

А.А. Лащук

**ВКЛАД МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ФАКТОРА В ИНДУКЦИЮ
СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT**

*Научные руководители: д-р мед. наук, проф. И. В. Василевский,
канд. мед. наук, доц. А.П. Рубан*

Кафедра клинической фармакологии

Кафедра педиатрии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.A. Lashchuk

**CONTRIBUTION OF THE DRUG FACTOR TO THE INDUCTION
OF PROLONGED QT INTERVAL SYNDROME**

Tutors: M.D, professor I.V. Vasilevski,

Ph.D., associate professor A.P. Ruban

Department of Clinical Pharmacology

Department of Pediatrics

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье представлена информация о медикаментозно индуцированном синдроме удлиненного интервала QT, обозначены наиболее актуальные лекарственные средства, провоцирующие удлинение интервала QT, и, тем самым, способные вызвать жизнеугрожающие нарушения ритма, обсуждаются вопросы его профилактики, диагностики и лечения.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, Long QT, лекарственные средства, каналопатия, нарушения ритма сердца.

Resume. The article provides information on drug-induced prolonged QT interval syndrome, identifies the most relevant drugs that provoke prolonged QT interval and, thus, can cause life-threatening rhythm disturbances, discusses its prevention, diagnosis and treatment.

Keywords: long QT interval syndrome, long QT, medications, canalopathy, cardiac rhythm disturbances.

Актуальность. Значимость проблемы синдрома удлиненного интервала QT (Long QT) заключается в высокой вероятности развития при его наличии тяжелых аритмий, способных привести к синдрому внезапной сердечной смерти (ВСС), считается, что около 5-7% всех случаев ВСС могут быть обусловлены именно им [1]. К аритмиям приводит электрическая неоднородность миокарда в виде пролонгирования фазы реполяризации, индукции ранней постдеполяризации и пространственной дисперсии рефрактерности. Основу этих изменений составляют замедление функционирования калиевых каналов или усиление функции натриевых каналов. Long QT может быть обусловлен как первичными (генетически обусловленными), так и вторичными (приобретенными) каналопатиями. Среди большого числа вторичных каналопатий значимое место занимают лекарственно индуцированный Long QT. Актуальность проблемы медикаментозного Long QT обусловлена отсутствием четких эпидемиологических данных, в литературе встречается спорадические сведения о заболеваемости, в частности, в европейской популяции она составляет 0,8-1,2 случаев на миллион человеко-лет [1].

Цель: проанализировать литературные данные о роли медикаментозных факторов в индукции синдрома Long QT.

Задачи:

1. Оценить значимость проблемы медикаментозно индуцированного Long QT.
2. Обозначить основные классы лекарственных средств (ЛС) и их представителей, ответственных за индукцию Long QT.
3. Ознакомить с этиопатогенетической основой и факторами риска медикаментозно индуцированного Long QT.
4. Обозначить тактику ведения пациентов при развитии медикаментозно индуцированного Long QT.

Материал и методы. Метод анализа литературных источников.

Результаты и их обсуждение. Выделяют несколько классов (согласно анатомио-терапевтическо-химической классификации) ЛС и их представителей, индуцирующих Long QT [2].

Среди препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее часто медикаментозно индуцированный Long QT провоцирует антиаритмические средства Ia и III классов. Поскольку их эффекты непосредственно связаны с блокадой калиевых и натриевых каналов, происходит замедление реполяризации и удлиняется интервал QT. Так, ибутилид удлиняет QT в 6-8,3% случаев, дофетилид (3%), соталол (1,8-4,8%), хинидин (2,0-8,8%), амиодарон (0,71%), реже – такие средства, как флекаинид, пропafenон, прокаинамид, аденозин и дизопирамид. Среди вазопрессоров-кардиотоников таким эффектом обладают эпинефрин и эфедрин, среди антиангинальных – ранолазин и ивабрадин, среди диуретиков – фуросемид.

Из противомикробных ЛС для системного использования как причина индукции Long QT актуален широкий спектр антибактериальных препаратов: макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин, роксит-ромицин), фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин). Кроме того, противомаларийные ЛС: гидроксихлорохин (имел актуальность в дебюте пандемии COVID-19), хлорохин, мефлокин; противовирусные: ритонавир/лопинавир, озельтамивир и противогрибковые: флуконазол, интраконазол, пентамидин [3].

Способны индуцировать Long QT противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, такие как: акларубицин, оксалаплатин, вандетаниб.

Из группы ЛС для лечения заболеваний респираторной системы значимыми являются бронходилататоры формотерол и сальмотерол, среди антигистаминных следует отметить терфенадин, астемизол и биластин.

ЛС, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ также замечены в индукции Long QT, в частности, прокинетики метоклопрамид и домперидон.

Среди препаратов для лечения заболеваний нервной системы актуальными являются психотропные (галоперидол, кветиалин, сульпирид, тиоридазин, пимозид, кавинтон и др.), антидепрессанты (циталопрам) и анестетики (пропофол).

Выделяют факторы риска развития пируэтной желудочковой тахикардии, связанные с особенностями пациента, метаболизмом ЛС, а также с особенностями клинической ситуации.

В первом случае речь идет о женском поле, наличии нарушений ритма и проводимости (брадикардии, полной атриовентрикулярной блокады, пауз ритма), кардиальной патологии (постинфарктного состояния, хронической сердечной недостаточности, гипертрофической кардиопатии). Сопутствующие гипотермия, гипотиреоз, гипомагниемия, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания и воспалительные процессы также увеличивают риски.

Некоторые особенности фармакодинамики и фармакокинетики ЛС провоцируют Long QT, а именно: быстрое введение препаратов, применение ЛС в высоких дозах, нарушение метаболизма ЛС при ингибировании функции изоформ цитохрома P450 (особенно CYP3A4), нарушении элиминации ЛС при почечной и/или печеночной дисфункции, а также наличие генетических вариантов, влияющих на метаболизм ЛС.

Связывают вероятность развития Long QT и с особенностями клинической ситуации. Например, комбинированная терапия несколькими ЛС, индуцирующими Long QT, или комбинированная терапия с диуретиками, способствующих гипокалиемии, а также комбинированная терапия с ЛС, блокирующими метаболизм препарата, индуцирующего Long QT. Таким обстоятельством может стать наличие печеночной недостаточности у пациентов, получающих индуцирующее Long QT препараты и требующие печеночного метаболизма (метадон); рвота и диарея, приводящие к электролитному дисбалансу при приёме антибиотиков; длительная терапия ингибиторами протонной помпы (способствуют гипомагниемии и гипокалиемии), терапия бета-адреноблокаторами и ивабрадином (способствуют брадикардии). К факторам риска относят также депрессию, приводящую к приёму токсических доз ЛС, индуцирующих Long QT (антипсихотических, антидепрессантов).

Профилактика медикаментозно-индуцированного Long QT заключается в избегании назначения ЛС, его провоцирующих. Если такой вариант невозможен, следует контролировать дозировки (не превышать терапевтические); иметь высокую настороженность в отношении пациентов с кардиальной патологией; не назначать причинно-значимые препараты, метаболизирующиеся в печени через систему цитохрома P450 (CYP3A4) совместно с препаратами, ингибирующими эту систему; а также совместно с ЛС, вызывающими электролитные нарушения. Всем пациентам, получающим препараты из списка индуцирующих Long QT требуется ЭКГ-контроль с расчетом QTc, а при его выявлении показана отмена причинно-значимого ЛС и/или проведение коррекции электролитного баланса [4].

При подозрении на наличие первичной каналопатии требуется обследование пациента с применением генеалогического, инструментального (в т.ч. установка петлевого регистратора), молекулярно-генетического методов для принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента, вплоть до имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Выводы:

1. Long QT ответственен за 5-7% всех случаев ВСС.
2. Наибольший вклад в развитие медикаментозно-индуцированного Long QT вносят противоаритмические ЛС.

3. В период назначения ЛС, индуцирующих Long QT требуется проведение ЭКГ- контроля с расчетом QTc.

4. Наличие синкопальных состояний – основание для проведения молекулярно-генетического обследования, консультации аритмолога с целью решения вопроса о постановке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.

Литература

1. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France / M.Molokhia, A. Pathak, M. Lapeure-Mestre et al. // Br J Clin Pharmacol. – 2008. – 66(3). – С.386-395. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x. Epub 2008 Jul 15.

2. Головина, Г. А. Медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT. / Г. А. Головина, В. К. Зафираки, Е. Д Космачева. // Вестник аритмологии. – 2020. – 27(3). – С. 42-52. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>

3. Рубан, А.П. Поражения сердца и сосудов у детей в эпоху COVID-19 / А. П. Рубан // Рецепт. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 209–224. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.2.003>

4. Новые нормы и интерпретации детской электрокардиограммы / Л.М. Макаров, И.И. Киселева, В.Н. Комолятова и др. // Педиатрия, 2015. – Том 94. – № 2. – С. 63–67.