

ЛЕКЦИЯ

АРИТМОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В. И. Метелица¹

Аритмогенное действие (проаритмический эффект) лекарственных препаратов, как кардиологических, так и некардиологических, то есть появление у больных новых аритмий или учащение либо утяжеление течения ранее имевшихся аритмий после назначения этих препаратов, может привести к серьезным осложнениям вплоть до развития внезапной смерти. В лекции представлены данные о критериях аритмогенного эффекта препаратов, причинах, приводящих к приобретенному и генетически обусловленному удлинению интервала QT и особенно к опасным аритмиям типа torsades de pointes (TdP), о факторах риска, способствующих развитию такой аритмии, а также о метаболизме лекарств, задерживающих реполяризацию миокарда. Описаны ионные токи в миокарде и особенности ряда синдромов удлинённого интервала QT, а также влияние на них различных лекарственных средств. Представлены рекомендации в отношении минимизации аритмогенного действия антиаритмических средств и описаны новые перспективные антиаритмические препараты, селективные для класса III (блокаторы некоторых ионных калиевых каналов), а также обладающие дополнительными механизмами действия.

Термин “аритмогенное действие, или проаритмический эффект лекарственных средств”, как антиаритмических, так и веществ из других фармакологических групп, означает появление у больных новых аритмий либо утяжеление течения ранее имевшихся аритмий (по продолжительности пароксизмов) после назначения этих препаратов.

Наиболее часто аритмогенный эффект проявляется в виде желудочковых аритмий, однако антиаритмические средства могут влиять также на функцию синусного и атриовентрикулярного (АВ) узлов, что приводит к тяжелым брадиаритмиям. Так, некоторые антиаритмические средства, особенно β -адреноблокаторы, или ряд антагонистов кальция угнетают автоматизм синусного узла. Когда антиаритмические средства вызывают угнетение функции АВ-узла, это приводит к развитию АВ-блокады 2-й или 3-й степени, особенно при наличии у больного высокой частоты сердечного ритма, например, во время пробы с физической нагрузкой [57].

Антиаритмические средства могут провоцировать или усиливать наджелудочковые аритмии у больных, получающих лечение в связи с желудочковыми аритмиями либо с наджелудочковыми (суправентрикулярными) тахиаритмиями. Известно, что предсердная тахикардия с блокадой или без таковой АВ-узла может возникнуть как следствие токсичности дигоксина (дигиталисная кардиотоксичность) [28]. Антиаритмические препараты класса IC, в том числе пропафенон, могут переводить мерцательную аритмию (МА) в трепетание предсердий и вызвать ускорение желудочковых сокращений, обусловленное нарушением АВ-проводимости [27, 50]. Иногда ускорение желудочкового

ритма под влиянием антиаритмических препаратов приводит к изменениям комплекса QRS и ошибочной диагностике желудочковой тахикардии (ЖТ).

Выделяют несколько типов аритмий как результат аритмогенного эффекта препаратов с вовлечением наджелудочковых структур: 1) предсердная тахикардия с блокадой и без таковой АВ-узла (например, при приеме дигоксина); 2) переход пароксизмальной МА в постоянную форму; 3) увеличение частоты наджелудочковых аритмий; 4) увеличение продолжительности наджелудочковой аритмии; 5) ускорение частоты желудочковых сокращений в период суправентрикулярной тахиаритмии, при этом возможно: а) замедление предсердного ритма (например, при переходе МА в трепетание предсердий или при замедлении частоты трепетания предсердий) с уменьшением скрытой проводимости по АВ-узлу; б) преимущественно антеградное проведение по дополнительному пучку проводимости из предсердия в желудочки [55].

Аритмогенный компонент в действии гликозидов наперстянки может оказаться полезным у больных с частными пароксизмами МА, представляющими значительный риск осложнений и ухудшающими качество жизни больных. При очень частых пароксизмах МА, рефрактерных к антиаритмическим средствам, после получения согласия больного и его родственников можно попытаться перевести МА в постоянную нормосистолическую форму путем назначения сердечных гликозидов, нередко совместно с малыми дозами β -адреноблокаторов. В этих случаях также следует обсудить возможность длительной антикоагулянтной терапии, учитывая риск тромбоэмболических осложнений. В последнее время чаще назначают длительную

¹ Москва, 125565, Конаковский проезд, 12/2, 353.

антиагрегантную терапию посредством ацетилсалициловой кислоты.

Первые критерии аритмогенного эффекта антиаритмических средств, были предложены на основании оценки неинвазивными методами влияния их на больных с желудочковыми аритмиями [69]:

1. Увеличение частоты желудочковых экстрасистол (ЖЭ) в 4 раза по сравнению с исходными данными.

2. Увеличение частоты повторных (парных) ЖЭ и залповых периодов ЖТ в 10 раз по сравнению с исходными данными.

3. Появление стойкой ЖТ, которая отсутствовала в исходном состоянии.

В последующем на основании электрофизиологических исследований (ЭФИ) по данным 48-часового амбулаторного мониторирования ЭКГ или при сравнении с двумя контрольными ЭФИ до начала лечения препаратом были сформулированы критерии аритмогенного эффекта у больных с желудочковыми аритмиями [56]:

1. Аритмии легко провоцируются — требуется меньше внешних стимулов по сравнению с контрольным исследованием.

2. Конверсия нестойкой ЖТ в стойкую тахиаритмию происходит при тех же самых или меньших внешних стимулах или ЖТ индуцируется с большей частотой.

Аритмогенное действие антиаритмических средств

Антиаритмические препараты могут вызвать:

— ухудшение существующей аритмии, например, переводить ЖЭ в ЖТ или ускорить частоту желудочковых сокращений при трепетании предсердий вследствие того, что вызываемое ими замедление частоты сокращений предсердий способствует проведению повышенного числа предсердных импульсов через АВ-узел;

— развитие блокады сердца или подавление механизма “выскальзывающего” ритма (escape), например, замедление проведения через АВ-узел может ослабить процесс, который позволяет проводящей системе “ускользнуть” от механизма reentry;

— обнаружить скрытой механизм аритмии, например, ранней или задержанной постдеполяризации, что может привести к аритмиям;

— новые аритмии, например, у больных с ишемией миокарда, предрасположенных к развитию аритмии, может возрасти риск, если антиаритмические средства нарушают проводимость. Возможна также комбинация перечисленных выше механизмов [6].

Аритмогенный эффект первично обычно не связан с уровнем препарата в крови или с электрокардиографическими изменениями. Он может встречаться при отсутствии провоцирующих факторов, то есть быть проявлением идиосинкразии к препарату. Однако аритмогенный эффект может быть обусловлен также

и рядом факторов, которые могут привести к нарушению действия антиаритмических средств: высокими или токсическими концентрациями вещества в плазме крови, влиянием других средств, электролитными нарушениями, ишемией миокарда, влиянием катехоламинов [72].

Аритмии, возникшие под влиянием антиаритмических средств, разделяют на ранние (в течение 30 дней от начала антиаритмической терапии) *и поздние* [48]. Отсутствие ранних аритмий при антиаритмической терапии не имеет прогностического значения в отношении риска развития поздних аритмий [33]. Желудочковые аритмии, вызванные антиаритмическими средствами, могут быть мономорфными или полиморфными. Препараты класса IA особенно часто вызывают полиморфные желудочковые аритмии, тогда как амиодарон (класс III) — реже. Препараты класса IC с большей вероятностью могут вызвать мономорфные желудочковые аритмии.

Антиаритмические средства могут провоцировать или усиливать наджелудочковые тахикардии (НЖТ) у больных, получающих лечение в связи с желудочковыми аритмиями или суправентрикулярными тахиаритмиями. Известно, что предсердная тахикардия с блокадой АВ-узла или без нее, может возникнуть вследствие токсического эффекта дигоксина [28]. Препараты класса IC, в том числе пропafenон, могут переводить МА в трепетание предсердий и ускорить желудочковые сокращения [27, 50].

В качестве предикторов аритмогенного эффекта, ранее рассматривались многие факторы, однако данные за редким исключением были статистически не-

Таблица 1. Причины, приводящие к приобретенному удлинению интервала QT и аритмиям типа torsades de pointes (TdP), [32]

Лекарственные средства
Отравления мышьяком, фосфорными органическими соединениями
Электролитные нарушения гипокалиемия, гипомагниемия
Брадиаритмии синусовая брадикардия, АВ-блокада, “относительная” брадикардия из-за частых желудочковых экстрасистол с последующей компенсаторной паузой
Нарушения питания анорексия нервного происхождения, диеты, голодание
Алкоголизм
Цереброваскулярные заболевания внутричерепные и субарахноидальные кровоизлияния, инсульт, внутричерепная травма
Гипотиреоз

достоверными: возраст, пол; характер заболевания сердца; наличие аритмии до приема препарата; кардио-омегалия; наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности; прием диуретиков; фракция выброса < 35 % в сравнении с > 35 %; наличие стенокардии напряжения; передний инфаркт миокарда (ИМ); аневризма левого желудочка (ЛЖ); продолжительность переносимости пробы с физической нагрузкой; максимальная депрессия сегмента ST при пробе с физической нагрузкой; число пораженных коронарных ветвей; исходные величины комплекса QRS, интервалов PR и QT, а также их изменения после приема препарата; выраженность исходной аритмии; суточная доза препарата; уровень концентрации препарата в сыворотке крови [65].

Наиболее существенными факторами риска аритмогенного действия препаратов являются: стойкие тахикардии в анамнезе, нарушенная функция левого желудочка, ишемия миокарда. Потеря ионов калия и удлинение интервала QT особенно важны, так как могут предрасполагать к развитию полиморфных желудочковых аритмий, в частности, типа *torsades de pointes* (TdP). Нарушение метаболизма антиаритмических средств (замедление их ацетилирования или гидроксилирования при заболеваниях печени), а также их взаимодействие могут также участвовать в формировании аритмического действия.

Ряд препаратов из других фармакологических групп, в частности, психотропные, антигистаминные средства, антибиотики из группы макролидов, могут вызывать удлинение интервала QT и серьезные желу-

дочковые тахикардии. Такие препараты способны оказывать прямой эффект или метаболическое действие, вызывающее удлинение интервала QT и потенциально угрожающую жизни полиморфную желудочковую тахикардию типа TdP [13].

Удлинение интервала QT, синдром удлиненного интервала QT и полиморфная желудочковая тахикардия tona torsades de pointes (TdP).

Удлинение интервала QT может быть врожденным или приобретенным и часто ассоциируется с развитием аритмии типа TdP, как следствие увеличения электрической гетерогенности, присущей миокарду желудочков. Электрофизиологические различия установлены среди доминирующих типов клеток миокарда — эпикардальных, эндокардиальных и, возможно, клеток М, которые находятся в глубоких структурах желудочка человека и ряда животных. По данным ряда исследователей, клетки М, по-видимому, ответственны за нормальную дисперсию реполяризации и трансмуральный градиент напряжения, которые отражаются на ЭКГ зубцами J и T. Различия в реакции этих клеток на фармакологические средства и/или патологические состояния, возможно, приводят к усилению присущей им электрической гетерогенности, что становится субстратом и пусковым механизмом для развития аритмий по механизму reentry. При этом на ЭКГ появляются удлиненные интервалы QT, ненормальные зубцы T, а также возникает полиморфная желудочковая тахикардия, напоминающая аритмию типа TdP. Уменьшение в целом процесса реполяризации также предрасполагает, по-видимому, клетки М и волокна Пуркинье к развитию триггерной активности, вызванной ранней постдеполяризацией, что ответственно за генерацию экстрасистол, которые способствуют появлению аритмии типа TdP [5].

Фармакологические препараты, которые удлиняют интервал QT, но не увеличивают трансмуральную дисперсию реполяризации, не способны вызвать аритмию типа TdP. Следовательно, *принципиальная проблема синдрома удлиненного QT (СУQT) заключается, по-видимому, не в удлинении интервалов QT, а скорее в увеличении дисперсии реполяризации, что часто сопутствует удлинению интервала QT.*

β-Адреномиметики способны временно еще более усиливать трансмуральную гетерогенность в случае блокады ионного канала I_{Kr} и наличия врожденного синдрома удлиненного интервала QT (LQT) типа LQT2, увеличивая риск развития аритмии типа TdP. В частности, это касается изопротеренола, особенно при наличии гипокалиемии.

Напротив, блокаторы ионного канала I_{Ks} или врожденный синдром удлиненного интервала типа LQT1 вызывают гомогенное увеличение продолжительности потенциала действия во всей стенке желудочков, что приводит к удлинению интервала QT, но без увеличения трансмуральной дисперсии реполяризации. Аритмия типа TdP при этом не развивается спонтанно, в

Таблица 2. Факторы риска, способствующие развитию аритмии типа *torsade de pointes* (TdP), по [32]

Женский пол
Брадикардия
Удлиненный интервал QT
Вызванное лекарственным средством ненормальное удлинение интервалов QT и QTc ¹
Лабильность зубца T
Изменение морфологии зубца T в период лекарственной терапии
Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия)
Высокие дозы лекарственных средств или их концентрации в крови
Быстрое введение лекарственных средств в вену
Применение препаратов, изменяющих метаболизм средств, которые способны вызвать TdP, например, ингибиторов энзимов цитохрома P450 (эритромицин, кетоконазол, сок грейпфрута и др.)
Гипертрофия миокарда
Применение диуретиков
Период сразу же после проведения кардиоверсии мерцательной аритмии
Генетические факторы риска — мутации переносчиков, кодирующих ионные каналы K^+ и Na^+

¹ QTc — интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений с использованием специальной формулы $QT_c = QT / \sqrt{RR}$.

этих условиях она не может быть вызвана программированной стимуляцией, если не вводятся β -адреномиметики (изопротеренол), которые увеличивают трансмуральную дисперсию реполяризации, приводя к повышению риска развития опасной аритмии [5].

β -Адреноблокаторы, в частности *пропранолол*, оказывают протективное действие при синдроме врожденного удлинения интервала QT типов LQT1 и LQT2, но приводят к противоположному действию при типе LQT3, усиливая трансмуральную дисперсию и способствуя развитию аритмии типа TdP. Другой β -адреноблокатор — *d-сotalол*, а также хинидин вызывают раннюю постдеполяризацию и триггерную активность в изолированных волокнах Пуркинье и М-клетках, подтверждая значение триггерной активности, вызванной ранней постдеполяризацией, в развитии аритмии типа TdP [61].

Реальная частота, с которой лекарственные средства могут вызывать аритмии и даже внезапную смерть, до сих пор не ясна. Можно полагать, что при приеме терапевтических доз препаратов увеличение продолжительности интервала QTc на 5 % нельзя рассматривать как безопасное. Блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов терфенадин в рекомендуемых дозах удлиняет интервал QT только на 6 мс. Эритромицин может вызвать развитие аритмии типа TdP при его введении в вену, но не при приеме внутрь [47]. Препараты, тормозящие изоформу 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4) способны удлинять реполяризацию [11] (см. табл. 3). Например, блокатор кальциевых каналов Т-типа мибефрадил оказывает небольшой эффект на реполяризацию в сердце [9]. Казалось, что при монотерапии мибефрадил безопасен, однако его применение было прекращено из-за развития серьезных осложнений у нескольких больных, принимавших одновременно с ним другие препараты, тормозящие CYP3A4 и удлиняющие интервал QT [25].

Наибольший градиент в стенке желудочков свойственен выходящему большому преходящему независимо от кальция ионному току (I_{tol}) — он в 4–5 раз больше в эпикардиальных, чем в эндокардиальных клетках. При гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности отмечается следующее: а) удлиненный потенциал действия отражает нарушенное различие в экспрессии ионного тока; б) пролонгированная и лабильная реполяризация вызвана преимущественно down-регуляцией (интернализацией) калиевых каналов; в) снижение выходящего калиевого тока может способствовать повышенной чувствительности миокарда при сердечной недостаточности к таким проаритмическим триггерным факторам, как гипокалиемия, ишемия, антиаритмические препараты класса III, вещества из других групп, способные вызвать удлинение интервала QT [37].

Ионные токи в миокарде:

1. Входящие токи:

а) натриевый — I_{Na} ;

б) кальциевый — L-типа кальциевый ионный ток (I_{Ca-L}), которому присуща важная роль в сопряжении возбуждения-сокращения; его пик слегка повышен при “мягкой” гипертрофии, неизменен при умеренной гипертрофии и снижен при тяжелой гипертрофии сердца или при сердечной недостаточности [31, 67]. Down-регуляция I_{Ca-L} обнаружена при сердечной недостаточности [34].

в) входящий выпрямляющий калиевый ток (inward rectifier current);

2. Выходящие токи:

а) выходящий большой преходящий независимый от кальция (I_{tol}) (large calcium-independent transient outward current through voltage-gated channels), уменьшение его может привести к нарушению конфигурации потенциала действия и пролонгации потенциала действия в экспериментальных моделях заболеваний сердца. В исследованиях на миоцитах желудочков сердца человека выходящий ток I_{tol} был снижен на 37–43 % в центральных слоях миокарда у больных с сердечной

Таблица 3. Метаболизм лекарств, задерживающих реполяризацию (по [7])

Препараты, пролонгирующие интервал QT	Изоферменты, участвующие в инактивации указанных препаратов	Индукторы изоферментов	Ингибиторы изоферментов
Имипрамин Гепафлоксацин	CYP1A2	Омепразол Рифампин РАН (лат.)*	Циметидин Ципрофлоксацин Флувоксамин Такрин Сок грейпфрута
Амитриптилин Имипрамин Галоперидол Тиоридазин	CYP2D6	Неизвестны	Амиодарон Хлорфенирамин Дифенгидрамин Флуоксетин Флувоксамин Галоперидол Мибефрадил Хинидин
Дизопирамид Хинидин Амиодарон	CYP3A4	Карбамазепин Фенитоин Дексаметазон Рифампин	Амиодарон Циметидин Кларитромицин
Астемизол Цизаприд Эритромицин Галоперидол Такролимус Терфенадин Пимозид			Дилтиазем Эритромицин Флувоксамин Индинавир Итраконазол Кетоконазол Мибефрадил Пропоксифен Ритонавир Сок грейпфрута

* РАН (лат.) — полициклические ароматические углеводороды (образуются в дыму при курении сигарет и в поджаренной на древесном угле говядине).

недостаточностью [10, 36]. Эволюция региональных различий в токе I_{tot} в миокарде была сначала отмечена в эпикардиальных миоцитах (снижение \approx на 26 %), но не в субэндокардиальных слоях [51]. Однако в дальнейшем были обнаружены изменения этого ионного тока у человека и в субэндокардиальном отделе. В среднем обнаружено снижение у человека ионного тока I_{tot} на 40 % при гипертрофии миокарда и \approx на 60 % при сердечной недостаточности;

б) замедленный выпрямляющий калиевый ток (I_K) (dilayed rectifier potassium current) с его двумя компонентами — медленным (I_{Ks}) и быстрым (I_{Kr}) обнаружен в миоцитах желудочков человека [42]. Его состояние является функционально важным доказательством наличия врожденных синдромов удлиненного интервала QT (LQT) следующих типов: LQT1, LQT2, LQT5 и LQT6 [60].

Большое количество лекарственных средств, таких как антиаритмические, антигистаминные, гастрокинетики, антипсихотические, антибиотики способны вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и развитие аритмии типа TdP. Эти побочные эффекты обусловлены, в частности, блокадой быстрого компонента (I_{Kr})

Таблица 4. Лекарственные средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT или быть связаны с развитием TdP (по [19])

Антиаритмические	Антипсихотические
Класс I	Аминазин
Класс III	Галоперидол
Класс IV (антагонисты кальция)	Дроперидол
Бепридил	Пимозид
Антигистаминные средства	Тиоридазин
Астемизол	Клозапин
Терфенадин	Рisperидон
Антибиотики-макролиды	Сертиндол
Эритромицин	Цимелдин
Кларитромицин	Циталопрам
Производные фторхинолона	Антидепрессанты
Левифлоксацин	Амитриптилин
Моксифлоксацин	Имизин
Спарфлоксацин	Дезипрамин
Противомалярийные средства	Доксепин
Хинин	Мапротилин
Налофантрин	Флуоксетин
Пентамидин	Средства для лечения мигрени
Имидазолиновые противогрибковые средства	Золмитриптан
Кетоконазол	Наратриптан
Другие химиотерапевтические средства	Суматриптан
Триметоприм-сульфаметоксазол	Средства из разных фармакологических групп
	Изофлуран
	Пробукол
	Севофлуран
	Такролимус
	Тамоксифен
	Цизаприд

замедленного выпрямляющего ионного тока (I_K). Риск таких аритмий, вызываемых препаратами, много выше у женщин, чем у мужчин. Возможно, это связано со специфической регуляцией экспрессии канала половыми стероидами у женщин [21]. У женщин в большей степени отмечается удлинение интервала QT, скорригированного по ЧСС (QTc) [8, 58, 62], а также повышен риск желудочковой аритмии типа TdP [22, 39]. У них же чаще отмечается наличие врожденного синдрома удлиненного интервала QT [45].

Приобретенное удлинение интервала QT. Частота его обнаружения заметно выросла в последние годы из-за улучшения обследования больных, а также в результате достижений молекулярной биологии и изучения генетики ионных каналов. Причины, приводящие к приобретенному удлинению интервала QT и аритмиям типа TdP, а также факторы риска, способствующие развитию аритмии типа TdP, представлены в таблицах 1 и 2 [32].

Роль фармакокинетики и фармакогенетики в возникновении приобретенного синдрома удлиненного интервала QT (по [7]). Биотрансформация лекарств совершается в фазу I (ферментами P450) и в фазу II (при конъюгации) преимущественно в тонком кишечнике и печени. Большинство “неантиаритмических” средств, которые могут вызывать развитие аритмии типа TdP, первично метаболизируются ферментами цитохрома P450 (CYP): CYP3F4 и CYP2D6 (табл. 3). Возможно, что полиморфизм и наследственные вариации в активности этих ферментов определяют индивидуальные эффекты лекарств, блокирующих селективные калиевые каналы, и определяют генетический риск развития TdP. Кроме фармакокинетического взаимодействия препаратов, обуславливающего нарушение их метаболизма, в развитии осложнений, например, типа TdP, имеют значение их аддитивные или же, напротив, антагонистические свойства.

Идентифицирован ряд факторов риска удлинения интервала QT:

– интервал QT имеет тенденцию к меньшему удлинению у больных, которые благополучно получают лекарства, способные удлинять потенциал действия (ПД), чем у тех, у которых впоследствии развилась аритмия типа TdP;

– некоторые побочные эффекты препаратов могут развиваться независимо от уровня их концентрации в плазме, то есть и при низких концентрациях; иногда побочные эффекты возникают после приема единственной дозы препарата (например, хинидина), что является проявлением идиосинкразии;

– у больных, у которых развилась связанная с приемом препарата желудочковая аритмия, отмечается пограничное или слабо выраженное удлинение интервала QT в исходном состоянии;

– у женщин, которым свойственны в среднем более удлиненные интервалы QTc, отмечена тенденция к боль-

шей в 2–3 раза частоте развития аритмических осложнений при приеме хинидина или *d,l*-соталола;

- у больных с приобретенным синдромом удлиненного интервала QT отмечен повышенный риск развития желудочковых аритмий, когда они принимают препараты с потенциальными проаритмическими свойствами;

- в случае АВ-блокады больные, у которых развилась аритмия типа TdP, имеют большее удлинение QT, особенно при низкой частоте водителя ритма (< 70 уд. в минуту), чем те, у которых ранее не было эпизодов аритмии TdP [63].

Генетически обусловленное удлинение QT:

- в некоторых семьях с высокой вариабельностью синдрома удлиненного интервала QT (СУQT [LQT]) типа 1 (LQT1), для которого характерна медленная активация замедленного выпрямляющего калиевого канала (I_{Ks}), обнаружены клинически выраженные мутации переносчиков гена (KCNQ1). В результате затрудняется идентификация лиц с риском по величине интервала QTc. Например, применение такого критерия интервала QTc, как значение 440 мс, могло привести к ошибочной классификации членов семьи в отношении СУQT в 11 % случаев [70];

- у большинства больных с синдромом Jervell и Lange-Nielsen (JLN) — рецессивная форма врожденного СУQT в сочетании с глухотой из-за поражения внутреннего уха — отмечается обязательная гетерозиготная мутация переносчика генов ионного канала I_{Ks} (KCNQ1 и KCNE1 с синдромами JLN1 и JLN2 соответственно; при этом у них отмечается кажущийся нормальный фенотип СУQT [52];

- при аутосомальном доминантном СУQT (синдром Romano-Ward) заболевание проявляется только в 25 % случаев в специфической группе семей.

Следовательно, отсутствие удлинения интервала QT у больных с потенциально опасной мутацией гена ионного калиевого канала I_K не может рассматриваться как доказательство в пользу наличия “нормального сердца”. Напротив, при семейном заболевании *диагноз врожденного СУQT* для индивидуума не может быть исключен на основании только клинических критериев без проведения молекулярного тестирования [63].

Только у меньшинства больных с синдромом приобретенного удлиненного интервала QT можно ожидать мутацию гена. Поэтому *скринингу должны подвергаться следующие больные:*

- с пограничным или удлиненным интервалом QTc;
- с нормальным интервалом QTc, у близких родственников которых был диагностирован генетический тип удлиненного интервала QT (LQT или синдром JLN) либо в семейном анамнезе имеются указания на случаи внезапной сердечной смерти;
- с доказанным (или с подозрением на наличие) другим моногенным заболеванием сердца, а не врожденным СУQT (например, гипертрофическая кардиомиопатия).

Метаболизм лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, может быть генетически модифицирован через аллели в генах, кодирующих изоэнзимы цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP2D6), что приводит к увеличению риска развития удлинения интервала QT из-за ухудшения детоксикации таких препаратов. Это может в дальнейшем стать причиной фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия с другими принимаемыми больным препаратами, то есть вызвать дополнительное торможение того же метаболического пути [2].

Достижения в понимании генетических механизмов врожденного СУQT очевидны, что помогает в изучении взаимодействия лекарств с ионными каналами и в выявлении связи генных нарушений с окружающей средой. Вместе с тем приобретенный СУQT все еще остается первично полигенным нарушением, таким же как заболевание гипертонией, коронарной болезнью, сахарным диабетом [63].

Лекарственные средства способные удлинять интервал QT и вызывать развитие аритмий типа TdP (табл. 4, 5) [19].

1. Антиаритмические средства

Препараты *класса I* (например, хинидин) способны вызвать развитие TdP у 1–8 % больных. Проаритмический эффект часто возникает как проявление идиосинкразии и отмечается после введения малых доз и

Таблица 5. Наиболее часто публикуемые сообщения о связи 20 лекарственных средств с развитием TdP (на основании данных Центра ВОЗ по мониторингу лекарственных средств с 1983 по 1999 гг.) по [19].

Названия лекарственных средств	Всего больных (n)	TdP (n)	Tdp/всего (%)	Фатальный исход (n)
1. Противоаритмические средства				
Соталол	2758	130	4,71	1
Амиодарон	13725	47	0,34	1
Ибутилид	173	43	24,86	1
Хинидин	7353	33	0,45	2
Прокаинамид	5867	19	0,32	0
Дизопирамид	3378	16	0,47	1
Флекаинид	3747	11	0,29	2
2. Вещества из разных фармакологических групп				
Цизаприд	6489	97	1,49	6
Эритромицин	24776	44	0,18	2
Терфенадин	10047	41	0,41	1
Кларитромицин	17448	33	0,19	0
Галоперидол	15431	21	0,14	6
Флуоксетин	70929	20	0,03	1
Дигоксин	18925	19	0,10	0
Теродиллин	2248	19	0,85	0
Флуконазол	5613	17	0,30	0
Бепридил	384	15	3,91	0
Фуросемид	15119	15	0,10	0
Тиоридазин	6565	12	0,18	0
Лоратадин	5452	11	0,20	1

при низких концентрациях в плазме. В исследовании CAST препараты класса IC у больных с частой желудочковой экстрасистолией и ранее перенесенным инфарктом миокарда вызывали увеличение смертности, по-видимому, вследствие появления фатальных аритмий и из-за индивидуальных особенностей больных [18, 23, 59]. У больных с сердечной недостаточностью в исследовании “Профилактика инсульта при мерцательной аритмии” лечение антиаритмическими препаратами (в основном хинидином и новокаиномидом) вызывало увеличение смертности в 2 – 5 раз [29].

Препараты *класса III*, в частности, амиодарон и *d,l*-соталол (обладает также свойствами β -адреноблокатора) вызывают многочисленные побочные эффекты. Поэтому в 80-х годах были созданы новые препараты этого класса — т.н. “чистые” (селективные) по своим свойствам для III класса. Большинство этих новых антиаритмических препаратов (дофетилид, алмокалант, семаптилид) являются эффективными блокаторами ионных калиевых каналов I_{Kr} . Были обнаружены препараты с дополнительными механизмами действия (например, ибутилид, азимилид).

Амиодарон очень редко вызывает развитие TdP [35]. В семи клинических исследованиях (суммарно у 882 больных) не было отмечено проаритмического эффекта амиодарона при его введении в вену с целью перевода мерцательной аритмии в синусовый ритм [30, 38]. При лечении *d,l*-соталолом отмечено развитие TdP почти в 2 % случаев (по данным 6 исследований, суммарно у 462 больных). Дофетилид (в 6 исследованиях у 567 больных), ибутилид (в 6 исследованиях у 1468 больных) и алмокалант (в двух исследованиях у 180 больных) вызывали развитие аритмии типа TdP с частотой от 1 до 8 % в разных исследованиях.

2. Антагонисты кальция. Бепридил удлиняет интервал QT; сообщалось также о 9 – 11 случаях развития TdP [46, 54]. Мибефрадил, блокатор T-каналов, был снят с производства через год после начала его продаж, главным образом, из-за большого числа опасных взаимодействий с другими препаратами, так как он ингибировал изоферменты CYP3A4 и CYP2D6 [66]. Мибефрадил также вызывал удлинение интервала QT и изменения зубца T, подобно тем, что отмечались при приеме селективных антиаритмических препаратов класса III. За короткое время применения препарата появились сообщения о развитии TdP во время его приема. Это могло быть следствием проаритмического действия мибефрадила или фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами, способными вызвать удлинение интервала QT. В исследовании у 2590 больных с сердечной недостаточностью показано, что комбинация мибефрадила с препаратами классов I и III была опасной [40].

3. Антигистаминные препараты.

4. Химиотерапевтические средства. Прием макролидов, хинолонов, имидазоловых противогрибковых и противомаларийных препаратов ассоциируется с уд-

линением реполяризации сердца и развитием аритмии типа TdP.

5. Индуцированная гликозидами наперстянки аритмия, по данным обзора [16], может проявляться чаще всего в виде желудочковой экстрасистолии (54 % всех аритмий), парных желудочковых аритмий (25 %) и суправентрикулярной тахикардии (33 %), редко — синусовой тахикардии (3,4 %). Гликозиды наперстянки приводят к развитию мерцательной аритмии (МА) в 1,7 %, трепетанию предсердий в 1,8 % случаев, часто вызывают АВ-блокаду — в 42 %, в том числе первой степени в 14 %, второй степени — в 17 % и полную блокаду сердца в 11 % случаев. Однако АВ-блокада первой степени (то есть удлинение интервала PR) без более высокой степени АВ-блокады может встречаться и в отсутствии интоксикации дигиталисом. Гликозиды наперстянки способны вызвать ускоренный идиовентрикулярный ритм [15, 53]. При их приеме может отмечаться независимо от токсичности укорочение интервала QT, депрессия сегмента ST и асимметричная инверсия зубца T. Влияние гликозидов наперстянки на сегмент ST и зубец T чаще бывает у больных с ИБС. Гликозиды наперстянки редко вызывают одновременную блокаду двух ветвей или только правой ножки пучка Гиса. На фоне их приема увеличивается риск серьезных нарушений ритма после электрической кардиоверсии даже в отсутствии клинически выраженной интоксикации [20] — цит. по [6]. Поэтому за один – два дня до электрической кардиоверсии, если возможно, следует отменить гликозиды наперстянки, а при гипокалиемии провести коррекцию электролитов крови с помощью препаратов калия [4].

6. Другие препараты: антипсихотические средства, антидепрессанты, см. в табл. 4.

Отмечена способность противоопухолевого препарата тамоксифена (антиэстроген), используемого для лечения рака грудной железы, при применении в больших дозах вызывать удлинение интервала QT [68], в экспериментах на кроликах блокировать ионный калиевый ток I_{Kr} и кальциевые каналы [44]. Однако препарат не вызывал развития аритмии типа TdP [19].

Значение эпидемиологических исследований при изучении аритмогенного действия лекарственных средств иллюстрирует пример цизаприда, применявшегося при пищеводно-желудочковом рефлюксе. Препарат влияет на метаболизм изофермента CYP3A4, из-за чего взаимодействует фармакокинетически с антибиотиками-макролидами, например, с эритромицином и противогрибковыми препаратами, например, с кетоконазолом. Частота развития проаритмического эффекта этого препарата и удлиненного интервала QT на основании отдельных сообщений была определена как 1:120 000. Установлены кофакторы проаритмического эффекта цизаприда: ингибиторы изофермента CYP3A4 (см. табл. 3), нарушения электролитного баланса, одновременный прием других препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Отмечено, что

цизаприд способен блокировать быстрый компонент выходящего выпрямляющего замедленного калиевого тока I_{Kr} [14]. Применение препарата на основании таких данных было ограничено. Однако эпидемиологическое исследование с компьютерным анализом медицинских данных о 36 743 больных не подтвердило, что прием цизаприда увеличивает риск развития желудочковых аритмий и появления таких осложнений, как длительная желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, аритмия типа TdP, остановка сердца и внезапная смерть. Частота такого рода осложнений оказалась связанной с другими факторами риска, например, такими, как ИБС [71].

Интерпретация изменений продолжительности интервала QT [49].

По рекомендации Комитета торговых наименований медицинских продуктов США (Committee for Proprietary Medicinal Products [CPMP], 1997) [17] указаны степени удлинения QTc, которые следует использовать в отношении оценки проаритмического потенциала лекарственных средств:

- клинически незначительные — < 30 мс;
- изменения, вероятно, обусловленные действием препарата; потенциально имеют отношение к риску развития аритмии типа TdP — $30 - 60$ мс;
- изменения, несомненно обусловленные действием препарата; имеют весьма вероятное отношение к риску развития TdP — > 60 мс;
- при относительных изменениях по отношению к исходным данным величин QTc (или некорректированного QT при очень низкой ЧСС), составляющих > 500 мс, при приеме препарата несомненно должны возникнуть подозрения в отношении его потенциальной возможности вызывать TdP.

В указаниях FDA (США, 1998 — цит. по [73]) дано определение, что любая степень удлинения интервала QTc (даже на 1 мс) при приеме лекарственного средства ставит вопрос о его безопасности. Это обосновывается тем, что у людей может быть едва различимое или нераспознанное удлинение интервала QTc (врожденный синдром удлиненного QT, дисфункция калиевых каналов). У таких людей повышен риск развития желудочковой тахикардии, когда они принимают препараты, которые оказывают даже малое влияние на интервал QTc (например, противогистаминный препарат терфенадин). Следует тщательно анализировать ЭКГ при клинических исследованиях лекарственных средств. Дисперсия QTc (различие между самым длинным и самым коротким интервалами QT во всех 12 отведениях ЭКГ в норме составляет $40 - 60$ мс) привлекает особое внимание в последние годы как возможный прогностический индикатор смертности [73].

В рекомендациях CPMP предлагается считать, что дисперсия QT > 100 мс или увеличение QT на $> 100\%$ при приеме препарата может указывать на высокий риск смерти у этого больного.

Полезным может быть компьютерный анализ ЭКГ, рассчитывающий длину интервала QTc в границах < 5 мс, причем измерения должны выполняться согласно американским рекомендациям CPMP и FDA [49].

Лечение больных лекарственными средствами, которые могут вызвать развитие аритмии типа TdP [32].

1. Если больному показано назначение препарата, удлиняющего интервал QT, это не означает, что его не следует применять. Однако не следует превышать рекомендуемую дозу такого препарата.

2. Врач, назначивший больному такой препарат, должен знать о возможном взаимодействии лекарственных средств. В частности, даже при использовании средних доз такого препарата в крови у больного могут быть достигнуты концентрации выше терапевтического уровня в случаях, когда одновременно больной получает другой препарат, способный тормозить метаболизм назначенного средства.

3. Некоторые случаи развития TdP, вызванные препаратами, могли быть предотвращены, если бы были известны потенциальные фармакокинетические взаимодействия применяемых больными средств.

4. При повышенном риске развития TdP необходимы повторные записи ЭКГ.

5. При назначении антиаритмических препаратов, способных в наибольшей степени вызывать удлинение интервала QT (особенно классы I и III — см. выше), лечение следует начинать в стационаре после регистрации ЭКГ для того, чтобы в дальнейшем можно было оценивать изменения параметров реполяризации во время лечения с помощью повторных ЭКГ.

6. Регулярно контролировать уровень ионов калия в крови, в частности, у больных, которые принимают диуретики, выводящие ионы калия из организма.

7. Больному должен быть предоставлен перечень факторов, включая наименования других препаратов, которые способны привести к удлинению интервала QT, чтобы он знал о противопоказаниях к их применению.

Для минимизации риска аритмогенного действия антиаритмических средств рекомендуется следующее: а) тщательный отбор больных, для которых, вероятно, будет польза от антиаритмической терапии; б) выявление и коррекция, если возможно, нарушенной насосной функции и ишемического поражения сердца; в) выполнение пробы с физической нагрузкой до и во время лекарственной терапии: уширение комплекса QRS во время физической нагрузки прогнозирует высокий риск ЖТ и удлинение интервала QTc; г) информирование больных о симптомах, которые могут появиться при развитии аритмий; д) контроль функции печени и почек, чтобы предсказать снижение элиминации препарата; е) избегать нежелательного взаимодействия или изменения принимаемой дозы антиаритмического препарата в связи с увеличением риска разви-

тия аритмии; ж) измерение концентрации антиаритмических средств и их метаболитов в плазме крови: может быть полезным для выявления необходимости изменения дозы препарата при дисфункции печени и почек, а также поддержания концентрации препарата и его метаболитов в оптимальных границах и предсказания изменения дозы в случаях взаимодействия при дополнительном назначении других препаратов.

Для снижения риска аритмогенного действия препаратов целесообразно использовать комбинации препаратов из различных классов антиаритмических средств в более низких дозах, чем большие дозы при монотерапии [6].

ЛИТЕРАТУРА

- В. И. Метелица, *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*, (1996), с. 464, (2002), с. 529.
- D. R. Abernethy, D. A. Flockhart, *Circulation*, **101**, 1749 – 53 (2000).
- S. Ahnve, *Am. Heart J.*, **109**, 568 – 74 (1985).
- N. Ali, K. Dais, T. Banks, et al., *Clin. Cardiol.*, **5**, 417 – 9 (1982).
- C. Antzelevitch, *Eur. Heart J.*, **3** (suppl. K), K2 – K16 (2001).
- J. K. Aronson, in: *Meyer's Side Effects of Drugs*, 13th Edition, M. N. G. Dukes, ed. Elsevier Science B. V., Chapter 17, pp. 438 – 487 (1996).
- J. L. Bauman, *Eur. Heart J.*, **3** (suppl. K), K93 – K100 (2001).
- H. Bazzet, *Heart*, **7**, 353 – 70 (1920).
- A. Benardeau, J. Weissenburger, L. Hondeghem, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **292**, 561 – 75 (2000).
- D. J. Beuckelmann, M. Näuber, and E. Erdmann, *Circ. Res.*, **73**, 379 – 85 (1993).
- H. Bohets, K. Lavrijssen, J. Hendrickx, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **129**, 1655 – 67 (2000).
- M. V. Brahmajothi, M. J. Morales, K. A. Reimer, et al., *Circ. Res.*, **81**, 128 – 35 (1997).
- G. Breithardt and W. Haverkamp, *Eur. Heart J.*, **3** (suppl. K), K1 (2001).
- L. Carlsson, G. J. Amos, B. Andersson, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **282**, 220 – 7 (1997).
- A. Castellanos, E.-K. Shin, R. M. Luceri, et al., *J. Electrophysiol.*, **2**, 296 (1988).
- E. R. Chung, *Digitalis Intoxication* / Amsterdam: Excerpta Medica (1969).
- Committee for Proprietary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, December (1997).
- H. L. Greene, D. M. Roden, and R. J. Katz, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **19**, 894 – 8 (1992).
- B. Daprö, *Eur. Heart J.*, **3**(suppl. K), K70 – K80 (2001).
- S. Deglin, et al., *Drug Intell Clin Pharm* 1977, **11**, 76 (1996).
- M.-D. Drici, *Eur. Heart J.*, **3**(suppl. K), K41 – K47 (2001).
- M.-D. Drici, et al., *J. Am. Med. Assoc.* **280**, 1774 – 6 (1998).
- D. S. Echt, et al., *N. Engl. J. Med.*, **324**, 781 – 8 (1991).
- G. T. Eddlestone, A. C. Zygmunt, and C. Antzelevitch, *PACE*, **19**: II-569 (1996).
- D. Escande, *Eur. Heart J.*, **3** (suppl. K), K17 – K22 (2001).
- FDA (США, 1998; — цит. по Zabel M. и др., 1998).
- G. K. Feld, P. S. Chen, P. Nicod, et al., *Am. J. Cardiol.*, **60**, 378 – 83 (1990).
- C. Fisch, and S. B. Knoebel, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **5**(5 suppl. A), 91A – 98A (1985).
- G. C. Flaker, J. L. Blackshear, R. McBride, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **20**, 527 – 32 (1992).
- E. Galve, T. Rius, R. Ballester, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **27**, 1079 – 82 (1996).
- G. Hart, *Cardiovasc. Res.*, **28**, 933 – 46 (1994).
- W. Havekamp, L. Eckardt, G. Monnig, et al., *Eur. Heart J.*, **3**(suppl. K), K81 – K88 (2001).
- D. E. Hilleman, S. M. Mohiuddin, and J. M. Gannon, *Curr. Ther. Res.*, **51**, 730 – 738 (1992).
- R. Hullin, F. Asmus, A. Ludwig, et al., *Circulation*, **100**, 155 – 63 (1999).
- M. Jafari-Fesharaki and M. M. Scheinman, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, **21**, 108 – 20 (1998).
- S. Kääb, J. Dixon, J. Duc, et al., *Circulation*, **98**, 1383 – 93 (1998).
- S. Kääb and M. Näbauer, *Eur. Heart J.*, **3** (suppl. K), K31 – K40 (2001).
- N. Z. Kerin, K. Faitel, and M. Naini, *Arch Intern Med.*, **156**, 49 – 53 (1996).
- M. H. Lehmann, S. Hardy, D. Archibald, et al., *Circulation*, **94**, 2535 – 41 (1996).
- T. B. Levine, P. J. Bernink, A. Gaspi, et al., *Circulation*, **101**, 758 – 64 (2000).
- B. Levitt, N. Cagin, J. Kleid, et al., *Am. J. Cardiol.*, **37**, 1111 – 1113 (1976).
- G. R. Li, J. Feng, Yue L., et al., *Circ. Res.*, **78**, 689 – 96 (1996).
- D. W. Liu, et al., *Circ. Res.*, **76**, 351 – 5 (1995).
- X. K. Liu, A. Katchman, S. N. Ebert, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **287**, 877 – 83 (1998).
- E. H. Locati, E. H. Zareba, M. J. Moss, et al., *Circulation*, **97**, 2237 – 44 (1998).
- J. Manouvrier, M. Sagot, C. Caron, et al., *Am. Heart J.*, **111**, 1005 – 7 (1996).
- A. Mishra, H. S. Friedman, and A. K. Sinha, *Chest*, **115**, 983 – 6 (1999).
- J. Morganroth, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **6**, 11 – 14 (1992).
- J. Morganroth, *Eur. Heart J.*, **3** (suppl. K), K105 – K111 (2001).
- C. J. Murdock, A. E. Kyles, J. A. Young-Lai-Wah, et al., *Am. J. Cardiol.*, **66**, 755 – 7 (1990).
- M. Näbauer, D. J. Beuckelmann, P. Überfuhr, et al., *Circulation*, **93**, 168 – 77 (1996).
- N. Neyroud, I. Denjoy, C. Donger, et al., *Eur. J. Hum. Genet.*, **6**, 129 – 33 (1992).
- L. Pellegrino, *G. Ital. Cardiol.*, **6**, 527 – 531 (1976).
- D. Pinaud, A. Chabanier, H. Vergnoux, et al., *Ann. Cardiol. Angiol. (Paris)*, **36**, 421 – 5 (1987).
- P. J. Podrid, in: *Cardiovascular drug therapy*. Ed. by F. H. Messerli. 2nd ed. W. B. Saunders Company, Chapter 136, pp. 1229 – 1239 (1996).
- R. F. Poser, P. J. Podrid, F. Lombardi, et al., *Am. Heart J.*, **110** (1 Pt), 9 – 16 (1985).
- S. Ranger, M. Talajic, R. Lemery, et al., *Circulation*, **79**, 1000 – 6 (1989).
- P. M. Rautaharju, S. H. Zhou, S. Wong, et al., *Can. J. Cardiol.*, **8**, 690 – 5 (1992).
- D. M. Roden, *N. Engl. J. Med.*, **332**, 785 – 91 (1994).
- D. M. Roden, and P. M. Spooner, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **10**, 1664 – 83 (1999).
- W. Shimizu and C. Antzelevitch, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **35**, 778 – 86 (2000).
- R. A. Shiple and W. R. Hallaran, *Am. Heart J.*, **11**, 325 – 45 (1936).
- E. Schulze-Bahr, W. Haverkamp, L. Eckardt, et al., *Eur. Heart J.*, **3** (suppl. K), K48 – K52 (2001).
- A. Schwartz, G. E. Lindermyer, and J. C. Allen, *Pharmacol. Rev.*, **27**, 3 – 134 (1975).

65. W. Slater, S. Lampert, H. J. Podrid, et al., *Am. J. Cardiol.*, **61**, 349 – 59 (1988).
66. R. SoRelle, *Circulation*, **98**, 831 – 2 (1998).
67. G. F. Tomaselli and E. Marban, *Cardiovasc. Res.*, **42**, 270 – 83 (1999).
68. D. L. Trump, D. C. Smith, P. G. Ellis, et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, **84**, 1811 – 6 (1992).
69. V. Velebit, P. J. Podrid, B. Lown, et al., *Circulation*, **65**, 886 – 94 (1982).
70. G. M. Vincent, K. W. Timothy, M. Leppert, et al., *N. Engl. J. Med.*, **327**, 846 – 52 (1992).
71. A. M. Walker, P. Szneke, L. B. Wealththerby, et al., *Am. J. Med.*, **107**, 356 – 62 (1999).
72. R. L. Woosley and D. M. Roden, *Am. J. Cardiol.*, **59**, 19E-25E (1987).
73. M. Zabel, T. Klinghenheben, M. R. Franz, et al., *Circulation*, **97**, 2543 – 50 (1998).
74. A. C. Zygmunt, R. J. Goodrow, and C. Antzelevitch, *Am. J. Physiol.*, **278**, H1671 – 8 (2000).

Поступила 28.11.04

ARRHYTHMOGENIC ACTION OF DRUGS

V. I. Metelitsa

Konakovskii proezd 12/2, 353, 123565 Moscow, Russia