (возраст 56 лет), получавшего амиодарон по поводу пароксизмов ФП и торасемид в качестве диуретического ЛС в течение 8 месяцев, трижды отмечались приступы сердцебиений в сочетании с судорогами и кратковременными обморочными состояниями. Со слов больного и по данным записей в амбулаторной медицинской карте, пациент консультирован невропатологом. Амбулаторно проведено обследование: дуплексное сканирование сонных артерий, гемодинамически значимого стеноза не выявлено, рекомендована сосудистая терапия, ЭКГ во время приступа не регистрировалась. Данные ЭКГ вне приступа: синусовый ритм, ЧСС 64 уд/мин, *PQ* - 180 мс, *QRS* – 80 мс, – 468 мс (норма при ЧСС 61-65 составляет 387 ± 15 мс, Varanowski et al. и соавторы). Показатели

электролитов плазмы крови в пределах нормы (K^+ $4,8 \pm 0,4$ мэкв/л, Ca^{++} 2.23 ммоль/л, Na^+ 144 мэкв/л), гормоны щитовидной железы также в пределах нормальных значений.

Таким образом, сравнительный анализ параметров интервала QT по данным ЭКГ и ХМ ЭКГ – исследований у больных ИБС показал, что комбинация ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (ингибитор СYP 2C9 + субстрат СYP 2C9) – амиодарон + торасемид статистически значимо увеличивают длительность интервала QT и QTc по сравнению с монотерапией как амиодарона, так и торасемида.

3.1.5. Замена лекарственных средств, влияющих на длительность интервала QT (торасемид) на ЛС с аналогичным механизмом действия, но не влияющих на длительность интервала QT и имеющих другой путь метаболизма (фуросемид)

С целью повышения безопасности комбинированной фармакотерапии с точки зрения снижения электрической нестабильности миокарда, нами было проведено сравнительное изучение влияния на клинико-гемодинамические параметры больных ИБС и переносимость 2-х комбинаций ЛС: амиодарон + торасемид и амиодарон + фуросемид.

Данные анализа влияния комбинации ЛС амиодарон + торасемид на длительность интервала QT по данным ЭКГ и ХМ ЭКГ, эктопическую активность миокарда по данным ХМ ЭКГ у 18 больных ИБС (9 (50%) мужчин и 9 (50%) женщин, средний возраст – $56,8 \pm 8,7$ лет) представлены в главе 3.1.4. (таблица 14, таблица 15, таблица 16).

В дальнейшем у 16 из 18 больных ИБС (9 (56,2%) мужчин и 7 (43,8%) женщин, средний возраст – $57,0 \pm 6,9$ лет) в комбинации амиодарон + торасемид была произведена замена ЛС, влияющего на длительность интервала QT

(торасемид), на ЛС с аналогичным механизмом действия, но не оказывающего влияния на длительность интервала QT и имеющего другой путь метаболизма (фуросемид). Длительность наблюдения составила 3 мес. Средняя суточная доза торасемида составила 5 мг/сут., средняя суточная доза фуросемида – $20,4 \pm 6,8$ мг.

Других ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT и метаболизирующихся через систему цитохрома P450, пациенты не принимали. Проводился контроль уровня электролитов в плазме крови и тиреоидных гормонов исходно и через 3 месяца терапии.

Сравнительная динамика длительности интервала QT больных ИБС, получавших различные комбинации ЛС по данным ЭКГ представлена в таблице 17.

Результаты анализа ЭКГ в динамике показали, что у больных ИБС на фоне приема комбинации амиодарон + торасемид отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT – $478 \pm 31,9$ мс ($p < 0,05$), QTc , $482,0 \pm 36,7$ мс ($p < 0,05$), DQT – $68,1 \pm 16,9$ мс ($p < 0,01$), однако эти показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT (глава 3.1.4., таблица 14, таблица 15).

Результаты влияния комбинации амиодарон + торасемид на параметры интервала QT у больных ИБС представлены в глава 3.1.4 (таблица 14, таблица 15, таблица 16).

После замены торасемида на фуросемид, у больных ИБС через 3 месяца терапии комбинацией ЛС амиодарон + фуросемид отмечалось достоверное уменьшение параметров интервала QT : QT снизился до $398,1 \pm 33,2$ мс ($\Delta\%$ -16,7, $p < 0,05$), QTc – до $413,1 \pm 35,5$ мс ($\Delta\%$ -14,2, $p < 0,05$), DQT – до $58,7 \pm 15,7$ мс ($\Delta\%$ -13,8, $p < 0,01$).

Динамика длительности интервала QT больных ИБС, получавших различные комбинации ЛС (по данным ЭКГ)

Параметры интервала QT	Амиодарон + торасемид (n= 18)	Амиодарон + фуросемид (n= 16)	Δ %
	M \pm SD	M \pm SD	
QT , мс	478,0 \pm 31,9	398,1 \pm 33,2*	-16,7
QTc , мс	482,0 \pm 36,7	413,1 \pm 35,5 *	-14,2
DQT , мс	68,1 \pm 16,9	58,7 \pm 15,7 *	-13,8

*- в сравнении с исходом при $p < 0,05$.

Таким образом, сравнительный анализ показателей ЭКГ больных ИБС на фоне приема 2-х лекарственных комбинаций, имеющих в составе ЛС с аналогичным механизмом действия (торасемид и фуросемид), но оказывающих различное влияние на длительность интервала QT и имеющих различные пути метаболизма, показал преимущества комбинации ЛС амиодарон + фуросемид в плане безопасности в связи с отсутствием влияния на продолжительность интервала QT .

Результаты анализа показателей ХМ ЭКГ у больных ИБС, получавших лечение потенциально опасной комбинацией ЛС амиодарон + торасемид, показали, что в среднем отмечалось статистически значимое увеличение длительности интервалов QT , QTc , однако показатели не выходят за рамки нормальных значений. Индивидуальный анализ параметров ХМ ЭКГ больных ИБС свидетельствует о повышении частоты сверхнормативных значений интервала QT и QTc (таблица 18).

Динамика длительности интервала QT больных ИБС, получавших различные комбинации ЛС (по данным ХМ ЭКГ)

Параметры интервала QT	Амиодарон + торасемид (n= 18)	Амиодарон + фуросемид (n= 16)	Δ %
	M±SD	M±SD	
QT, мс	456±37,1	407,1±32,6*	- 10,7
QTc, мс	461,2±31,6	424,5±33,1 *	- 7,9
DQT, мс	67,3±18,9	52,9±19,1 **	- 21,4

*- в сравнении с исходом при $p < 0,05$; ** - в сравнении с исходом при $p < 0,01$

Результаты влияния комбинации амиодарон + торасемид на параметры интервала QT у больных ИБС представлены в глава 3.1.4. (таблица 14, таблица 15, таблица 16).

Исходно показатели ХМ ЭКГ были в пределах нормальных значений: QT – 379,8±28,6 мс, QTc – 384,0±33,5 мс, DQT – 41,9 ±8,2 мс; через 3 месяца терапии комбинацией ЛС амиодарон + торасемид отмечено статистически значимое удлинение интервалов: QT – до 456±37,1 мс ($p < 0,05$), QTc – до 461,2±31,6 мс ($p < 0,05$), DQT – до 67,3±18,9 мс ($p < 0,01$).

После замены торасемида на фуросемид, у больных ИБС через 3 месяца терапии комбинацией ЛС амиодарон + фуросемид отмечалось достоверное уменьшение параметров интервала QT: QT снизился до 407,1±32,6 мс (Δ%- 10,7, $p < 0,05$), QTc – до 424,5±33,1 мс (Δ% - 7,9, $p < 0,05$), DQT – до 52,9±19,1 мс (Δ% - 21,4, $p < 0,001$).

Динамика среднесуточной ЧСС и эктопической активности миокарда у больных ИБС до начала приема и на фоне приема различных комбинаций ЛС по данным ХМ ЭКГ представлена в таблице 19.

**Эктопическая активность миокарда больных ИБС, получавших
различные комбинации ЛС (по данным ХМ ЭКГ)**

Показатели эктопической активности миокарда	Амиодарон+ торасемид (n=18)	Амиодарон+ фуросемид (n=16)	Δ%
	M±SD	M±SD	
Ср. ЧСС/ сут., уд. в мин.	67,4±5,9	70,1±7,7	- 4,0
ЖЭС (общее количество) - Lg	1,006±0,5	1,014±0,3	- 0,8
ИЖЭС - Lg	1,096±0,9	1,107±0,6	- 6,7
ПЖЭС - Lg	0,699±0,2	0,575±0,3	- 17,7
Эпизоды ЖТ - Lg	0,330±0,6	0,284±0,5	- 13,9
Эпизоды ФП - Lg	0,441±0,4	0,395±0,3	- 10,4

Анализ динамики ср. ЧСС/ сут. по данным ХМ ЭКГ показал, что на фоне приема комбинации ЛС амиодарон + торасемид и комбинации ЛС амиодарон + фуросемид достоверных различий в среднесуточной ЧСС не выявлено (67,4±5,9 уд. в мин. и 70,1±7,7 уд. в мин. соответственно, Δ% - 4,0, p>0,05).

Сравнительный анализ эктопической активности миокарда не выявил достоверных различий по влиянию различных комбинаций ЛС (амиодарон + торасемид и амиодарон + фуросемид) на общее количество ЖЭС (Lg ЖЭС – 1,006±0,5 и 1,014±0,3 соответственно, Δ% - 0,8, p>0,05); ИЖЭС (Lg ИЖЭС – 1,096±0,9 и 1,107±0,6 соответственно, Δ% - 6,7, p>0,05); ПЖЭС (Lg ПЖЭС – 0,699±0,2 и 0,575±0,3 соответственно, Δ% - 17,7, p>0,05); ЖТ (Lg ЖТ - 0,330±0,6 и 0,284±0,5 соответственно, Δ% - 13,9, p>0,05); ФП 13,9 (Lg ФП - 0,441±0,4 и 0,395±0,3 соответственно, Δ% - 10,4, p>0,05) (таблица 19).

Комбинация амиодарон + торасемид статистически значимо увеличивала микроальтернацию зубца *T* до $63,2 \pm 10,9 \mu\text{V}$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда.

Таблица 20

Динамика показателей биохимического анализа крови больных ИБС, получавших различные комбинации ЛС

Показатели	Исход (n=18)	Амиодарон + торасемид, (n=18)	Амиодарон + фуросемид, (n=16)	Δ %
	M±SD	M±SD	M±SD	
Креатинин, мг/дл	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,99 ± 0,3	-10,0
Азот мочевины, мг/дл	5,9 ± 1,1	6,0 ± 0,8	5,8 ± 1,0	-3,3
Na+, мэкв/л	142±4,9	140 ± 3,7	141 ± 5,1	+0,7
K+, мэкв/л	5,3±0,6	4,9 ± 0,4	5,0 ± 0,7	+2,04
Ca++, ммоль/л	2,19±0,3	2,23±0,4	2,21±0,6	-0,87
Mg++, ммоль/л	2,10±0,27	2,14±0,21	2,08±0,27	-2,8

При анализе основных показателей биохимического анализа крови с особым акцентом на электролиты плазмы крови исходно (до назначения комбинации ЛС амиодарон +торасемид) ($\text{Na}^+ 142 \pm 4,9$ мэкв/л, $\text{K}^+ 5,3 \pm 0,6$ мэкв/л, $\text{Ca}^{++} 2,19 \pm 0,3$ ммоль/л, $\text{Mg}^{++} 2,10 \pm 0,27$ ммоль/л) и на фоне терапии различными комбинациями ЛС (амиодарон+торасемид и амиодарон+фуросемид) не было выявлено статистически значимой динамики: Na^+ ($140 \pm 3,7$ мэкв/л и $141 \pm 5,1$ мэкв/л соответственно, $\Delta \% +0,7$, $p > 0,05$); K^+ ($4,9 \pm 0,4$ мэкв/л и $5,0 \pm 0,7$ мэкв/л соответственно, $\Delta \% +2,04$, $p > 0,05$); Ca^{++} ($2,23 \pm 0,4$ ммоль/л и $2,21 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно, $\Delta \% -0,87$, $p > 0,05$) и Mg^{++} ($2,14 \pm 0,21$ ммоль/л и $2,08 \pm 0,27$ ммоль/л соответственно, $\Delta \% -2,8$, $p > 0,05$). (таблица 20).

Таким образом, сравнительный анализ показателей ХМ ЭКГ больных ИБС на фоне приема 2-х лекарственных комбинаций, имеющих в составе ЛС с аналогичным механизмом действия (торасемид и фуросемид), но оказывающих различное влияние на длительность интервала QT и имеющих различные пути метаболизма, показал сравнимо одинаковый антиаритмический эффект. Однако, влияние на продолжительность интервала QT в этих группах отличалось: комбинация амиодарон + торасемид статистически значимо увеличивала продолжительность интервала QT , что сопровождалось увеличением микроальтернации зубца T по сравнению с исходными показателями. Эти изменения могут свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда и способствовать развитию желудочковых нарушений сердечного ритма.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема взаимодействия ЛС является серьезной проблемой клинической медицины. Знания об основных механизмах лекарственных взаимодействий позволяют практическому врачу повысить безопасность проводимой терапии. В связи с этим, с целью снижения взаимного влияния ЛС на безопасность, при применении комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможность взаимодействия ЛС.

В последнее время пристальное внимание в клинической кардиологии отводится проблеме удлинения интервала *QT* как фактору риска появления угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий (Ольбинская Л.И., 2000; Hofman N., 2007; Бокерия О.Л., 2015).

Одной из причин удлинения интервала *QT* является влияние ЛС (Isbister G. K., Page C. V., 2013).

В современной клинической практике часто применяются комбинации ЛС, что связано с наличием у больных нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. Результаты исследований свидетельствуют, что более одного ЛС принимает примерно 56% пациентов в возрасте до 65 лет и 73 % пациентов старше 65 лет. Показано, что среднее количество ЛС, принимаемых пациентами при курсовом лечении (назначенных как врачом, так и принимаемых самостоятельно), составляет 10,5 (Остроумова О.Д. и др., 2003). При комбинированной фармакотерапии возможно взаимодействие ЛС. Имеются данные, что от 17 до 23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными, в том числе и при взаимодействии ЛС с участием изоферментов цитохрома P450 на уровне метаболизма (Сычев Д.А. и др. 2016).

В связи с этим, актуальной задачей является выявление наиболее часто используемых в амбулаторно-поликлинической практике ЛС, оказывающих влияние на интервал *QT*: не только с доказанным и вероятным, но и с условным

риском влияния на интервал *QT*. Клинический интерес вызывают комбинации ЛС с доказанным, вероятным и условным рисками удлинения интервала *QT* между собой, а также комбинации с ЛС, которые могут оказывать влияние на активность метаболизирующих их изоферментов цитохрома P450. Возможность прогнозирования удлинения интервала *QT* в результате взаимодействия ЛС, замена в таких комбинациях ЛС на другие ЛС, имеющие аналогичный фармакодинамический эффект, но иной путь метаболизма, позволит повысить безопасность комбинированной фармакотерапии у данной категории больных.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение клинико-фармакологических аспектов повышения безопасности комбинированной фармакотерапии у больных ИБС с нарушениями сердечного ритма при использовании ЛС, оказывающих влияние на длительность интервала *QT*.

С целью выявления в амбулаторно-поликлинической практике врача-терапевта случаев удлиненного интервала *QT*, обусловленного приемом ЛС, были проанализированы 935 амбулаторных медицинских карт больных ИБС, наблюдавшихся в поликлинических учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы.

Результаты анализа записей амбулаторных медицинских карт и данных инструментальных методов исследования (ЭКГ, ХМ ЭКГ) показали, что из 935 больных ИБС удлиненный интервал *QT* наблюдался у 86 (9,2%) пациентов. Из этой группы пациентов впоследствии была отобрана группа из 34 (3,6%) больных ИБС с подозрением на удлинение интервала *QT* вследствие проводимой фармакотерапии.

Анализ проводимой в амбулаторно-поликлинической практике фармакотерапии больных ИБС показал, что 588 (62,9%) больным одновременно назначали 5 и более ЛС (до 12). При этом 235 больных (25,1%) принимали 5 ЛС; 159 (17%) – 6 ЛС; 91 (9,7%) – 7 ЛС; 34 (3,6%) – 8 ЛС; 18 (1,9%) – 9 ЛС; 21 (2,24%) – 10 ЛС и 15 (1,6%) – 11 ЛС и 12 ЛС соответственно. Среднее количество единиц назначений ЛС в изучаемой группе пациентов составило $6,6 \text{ ЛС} \pm 2,8$.

Полученные нами данные по количеству назначений ЛС в амбулаторно-поликлинической практике согласуются с данными отечественных авторов, исследование которых продемонстрировало высокую распространенность полипрагмазии у пациентов амбулаторного звена. Согласно результатам исследований отечественных и зарубежных авторов, увеличение количества одновременно назначаемых лекарственных препаратов приводит к повышению риска развития межлекарственных взаимодействий: назначение 2-х ЛС приводит к межлекарственным взаимодействиям у 6% больных; прием 5 ЛС увеличивает частоту межлекарственного взаимодействия до 50%. При назначении одномоментно больному 10 ЛС риск лекарственных взаимодействий достигает 100%. (Остроумова О.Д. и др., 2003, Drug Interactions Checker. (<http://www.drug.com>)).

Анализ записей амбулаторных медицинских карт также показал, что ни в одном случае не были проведены консультации врачом – клиническим фармакологом, что является нарушением Приказа Минздравсоцразвития России от 22 ноября 2010 г. N 1022н.

Согласно п.6 Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология» данного приказа, решение о направлении пациента на консультацию к врачу - клиническому фармакологу принимается лечащим врачом (врачом-специалистом, врачом-терапевтом участковым, врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом)), в том числе при назначении больному комбинаций ЛС, усиливающих частоту НЛР, и одномоментном назначении больному пяти и более наименований ЛС (полипрагмазия).

В группе больных ИБС с удлинённым интервалом QT ($n=86$) менее 5 ЛС принимали 42 пациента (48,8%); 5 ЛС - 16 (18,5%) пациентов; 6 ЛС - 8 (9,3%) пациентов; 7 ЛС - 10 (11,6%) пациентов; 8 ЛС - 4 (4,6%) пациента; 9, 10 и 12 ЛС - по 2 (2,3%) пациента соответственно (рис. 10). У больных ИБС с удлинённым интервалом QT полипрагмазия была выявлена у каждого второго пациента (около

51,2% случаев). По среднему количеству лекарственных назначений одновременно группы больных с нормальным интервалом QT и удлинённым интервалом QT статистически не различались ($6,6 \pm 2,8$ и $6,4 \pm 2,4$ лекарственных средств соответственно, $p > 0,05$).

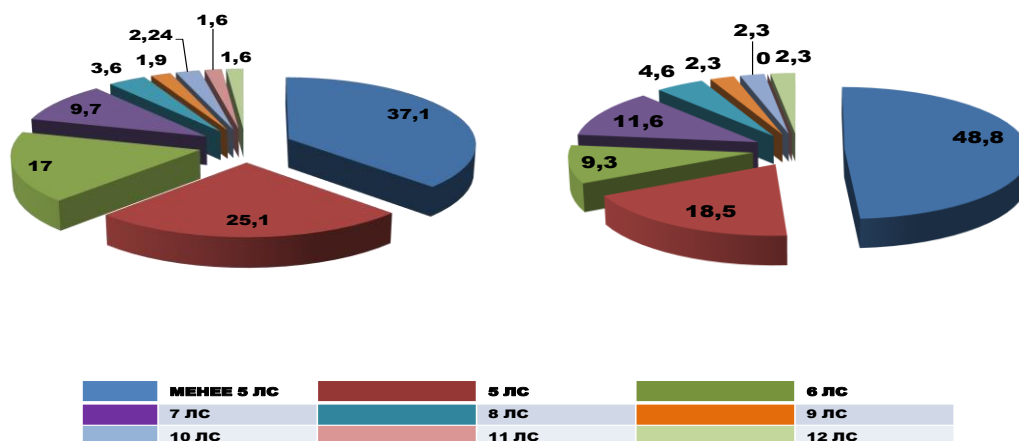


Рисунок 10. Количество одновременно назначаемых ЛС больным ИБС в амбулаторно-поликлинической практике

Анализ лекарственной терапии амбулаторных больных стабильной ИБС позволил выявить 188 лекарственных комбинаций, в которых использовались 38 ЛС, удлиняющих интервал QT . Наиболее часто применялись диуретики 154 комбинации (81,9%); антиаритмические ЛС III класса – 43 комбинации (22,8%); β - и α -адреноблокаторы – 35 комбинаций (18,6%); ингибиторы АПФ и антиагреганты – по 24 комбинации (12,7%).

Среди пациентов ИБС доля пациентов, имеющих удлинённый интервал QT составляла 9% (86 пациентов), из которых около 40% (34 пациента) принимало ЛС и их комбинации, способные удлинить интервал QT .

Среди препаратов с доказанным риском развития пируэтной тахикардии наиболее часто применялись амиодарон (20,6%) и соталол (14,7%), а наиболее частыми комбинациями были амиодарон с торасемидом (8,13%) и соталол с гидрохлортиазидом (5,81%).

Назначения ЛС, относящихся к категории препаратов с вероятным риском развития пируэтной тахикардии, у обследованных нами пациентов зафиксированы не были.

ЛС, применение может приводить к удлинению интервала QT , были назначены всем 34 больным ИБС с исходно увеличенным интервалом QT . Наиболее часто применялись гидрохлортиазид (35,2%), торасемид (26,4%); индапамид – (26,4%) (рис. 11).

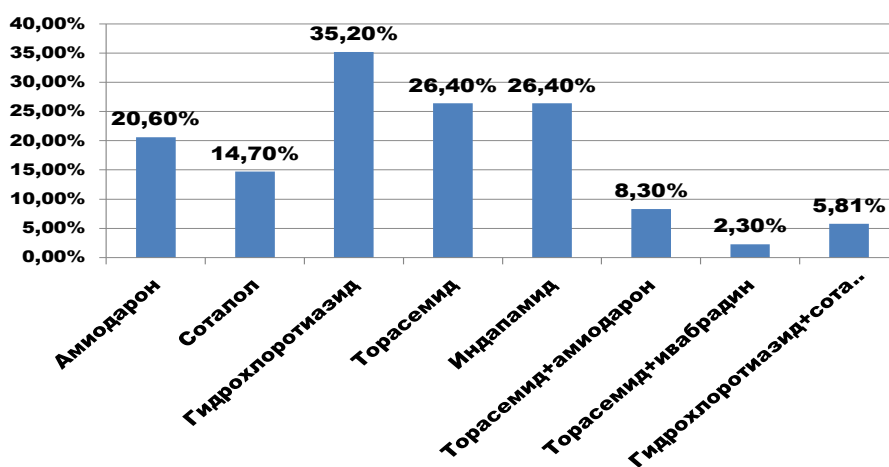


Рисунок 11. ЛС удлиняющие интервал QT и их комбинации, наиболее часто применяемые в амбулаторно-поликлинической практике у больных ИБС.

По результатам анализа лекарственной терапии у пациентов с удлинённым интервалом QT , назначение нескольких ЛС, удлиняющих интервал QT , в амбулаторно-поликлинической практике достаточно распространено. Из 34 пациентов с удлинённым интервалом QT , принимавших лекарственные средства,

которые могут вызвать это удлинение, 29 больных (85,3) получали комбинации ЛС, которые категоризированы на сайте *Drugs.com Medication Guide*.

К взаимодействиям категории «*MINOR*» (малозначимые, характеризующиеся минимальным риском развития НЛР или неэффективностью лечения) относится комбинация торасемид + клопидогрел, которая была назначена пациентам в нашей выборке в 4 случаях, что составило 11,8% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал *QT*.

К категории «*MODERATE*» (значимые- потенциальные межлекарственные взаимодействия которые требуют более тщательного клинического, лабораторного и инструментального контроля над эффективностью и безопасностью лечения) относятся комбинации индапамид + бисопролол; амиодарон + бисопролол; амиодарон + аторвастатин; амиодарон + розувастатин; торасемид + омепразол; ивабрадин + бисопролол, которые были назначены пациентам в нашей выборке в 16 случаях, что в сумме составило около 47% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал *QT*.

К категории «*MAJOR*» (потенциально опасные) относятся межлекарственные взаимодействия, при которых риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента. К таким потенциально опасным относятся комбинации амиодарон + торасемид; амиодарон + варфарин, которые были назначены 9 раз, что в сумме составило 26,5% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал *QT*.

Несмотря на то, что такие лекарственные комбинации, согласно утвержденным действующим инструкциям по применению ЛС на территории РФ, не относятся к противопоказанным, ограничения по их применению с целью безопасности формулируются как «не рекомендованные» и/или «требующие применения с осторожностью» – под контролем параметров безопасности.

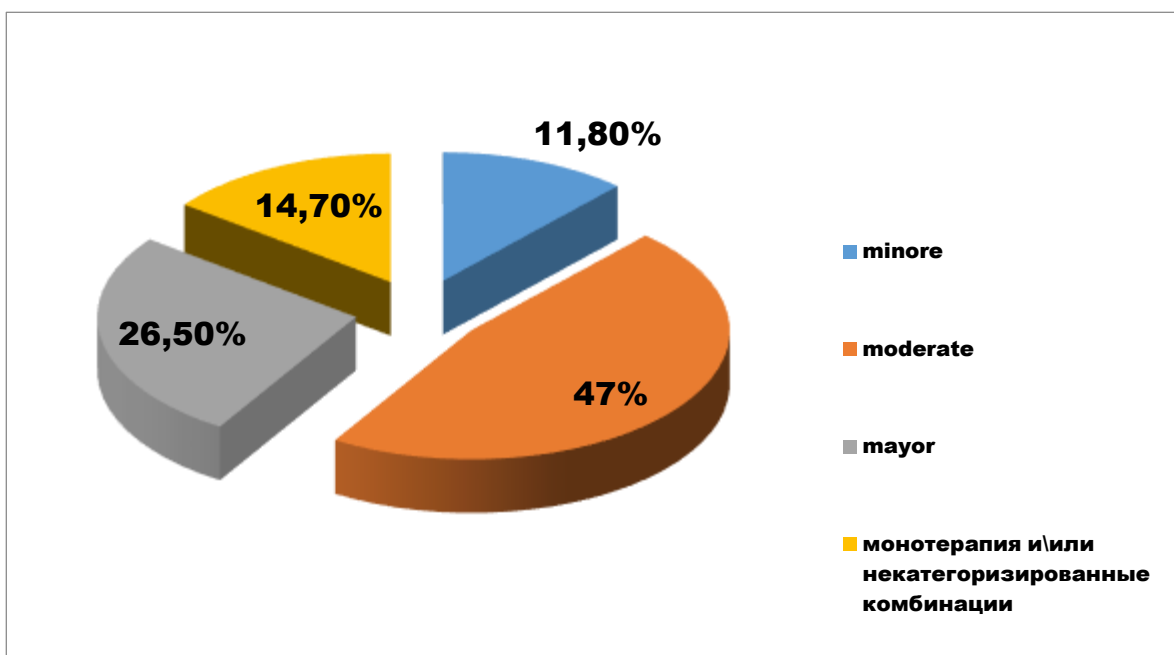


Рисунок 12. Частота использования комбинаций препаратов, удлиняющих интервал QT в амбулаторно-поликлинической практике у пациентов с ИБС

Известно, что амиодарон является препаратом выбора для лечения желудочковых нарушений сердечного ритма и пароксизмальной формы ФП.

Контролируемыми параметрами безопасности для амиодарона являются ЭКГ 1 раз в 3 мес; контроль функции щитовидной железы 1 раз в 6 мес.; биохимия крови – уровень печеночных трансаминаз; рентгенологическое исследование легких; консультация окулиста; для соталола – ЧСС, АД, ЭКГ, функция почек, электролиты.

В последние годы на аптечном рынке появился новый петлевой диуретик торасемид, имеющий преимущества в виде повышения биодоступности и возможности ежедневного применения у больных ИБС и ХСН. Контролируемыми параметрами для торасемида являются электролиты, остаточный азот, креатинин, мочевая кислота, контроль концентрации глюкозы в крови и моче, контроль диуреза; для гидрохлортиазида – ЭКГ, электролиты, креатинин, мочевая кислота, холестерин, триглицериды.

Особенности метаболизма амиодарона и торасемида через систему изоферментов цитохрома P450 делают потенциально опасным одновременный прием торасемида с амиодароном.

Механизм взаимодействия, на уровне метаболизма, для амиодарона (субстрат CYP3A4 и CYP2C8, а также ингибитор CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8) с торасемидом заключается, вероятнее всего, в конкуренции субстратов на уровне CYP2C8, а также следствием результата ингибирования амиодароном CYP2C9 (Кукес В.Г. 2012, Сычев Д.А. 2016, Drug Interactions Checker (<http://www.drugs.com>)). Такое взаимодействие ЛС может приводить к повышенному риску развития желудочковых нарушений сердечного ритма и пируэтной тахикардии из-за дополнительного аритмогенного потенциала.

Более того, результаты ряда исследований, которые проводились у лиц женского пола, показали, что диуретические ЛС сами могут спровоцировать удлинение интервала QT (Yong TY, Huang JE, Lau SY, Li JY, 2011; Wang CP, Guo GB, 2002).

При назначении практическим врачом лекарственных комбинаций, которые оказывают влияние на продолжительность интервала QT, необходимо прогнозировать возможные межлекарственные взаимодействия на уровне метаболизма ЛС. Однако, часто врачи не имеют необходимых сведений о ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT. Так, результаты недавно проведенного в США опроса 202 врачей системы первичной помощи и 200 врачей-психиатров показали, что 20% из них, вообще не слышали о проблеме индуцированного лекарствами удлинения QTc. Лишь 13 % опрошенных врачей указали, что удлинение QTc может приводить к остановке сердца.

С целью оценки клинико-гемодинамических параметров больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (ингибитор CYP2C9 + субстрат CYP2C9), был проведен анализ записей амбулаторных медицинских

карт и данных ЭКГ в динамике 29 больных ИБС. По поводу желудочковых нарушений сердечного ритма больные ИБС получали амиодарон (ингибитор CYP2C9, субстрат CYP2C8) в сочетании с торасемидом (субстрат CYP2C8 и CYP2C9), который назначался по поводу сопутствующей ХСН.

Изучение генных мутаций ответственных за врожденное удлинение интервала QT не проводилось, так как до начала фармакотерапии удлинение интервала QT у пациентов не было. С помощью биохимических методов исследования у пациентов были исключены такие причины удлинения интервала QT как электролитные нарушения (контроль уровня магния, калия, кальция и калия), гипотиреоз. У пациентов отсутствовали в анамнезе нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда (ИМ), отравление фосфорорганическими соединениями. Пациенты с миокардитом, ХСН III ФК в исследование не включались. Методом УЗИ у пациентов наблюдаемой группы был исключен пролапс митрального клапана. Пациенты не применяли психотропных препаратов.

Анализ параметров ЭКГ у больных ИБС, получавших комбинацию ЛС амиодарон + торасемид, показал, что в среднем отмечено статистически достоверное увеличение длительности интервалов QT , QTc , однако показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT .

Комбинация амиодарон + торасемид статистически значимо увеличивала микроальтернацию зубца T до $63,2 \pm 10,9 \mu V$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда.

С целью разработки предложений по замене ЛС, влияющих на длительность интервала QT (торасемид) на ЛС с аналогичным механизмом действия, но не влияющих на длительность интервала QT и имеющих другой путь метаболизма (фуросемид), проведен сравнительный анализ влияния на клиничко-

гемодинамические параметры больных ИБС 2-х комбинаций ЛС (амиодарон + торасемид и амиодарон + фуросемид).

Сравнительный анализ показателей ЭКГ больных ИБС на фоне приема двух лекарственных комбинаций, имеющих в составе лекарственные средства с аналогичным механизмом действия (торасемид и фуросемид), но оказывающих различное влияние на длительность интервала QT и имеющих различные пути метаболизма, показал преимущества комбинации ЛС амиодарон + фуросемид.

Результаты анализа показателей ХМ ЭКГ у больных ИБС, получавших лечение потенциально опасной комбинаций ЛС амиодарон + торасемид, показали, что в среднем отмечалось статистически значимое увеличение длительности интервалов QT , QTc , однако показатели не выходят за рамки нормальных значений. Индивидуальный анализ параметров ХМ ЭКГ больных ИБС свидетельствует о повышении частоты сверхнормативных значений интервала QT и QTc .

Удлинение интервала QT в группе больных ИБС, принимавших комбинацию ЛС амиодарон + торасемид, сопровождалось увеличением МАТ по сравнению с исходными показателями. Эти изменения могут свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда и способствовать развитию желудочковых нарушений сердечного ритма.

В последнее время в литературе появилось много данных о роли МАТ в прогнозировании риска кардиальной смерти. Проведено несколько ретроспективных и проспективных исследований по оцениваю МАТ при ХМ ЭКГ. Показано, что показатель МАТ выше 65 микровольт (μV) ассоциируется с риском высокой смертности во взрослой популяции. Выявление МАТ при ХМ ЭКГ выше 65 μV у взрослых рекомендовано отражать в заключении по ХМ как проявление признаков электрической нестабильности миокарда и интерпретировать в контексте общей клинической картины больного.

В случае необходимости добавления к амиодарону ЛС с мочегонным действием, безопасной комбинацией ЛС с точки зрения взаимодействия их на

уровне метаболизма, является комбинация амиодарона с фуросемидом, который не метаболизируется через систему СYP 450.

Таким образом, анализ наиболее часто назначаемых больным ИБС в условиях городской поликлиники комбинаций ЛС с вероятным и условным рисками удлинения интервала QT имеет важное значение для выявления потенциально опасных лекарственных комбинаций и для повышения лекарственной безопасности путем замены ЛС, удлиняющих интервал QT , на другие ЛС, сходные по фармакодинамическому эффекту, но имеющие другой путь метаболизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа посвящена повышению безопасности фармакотерапии ИБС на основании анализа метаболизма ЛС и возможности прогнозирования межлекарственных взаимодействий, что позволяет снизить количество применяемых потенциально опасных лекарственных комбинаций.

С этой целью впервые была проанализирована фармакотерапия больных ИБС в условиях городской поликлиники с точки зрения взаимодействия ЛС на уровне метаболизма; проведена оценка клинико-гемодинамической значимости выявленных межлекарственных взаимодействий по данным литературы и специализированным сайтам.

Показано, у пациентов с удлинённым интервалом QT полипрагмазия была выявлена у каждого второго пациента (около 51% случаев). Ни один из пациентов, принимавших 5 и более препаратов, не был проконсультирован врачом – клиническим фармакологом.

Анализ 935 амбулаторно-поликлинических карт показал, что у 86 больных ИБС (9,20%) имеет место удлинённый интервал QT , выявляемый при проведении ЭКГ, при этом 34 больным ИБС (3,64%) были назначены ЛС, удлиняющие интервал QT .

По результатам нашего исследования у больных ИБС с удлинённым интервалом QT , назначение нескольких ЛС, удлиняющих интервал QT , в амбулаторно-поликлинической практике достаточно распространено. Несмотря на то, что такие лекарственные комбинации, согласно утверждённым действующим инструкциям по применению ЛС на территории РФ, не относятся к противопоказанным, ограничения по их применению с целью безопасности формулируются как «не рекомендованные» и «требующие применения с осторожностью» – под контролем параметров безопасности.

Таким образом, с целью повышения безопасности фармакотерапии больных ИБС необходимо выбирать комбинации ЛС, влияющих на продолжительность интервала *QT*, с учетом их взаимодействия на уровне метаболизма.

Назначение комбинаций ЛС с учетом исключения прогнозируемых потенциально опасных взаимодействий лекарственных препаратов, связанных с изменением активности изоферментов цитохрома P450, является одним из перспективных путей повышения безопасности рациональной комбинированной фармакотерапии.

ВЫВОДЫ

1. При анализе записей 935 амбулаторных медицинских карт больных ИБС, находившихся под наблюдением в поликлинических учреждениях ДЗМ г. Москвы, выявлено, что в 62,9% случаев пациентам одновременно назначаются от 5 до 12 лекарственных средств (среднее количество - $6,6 \pm 2,8$). Ни один из больных ИБС, получавших более 5 лекарственных средств, не был проконсультирован врачом клиническим фармакологом.

2. В группе больных ИБС с удлинённым интервалом *QT* полипрагмазия выявлена у каждого второго пациента (51,2%). По среднему количеству лекарственных назначений одновременно группы больных с нормальным интервалом *QT* и удлинённым интервалом *QT* статистически не различались ($6,6 \pm 2,8$ и $6,4 \pm 2,4$ лекарственных средств соответственно, $p > 0,05$).

3. Результаты ЭКГ - исследования в динамике показали, что у 9,2% больных ИБС имеет место удлинённый интервал *QT*, при этом в 3,6% случаях такие больные получали ЛС, удлиняющие интервал *QT*. Из ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии наиболее часто применяются амиодарон (20,6%) и соталол (14,7%); из ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии - гидрохлоротиазид (35,2%), торасемид (26,4%); индапамид – (26,4%).

Наиболее часто применяемыми комбинации ЛС с доказанным и условным риском развития пируэтной тахикардии являются амиодарон + торасемид (8,13%) и соталол + гидрохлоротиазид (5,81%).

4. Фармакотерапия больных ИБС в условиях городской поликлиники проводится без учета взаимодействий ЛС. Потенциально опасные комбинации категории «*MAJOR*» (межлекарственные взаимодействия, при которых риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента): амиодарон + торасемид; амиодарон + варфарин, составили 26,5% от общего количества комбинаций ЛС, удлиняющих интервал *QT*.

5. Назначение комбинации амиодарона (ингибитор CYP2C9) и торасемида (субстрат CYP2C9) больным ИБС с нарушениями сердечного ритма и ХСН ПФК приводит к статистически значимому увеличению продолжительности интервалов *QT* - до $478 \pm 31,9$ мс ($p < 0,05$), *QTc* - до $482,0 \pm 36,7$ ($p < 0,05$), однако, в среднем, показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала *QT*.

6. Комбинация амиодарона (ингибитор CYP2C9) и торасемида (субстрат CYP2C9) статистически достоверно увеличивала микроальтернацию зубца *T* ($p < 0,05$) у больных ИБС с нарушениями ритма сердца и ХСН ПФК по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда.

7. Сравнительный анализ показателей ХМ ЭКГ на фоне приема двух лекарственных комбинаций, имеющих в составе лекарственные средства со сходным фармакодинамическим эффектом (торасемид и фуросемид), но различные пути метаболизма, показал сравнимо одинаковый антиаритмический эффект. Через 3 месяца после замены торасемида на фуросемид у больных ИБС отмечалось достоверное снижение продолжительности интервала Q-T до $407,1 \pm 32,6$ мс ($\Delta \%$ - 10,7, $p < 0,05$), Q-Tc – до $424,5 \pm 33,1$ мс ($\Delta \%$ - 7,9, $p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. При проведении фармакотерапии больных ИБС в амбулаторно-поликлинических условиях не рекомендуется использовать потенциально опасную комбинацию амиодарон+торасемид, отнесенную к категории «*MAJOR*» (межлекарственные взаимодействия, при которых риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента)
2. Фармакотерапию больных ИБС с удлиненным интервалом *QT* в условиях городской поликлиники необходимо проводить с учетом прогнозируемых взаимодействий ЛС.
3. В случае необходимости добавления больным ИБС к амиодарону диуретического лекарственного препарата, предпочтительной с точки зрения безопасности влияния на продолжительность интервала *QT* является комбинация лекарственных средств амиодарона и фуросемида.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВС – внезапная смерть
- Гамма-ГТ - гамма-глутамилтранспептидаза
- ГП – городская поликлиника
- ДЗМ – департамент здравоохранения г. Москвы
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- КФК – креатинфосфокиназа
- ЛС – лекарственное средство
- МНН – международное непатентованное название
- НЛР – нежелательная лекарственная реакция
- НПВС – нестероидное противовоспалительное средство
- СУИ *QT* – синдром удлиненного интервала *QT*
- США – Соединенные Штаты Америки
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ФЖ – фибрилляция желудочков
- ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ ЭКГ – 24 часовое ЭКГ-мониторирование по Холтеру

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭХО-КГ – эхокардиография

AZCERT – Аризонский университетский федеральный государственный центр образования и исследования лекарственных средств

СYP – цитохром P450

FDA - управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США

$QT(c)$ – скорректированный интервал QT

Torsades de pointes – пируэтная тахикардия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Б. В., Лиманкина И. Н. Проблема интервала QT в психиатрической практике // Медицина XX век. – 2006. – Т. 4. – С. 41-44.
2. Арсентьева Р. Х. Синдром удлиненного интервала QT // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. – №. 3.
3. Бокерия О. Л., Санакоев М. К. Синдром удлиненного QT-интервала // Анналы аритмологии. – 2015. – Т. 12. – №. 2.
4. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под редакцией А. Джон Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса. / перевод с английского под редакцией чл. Кор. РАМН Е. В. Шляхто. – М: «Гэотар-Медия». 2011. - с. 505, 506.
5. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Гриценко П.В. Синдром удлиненного интервала Q-T. // Кардиология, 2002; 9:3-4.
6. Вейн А.М., Шварков С.Б., Гиоргобиани Р.Р. и др. Клинико-физиологическая характеристика синкопальных состояний при синдроме удлиненного интервала QT (синдром Романо-Уорда). Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1991; 91(8): 3-6.
7. Волков В. П. Внезапная сердечная смерть и антипсихотические препараты (обзор иностранной литературы) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. – №. 5. – С. 79-82.
8. Денисюк В.И. Аритмии сердца: Достижения, проблемы и перспективы на рубеже XX-XXI веков. Винница: Логос 1999; 520.
9. Дощицин В. Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии // Российский кардиологический журнал. – 1999. – Т. 1. – С. 46-51.
10. Дощицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала QT ЭКГ: классификация, клиническое значение. Кардиология 1981; 10: 22-28.

11. Е.А. Ушкалова. Лекарственные средства и интервал QT // Фарматека для практикующих врачей. 2001. №7 (49)
12. Ермошкин В. И. Предполагаемый механизм возникновения аритмии сердца человека //Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2013. – Т. 15. – №. 6.
13. Кардиология. Зарубежное практическое руководство по медицине / под редакцией Б. Гриффина, Э. Тополя при участии М. Хука, Т. Мак-Рея-третьего и А. Мессерли / перевод с английского А. Н. Охотина под редакцией канд. мед. наук М. А. Осипова. – М: «Практика», 2011. – с. 470, 471.
14. Кукес В.Г, Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика: перспективный инструмент персонализированной медицины // Ремедиум. 2008.-N 3.-С.10-13. Библ. 0 назв.
15. Кукес В.Г, Сычев Д.А. Клиническая фармакология. 5-е издание, исправленное и дополненное // – М.: «Гэотар-Медия». 2015. – с.1024.
16. Кукес В.Г, Чельцов В.В., Бабахин А.А., Лукьянов С.В., Герасимов В.Б., Калиничев С.А. Побочные эффекты лекарственных средств. // Ремедиум 2005.-N 1.-С.30-32.
17. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / — М.: Реафарм, 2004. - 144 с. : ил., табл.
18. Кукес В.Г., Свистунов А.А., Миронов А.Н., Сычев Д.А. Клинико-фармакологические аспекты взаимодействия лекарственных средств с позиций персонализированной медицины // — М.: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2012. — 212 с.
19. Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. / И. Н. Лиманкина // Вестник аритмологии. — 2008. — №52. — С. 1.
20. Матитсев Н., Лиманкина И.Н. и др. / Вопросы кардиоаритмологу. Синдром удлиненного QT. FAQ. [Электронный ресурс] / Н. Матитсев, И. Н. Лиманкина // Режим доступа:

<http://www.medlinks.ru/modules.php?op=modload&name=Forum&file=viewtopic&topic=122405&forum=79>

21. Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В., Булко Т.В., Супрун Е.В., Кузиков А.В., Кукес В.Г., Арчаков А.И. Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов - цитохромов P450 3A4 и 2C9 - биологически активными соединениями, - М: Мол. медицина. 2013. №5, 49-53.

22. Нагорная Н. В. и др. Синдром удлиненного интервала QT как причина синкопальных и жизнеугрожающих состояний //Здоровье ребенка. – 2007. – №. 2. – С. 5.

23. Недоступ А., Благова О.М. Как лечить аритмии. — Медпресс-информ, 2008. — 304 с.

24. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. — М.: Медицинская литература, 2007. — 368 с.

25. Ольбинская А.М., Мельник М.В., Кравченко В.В. и др. Синдром удлинения интервала Q-T у больных острым инфарктом миокарда: диагностика и лечение. Рос. Мед. вести 2000; 5; 45-48.

26. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Синдром удлиненного интервала QT. Клиническая фармакология и терапия 1999; 5: 44-46.

27. Попов С.В., Плеханов И.Г., Антонченко И.В. Варианты обследования и лечения врожденного синдрома удлиненного интервала QT. Педиатрия 1991; 1: 88-90.

28. Родионова В.В., Куликова О.М., Смирнова Т.Н., Поляков В.Е. Амбулаторная диагностика и тактика ведения детей с синдромом удлиненного интервала QT (Романо-Уорда). Российский медицинский журнал 1999; 6: 34-37.

29. Романова Л. Н. Аритмии: диагностика и лечение //Лечащий врач. – 2003. – №. 6. – С. 71-74.

30. Семенов С.Н, Чилова Р.А., Дмитриев В.А., Аникин Г.С., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Взаимодействие противогрибковых препаратов с другими

лекарственными средствами: клиническое значение. // Антибиотики и химиотерапия. 2008.-N 7.-С.40-43. Библ. 12 назв.

31. Сивков А.С., Пауков С.В., Кукес И.В., Рувинов Ю.В. Индивидуальная безопасность фармакотерапии при оценке активности изофермента цитохрома Р-450 3А4 (Сур3А4). // Клиническая медицина. 2010.-N 2.-С.61-67. Библ. 28 назв.

32. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Дорофеева М.Н Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия при лечении коморбидных больных артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинической практике. // Поликлиника. 2015.-N 1(2).-С.13-18. Библ. 0 назв.

33. Симакова М.А. Синдром удлинённого интервала QT (СУИ QT). // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2009.-N 4.-С.43-46. Библ. 5 назв.

34. Синдром удлинённого интервала Q-T симптомы и признаки. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.medmoon.ru/bolezni/bol431.html>

35. Синдром удлинённого интервала QT. Под ред. проф. М.А. Школьниковой. М.: Медпрактика 2001; 128.

36. Справочник. Анатомия и Физиология ЖКТ. Цитохром Р450 (изоферменты Сур2С19 и Сур3А4) [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/3504>

37. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / под общ. ред. Д. А. Сычева; науч. ред. В. А. Отделенов. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. — 224 с., ил.

38. Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., Ильина Е.С. Потенциально нерекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. // Клиническая фармакология и терапия. 2016.-N 2.-С.76-81. Библ. 5 назв.

39. Сычев Д.А., Отделенов В.А. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога. // Справочник поликлинического врача. 2014.-N 12.-С.18-21. Библ. 13 назв.

40. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Орехов Р.Е., Бордовский С.П. Современные методы борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста. // Сибирское медицинское обозрение. 2016.-N 2.-С.13-21. Библ. 14 назв.

41. Ф. И. Белялов. Аритмии сердца: монография; изд. 5, перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИМАПО. 2011. с. 127, 130.

42. Федорец В.Н., Дульский В.А., Мозерова Е.М., Козлов К.Л. Выживаемость мужчин пожилого возраста в зависимости от продолжительности скорректированного интервала qt. // Успехи геронтологии. 2012.-N 1.-С.162-165. Библ. 15 назв

43. Фомин Е.В., Байчоров И.Х., Ших Е.В., Сизова Ж.М. Доклиническое изучение влияния лекарственных средств на активность цитохрома P450 и прогнозирование субстратной принадлежности как способ прогнозирования безопасности применения комбинированной терапии. // Антибиотики и химиотерапия. 2013.-N 7.-С.34-39. Библ. 14 назв.

44. Фурман Н.В., Шматова С.С. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):311-315.

45. Черемисина А.Ю., Анциферова Е.В., Воронина Н.А., Стельмашук Т.В., Емельянчик Е.Ю., Никулина С.Ю. Проблемы диагностики синдрома удлиненного интервала QT у новорожденных детей. // Лечащий врач. 2016.-N 7.-С.58-60. Библ. 10 назв

46. Чернова А.Л. Синдром удлиненного интервала QT. // Сибирское медицинское обозрение. 2012.-N 3.-С.91-95. Библ. 30 назв.

47. Шилов А. М., Мельник М. В. Синдром удлиненного интервала QT как предиктор сложных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти. – 2005.

48. Ших Е.В., Фомин Е.В., Шумянцева В.В., Булко Т.В. Комбинированная терапия пожилых пациентов с учетом метаболизма лекарственных средств. // Клиническая геронтология. 2012.-N 3-4.-С.54-58. Библ. 13 назв.
49. Школьникова М.А., Березницкая В.В., Калинин Л.А., Ильдарова Р.А., Харлап М.С. Диагностика, стратификация риска внезапной смерти и лечение основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлинённого интервала. // Кардиология. 2011.-N 5.-С.50-61. Библ. 48 назв.
50. Abbott, G., Sesti, F., Splawski, I., Buck, M., Lehmann, M., Timothy, K. et al. (1999) MiRP1 forms IKR potassium channels with hERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 97: 175-187.
51. Abdelmawla N and Mitchel AJ. Sudden cardiac death and antipsychotics drugs. // *Advances in Psychiatric Treatment* 2006;12:35-44;100-109.
52. Aberg K, Adkins DE, Liu Y, McClay JL, Bukszar J, Jia P, et al. Genome-wide association study of antipsychotic-induced QTc interval prolongation. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(2):165–72.
53. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998;18:83-97.
54. Alesso, L., Colombo, H., Torre, M. and Herrera, R. (2009) Amiodarone/ciprofloxacin/clarithromycin interaction. Prolonged QT interval and ventricular tachycardia in an elderly patient: case report. *Reactions Weekly* 1272(Issue 1, October): 6-7.
55. Allan EL, Barker KN, Malloy MJ, Heller WM. Dispensing errors and counseling in community practice. *Am Pharm* 1995;35:25-33.
56. Allen LaPointe NM, Curtis LH, Chan KA, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, et al. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:361–8.
57. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc* 1999;74:613-34.

58. 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.
59. Baker B, Dorian P, Sandor P, Shapiro C, Mitchell J, Irvine MJ. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:15-21.
60. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf* 1999;21:407-21.
61. Ball P. New antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections: improved activity at a cost? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000;16:263-72.
62. Ball P. Quinolone induced QT interval prolongation: a not unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:557-9.
63. Barnett AA. Safety concerns over antipsychotic drug, sertindole. *Lancet* 1996;348:256.
64. Beach S. R. et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications // *Psychosomatics*. – 2013. – T. 54. – №. 1. – C. 1-13.
65. Bednar, M., Harrigan, E., Anziano, R., Camm, A. and Ruskin, J. (2001) The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 43(5 Suppl. 1): 1-45.
66. Border W.L., Benson D.W. Sudden infant death syndrome and long QT syndrome: the zealots versus the naysayers. *Heart Rhythm*. 2007;4 (2): 167–9.
67. Bril, F., Gonzalez, C. and Di Girolamo, G. (2010) Antimicrobial agents-associated with QT interval prolongation. *Curr Drug Safety* 5: 85-92.
68. Brown S. Excess mortality of schizophrenia, a metaanalysis.// *Br J Psychiatry* 1997;171:502-508.
69. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death. *J Electrocardiol* 2000; 33 Suppl: 41-47.

70. Buchanan Keller, K. and Lemberg, L. (2008) “Torsade”. *Am J Crit Care* 17: 77-81.
71. Buckley N, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // *Drug Safety* 2000;23(3):215-22.
72. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:199-204.
73. Cetin, M., Yildirimer, M., Ozen, S., Tanriverdi, S. and Coskun, S. (2012) Clarithromycin-induced long QT syndrome: a case report. *Case Rep Med* 2012: 634652.
74. Chen L., Marquardt M.L., Tester D.J. et al. Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2007. - Vol. 104. - P. 20990-20995.
75. Chiang C.E., Roden D.M. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *JACC.* 2000; 36 (1): 1–12.
76. Choudhury, L., Grais, I. and Passman, R. (1999) Torsades de pointes due to drug interaction between disopyramide and clarithromycin. *Heart Disease (Hagerstown, MD)* 1: 206-207.
77. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://www.crediblemeds.org>.
78. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. Cardiac arrhythmias with pimozide (Orap). *Current Problems in Pharmacovigilance* 1995;21:1.
79. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. Suspension of availability of sertindole (serdolect). *Current Problems in Pharmacovigilance* 1999;25:1.
80. Conder ML, Lawrence JH, Levesque PC, Blonar MA. Inhibition of the HERG potassium ion channel by fluoroquinolone antibiotics: correlation with the risk for clinically significant QT interval prolongation [abstr]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto,

Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000:474.

81. Crumb WJ Jr, Ekins S, Sarazan RD, Wikel JH, Wrighton SA, Carlson C, et al. Effects of antipsychotic drugs on I(to), I (Na), I (sus), I (K1), and hERG: QT prolongation, structure activity relationship, and network analysis. *Pharm Res.* 2006;23(6):1133–43.

82. Curtis, L., Ostbye, T., Sendersky, V., Hutchison, S., Allen Lapointe, N., Al-Khatib, S. et al. (2003) Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med* 114: 135-141.

83. Davey P. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2000 Mar Apr, 42(5):359-384.

84. Delpon E, Valenzuela C, Tamargo J. Blockade of cardiac potassium and other channels by antihistamines. *Drug Saf* 1999;21(Suppl 1):11-8.

85. Desai M, Tanus-Santos JE, Li L, Gorski JC, Arefayene M, Liu Y, et al. Pharmacokinetics and QT interval pharmacodynamics of oral haloperidol in poor and extensive metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenomics J.* 2003;3(2):105–13.

86. Drici MD, Barhanin J. Cardiac K⁺ channels and drug-acquired long QT syndrome. *Therapie.* 2000;55(1):185–93.

87. Drug Interactions Checker. Электронный ресурс удаленного доступа – (<http://www.drug.com>).

88. DuBuske LM. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther* 1999;21:281-95.

89. Duncan, R., Ridley, J., Dempsey, C., Leishman, D., Leaney, J., Hancox, J. et al. (2006) Erythromycin block of the hERG K_p channel: accessibility to F656 and Y652. *Biochem Biophys Res Commun* 341: 500-506.

90. FDA issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients (FDA talk Paper) Rochvill (MD): US Food and Drug Administration, 2006.

91. Federal Drug Commission. FDA/PhRMA task force to assess QT risk by pre-clinical markers. *Pink Sheet* 1999;61:15-16.
92. Ficker E., Dennis A.T., Obejero-Paz C.A. et al. Retention in the endoplasmic reticulum as a mechanism of dominant-negative current suppression in human long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2000 Dec;32(12): 2327-2337.
93. Finlayson K, Witchel HJ, McCulloch J, Sharkey J. Acquired QT interval prolongation and HERG: implications for drug discovery and development. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1–3):129–42.
94. Flockhart DA. Drug interactions, cardiac toxicity, and terfenadine: from bench to clinic? *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:101-3.
95. Geelen J., Doevendans P., Jongbloed R. et al. Molecular genetics of inherited long QT syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19: 1427-1433.
96. Georgijevic Milic L. Molecular genetics in the hereditary form of long QT syndrome. *Med Pregl* 2000 Jan-Feb; 53(1-2): 51-54.
97. Glaxo Wellcome Inc. Product information: Raxar (grepafloxacin). Research Triangle Park, NC;1997.
98. Goldenberg I., Moss A.J. et al. Clinical course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Nov 2006;17(11):1161-8
99. Goldenberg I., Moss A.J. Long QT syndrome. *JACC.* 2008; 51 (24): 2291–300.
100. Gray, V. (1998) Syncopal episodes associated with cisapride and concurrent drugs. *Ann Pharmacother* 32: 648-651.
101. Guo D,Cai Y,Chai D,Liang B,Bai N,Wang R.The cardiotoxicity of macrolides:a systematic review.*Pharmazie* 2010;65:631–40.
102. 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.

103. Hancox, J., McPate, M., El Harchi, A. and Zhang, Y. (2008) The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes. *Pharmacol Therapeut* 119: 118-132.
104. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21:1216–31.
105. Hayashi, Y., Ikeda, U., Hashimoto, T., Watanabe, T., Mitsuhashi, T. and Shimada, K. (1999) Torsades de pointes ventricular tachycardia induced by clarithromycin and disopyramide in the presence of hypokalemia. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 672-674.
106. Hensey, C. and Keane, D. (2008) Clarithromycin induced torsade de pointes. *Irish J Med Sci* 177: 67-68.
107. Herxheimer A, Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs.// *BMI* 2002; 325:1253-1254.
108. Hofman N., Wilde A.A.M., Kaab S., et al. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *Eur Heart J.* 2007;28(5):575–80.
109. Hollister AS, Haverstock D, Choudri S. Moxifloxacin has a favorable cardiovascular safety profile in patients taking concomitant QTc prolonging drugs [abstr]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000:476.
110. Hondeghem LM, Dujardin K, Hoffmann P, Dumotier B, De Clerck F. Drug-induced QTC prolongation dangerously underestimates proarrhythmic potential: lessons from terfenadine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:589–97.
111. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Conner DP, Mulin JC, Cantilena LR. Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. *JAMA* 1993;269:1513-8.

112. Huang B.H., Wu C.H., Hsia C.P., Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30(12): 1579-82.
113. Iannini P Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ* 2001;322:46.
114. Iannini PB, Circiumaru I, Byazrova E, Doddamani S, Kramer H. QTc prolongation associated with levofloxacin [abstr]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000:47.
115. Iannini PB, von Seggern K, Wikler MA. Safety of gatifloxacin in patients with cardiovascular disease [abstr]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000:469.
116. Isbister G. K., Page C. B. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice //British journal of clinical pharmacology. – 2013. – T. 76. – №. 1. – C. 48-57.
117. Jaillon P, Morganroth J, Brumpt I, Talbot G. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(suppl A):161-7.
118. Janssen Pharmaceutica stops marketing cisapride in the US. FDA Talk Paper March 23, 2000.
119. January C.T., Gong Q., Zhou Z. Long QT syndrome: cellular basis and arrhythmia mechanism in LQT2. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 Dec; 11(12): 1413-1418.
120. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Amer Heart J* 1957; 54: 59-68.

121. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Scientific World Journal*. 2012;2012:212178.
122. Kamei S, Sato N, Harayama Y, Nunotani M, Takatsu K, Shiozaki T, et al. Molecular analysis of potassium ion channel genes in sudden death cases among patients administered psychotropic drug therapy: are polymorphisms in LQT genes a potential risk factor? *J Hum Genet*. 2014;59(2):95–9.
123. Kamochi, H., Nii, T., Eguchi, K., Mori, T., Yamamoto, A., Shimoda, K. et al. (1999) Clarithromycin associated with torsades de pointes. *Japan Circulat J* 63: 421-422.
124. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):760–81.
125. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(1):39–43.
126. Kao L.W., Furbee R.B. Drug-induced q-T prolongation. *Med. Clin. North. Am.* 2005; 89 (6): 1125–44, x
127. Keating M., Atkinson D., Dunn C., et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science*. 1991;252:704–6.
128. Kezerashvili A., Khattak H., Barsky A., Nazari R., Fisher J.D. 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(3): 243-6.
129. Kim J.A., Lopes C.M., Moss A.J. et al. Trigger-specific risk factors and response to therapy in long QT syndrome type 2. *Heart Rhythm*. Dec 2010;7(12):1797-805.
130. Kunkler K. Acquired long QT syndrome: risk assessment, prudent prescribing and monitoring, and patient education. *J Am Acad Nurse Pract*. 2002;14:382–9.

131. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997;17:531-7.
132. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:361–90.
133. Lindquist M, Edwards IR. Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997;349:1322.
134. Lopera J., Huikiri H.V., Makikallio T.H. Ischemic sudden death: critical analysis of risk markers. *Part VIII Rev Esp Cardiol* 2000 Apr;53(4):568-578.
135. Mahida S, Hogarth AJ, Cowan C, Tayebjee MH, Graham LN, Pepper CB. Genetics of congenital and drug-induced long QT syndromes: current evidence and future research perspectives. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37(1):9–19.
136. Malik M, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001; 24:323–51.
137. Medeiros A., Kaku T., Tester D.J., et al. Sodium channel B4 subunit mutation causes congenital long QT-syndrome. *Heart Rhythm*. 2006;3:S34.
138. Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:49-75.
139. Milberg, P., Eckardt, L., Bruns, H., Biertz, J., Ramtin, S., Reinsch, N. et al. (2002) Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Therapeut* 303: 218-225.
140. Mishra A, Friedman HS, Sinha AK. The effects of erythromycin on the electrocardiogram. *Chest* 1999; 115:983-6.
141. Mizusawa Y, Wilde A. A. M. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. *Mayo Clin Proc* 2013;88(4):309-11
142. Mohler P.J., Le Scouarnec S., Denjoy I. et al. Defining the cellular phenotype of ankyrin-B syndrome variants: human ANK2 variants associated with

clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P. 432-441.

143. Morganroth J, Talbot GH, Dorr MB, Johnson RD, Geary W, Magner D. Effect of single ascending, supratherapeutic doses of sparfloxacin on cardiac repolarization (QTc interval). *Clin Ther* 1999;21:818-28.

144. Moric-Janiszewska E., Markiewicz-Loskot G. et al. Challenges of diagnosis of long-QT syndrome in children. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2007;30(9):1168-1170.

145. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000; 101 (6): 616–23.

146. Moss AJ. The QT interval and torsade de pointes. *Drug Saf* 1999;21(suppl 1):5-10, 81-7.

147. Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J. et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice // *JAMA*. - 2005. - Vol. 294. - P. 2975-2980.

148. Napolitano C., Schwartz P.J., Brown A.M. et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 Jun; 11(6): 691-696.

149. Nattel S, Ranger S, Talajic M, Lemery R, Roy D. Erythromycin-induced long QT syndrome: concordance with quinidine and underlying cellular electrophysiologic mechanism. *Am J Med* 1990;89:235-8.

150. Novartis Gives Mellaril Black Box Warning to Alert MDs of Arrhythmia Risk. *Reuters Health* Jul 26, 2000. <http://www.reutershealth.com/frame2/arch.html>.

151. O'Brien P and Oyebode F. Psychotropic medication and the heart. // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2003;9:414-423.

152. Oberg KC, Bauman JL. QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy* 1995;15:687-92.

153. Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, et al. Comparative pharmacodynamic analysis of QT interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin. *Chemotherapy* 2000;44:2630-7.
154. Owens Jr, R. and Ambrose, P. (2002) Torsades de pointes associated with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 22: 663-668; discussion 668-672.
155. Owens RC Jr. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs*. 2004;64(10):1091–124.
156. Owens RC. Risk Assessment for Antimicrobial Agent-Induced QTc Interval Prolongation and Torsades de Pointes. *Pharmacotherapy* 2001;21:310-319.
157. Paserchia LA, Hewett J, Woosley RL. Effects of ketoconazole on QTc. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:146.
158. Passman R., Kadish A. Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am* 2001 Mar; 85(2): 321-341.
159. Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, Doevendans PA, Verhasselt P, Smeets HJ, et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl)*. 2004;82(3):182–8.
160. Pickham D., Helfenbein E., Shinn J. 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
161. Piquette, R. (1999) Torsade de pointes induced by cisapride/clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother* 33: 22-26.
162. Poluzzi E., Raschi E., Motola D., Moretti U., De Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf.* 2010 Apr 1;33(4):303-14.
163. Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J. Genetics of cardiac arrhythmias. In Zipes D.P., Libby P., Bonow RO, et al. (eds). *Braunwald's Heart Disease*, 7th edn. - 2004. - Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. -P. 689-695.

164. Raschi, E., Poluzzi, E., Koci, A., Moretti, U., Sturkenboom, M. and De Ponti, F. (2013) Macrolides and torsadogenic risk: emerging issues from the FDA Pharmacovigilance Database. *J Pharmacovig.* DOI: 10.4172/jp.1000104.
165. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Editorials. *BMJ* 2000;320:1158-9.
166. Roden D.M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11 (8): 938–40.
167. Roden D.M. Long QT Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (2): 169–76.
168. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004;350:1013–22.
169. Russo V., Puzio G., Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta Biomed.* 2006; 77(1): 30-2.
170. Santos N., Oliveira M., Galrinho A., Oliveira J.A., Ferreira L., Ferreira R. QT interval prolongation and extreme bradycardia after a single dose of azithromycin. *Rev Port Cardiol.* 2010; 29(1): 139-42.
171. Sasich L D FDA Evaluation of Telithromycin (Ketek) April, 26, 2001 <http://www.healthnet.org/programs/edrug.html>.
172. Sauer, A. and Newton-Cheh, C. (2012) Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation* 125: 1684-1694.
173. Schwartz JB. The electrocardiographic QT interval and its prolongation in response to medications: differences between men and women. *J Gend Specif Med* 2000;3:25-8.
174. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Amer Heart J* 1985; 111: 399-411.
175. Schwartz P.J. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J. Intern. Med.* 2006; 259 (1): 39–47.
176. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88:782–4

177. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C. et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001 Jan 2; 103(1): 89-95.
178. Schwartz PJ. The Long QT Syndrome. // Vol.7, Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 1997
179. Schwartz, P., Stramba-Badiale, M., Crotti, L., Pedrazzini, M., Besana, A., Bosi, G. et al. (2009) Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 120: 1761-1767.
180. Sekkarie, M. (1997) Torsades de pointes in two chronic renal failure patients treated with cisapride and clarithromycin. *Am J Kidney Dis* 30: 437-439.
181. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30:17–26.
182. Simkó J., Csilek A., Karászi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*. 2008 Jun;36(3):194-206.
183. Simons FER, Kesselmann MS, Giddings NG, Pelech AN, Simons KJ. Astemizole-induced torsades de pointes. *Lancet* 1988;II:624.
184. Splawski I, Shen J, Timothy K.W. et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000 Sep 5; 102(10): 1178-1185.
185. Swanson JR, Jones GR, Krasselt W, Denmark LN, Ratti F. 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.
186. Tamargo J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. *Jpn J Pharmacol* 2000 May; 83(1): 1-19.
187. Trinkley K. E. et al. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians //Current medical research and opinion. – 2013. – T. 29. – №. 12. – C. 1719-1726.

188. Tschida SJ, Guay DR, Straka RJ, Hoey LL, Johanning R, Vance-Bryan K. QTc-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature. *Pharmacotherapy* 1996;16:663-74.
189. Tyson J., Tranebjaerg L., McEntagart M. et al. Mutational spectrum in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen. *Hum Genet* 2000 Nov; 107(5): 499-503.
190. van Haarst AD, van't Klooster GA, van Gerven JM, et al. The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:542-6.
191. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:16–23.
192. Vatta M., Ackerman M.J., Ye B. et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P. 2104-2112.
193. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:415–27.
194. Volberg, W., Koci, B., Su, W., Lin, J. and Zhou, J. (2002) Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (hERG) by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Therapeut* 302: 320-327.
195. von Keutz E, Schluter G. Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(suppl B):91-100
196. Wang CP, Guo GB. «Indapamide induced syncope in a patient with long QT syndrome», 2002.
197. 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.
198. Weeke P, Mosley JD, Hanna D, Delaney JT, Shaffer C, Wells QS, et al. Exome sequencing implicates an increased burden of rare potassium channel variants in

the risk of drug-induced long QT interval syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1430–7.

199. Willman D. How a New Policy Led to Seven Deadly Drugs. *Los Angeles Times* December 20, 2000.

200. Witchel, H., Hancox, J. and Nutt, D. (2003) Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 23: 58-77.

201. Wolfe SM, et al. New batch of Propulsid deaths and FDA delay. Apr 12, 2000 <http://www.healthnet.org/programs/edrug.html>.

202. Woosley R. Drugs that prolong the QTc interval and/or induce torsade de pointes; Available from: <http://www.crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qt drugs>. Cited 3 Mar 2015.

203. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gilles RA. Mechanism of the cardiotoxic actions terfenadine. *JAMA* 1993;269:1532-6.

204. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;35:290-1.

205. Yong TY, Huang JE, Lau SY, Li JY. «Severe hyponatremia and other electrolyte disturbances associated with indapamide», 2011.

206. Zareba, W. and Lin, D. (2003) Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psych Q* 74: 291-306.

207. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98(21):2334–51.

208. Zuckerman, J. (2004) Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin N Am* 18: 621-649.