

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА ИНТЕРВАЛ QT, В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Д. ИСМАГИЛОВ, Е. В. ШИХ, Ж. М. СИЗОВА, М. А. ВЫЖИГИНА

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ», Москва, Россия

Увеличение интервала QT является предиктором фатальных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти. Влияние лекарственных средств (ЛС) – одна из основных причин развития синдрома удлиненного QT. В клинической практике ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT комбинируют. Опасность такой комбинации может быть усилена при наличии потенциальной возможности взаимодействия ЛС между собой на уровне метаболизма.

Материал и методы. Для выявления случаев удлиненного интервала QT, обусловленного приемом ЛС, проведен анализ 935 амбулаторных медицинских карт больных, наблюдавшихся в городской поликлинике. Категоризацию клинической значимости взаимодействий ЛС проводили с использованием сайта drugs.com.

Результаты. Фармакотерапия больных ишемической болезнью сердца в условиях городской поликлиники проводится без учета прогнозируемых взаимодействий ЛС, связанных с изменением активности изоферментов цитохрома P450. Назначение клинически значимой потенциально опасной комбинации ЛС амиодарон + торасемид составляет 13,3% от общего количества комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT. Вероятным механизмом взаимодействия амиодарона и торасемида, влияющих на продолжительность интервала QT на уровне метаболизма, является конкуренция субстратов на уровне CYP 2C8 и ингибирование амиодароном CYP 2C9.

Вывод. Возможность прогнозирования удлинения интервала QT в результате взаимодействия ЛС и замена в таких комбинациях ЛС другими позволит повысить безопасность комбинированной фармакотерапии при применении ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT.

Ключевые слова: безопасность, интервал QT, желудочковые нарушения сердечного ритма, внезапная смерть, взаимодействие лекарственных средств, цитохром P450

Для цитирования: Исмагилов А. Д., Ших Е. В., Сизова Ж. М., Выжигина М. А. Пути повышения безопасности комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на интервал QT, в амбулаторно-поликлинической практике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 59-65. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-59-65

THE WAYS TO ENHANCE SAFETY OF COMBINATIONS OF DRUGS PROLONGING QT INTERVAL IN THE OUT-PATIENT AND POLYCLINIC PRACTICE

A. D. ISMAGILOV, E. V. SHIKH, ZH. M. SIZOVA, M. A. VYZHIGINA

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Prolongation of QT interval is a predictor of fatal disorders of cardiac rhythm and sudden death. Side effects of medications is one of the main causes of prolonged QT interval. In the clinical practice, drugs with potential and conventional risks of QT interval prolongation are combined. Threats of such a combination can be amplified if there is a potential of the drugs' interaction on the metabolic level.

Materials and methods. In order to detect cases of drug-induced QT interval prolongation, 935 medical files of patients registered at the municipal polyclinic were analyzed. The website of drugs.com was used to categorize clinical significance of interaction between drugs.

Results. In a municipal polyclinic, pharmacotherapy of those with coronary disease is administered without consideration of predicted drug interaction, related to changes in the activity of isoenzymes of cytochrome P450. The prescription of clinically significant potentially dangerous combination of amiodarone + torasemide makes 13.3% out of a total number of drug combinations, causing prolongation of QT interval. The potential mechanism of interaction between amiodarone and torasemide, providing impact on QT interval prolongation on the metabolic level is a competition of substrates on the level of CYP 2C8 and the result of CYP 2C9 inhibiting by amiodarone.

Conclusion: The potential to predict the prolongation of QT interval resulting from drug interaction and replacement of drugs in such combinations with some other will allow enhancing the safety of combined pharmacotherapy with drugs with potential and conventional risks of QT interval prolongation.

Key words: safety, QT interval, ventricular cardiac rhythm disorders, sudden death, drug interaction, cytochrome P450

For citations: Ismagilov A. D., Shikh E. V., Sizova ZH. M., Vyzhigina M. A. The ways to enhance safety of combinations of drugs prolonging QT interval in the out-patient and polyclinic practice. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 59-65. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-59-65

В последние годы в клинической кардиологии пристальное внимание уделяется проблеме удлинения интервала QT как фактора риска появления угрожающих жизни нарушений сердечного ритма – полиморфных желудочковых тахикардий. В основе синдрома удлинения интервала QT (СУИ QT)

лежит асинхронность реполяризации различных участков миокарда желудочков, электрокардиографическим признаком асинхронности миокарда является удлинение интервала QT, а также степень его дисперсии. Клиническими проявлениями СУИ QT являются склонность к синкопальным состояниям

аритмического генеза и повышенный риск развития фатальных сердечных аритмий, главным образом желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsades de pointes).

Риск внезапной смерти при врожденном СУИ QT в отсутствие адекватного лечения достигает 85%, при этом 20% детей умирают в течение года после первой потери сознания и более половины – в первое десятилетие жизни [16]. В повседневной клинической практике чаще встречается приобретенный вариант СУИ QT, связанный, как правило, с приемом лекарственных средств (ЛС). Перечень таких ЛС постоянно обновляется на сайте организации AZCERT (<http://crediblemeds.org>) [10].

Желудочковые нарушения сердечного ритма могут быть связаны с приемом как кардиологических ЛС (антиаритмиков), так и ЛС других групп (антигистаминные ЛС, антидепрессанты, нейролептики, антипсихотические ЛС, бета-адреноблокаторы, противомаларийные ЛС, ингибиторы обратного захвата серотонина, некоторые вазодилататоры, антимикробные ЛС) [12–14]. В связи с тяжелыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в 1998 г. в США был снят с регистрации антигистаминный препарат Terfenadin (Teldane), в 1999 г. – Astemizol, после того как появились первые указания на тяжелые нарушения ритма и остановку сердца. Данные НЛР наблюдались в основном у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и/или при одновременном приеме ингибиторов энзимов [15]. Нейролептик Sertindol был изъят с немецкого рынка из-за риска развития тяжелых нежелательных кардиоваскулярных проявлений (дозозависимое удлинение QT, внезапная сердечная смерть), в апреле 2000 г. Janssen изъяс с рынка прокинетики Cisaprid после регистрации Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration USA) более 340 сообщений о нарушениях сердечного ритма, из которых 80 случаев оказались фатальными.

Положение усугубляется сложным коморбидным фоном больных с хроническими заболеваниями, которые длительно наблюдаются амбулаторно, годами получают комбинированную лекарственную терапию, что обусловлено наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии [3, 5]. При комбинированной терапии возможно взаимодействие ЛС. Потенциально опасные комбинации ЛС являются серьезной клинической проблемой. Имеются данные, что от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными. Опасность такой комбинации может быть усилена при наличии взаимодействия ЛС на уровне метаболизма. Основные механизмы взаимодействий ЛС связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики [11]. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при взаимодействии

ЛС на уровне метаболизма с участием цитохрома P-450 [2, 4, 7–9].

Комбинации ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала QT между собой, а также комбинации этих лекарственных препаратов с ЛС, которые могут влиять на активность метаболизирующих их изоферментов цитохрома P-450, требуют от врача особой осторожности.

В связи с этим актуальным является выявление наиболее часто применяемых в амбулаторно-поликлинической практике ЛС, оказывающих влияние на длительность интервала QT, комбинаций ЛС между собой с вероятным и условным риском удлинения интервала QT, влияние этих ЛС на активность метаболизирующих их изоферментов цитохрома P-450.

Цель: повышение безопасности комбинированной фармакотерапии при использовании ЛС, оказывающих влияние на интервал QT.

Материалы и методы

С целью выявления случаев удлиненного интервала QT, обусловленного приемом ЛС, проанализировано 935 медицинских карт больных, наблюдавшихся в поликлинических учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы: 620 мужчин и 315 женщин в возрасте от 50 до 75 лет, средний возраст – $59,2 \pm 8,3$ года.

Результаты анализа показали, что из 935 больных удлиненный интервал QT наблюдался у 86 (9,2%) пациентов (54 мужчины и 32 женщины, средний возраст – $57,0 \pm 7,2$ года), из которых впоследствии была отобрана группа из 34 (3,6%) больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с подозрением на удлинение интервала QT вследствие проводимой фармакотерапии.

Клиническая характеристика больных ИБС, включенных в исследование, представлена в табл. 1. 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. Девять (10,4%) больных ИБС имели артериальную гипертензию (АГ) I степени, 36 (41,9%) больных – АГ II степени, 41 (47,7%) больной – АГ III степени. Течение ИБС у 53 больных осложнилось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН): ХСН I ФК – у 15 (17,4%), ХСН II ФК – у 38 (44,2%) пациентов. Инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения имели в анамнезе 12 и 2% больных соответственно; нарушения ритма сердца были зарегистрированы приблизительно у трети пациентов рабочей выборки.

Продолжительность интервала QT колебалась от 355 до 506 мс, скорректированного интервала QT [QT(c)] – от 461 до 656 мс.

По данным анализа амбулаторных медицинских карт больных ИБС были собраны следующие сведения:

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of those with coronary disease, included into the study

Показатели		Количество больных, абс. (%) (n = 86)
Средний возраст, годы		57,0 ± 7,2 года
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)
Артериальная гипертензия, 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%)
Инфаркт миокарда в анамнезе		10 (11,6)
ОНМК в анамнезе		2 (2,3)
Нарушение ритма сердца	Желудочковая экстрасистолия	15 (17,4)
	Постоянная форма фибрилляции предсердий	11 (12,8)
	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	16 (18,6)
Хирургические методы лечения	ЭКС	8 (9,3)
	Стентирование коронарных артерий	2 (2,3)
	АКШ	2 (2,3%)
Продолжительность интервала QT, мс	min	355
	max	506
Продолжительность скорректированного интервала QT [QT(c)], мс	min	461
	max	656

- 1) клинико-фармакологический анамнез (жалобы пациента, анамнез заболеваний, фармакологический анамнез);
- 2) основное заболевание и сопутствующая (коморбидная) патология;
- 3) принимаемые ЛС, включая их общее число;
- 4) ЛС и комбинации ЛС, оказывающие влияние на интервал QT;
- 5) ЛС и комбинации ЛС, оказывающие влияние на интервал QT на уровне метаболизма цитохрома P-450 (CYP);
- 6) результаты ЭКГ (ЧСС, продолжительность интервала PQ, QT и скорректированного интервала QT [QT(c)]);
- 7) результаты холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ;
- 8) биохимические показатели крови, включая показатели электролитного обмена, уровня глюкозы крови и гормонов щитовидной железы.

Категоризацию клинической значимости взаимодействий ЛС проводили с использованием сайта drugs.com: оценивали возможную клиническую значимость взаимодействия ЛС между собой на уровне их метаболизма, а также возможные нежелательные явления при одновременном приеме. С помощью

сайта crediblemeds.org анализировали данные о ЛС, которые удлиняют интервал QT.

Для подсчета статистических критериев использовали компьютерную программу Primer of Biostatistics, версия 4.03.

Результаты исследования и обсуждение

Количество единиц одновременного назначения лекарственных средств больным ИБС в расчете на одного пациента. Анализ количества одновременно принимаемых ЛС у больных ИБС показал, что 51% пациентов принимают 5 наименований ЛС и более: 5 ЛС – 16 (18,5%) 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 (табл. 2).

Таблица 2. Количество назначений единиц лекарственных средств по данным анализа записей в амбулаторных медицинских картах больных ишемической болезнью сердца (в расчете на одного больного)

Table 2. Number of prescribed units of drugs as per data of analysis of records in medical files of those with coronary disease (calculated as per 1 patient)

Показатели	Количество одновременно назначаемых лекарственных средств									
	менее 5	5	6	7	8	9	10	11	12	
Пациенты с удлинённым интервалом QT (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

Результаты анализа лекарственной терапии по данным записей в амбулаторных медицинских картах показали, что 63% больных ИБС принимали более 5 ЛС одновременно, что может свидетельствовать о лекарственной полипрагмазии. Среднее количество единиц назначений ЛС во всей группе пациентов составило 5,2 ± 2,4 ЛС, среди пациентов с полипрагмазией – 6,4 ± 2,4 ЛС. Среднее количество единиц назначений ЛС в группе пациентов с удлинённым интервалом QT составило 5,1 ± 2,2 ЛС, среди пациентов с полипрагмазией – 6,6 ± 2,8 ЛС. Ни один из пациентов, принимавших 5 ЛС и более, не был проконсультирован врачом – клиническим фармакологом.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, и их комбинации, наиболее часто назначаемые больным ИБС в амбулаторно-поликлинической практике. У 86 (9,20%) больных ИБС

при проведении ЭКГ в покое был выявлен удлиненный интервал QT, при этом 34 (3,64%) из них получали ЛС, которые могут удлинять интервал QT (<https://crediblemeds.org>). Более детальный анализ лекарственной терапии амбулаторных больных стабильной ИБС позволил выявить 188 лекарственных комбинаций, в которых использовались ЛС, удлиняющие интервал QT (рис.).



Рис. Характеристика пациентов по длительности интервала QT

Fig. Characteristics of patients as per length of QT interval

К ЛС, которые оказывают влияние на интервал QT, согласно данным Аризонского Центра образования и исследования терапевтических средств (<https://crediblemeds.org/>), относят: амиодарон, соталол, ивабрадин, торасемид, фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид.

Среди ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии наиболее часто применяли амиодарон и соталол: 7 и 5 назначений соответственно. Амиодарон наиболее часто использовали в комбинации с торасемидом – 7 (3,7%) назначений, бисопрололом – 4 (2,1%), метопрололом – 3 (1,6%) и по 2 (1,06%) назначения с варфарином, аторвастатином, розувастатином, периндоприлом, эналаприлом, амлодипином, аспирином, метформинном.

Соталол наиболее часто использовали в комбинации с гидрохлортиазидом – 5 (2,6%) назначений, по 2 (1,06%) назначения с аспирином, омега-3, эналаприлом, мексикором.

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

ЛС, применение которых связано с условным риском развития пируэтной тахикардии, были назначены 34 пациентам. Частота их применения следующая: торасемид – 9 (26,4%) назначений, гидрохлортиазид – 12 (35,2%), индапамид – 9 (26,4%), ивабрадин – 2 (5,8%), фуросемид – 2 (5,8%).

Среди комбинаций ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии выявлены комбинации с другими ЛС, удлиняющими интервал QT: торасемид и амиодарон (7 назначений – 3,7%), торасемид и ивабрадин (2 назначения – 0,98%), гидрохлортиазид и соталол (5 назначений – 2,6%), гидрохлортиазид и индапамид (1 назначение – 0,98%).

Категоризация выявленных комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT в результате взаимодействия на уровне метаболизма. При анализе лекарственных назначений было выявлено 34 случая назначения комбинаций ЛС, способных влиять на длительность интервала QT. Часть комбинаций ЛС категоризированы по сайту Drugs.com Medication Guide. Результатом взаимодействия ЛС между собой, каждое из которых способствует удлинению интервала QT на уровне метаболизма ЛС, является повышение риска развития НЛР, обусловленных возникновением и увеличением выраженности эффекта удлинения интервала QT.

Согласно данным сайта, к взаимодействиям категории MINOR (малозначимые) относятся комбинации с минимальным клиническим значением: ЛС, характеризующиеся минимальным риском развития НЛР или неэффективностью лечения: комбинация торасемид + клопидогрел, которая 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) 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 + омега-3; ивабрадин + бисопролол, которые были назначены пациентам 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. Именно поэтому в большинстве случаев следует избегать назначения подобных комбинаций ЛС или применять данные сочетания ЛС в минимальных дозах. К потенциально опасным сочетаниям 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.

Оценка клинко-гемодинамических параметров больных ИБС, получавших потенциально опасными комбинациями лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT. Клинико-гемодинамические параметры проанализированы только у 18 больных ИБС из 30, получавших потенциально опасную комбинацию ЛС (амиодарон + торасемид), у которых в медицинской документации имелись результаты динамических исследований ЭКГ в покое и ХМ ЭКГ. Выявлено, что исходно до начала приема амиодарона и торасемида основные параметры ЭКГ были в пределах нормальных значений:

QT – 356,6 ± 29,5 мс, QTс – 381,0 ± 41,3 мс, DQT – 44,7 ± 8,7 мс (табл. 3).

Таблица 3. Динамика длительности интервала QT у больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (по данным ЭКГ)

Table 3. Changes in QT interval length in coronary disease patients receiving potentially dangerous combinations of drugs, providing impact on QT interval prolongation (as per ECG data)

Параметры интервала QT	Исход (n = 29)	Амиодарон (n = 22)	Торасемид (n = 15)	Амиодарон + торасемид (n = 18)
QT, мс	356,6 ± 29,5	398,6 ± 28,7	0,380 ± 27,5	478,0 ± 31,9**
QTс, мс	381,0 ± 41,3	409,0 ± 31,6*	385,0 ± 31,7	482,0 ± 36,7*
DQT, мс	44,7 ± 8,7	60,4 ± 13,7*	43,9 ± 8,6	68,1 ± 16,9**

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

Показатели продолжительности интервалов ЭКГ в покое на фоне приема торасемида были сравнимо одинаковыми с исходными показателями: QT – 0,380 ± 27,5 мс (p > 0,05), QTс – 385,0 ± 31,7 мс (p > 0,05), DQT – 43,9 ± 8,6 мс (p > 0,05). Амиодарон приводил к недостоверному удлинению интервалов QT до 398,6 ± 28,7 мс (p > 0,05) по сравнению с исходными данными, достоверному удлинению QTс до 409,0 ± 31,6 мс (p < 0,05), DQT до 60,4 ± 13,7 мс (p < 0,001). Отмечено повышение частоты сверхнормативных значений интервала QT и QTс. Анализ ЭКГ в динамике показал, что у больных ИБС на фоне приема комбинации амиодарона и торасемида отмечалось достоверное увеличение продолжительности QTс – 478,0 ± 31,9 мс (p < 0,05), QTс – 482,0 ± 36,7 мс (p < 0,05), DQT – 68,1 ± 16,9 мс (p < 0,001).

В результате анализа ЭКГ у больных ИБС, получавших лечение потенциально опасной комбинацией ЛС амиодарон и торасемид, в среднем отмечались достоверное увеличение длительности интервала QT, QTс и дисперсия QT, однако показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения QT.

Анализ основных показателей ХМ ЭКГ в динамике показал, что на фоне приема комбинации амиодарона и торасемида отмечалось достоверное увеличение продолжительности QT – 456,0 ± 37,1 мс (p < 0,05), QTс – 461,2 ± 31,6 мс (p < 0,05), DQT – 67,3 ± 18,9 мс (p < 0,001) (табл. 4).

Отмечена высокая корреляция при сравнении двух методов измерения – ЭКГ в покое и ХМ ЭКГ, особенно в отведении V5 (r = 0,868–0,968). Продолжительность интервала QT в отведении V1 при ХМ ЭКГ была меньше на 2–16 мс, чем на стандартной ЭКГ, а в отведении V5 превышала данные стандартной ЭКГ на 6–17 мс.

Анализ динамики ЖНР сердца показал, что на фоне приема амиодарона и комбинации амиодаро-

Таблица 4. Динамика длительности интервала QT больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (по данным холтеровского мониторинга ЭКГ)

Table 4. Changes in QT interval length in coronary disease patients receiving potentially dangerous combinations of drugs, providing impact on QT interval prolongation (as per data of Holter monitoring of ECG)

Параметры интервала QT	Исход (n = 29)	Амиодарон (n = 22)	Торасемид (n = 15)	Амиодарон + торасемид (n = 18)
QT, мс	379,8 ± 28,6	416,1 ± 35,7*	390,5 ± 26,1	456,0 ± 37,1*
QTс, мс	384,0 ± 33,5	422,3 ± 31,7*	418,2 ± 24,5	461,2 ± 31,6*
DQT, мс	41,9 ± 8,2	61,2 ± 13,6**	43,2 ± 7,9	67,3 ± 18,9**

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

на и торасемида отмечалось достоверное снижение общего количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) (Δ% -57,7 и Δ% -57,7 соответственно), частоты изолированных ЖЭ (ИЖЭ) (Δ% -57,6 и Δ% -54,2 соответственно), парных ЖЭ (ПЖЭ) (Δ% -54,2 и Δ% -31,5 соответственно), эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) (Δ% -45,6 и Δ% -32,5 соответственно) и эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) (Δ% -74,9 и Δ% -26,6 соответственно), однако на фоне добавления к терапии торасемида эта динамика была менее выраженной (табл. 5).

По данным ХМ ЭКГ у больных ИБС, получавших лечение амиодароном до присоединения торасемида, отмечались более высокие значения микровольтной альтернации зубца Т (МАТ) по сравнению с исходными показателями: 60 ± 12 и 51 ± 14 мкВ соответственно (p > 0,05).

В клинической медицине в последнее время важное значение отводится роли микровольтной альтернации зубца Т в прогнозировании риска кардиальной смерти. Результаты ряда ретроспективных и проспективных клинических исследований показали, что по данным ХМ ЭКГ значение отрезной точки МАТ выше 65 мкВ ассоциируется с риском высокой смертности во взрослой популяции. Значения МАТ у больных с кардиоваскулярной патологией и остановкой сердца составили 72 ± 20 мкВ против 52 ± 15 мкВ у больных без жизнеугрожающих состояний. Выявление МАТ при холтеровском мониторинге выше 65 мкВ у взрослых рекомендовано отражать в заключении как проявление признаков электрической нестабильности миокарда [1].

Известно, что амиодарон является препаратом выбора для лечения желудочковых нарушений сердечного ритма, пароксизмальных форм ФП, однако длительное применение препарата требует динамического ЭКГ-мониторинга длительности интервала QT, что, как показали результаты данного исследования, не всегда выполняется в амбулаторно-поликлинических условиях.

Таблица 5. Динамика среднесуточной ЧСС и эктопической активности у больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (по данным ХМ ЭКГ)

Table 5. Changes in the average daily cardiac rhythm and ectopic activity in coronary disease patients receiving potentially dangerous combinations of drugs, providing impact on QT interval prolongation (as per data of Holter monitoring of ECG)

Показатели	Исход (n = 29)	Амиодарон (n = 22)		Амиодарон + торасемид (n = 18)	
	M ± SD	M ± SD	Δ %	M ± SD	Δ %
Ср. ЧСС/сут, уд. в 1 мин	77,6 ± 7,1	64,3 ± 8,5	- 17,3	67,4 ± 5,9	-13,1
Lg ЖЭ (общее количество)	2,318 ± 0,500	0,98 ± 0,70** p < 0,01	- 57,7	1,006 ± 0,500** p < 0,01	- 57,7
Lg ИЖЭ	2,398 ± 0,600	1,016 ± 0,400** p < 0,01	- 57,6	1,096 ± 0,900** p < 0,01	-54,2
Lg ПЖЭ	1,021 ± 0,400	0,468 ± 0,300** p < 0,01	-54,2	0,699 ± 0,200	-31,5
Lg эпизодов ЖТ	0,489 ± 0,400	0,266 ± 0,500** p < 0,01	-45,6	0,330 ± 0,600* p < 0,05	-32,5
Lg эпизодов ФП	0,601 ± 0,500	0,151 ± 0,500** p < 0,01	-74,9	0,441 ± 0,400* p < 0,05	-26,6

Примечание: Lg – десятичный логарифм; p – достоверность различий между группами; * – p < 0,05; ** – p < 0,01

Уменьшение динамики снижения частоты ПЖЭ в группе больных ИБС, получавших комбинацию ЛС амиодарон + торасемид, эпизодов ЖТ и эпизодов ФП на фоне увеличения МАТ зубца Т на фоне долгосрочной терапии амиодароном и торасемидом может свидетельствовать о проявлении признаков электрической нестабильности миокарда. Своевременная диагностика удлинения QT и его дисперсии, в том числе при ХМ ЭКГ, позволяет выделить группу больных ИБС с повышенным риском развития желудочковых аритмий, синкопальных состояний и внезапной смерти [6].

Заключение

Таким образом, фармакотерапия больных ИБС в условиях городской поликлиники проводится без учета прогнозируемых взаимодействий ЛС, связанных с изменением активности изоферментов цитохрома Р450. Назначение клинически значимой потенциально опасной комбинации ЛС амиодарон + торасемид составляет 13,3% от общего ко-

личества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT.

Механизмом взаимодействия ЛС, влияющих на продолжительность интервала QT на уровне метаболизма, является, вероятнее всего, конкуренцией субстратов на уровне CYP2C8 и результатом ингибирования амиодароном CYP2C9.

Возможность прогнозирования удлинения интервала QT в результате взаимодействия на уровне метаболизма при назначении комбинированной терапии с использованием ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала, своевременная оценка продолжительности скорректированного интервала QT с первых дней назначаемой медикаментозной терапии, активное выявление индивидуального и семейного анамнеза синкопальных состояний и изначально удлиненного интервала QT, учет наличия у пациента предикторов увеличения длительности QT позволят повысить безопасность фармакотерапии при применении лекарственных препаратов с вероятным и условным риском удлинения интервала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н. Т., Калинкина Н. В., Шевелек А. Н. Роль альтернации Т-волны электрокардиограммы в прогнозировании риска внезапной сердечной смерти // Кардиология. - 2009. - № 11. - С. 46.
2. Исмагилов А. Д., Ших Е. В., Сизова Ж. М., Дорофеева М. Н., Тяжелников А. А. Клинико-фармакологические аспекты применения лекарственных средств, влияющих на интервал QT у лиц пожилого возраста // Клиническая геронтология. - 2016. - Т. 22. - С. 37-45.
3. Матитсев Н., Лиманкина И. Н. и др. Вопросы кардиоаритмологии. Синдром удлиненного QT. FAQ. Электронный ресурс удаленного доступа (<http://medlinks.ru>).
4. Тайжанова Д. Ж., Романюк Ю. Л. Синдром удлиненного интервала QT: вопросы диагностики и лечения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 3-2. - С. 218-221.
5. Ушкалова Е. А. Лекарственные средства и интервал QT // Фарматека для практикующих врачей. - 2001. - № 7 (49).

REFERENCES

1. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Shevelek A.N. Role of T-wave alternation in electrocardiogram in predicting the risk of sudden cardiac death. *Kardiologia*, 2009, no. 11, pp. 46. (In Russ.)
2. Ismagilov A.D., Shikh E.V., Sizova Zh.M., Dorofeeva M.N., Tyazhelnikov A.A. Clinical and pharmacological aspects of using drugs influencing on QT interval in elderly patients. *Klinicheskaya Gerontologiya*, 2016, vol. 22, pp. 37-45. (In Russ.)
3. Matitsev N., Limankina I.N. et al. *Voprosy kardioaritmologii. Sindrom udlinennogo QT. FAQ*. [Questions to the cardiac arrhythmologist. Syndrome of QT interval prolongation. FAQ]. E-pub. (<http://medlinks.ru>).
4. Tayzhanova D.Zh., Romanyuk Yu.L. Syndrome of QT interval prolongation: diagnostics and treatment. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2015, no. 3-2 pp. 218-221. (In Russ.)
5. Ushkalova E.A. Drugs and QT interval. *Farmateka Dlya Praktikuuyushhikh Vrachey*, 2001, no. 7 (49). (In Russ.)

6. 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. - № 7. - С. 34-39.
7. Фурман Н. В., Шматова С. С. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9, № 3. - С. 311-315.
8. Ших Е. В., Исмагилов А. Д., Дороева М. Н., Сизова Ж. М. Современные аспекты безопасности применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT // Анестезиология и реаниматология. - 2016. - Т. 61, № 5. - С. 386-390.
9. Ших Е. В., Фомин Е. В., Шумянцева В. В., Булко Т. В. Комбинированная терапия пожилых пациентов с учетом метаболизма лекарственных средств // Клиническая геронтология. - 2012. - № 3-4. - С. 54-58.
10. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP) - (<https://crediblemeds.org/healthcare-providers/drug-list/>).
11. Dresser G. K., Spence J. D., Bailey D. G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition // Clin. Pharmacokinet. - 2000. - Vol. 38, № 1. - P. 41-57.
12. Iannini P. B., 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.
13. Meyer F. P., Geller J. C. QT-Intervall-Verlängerung durch Pharmaka // Rardiotoxizität von Arzneimitteln. Mschr Kinderheilk. - 2004. - Vol. 25. - P. 967-973.
14. Owens R. C. Risk Assessment for Antimicrobial Agent-Induced QTc Interval Prolongation and Torsades de Pointes // Pharmacotherapy. - 2001. - Vol. 21. - P. 310-319.
15. Roden D. M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2000. - Vol. 11, № 8. - P. 938-940.
16. Schwartz P. J., Spazzolini C., Crotti L. et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome // Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 783-790.
6. Fomin E.V., Baychorov I.Kh., Shikh E.V., Sizova Zh.M. Pre-clinical study of the drug's effect on activity of cytochrome P450 and predicting substrate relations as a way to predict safety of combined drugs. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2013, no. 7, pp. 34-39. (In Russ.)
7. Furman N.V., Shmatova S.S. Clinical value of QT and QTc intervals prolongation due to in-take drugs. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 311-315. (In Russ.)
8. Shikh E.V., Ismagilov A.D., Dorofeeva M.N., Sizova Zh.M. Modern aspects of safety of drugs causing the prolongation of QT interval. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 386-390. (In Russ.)
9. Shikh E.V., Fomin E.V., Shumyantseva V.V., Bulko T.V. Combined therapy in senile patients with consideration of drug metabolism. *Klinicheskaya Gerontologiya*, 2012, no. 3-4, pp. 54-58. (In Russ.)
10. Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP) - (<https://crediblemeds.org/healthcare-providers/drug-list/>).
11. Dresser G.K., Spence J.D., Bailey D.G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokinet.*, 2000, vol. 38, no. 1, pp. 41-57.
12. Iannini P.B., 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.
13. Meyer F.P., Geller J.C. QT-Intervall-Verlängerung durch Pharmaka. Rardiotoxizität von Arzneimitteln. *Mschr Kinderheilk*, 2004, vol. 25, pp. 967-973.
14. Owens R.C. Risk Assessment for Antimicrobial Agent-Induced QTc Interval Prolongation and Torsades de Pointes. *Pharmacotherapy*, 2001, vol. 21, pp. 310-319.
15. Roden D.M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000, vol. 11, no. 8, pp. 938-940.
16. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L. et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome. *Circulation*, 2006, vol. 113, pp. 783-790.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ»,
119435, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4.

Ших Евгения Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой клинической фармакологии и
пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета.
E-mail: chih@mail.ru

Сизова Жанна Михайловна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы,
неотложной и поликлинической терапии.
E-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Исмагилов Артур Дамирович

аспирант кафедры медико-социальной экспертизы,
неотложной и поликлинической терапии.
E-mail: artur.ismagilov88@gmail.com

Выжигина Маргарита Александровна

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
лечебного факультета.

FOR CORRESPONDENCE:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
2, Bd. 4, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 119435.

Evgenia V. Shikh

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Clinical Pharmacology and
Propedeutics of Internal Disease of General Medicine Faculty
E-mail: chih@mail.ru

Zhanna M. Sizova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Medical Social Expertise,
Emergency and Polyclinic Therapy.
E-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Artur D. Ismagilov

Post Graduate Student of Department of Medical Social
Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy.
E-mail: artur.ismagilov88@gmail.com

Margarita A. Vyzhigina

Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department
of the General Medicine Faculty.