



Королева А.А.✉, Журавков Ю.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Королева А.А. – идея статьи, план написания, сбор, анализ, обобщение и систематизация данных литературы; Журавков Ю.Л. – обобщение и систематизация данных литературы, редактирование статьи.

Подана: 12.09.2023

Принята: 23.10.2023

Контакты: Koral_doc@tut.by

Резюме

Внезапная сердечная смерть является важной причиной смертности в развитых странах, большинство из этих случаев являются следствием желудочковых аритмий. Эти аритмии в некоторых ситуациях обусловлены удлинением интервала QT.

Синдром удлинения интервала QT может быть врожденным и приобретенным. Ряд лекарственных препаратов могут увеличить риск удлинения интервала QT. Принимая во внимание тяжесть такого события, клиницистам важно знать риски, связанные с применением этих препаратов у определенных пациентов. В этой статье описываются препараты, удлиняющие интервал QT, факторы риска и взаимодействия лекарств, которые могут привести к удлинению интервала QT.

Ключевые слова: QT-интервал, желудочковые аритмии, факторы риска, удлинение QT

Koroleva A., Zhuravkov Yu.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Drug-Induced QT Prolongation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Koroleva A. – idea of the article, writing plan, collection, analysis, synthesis and systematization of literature data; Zhuravkov Yu. – generalization and systematization of literature data, editing the article.

Submitted: 12.09.2023

Accepted: 23.10.2023

Contacts: Koral_doc@tut.by

Abstract

Sudden cardiac death is an important cause of mortality in developed countries, most of them being the consequence of ventricular arrhythmias. These arrhythmias, in some cases, owe to QT interval prolongation.

Long QT syndromes can be either acquired or congenital. Several medicines can increase the risk of a long QT interval. Taking into account the severity that the occurrence of such an event may have, it is important for clinicians to know risks of these drugs in certain patients. This article describes the drug that prolongs the QT interval, risk factors and drug interactions that can lead to QT prolongation.

Keywords: QT interval, ventricular arrhythmias, risk factors, QT prolongation



Одной из важнейших и клинически значимых задач кардиологии является раннее выявление и лечение пациентов с высоким риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС). Удлинение интервала QT является не только фактором риска, но и предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе тахикардии по типу «пируэт», способной к трансформации в фибрилляцию желудочков с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. При синдроме удлиненного интервала QT (СУИQT) риск развития ВСС, по данным некоторых исследований, приближается к 71% [1].

Чаще всего (до 75%) выявляют врожденные формы СУИQT, которые обусловлены мутациями в генах, кодирующих мембранные ионные каналы кардиомиоцитов и специфические белки, осуществляющие внутриклеточную регуляцию ионных токов. Аномалии ионных каналов, трансмембранных переносчиков приводят к нарушению трансмембранного транспорта, что способствует гетерогенности реполяризации миокарда желудочков и аритмогенной активности. Важную роль в развитии заболевания играет также дисбаланс симпатической иннервации сердца.

Известно, что нарушение процессов реполяризации и постдеполяризации миокарда желудочков, приводящих к удлинению интервала QT, не только обусловлено генетическими мутациями, но и может развиваться под действием приобретенных факторов, в частности при использовании некоторых лекарственных препаратов.

Интервал QT – общепринятый показатель, отражающий электрическую систолу желудочков. На ЭКГ интервал QT представляет собой временной отрезок от начала зубца Q комплекса QRS до завершения зубца T, а именно до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии (рис. 1).

Физиологические процессы, лежащие в основе этих записей ЭКГ, сложны и включают движение электролитов через клеточные мембраны миокарда. С точки зрения электрофизиологии интервал QT отражает процессы деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда кардиомиоцитов) и реполяризации (восстановление электрического заряда кардиомиоцитов) миокарда желудочков, основанные на синхронном открытии и закрытии ионных каналов. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов кардиомиоцитов, а реполяризация – калиевых каналов. Нарушение функции калиевых или натриевых каналов приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, к удлинению интервала QT на ЭКГ.

Длительность интервала QT зависит от ряда факторов, однако наиболее важным из них является частота сердечных сокращений (ЧСС), и эта зависимость носит нелинейный обратно

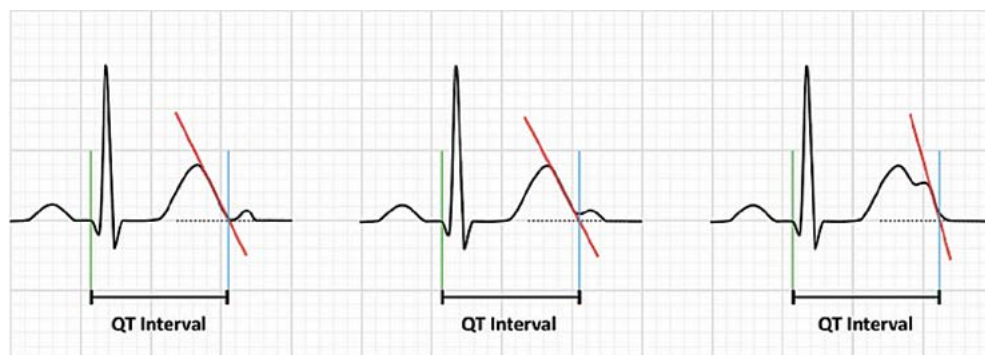


Рис. 1. Определение интервала QT
Fig. 1. QT interval definition

пропорциональный характер. Иначе говоря, замедление ЧСС сопровождается удлинением интервала QT и наоборот, следовательно, оценка продолжительности интервала должна быть скорректирована относительно ЧСС. Именно поэтому для корректного определения и интерпретации продолжительности интервала QT используют не абсолютную, а так называемую скорректированную величину интервала QT (QTc), для расчета которой существует ряд формул, позволяющих нивелировать влияние ЧСС на продолжительность интервала. Наиболее часто используемыми из них являются формулы Базетта (Bazett), Фредерика (Fredericia), Саги (Sagie, Framingham) и Ходжеса (Hodges).

Определение интервала QT с помощью формулы Базетта: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (оправдано при ЧСС от 60 до 100 уд/мин).

При ЧСС <60 или более 100 уд/мин наиболее предпочтительной является формула Фредерика: $QTc = QT / 3\sqrt{RR}$.

При определении интервала QT у пациентов с фибрилляцией предсердий используют формулу Саги – $QTc = QT + 0,154 \times (1000 - RR)$ – или формулу Ходжеса: $QTc = QT + 1,75 \times (ЧСС - 60)$, где RR – расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему, выражается в секундах для формул Базетта и Фредерика и миллисекундах для формулы Саги; QT выражается в секундах для формул Базетта и Фредерика и миллисекундах для формул Саги и Ходжеса, ЧСС – в уд/мин для формулы Ходжеса.

Показатели нормальных значений интервала QTc варьируются в литературе, но, как правило, составляют 340–450 мс для мужчин и 340–460 мс для женщин. При превышении этих цифр риск аритмического события увеличивается примерно на 5–7% на каждые 10 мс. Лекарственно-индуцированная желудочковая тахикардия Torsades de Pointes (TdP) характеризуется удлинением интервала QT, скорректированным по ЧСС (QTc) >500 мс, или удлинением QTc на ≥60 мс от значения до лечения [2]. Степень удлинения интервала QT коррелирует с уровнем риска, причем серьезное удлинение связано с гораздо более высоким риском. Наиболее распространенные причины приобретенного удлинения QT – прием лекарственных препаратов, электролитные нарушения.

Влияние лекарственных препаратов на интервал QT может быть прямым за счет блокады калиевых каналов или как результат взаимодействия с другими лекарственными средствами. Это взаимодействие может быть фармакодинамическим (когда оба препарата блокируют калиевые каналы) или фармакокинетическим. Примеры прямого воздействия – влияние на интервал QT амиодарона, галоперидола или циталопрама. Прием двух или более лекарств, вызывающих удлинение интервала QT, может привести к аддитивному эффекту. Примером такого взаимодействия является начало приема домперидона при тошноте и рвоте у человека, принимающего циталопрам. Фармакокинетические эффекты развиваются при применении лекарственных препаратов, которые напрямую не удлиняют интервал QT, но могут снижать клиренс и/или метаболизм препарата, который может удлинять интервал QT. Например, кларитромицин, являясь ингибитором CYP3A4, может увеличивать концентрацию препаратов, удлиняющих интервал QT [3]. Некоторые лекарства также могут вызывать электролитные нарушения, что может усиливать риск удлинения интервала QT. Это особенно характерно для петлевых или тиазидных диуретиков, которые способствуют гипокалиемии.

Удлинение интервала QT, вызванное приемом лекарств, часто зависит от дозы, и это следует рассматривать как часть процесса оценки риска. Например, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ЭКГ у здоровых пациентов изменение QTc по сравнению с исходным уровнем для циталопрама составило 7,5 мс при суточной дозе 20 мг и 16,7 мс при суточной дозе 60 мг. Этот дозозависимый эффект существует и для других препаратов, например, атипичных нейролептиков (рис. 2) [4].

Любая оценка риска влияния препарата на удлинение интервала QT должна также учитывать индивидуальные особенности пациента. Выделены факторы риска удлинения интервала QT [5].

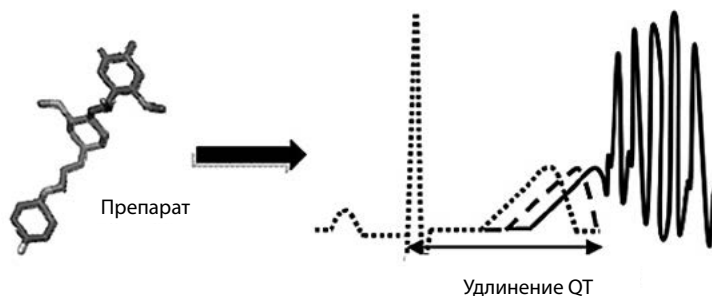


Рис. 2. Дозозависимый эффект удлинения интервала QT
Fig. 2. Dose-dependent effect of QT prolongation

Немодифицируемые факторы риска включают:

- женский пол;
- возраст >65 лет;
- врожденный LQTS;
- структурные (или связанные с изменением проводимости) заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, гипертрофия желудочков, инфаркт миокарда, недавняя конверсия фибрилляции предсердий);
- нарушение функции печени или почек.

К модифицируемым факторам риска относятся:

- брадикардия;
- некорригированные электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagnesия, гипокальциемия);
- нелеченое заболевание щитовидной железы, чаще всего гипотиреоз;
- недавняя кардиоверсия с применением препарата, удлиняющего интервал QT.

Большинство случаев удлинения интервала QT, вызванного приемом лекарств, происходят на фоне этих состояний. Факторы риска, влияющие на интервал QT, могут быть предрасполагающими или подпадающими изменению.

Специалистами Аризонского университета (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, AzCERT) разработан веб-сайт CredibleMeds.org, который включает список более чем из 220 препаратов, размещенных в соответствующих категориях в соответствии с препарат-ассоциированным риском удлинения интервала QT.

Интервал QT может удлиняться при применении терапевтических доз ряда лекарственных препаратов. Список этих лекарств ежегодно обновляется. В таблице приведены препараты, при применении которых выявлено удлинение интервала QT [5].

Как видно из таблицы, большинство групп лекарственных средств имеют представителей, влияющих на продолжительность интервала QT: антипсихотики, антидепрессанты, антиаритмики, антибактериальные, противогрибковые и противоопухолевые препараты, диуретики и др.

Согласно данным литературы, количество случаев развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в целом не очень велико и далеко не у всех пациентов на фоне увеличения продолжительности интервала QT развиваются TdP. Но реальная угроза для жизни (на долю TdP приходится в общей сложности 5% в общей структуре причин ВСС) диктует необходимость обращать самое пристальное внимание на эту проблему. Наиболее важными направлениями являются разработка и применение в клинической практике профилактических мероприятий, призванных предотвратить проявление кардиотоксических нежелательных

Лекарственные препараты, которые могут приводить к удлинению интервала QT
Drugs that can lead to QT interval prolongation

Лекарственные препараты			
Высокий риск			
Adagrasib	Cisapride	Lenvatinib	Selpercatinib
Ajmaline	Delamanid	Levoketoconazole	Sertindole
Amiodarone	Disopyramide	Methadone	Sotalol
Arsenic trioxide	Dofetilide	Mobocertinib	Terfenadine
Astemizole	Dronedarone	Papavirine	Vandetanib
Bedaquiline	Haloperidol (intravenously)	Procainamide	Vernakalant
Bepridil	Ibutilide	Quinidine	Ziprasidone
Chlorpromazine	Ivosidenib	Quinine	
Умеренный риск			
Amisulpride	Droperidol	Inotuzumab ozogamacin	Propafenone
Azithromycin	Encorafenib	Isoflurane	Propofol
Capecitabine	Entrectinib	Levetiracetam	Quetiapine
Carbetocin	Erythromycin	Levofloxacin (systemic)	Quizartinib
Certinib	Escitalopram	Lofexidine	Ribociclib
Chloroquine	Etelcalcetide	Meglumine antimoniate	Risperidone
Citalopram	Fexinidazole	Midostaurin	Saquinavir
Clarithromycin	Flecainide	Moxifloxacin	Sevoflurane
Clofazimine	Floxuridine	Nilotinib	Sparfloxacin
Clomipramine	Fluconazole	Olanzapine	Sunitinib
Clozapine	Fluorouracil (systemic)	Ondansetron	Tegafur
Crizotinib	Flupentixol	Osimertinib	Terbutaline
Dabrafenib	Gabobenate dimeglumine	Oxytocin	Thioridazine
Dasatinib	Gemifloxacin	Pazopanib	Toremifene
Deslurane	Gilteritinib	Pentamidine	Vemurafenib
Domperidone	Halofantrine	Pilsicainide	Voriconazole
Doxepin	Haloperidol	Pimozide	
Doxifluridine	Imipramine	Piperaquine	
		Probulol	
Низкий риск			
Albuterol	Fingolimod	Mequitazine	Ranolazine (due to bradycardia)
Alfuzosin	Fluoxetine	Methotrimeprazine	Relugolix
Amisulpride	Fluphenazine	Metoclopramide (rare reports)	Rilpivirine
(intravenously)	Formoterol	Metronidazole (systemic)	Romidepsin
Amitriptyline	Foscarnet	Mifepristone	Roxithromycin
Anagrelide	Fostemsavir	Mirtazapine	Salmeterol
Apomorphine	Gadofosveset	Mizolastine	Sertraline
Arformoterol	Glasdegib	Nelfinavir	Siponimod
Artemether-	Goserelin	Norfloxacin	Solifenacin
lumefantrine	Granisetron	Nortriptyline	Sorafenib
Asenapine	Hydroxychloroquine	Ofloxacin (systemic)	Sulpiride
Atomoxetine	Hydroxyzine	Olodaterol	Tacrolimus (systemic)
Benperidol	Iloperidone	Osilodrostat	Tamoxifen
Bilastine	Indacaterol	Oxaliplatin	Telavancin
Bosutinib	Itraconazole	Ozanimod	Telithromycin
Bromperidol	Ketoconazole (systemic)	Pacritinib	Teneligliptin
Buprenorphine	Lacidipine	Paliperidone	Tetrabenazine
Buserelin	Lapatinib	Panobinostat	Trazodone
Ciprofloxacin	Lefamulin	Pasireotide	Triclabendazole
(systemic)	Leuprolide	Pefloxacin	Triptorelin
Degarelix	Leuprolide-norethindrone	Pericizine	Tropisetron
Desipramine	Levalbuterol	Pimavanserin	Vardenafil
Deutetrabenazine	Levomethadone	Pipamperone	Vilanterol
Dexmedetomidine	Lithium	Pitolisant	Vinflunine
Dolasetron	Loperamide (in high doses)	Ponesimod	Voclosporin
Donepezil	Lopinavir	Primaquine	Vorinostat
Efavirenz	Macimorelin	Promazine	Zuclopenthixol
Eliglustat	Mefloquine	Radotinib	
Eribulin			
Ezogabine			



лекарственных реакций. Необходимо оценивать не только потенциальную QT-удлиняющую способность препарата перед его назначением пациенту, но и наличие всех других факторов, определяющих и повышающих риск лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT, в том числе других ЛС. Все модифицируемые факторы риска (например, нарушения электролитного обмена), а также другие назначения, таящие угрозу межлекарственного взаимодействия, должны быть скорректированы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced prolongation of the QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. (in Russian)
2. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., Hammad M., Joglar J.A., Leclerc J., Rajagopalan B. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):214–233.
3. Vieweg W.V.R. Clarithromycin, QTc interval prolongation and torsades de pointes: the need to study case reports. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(4):121–38.
4. Khatib R. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2021;97:452–8.
5. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073161.pdf> as updated August 8, 2023.