



**СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО
ИНТЕРВАЛА QT И РОЛЬ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
В ЕГО ГЕНЕЗЕ
Полянская А.В.,
кандидат медицинских наук доцент**

Резюме

Понятие синдрома удлинённого интервала QT включает удлинение интервала на ЭКГ и склонность к развитию жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма, прежде всего полиморфной желудочковой тахикардии. В статье дана оценка механизмам возникновения аритмий при удлинении интервала QT, описаны возможности методов его объективной оценки. Приведены данные о распространённости удлинённого интервала QT в популяции и в отдельных странах, описаны многочисленные немодифицируемые и модифицируемые факторы риска развития лекарственно-индуцированных аритмий. Указаны особенности синкопальных состояний при синдроме удлинённого интервала QT и важность их дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, сопровождающимися синкопе. В статье перечислены лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT, и механизмы их проаритмического действия, подчеркивается необходимость учета влияния комбинации различных лекарственных средств на удлинение интервала QT в связи с ее потенциальной опасностью. Описаны основные методы лечения синдрома удлинённого интервала QT.

Ключевые слова: удлинение интервала QT, лекарственно-индуцированные аритмии

Введение

В современной врачебной практике синдром удлиненного интервала QT (LQTS) рассматривается как один из предикторов внезапной смерти, чем и обусловлено пристальное к нему внимание клиницистов. При LQTS наблюдается удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) и склонность к развитию жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма, прежде всего полиморфной желудочковой тахикардии, называемой также желудочковой тахикардией типа пируэт (Torsades de Pointes – TdP), «сердечным балетом» или «сердечным штормом». Желудочковые нарушения ритма могут сопровождаться потерей сознания, вызывать остановку сердечной деятельности и внезапную смерть. Известно, что одним из частых механизмов развития LQTS является применение лекарственных препаратов. Фармацевтический рынок во всем мире постоянно расширяется и обновляется. Предсказать риски, связанные с большинством лекарственных средств, трудно, поскольку препараты, обладающие пролонгирующим QT-эффектом, часто структурно и фармакологически не связаны между собой. Однако риск фатальной желудочковой аритмии у пациента может быть снижен при условии осведомленности врача о нефармакологических факторах риска, механизмах лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и специфических лекарственных взаимодействиях.

Механизмы удлинения интервала QT

Интервал QT отражает сумму процессов деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда клеток) и последующей реполяризации (восстановление электрического заряда) и рассчитывается как время в секундах от начала зубца Q комплекса QRS до конца волны T.

С точки зрения физиологии деполяризация желудочков, выраженная в виде комплекса QRS на ЭКГ, представляет собой быстрое движение ионов натрия, калия и кальция через клеточную мембрану, создавая электрические импульсы, которые приводят к сокращению желудочков. Когда отток калия из миокарда превышает приток натрия и кальция, происходит реполяризация, которая выражается в виде зубца T. При нарушении работы ионных каналов миокарда, чаще всего быстро активирующихся калиевых каналов задержанного выпрямления (IKr), может возникнуть избыточный приток натрия или снижение оттока калия. Этот избыток положительно заряженных ионов приводит к удлинению продолжительности фазы реполяризации мышцы сердца, сопровождаясь асинхронностью ее различных участков, создаются условия для формирования электрической нестабильности миокарда, возникновения трансмуральной reentry, т.е. повторной циркуляции импульса в одном и том же патологическом очаге. Такая гиперимпульсация способна спровоцировать пароксизм желудочковой тахикардии [1].

Продолжительность интервала QT изменяется в зависимости от пола (у женщин QT длиннее), возраста (с возрастом QT удлиняется) и нелинейно обратно пропорциональна частоте сердечных сокращений (ЧСС). Поэтому с целью объективной оценки интервала QT используется его значение с поправкой

на ЧСС – скорректированный интервал QT (QTc), рассчитанный по формулам Базетта, Фредерика, Саги или Ходжеса. Вычисление интервала QT с помощью формулы Базетта ($QTc = QT \sqrt{RR}$) является оправданным при ЧСС более 60 и менее 100 уд/мин. При ЧСС менее 60 или более 100 уд/мин предпочтительнее использовать формулу Фредерика ($QTc = QT \sqrt{3 \sqrt{RR}}$). При определении интервала QT у лиц с фибрилляцией предсердий применяют формулу Саги: $QTc = QT + 0,154 \times (1000 - RR)$ или формулу Ходжеса: $QTc = QT + 1,75 \times (ЧСС - 60)$. В этих формулах RR – расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему (выражается в секундах для формул Базетта и Фредерика, и миллисекундах для формулы Саги).

ЧСС оценивается в уд/мин для формулы Ходжеса.

Методика оценки длительности интервала QT

1. Измерения проводятся вручную в 12 отведениях ЭКГ, измеряется отрезок от начала комплекса QRS до конца интервала QT, вычисляется среднее его значение по 3-5 комплексам в одном отведении.

2. Зубец U должен быть включен в измерение, если он сливается с зубцом T.

3. Длительность интервала QT должна быть оценена на пике концентрации в плазме крови вещества, способного вызвать удлинение интервала QT.

4. Величину интервала QT необходимо скорректировать с учётом ЧСС.

Основные проблемы измерения интервала QT

1. Затруднения в точности определения начала и конца интервала QT.

2. Сложность дифференциации зубцов T и U.

В клинической практике для выявления LQTS может быть использован онлайн калькулятор, с помощью которого расчет скорректированного интервала QT проводится по трем формулам: Базетта, Фредерика и Саги (Фреймингема).

LQTS диагностируют в том случае, если длительность QTc превышает 0,44 с [2]. QTc считается длительным, если его значения превышают 0,45 с у мужчин и более 0,47 с у женщин. Риск сердечных событий коррелирует со степенью удлинения интервала QT. Наиболее распространенные желудочковые аритмии, такие как TdP, связаны с QTc более 0,5 с.

Впервые описали клинику LQTS в 1957 г. A. Jervell и F. LangeNielsen, а в 1963 г. C. Romano и в 1964 г. O. Ward представили наблюдение за семьями с врожденным удлинением интервала QT. Детально изучили электрокардиографические особенности LQTS Bazett, Fridericia, Hegglin и Holzmann.

Распространенность

Распространенность удлинения интервала QT в популяции среди лиц старше 12 лет составляет 1:3000 - 1:7000 [3]. У молодых удлинение интервала QT в большинстве случаев связано с генетическими мутациями, а у лиц пожилого и старческого возраста преобладает приобретенный вариант LQTS. Врожденное удлинение интервала QT в 60-70% наблюдается у женщин [4]. Данные о распространенности в мире лекарственно-индуцированного удли-

нения интервала QT сложно оценить, так как они касаются исследований, проводившихся в отдельных странах и регионах. Сообщается, что распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в Швеции составляет 40 случаев на 1 млн населения в год, в Бельгии – 39, в Испании – 9,5, в Германии – 13, во Франции – 10,9, а в некоторых регионах Италии – 6,6 случаев на 1 млн населения в год [5,6,7].

Факторы риска развития аритмий под влиянием лекарств

Основной немодифицируемый фактор риска – это болезни сердца (ишемическая болезнь сердца, кардиопатии, миокардит, опухоли сердца, сердечная недостаточность и др.). При наличии структурной патологии сердца может возникать расширение его полостей и анаэробный метаболизм в миокарде, которые приводят к аномальному автоматизму, повышению мембранного потенциала покоя и нарушению проведения импульсов по механизму reentry [8]. К факторам риска относятся также аномалии проводящей системы сердца, анатомические изменения нормальной проводящей системы, полиморфизм ионных каналов, перенесенные аритмии, принадлежность к женскому полу, пожилой и старческий возраст, патология печени и/или почек, которые сопровождаются снижением почечного или печеночного клиренса лекарственных препаратов, гипотиреоз, гиперпаратиреозидизм, гиперальдостеронизм, феохромоцитом, диабет, поражение центральной нервной системы (интракраниальные, субарахноидальные кровоизлияния, острые тромбозы, эмболии, черепно-мозговые травмы, энцефалит).

В настоящее время обнаружено более 700 мутаций в 15 генах, ответственных за структуру и нормальную работу ионных каналов кардиомиоцитов, поэтому выделяют 15 типов врожденного LQTS [9]. Чаще других встречаются и имеют клиническую значимость три мутации: LQTS1, LQTS2 и LQTS3 [10].

Модифицируемыми факторами риска лекарственно-индуцированных аритмий являются электролитные нарушения: гипокалиемия, гиперкалиемия, гипوماгнемия и гипокальциемия. Электролиты участвуют в образовании и распространении электрической деполяризации в сердце. Так, гипокалиемия способствует увеличению мембранного потенциала покоя, потенциала действия и рефрактерного периода, и, таким образом, может вызывать увеличение автоматизма и формирование аномальных импульсов в мышце сердца, а также развитие аритмии механизма reentry. Гиперкалиемия вызывает снижение электрической проводимости в сердце, расширение комплекса QRS, исчезновение зубца P, развитие фибрилляции желудочков и асистолии. Гипомагниемия способствует развитию TdP, так как усиливает автоматизм. Недостаток магния в крови ухудшает функцию насоса Na⁺-K⁺-АТФаз и внутриклеточный перенос катионов, в том числе, калия и кальция. Поэтому для обеспечения работы сердца необходим адекватный баланс калия, кальция и магния. Гипермагниемия может быть причиной брадикардии, атриовентрикулярной блокады и удлинения интервала QT. Считается, что при приеме препаратов, удлиняющих интервал QT, целевыми уровнями в плазме крови калия является уровень более 4,0 мЭкв/л, а магния – более 2,0 мг/дл [15].

Коррекцию электролитного баланса можно проводить с помощью калия и магния аспарагината [12].

К значимым факторам риска относятся также синусовая брадикардия, недостаточный вес пациента или ожирение, избыточная физическая нагрузка, стрессовые ситуации, лечение симпатомиметиками, использование комбинации лекарств, способных удлинять интервал QT, а также препарата, замедляющего метаболизм другого препарата или способного нарушить баланс электролитов, вызвать ухудшение функции печени и/или почек, передозировка или быстрое парентеральное введение лекарственного средства, удлиняющего интервал QT [3]. Удлинение интервала QT и аритмии под действием совместного применения лекарственных средств различных классов наблюдаются у менее, чем 10% людей [13].

Клинические проявления TdP очень variabelьны. Эпизоды, длящиеся в течение несколько секунд, могут не сопровождаться какой-либо симптоматикой. При длительности TdP более 10 с возникают синкопальные состояния, которые при отсутствии восстановления сердечного ритма течение 1-2 мин могут закончиться смертью. Приступы потери сознания нередко сопровождаются эпилептиформными, тонико-клоническими судорогами с непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. Поэтому их надо дифференцировать с эпилепсией, истерией и другими заболеваниями, в клинике которых имеется синкопе.

Особенности синкопальных состояний при LQTS [14]:

- возникают на высоте психоэмоциональной или физической нагрузки;
- сопровождаются предвестниками (внезапная общая слабость, потемнение в глазах, сердцебиение, тяжесть за грудиной);
- быстро восстанавливается сознание;
- отсутствуют изменения личности, характерные для пациентов, страдающих эпилепсией.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Антиаритмические средства – самые первые препараты, у которых была выявлена способность удлинять интервал QT. Они оказывают прямое антагонистическое действие на быстрые натриевые каналы, IKr и угнетающий эффект на систему цитохрома P450 (CYP 2D6, CYP 3A4) [3]. Применение хинидина, прокаинамида, амиодарона, дронедаарона, соталолола, дизопирамида, дофетилида, ибутилида, флекаинида часто связано с индуцированием аритмий, включая TdP [15]. Однако риск развития TdP при применении амиодарона невелик по сравнению с соталололом. Степень удлинения интервала QT при применении антиаритмических средств зависит от уровня содержания препарата в плазме крови, за исключением хинидина.

В последнее время наблюдается рост частоты аритмий, вызванных некардиальными препаратами.

Антибактериальные препараты. Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) и макролиды (азитромицин, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) оказывают прямое антагонистическое дей-

ствие на IKr [3]. Макролиды, в частности эритромицин, проявляют электрофизиологические эффекты, сходные с таковыми у антиаритмиков III класса. Кроме того, эритромицин является ингибитором CYP3A4, что представляет собой опасность фармакокинетических взаимодействий с многочисленными лекарственными средствами, в первую очередь, с цизапридом.

Противогрибковые препараты. Флуконазол, кетоконазол и итраконазол оказывают прямое и не прямое антагонистическое действие на IKr, угнетают систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 3A4) [3]. При совместном применении препаратов, метаболизируемых изоферментом 3A4, и противогрибковых средств риск удлинения интервала QT значительно возрастает.

Антипсихотические средства. Антипсихотики галоперидол, дроперидол, зипразидон, кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол, хлорпромазин приводят к удлинению интервала QT путем ингибирования IKr, угнетающего влияния на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 3A4) [3]. Механизм действия левомепромазина, сульпирида, левосульпирида и тиоридазина на удлинение интервала QT не выяснен [8]. Независимо от механизма, удлинение интервала QT, связанное с антипсихотиками, зависит от дозы и концентрации препарата в плазме крови.

Антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина оказывают прямое антагонистическое действие на IKr, угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4) [3].

Применение amitриптилина, доксепина, дезипрамина, имипрамина, клопмирамина и флуоксетина в комбинации с препаратами, ингибирующими метаболизм, или их передозировка увеличивает риск удлинения интервала QT.

Противоопухолевые препараты. Триоксид мышьяка, депсипептид, вориностат, акситиниб, вандетаниб, дазатиниб, кабозантиниб, нилотиниб, пазопаниб, понатиниб, сорафениб, сунитиниб оказывают выраженное прямое и не прямое антагонистическое действие на IKr, незначительное антагонистическое действие на IKs, угнетающее влияние на систему цитохрома P450 (CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 3A4/5) [3]. Механизм удлинения QT под влиянием акларубицина (антрациклина) и оксалаплатина до сих пор не ясен [15, 8].

Прокинетики. Цизаприд оказывает прямое антагонистическое действие на IKr, угнетающее влияние на систему цитохрома P450 [3].

Гиполипидемические средства. Пробукол оказывает не прямое антагонистическое действие на IKr, незначительное антагонистическое действие на медленно активирующиеся калиевые каналы задержанного выпрямления [3].

Диуретики. Известно, что фуросемид и индапамид могут удлинять QT путем снижения содержания внеклеточного калия.

Другие лекарственные средства. К другим лекарственным средствам, удлиняющим интервал QT, относятся анестетик пропофол, ингибитор моно-

аминоксидазы донепезил, спазмолитик папаверин, миорелаксант теродилин, антагонист опиоидов метадон, психостимулятор кокаин [8]. Механизм удлинения QT при их приеме опосредован через антагонистическое действие на IKr [8, 16, 17].

Таким образом, большинство препаратов, которые потенциально продлевают интервал QT, метаболизируются в печени изоферментами системы цитохрома P450, поэтому потенциальный риск жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма возрастает при комбинированном применении таких препаратов с препаратами с аналогичным путем метаболизма.

Лечение LQTS

Лечение LQTS начинается с изменения образа жизни пациента: необходимо избегать модифицируемых факторов риска аритмий или вовремя их корректировать, ограничить прием лекарственных препаратов, способствующих удлинению интервала QT, и избегать их комбинаций с ингибиторами ферментов цитохрома P450, своевременно проводить коррекцию нарушений электролитного баланса [18].

Рекомендовано назначение бета-адреноблокаторов (БАБ) всем пациентам с клиническим диагнозом LQTS и можно рассматривать их применение у носителей генетической мутации LQTS с нормальным интервалом QT [18]. В терапии LQTS используются любые БАБ, но считается, что наилучший эффект достигается при применении препарата надолол, на втором месте стоит пропранолол [19]. При наличии у пациента LQTS3 и увеличении QTc более 0,5 с может быть рассмотрено лечение ингибиторами натриевых каналов (мексилетин, флекаинид или ранолазин), так как при LQTS3 БАБ менее эффективны [18, 20].

При отсутствии эффекта медикаментозной терапии LQTS используется имплантация пациентам электрокардиостимулятора, работающего в режимах AAIR, VVIR, DDDR, или кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [4]. Показанием к имплантации электрокардиостимулятора является выраженная брадикардия в период между приступами желудочковой тахикардии. Чаше электрокардиостимулятор применяется при LQTS3.

ИКД-терапия рекомендована пациентам с LQTS, пережившим остановку сердца, имеющим в анамнезе синкопальные состояния и желудочковую тахикардию на фоне приема БАБ [20]. Этот метод может рассматриваться в дополнение к терапии БАБ у асимптомных носителей патологической мутации в генах KCNH2 или SCN5A при увеличении интервала QTc более 0,5 с; а у асимптомных носителей ИКД-терапия не рекомендована, за исключением случаев удлинения интервала QT свыше 0,55 с у пациентов с любым генотипом, кроме генотипа LQTS1; увеличения интервала QT свыше 0,5 с у лиц женского пола с LQTS2; наличия у пациента синдрома Джервелла-Лангеландса или семейного анамнеза LQTS [18].

Левосторонняя шейно-грудная симпатэктомия в настоящее время в лечении LQTS используется редко, так как эффективность ее снижается с течением

нием времени. Наибольшее влияние левосторонней шейно-грудной симпатэктомии на длительность интервала QT отмечено у пациентов с LQTS1. Показаниями к этому хирургическому методу лечения являются случаи, когда другие методы неэффективны, плохо переносятся или противопоказаны, или имеется отказ пациента от установки ИКД, а также если у пациентов, находящихся на ИКД-терапии, регистрируются частые разряды дефибриллятора на фоне медикаментозного лечения [18, 20].

Заключение

Таким образом, врач в своей работе должен учитывать многочисленные предикторы лекарственного удлинения длительности интервала QT (принадлежность к женскому полу, пожилой возраст, наличие каналопатии, электролитных нарушений, патологии сердца, почек, печени и других органов и систем) и с осторожностью назначать препараты, обладающие пролонгирующим QT-эффектом пациентам, имеющим основные факторы риска, особенно кардиальные проблемы. Необходимо регулярно проводить электрокардиографическое обследование пациентов для выявления бессимптомного удлинения интервала QT более 0,5 с, которое ассоциируется с более высоким риском TdP. В случае обнаружения удлинения интервала QT целесообразно пересмотреть тактику лечения пациента, рекомендуется немедленно отменять препараты, вызывающие удлинение QT. Применение целого ряда лекарственных препаратов в монотерапии или в комбинации может увеличивать риск смерти пациентов из-за развития желудочковых тахикардий, и должно сопровождаться оценкой длительности интервала QT и динамическим наблюдением за последним. Трудно предсказать относительный риск, связанный с назначением препаратов, обладающих пролонгирующим QT-эффектом, поэтому они должны применяться в рекомендуемом диапазоне дозирования, так как медикаментозная аритмия часто является результатом высоких концентраций препарата в плазме крови.

Пациенты должны быть предупреждены о возможных побочных действиях лекарств, которые могут увеличивать длительность интервала QT, и необходимости немедленного сообщения врачу о предобморочном состоянии, эпизоде обморока и приступе сердцебиения. Только совместная работа врача и пациента может помочь привести к более безопасным методам лечения, потенциально предотвращая развитие желудочковых аритмий.

Литература

1. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного Q–T-интервала. *Анналы аритмологии*. 2015;2:114-127.
2. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. *Drugs*. 2002;62(11):1649-71.
3. Остроумова О.Д. и др. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019; 21(5):62-67.

4. Цыбулькин Н.А. Синдром удлиненного интервала QT. Практическая медицина. 2012;5(60):98-103.

5. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:386-95.

6. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, et al. Haverkamp, Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*. 2014;16:101-8.

7. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsade de pointes. *Eur Heart J*. 2001;3:70-80.

8. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214-e233.

9. Wozzek NJ, Best JM, Tester DJ, et al. Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, CACNA1C, linked to autosomal dominant long QT syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(3):279-89.

10. Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S. et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Human Mutation*. 2009;30(11):1486-511.

11. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e272-e391.

12. Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О., и др. Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. *Кардиология*. 2020;60(2):155-164.

13. Голухова Е.З., Кочладзе Н.Г. Проаритмии – фармакогенетические нарушения? *Анналы аритмологии*. 2005;4:60-64.

14. Лиманкина Н.Н. Синдром удлинённого интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии*. 2008;52:66-71.

15. Леонова М.В. Лекарственно-индуцированные аритмии. *Мед совет*. 2020;(21):26-40.

16. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1639-1650.

17. Woosley R, Heise CW, Gallo T, et al. QT drugs List, AZCERT, Inc, 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. Available at: <https://www.CredibleMeds.org>.

18. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) [Electronic resource]. *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793-2867.

19. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AV, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e41-e44.

20. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932-1963.