

# АНАЛИЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT



Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Актуальность.** Наиболее часто лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT возникает при назначении антиаритмических препаратов III класса по классификации Vaughan-Williams, механизм действия которых основан на замедлении скорости реполяризации миокарда желудочков сердца. При терапии антиаритмическими препаратами совместно с другими лекарственными средствами риск лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT может увеличиваться.

**Цель исследования.** Оценить количественную и качественную структуру фармакотерапии у пациентов кардиологического стационара, получающих антиаритмическую терапию.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 120 пациентов, преимущественно с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия удлинения интервала QT в ответ на прием антиаритмической терапии. Проводился учет всей лекарственной терапии (название, доза, кратность и продолжительность приема препаратов, отраженных в листе назначений). Оказывающими влияние на продолжительность интервала QT считались только лекарственными средствами, внесенные в Международную базу Crediblemeds.

**Результаты.** Пациенты обеих групп были сопоставимы между собой по общему количеству принимаемых лекарственных препаратов ( $7,3 \pm 2,4$  у пациентов с удлинением интервала QT против  $6,92 \pm 1,6$  у пациентов без удлинения интервала QT,  $p=0,12$ ). Процентное соотношение доли препаратов, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, к общему количеству применяемых лекарственных средств составило  $26 \pm 15\%$  в 1-й группе и  $20,5 \pm 8\%$  во 2-й группе,  $p=0,71$ . При оценке продолжительности корригированного интервала QT в зависимости от структуры комбинаций применяемых лекарственных препаратов наиболее высокая частота желудочковой тахикардии типа «пируэт» и наиболее высокие значения корригированного интервала QT ( $503,45 \pm 23,9$  мс) зарегистрированы в подгруппе пациентов, одновременно принимающих 3 подобных лекарственных препарата.

**Выводы.** Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между количеством удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов и величиной корригированного интервала QT. Не обнаружены статистически значимые различия в количественной и качественной структуре фармакологической терапии у пациентов с наличием и без наличия удлинения интервала QT.

**Ключевые слова:** интервал QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», лекарственное средство, антиаритмическая терапия, полипрагмазия.

**Для цитирования:** Колоцей, Л. В. Анализ фармакологической терапии у пациентов кардиологического стационара с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 1. С. 55-61. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-55-61>.

## Введение

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) – это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной ЭКГ, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (torsades de pointes) [1–3]. СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным. Самая распространенная причина приобретенного СУИ QT – назначение лекарственных средств (ЛС), оказывающих влияние на продолжительность интервала QT. Наиболее полный перечень ЛС, удлиняющих интервал QT и имеющих потенциал возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт», размещен на сайте Центра образования и исследований по терапии Аризоны (AZCERT) [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) [4].

Данные ЛС дополнительно подразделены на 4 основные категории риска (табл. 1).

Наиболее часто лекарственно-индуцированный СУИ QT возникает при назначении антиаритмических препаратов IA и III классов по классификации Vaughan-Williams, механизм действия которых основан на замедлении скорости реполяризации миокарда желудочков сердца [5]. При назначении антиаритмических препаратов удлинение интервала QT развивается в 1-5% случаев [6]. Так, согласно сведениям Центра мониторинга ВОЗ в Упсале, возникновение лекарственно-индуцированных пароксизмов ЖТ типа «пируэт» у 8,8% пациентов связано с употреблением хинидина, у 4,8% – соталола и у 1,5% – амиодарона [7]. На долю некардиологических препаратов, вызывающих лекарственно-индуцированный СУИ QT, приходится 2-3% от всех назначаемых ЛС, но даже при такой низкой частоте

**Таблица 1.** – Категории риска лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и индуцирующих пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт»

**Table 1.** – Risk categories for drugs that prolong QT interval and induce torsades de pointes

| Категория  | Описание  |
|--|---|
| Препараты с подтвержденным риском TdP                            | Вызывают удлинение интервала QT и возникновение TdP при приеме в терапевтических дозах  |
| Препараты с вероятным риском TdP                                 | Вызывают удлинение интервала QT, но не вызывают возникновения TdP при приеме в терапевтических дозах  |
| Препараты с условным риском TdP                                  | Могут вызывать удлинение интервала QT и возникновение TdP при определенных условиях (при превышении дозы препарата, сопутствующих электролитных нарушениях) |
| Препараты, приема которых следует избегать при врожденном СУИ QT | Предыдущие три категории, а также препараты, самостоятельно не удлиняющие интервал QT, но обладающие особым риском из-за других эффектов                    |

те возникновения он становится причиной более 15000 случаев ВСС в США ежегодно [7, 8].

В современной клинической практике широко назначаются комбинации ЛС, что связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. При терапии антиаритмическими препаратами совместно с другими ЛС риск удлинения интервала QT и развития ЖТ типа «пируэт» может увеличиться вследствие увеличения их концентрации в плазме крови, развития брадикардии и электролитных нарушений, а также влияния на активность изоферментов цитохрома P450 [5].

Применение диуретических ЛС может привести к развитию электролитных нарушений: гипокалиемии, гипокальциемии и гипомagneмией, которые повышают риск развития желудочковых нарушений ритма из-за дополнительного аритмогенного потенциала. Длительное применение ингибиторов протонной помпы (более 2 недель) также способно привести к развитию гипомagneмией, что может индуцировать удлинение интервала QT и пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт» при их совместном назначении с антиаритмическими препаратами [9, 10]. Гипокалиемию могут вызывать слабительные препараты, глюкокортикоиды и амфотерицин В, поэтому их совместный прием с антиаритмиками III класса также относят к потенциально опасным.

При совместном применении антиаритмических препаратов III класса с недигидропиридиновыми антагонистами кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем), ивабрадином и дигоксином риск удлинения интервала QT и развития ЖТ типа «пируэт» может увеличиваться вследствие брадикардического эффекта.

Антибиотики из групп макролидов и фторхинолонов относятся к препаратам, вызывающим дозозависимое удлинение интервала QT и

имеющим доказанный риск возникновения ЖТ типа «пируэт», поэтому не рекомендовано их совместное назначение с антиаритмиками III класса. Единичные случаи возникновения ЖТ типа «пируэт» описаны для метронидазола, ко-тримоксазола и пиперациллина-тазобактама, поэтому их совместное применение с вышеупомянутыми антиаритмическими препаратами также нежелательно [11-13]. Таким образом, возможность прогнозирования удлинения интервала QT в результате взаимодействия ЛС – перспективный способ повышения безопасности фармакотерапии антиаритмическими препаратами, обладающими риском удлинения интервала QT.

**Цель исследования** – оценить количественную и качественную структуру фармакотерапии у пациентов кардиологического стационара, получающих антиаритмическую терапию.

### **Материал и методы**

Для достижения поставленной цели на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» обследованы 120 пациентов, преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца. Пациенты с фибрилляцией предсердий направлялись в стационар для проведения электрической кардиоверсии либо с целью подбора антиаритмической терапии. Пациенты с желудочковыми нарушениями ритма госпитализировались с целью уточнения диагноза и определения тактики и стратегии дальнейшего лечения.

Критерии исключения из исследования: прием антиаритмических препаратов III класса на амбулаторном этапе; удлинение интервала QT до начала приема антиаритмической терапии; недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или коронарная ангиопластика (менее чем за 3 мес. до включения в исследование); гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова-Лайона >35 мм); полная блокада левой или правой ножки пучка Гиса; постоянная желудочковая стимуляция ЭКС; постоянная форма фибрилляции предсердий; 24 часа после восстановления синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий; патология эндокринной системы (гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз); а также аутоиммунные заболевания, ассоциированные с наличием антител Anti-Ro SSA (ревматоидный артрит, СКВ, системный склероз, синдром Шегрена).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия удлинения интервала QT в ответ на прием антиаритмической терапии. Группа 1 (n=70) включала пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением скорректированного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса (амиодарон либо соталол), группа 2 (n=50) – пациентов без лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне сопоставимой антиаритмической терапии. Расчет скорректированного интервала QT осуществлялся по формуле Базетта. Корректированный интервал QT считался удли-

ненным при значении более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин.

С целью оценки фармакологической терапии проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов вышеуказанных групп на этапе стационарного лечения в УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Проводился учет всей лекарственной терапии (название, доза, кратность и продолжительность приема препаратов, отраженных в листе назначений). Оказывающими влияние на продолжительность интервала QT считались только ЛС, внесенные в Международную базу Crediblemeds.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 с предварительной проверкой на нормальность распределения с помощью гистограммы распределения. Количественные данные, распределение которых не было нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Пациенты обследуемых групп не различались между собой по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ). По нозологической характеристике (форме ИБС – функциональному классу стабильной стенокардии напряжения, степени АГ, функциональному классу ХСН по классификации NYHA) группы между собой были сопоставимы (табл. 2).

Основные показания к назначению антиаритмической терапии в исследуемых группах пациентов представлены в таблице 3.

Пациенты обеих групп были сопоставимы между собой по общему количеству принимаемых ЛС ( $7,3 \pm 2,4$  в группе 1 против  $6,92 \pm 1,6$  в группе 2,  $p = 0,12$ ).

Установлено, что лишь 6 (8,6%) пациентов с удлинением интервала QT одновременно принимали менее 5 ЛС, тогда как 64 (91,4%) пациентам одновременно назначали 5 и более ЛС (до 12). При этом 3 пациента (4,2%) принимали 5 ЛС; 9 (13%) – 6 ЛС; 13 (18,5%) – 7 ЛС; 15 (21,4%) – 8 ЛС; 13 (18,5%) – 9 ЛС; 4 (5,7%) – 10 ЛС и 6 (8,5%) – 11 и 12 ЛС, соответственно.

В группе пациентов без удлинения интервала QT ( $n=50$ ) менее 5 ЛС принимали также 6 пациентов (12%). От 5 до 10 ЛС – 44 пациента (88%): 4 (8%) из них принимали 5 ЛС одновременно; 9 (18%) – 6 ЛС; 12 (24%) – 7 ЛС; 11 (22%) – 8 ЛС; 5 (10%) – 9 ЛС и 3 (6%) пациента принимали 10 ЛС одновременно (рис. 1).

Анализ назначения ЛС выявил в обеих группах высокий процент полипрагмазии (91,4% у пациентов с удлинением интервала QT и 88% –

**Таблица 2.** – Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов

**Table 2.** – Comparative characteristics of the groups of patients

| Параметры      | Критерии                                      | Группа 1 (n=70) | Группа 2 (n=50) |          |
|----------------|---|-----------------|-----------------|----------|
| Возраст, лет   |   | 59 (51; 66)     | 57 (51; 63)     |          |
| Пол (м), n (%) |   | 37 (52,8 %)     | 30 (60%)        |          |
| АГ, n (%)      | Нет АГ, n (%)                                 | 8 (11,4%)       | 3 (6%)          |          |
|                | 1 ст., n (%)                                  | 10 (14,2%)*     | 16 (32%)        |          |
|                | 2 ст., n (%)                                  | 50 (71,4%)*     | 28 (56%)        |          |
|                | 3 ст., n (%)                                  | 2 (2,8%)        | 3 (6%)          |          |
| ИБС, n (%)     | Нет ИБС, n (%)                                | 9 (12,8%)       | 8 (16%)         |          |
|                | ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%) | 8 (11,4%)       | 10 (20%)        |          |
|                | Вазоспастическая стенокардия                  | 4 (5,7%)        | 6 (12%)         |          |
|                | ССН   | ФК 1, n (%)     | 17 (24,2%)      | 11 (22%) |
|                |   | ФК 2, n (%)     | 25 (35,7%)      | 13 (26%) |
| ФК 3, n (%)    |   | 7 (10%)         | 2 (4%)          |          |
| ФК 4, n (%)    |   | 0               | 0               |          |
| ФК ХСН, n (%)  | ФК 0, n (%)                                   | 4 (5,8%)        | 4 (8%)          |          |
|                | ФК I, n (%)                                   | 22 (31,4%)      | 18 (36%)        |          |
|                | ФК II, n (%)                                  | 30 (42,8%)      | 20 (40%)        |          |
|                | ФК III, n (%)                                 | 14 (20%)        | 8 (16%)         |          |
|                | ФК IV, n (%)                                  | 0               | 0               |          |

Примечание – \* – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц 2-й группы ( $p < 0,05$ )

**Таблица 3.** – Показания к назначению антиаритмической терапии в исследуемых группах пациентов

**Table 3.** – Indications for antiarrhythmic therapy in the groups of patients

| Показания  | Группа 1 (n=70) | Группа 2 (n=50) |
|--|-----------------|-----------------|
| Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, n (%) | 20 (28,6%)      | 13 (26%)        |
| Фибрилляция предсердий, персистирующая форма, n (%)  | 20 (28,6%)      | 18 (36%)        |
| Частая желудочковая экстрасистолия, n (%)            | 12 (17,1%)      | 5 (10%)         |
| Пароксизмальная желудочковая тахикардия, n (%)       | 15 (21,4%)      | 6 (12%)         |
| Частая наджелудочковая экстрасистолия, n (%)         | 2 (2,8%)        | 4 (8%)          |
| WPW-синдром с пароксизмами ортодромной АВРТ, n (%)   | 1 (1,4%)        | 4 (8%)          |

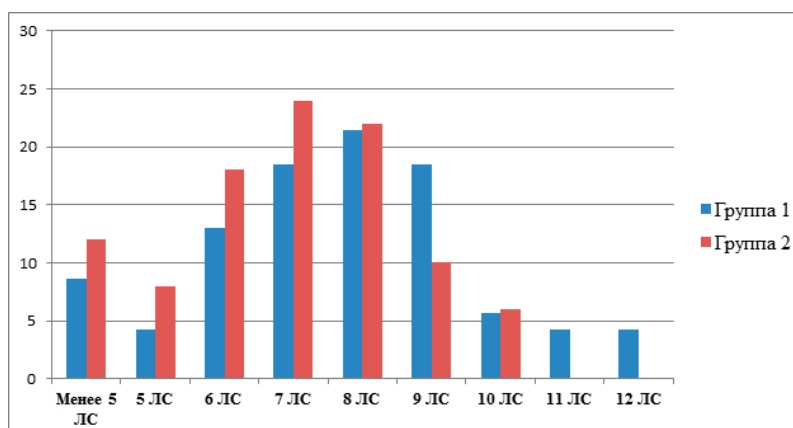


Рисунок 1. – Сопоставление числа ЛС, одновременно назначенных пациентам обеих групп, в расчете на одного пациента

Figure 1. – Comparison of the number of drugs simultaneously prescribed per patient

у пациентов без удлинения интервала QT). Сопоставление распространенности полипрагмазии в группах пациентов без удлиненного интервала QT и с удлиненным интервалом QT не выявило каких-либо достоверных различий ( $p=0,24$ ) между данными группами.

Следует отметить, что одновременное назначение более 5 ЛС проводилось по клиническим показаниям, с учетом всех имеющихся у пациентов заболеваний и особенностей их течения, было согласовано с врачом – клиническим фармакологом.

Из антиаритмической терапии пациенты исследуемых групп чаще всего получали амиодарон либо соталол. В группе 1 амиодарон был назначен 46 (65,6%), соталол – 24 (34,4%) пациентам, что значительно не отличалось от показателей в группе 2, в которой 35 пациентов (70%) получили амиодарон, 15 (30%) – соталол ( $p=0,23$ ).

Таблица 4. – Структура фармакотерапии пациентов в зависимости от риска возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт»  
Table 4. – Structure of pharmacological therapy, depending on the risk of inducing torsades de pointes

| Параметры                             | Группа 1 (n=70)  |                          | Группа 2 (n=50) |                          |           |
|---------------------------------------|------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------|
|                                       | n (%)            | средне-суточная доза, мг | n (%)           | средне-суточная доза, мг |           |
| Препараты с подтвержденным риском TdP |                  |                          |                 |                          |           |
| ААТ III класса                        | амиодарон        | 46 (66%)                 | 323,5±155       | 35 (70%)                 | 340,2±107 |
|                                       | соталол          | 24 (34%)                 | 141,6±53        | 15 (30%)                 | 143,1±47  |
| Антибиотики                           | азитромицин      | 1 (1,4%)                 | 500             | -                        | -         |
|                                       | левофлоксацин    | 1 (1,4%)                 | 1000            | -                        | -         |
|                                       | ципрофлоксацин   | 1 (1,4%)                 | 1000            | -                        | -         |
| Препараты с вероятным риском TdP      |                  |                          |                 |                          |           |
| Антибиотики                           | норфлоксацин     | 3 (4,2%)                 | 800             | 2 (2,8%)                 | 800       |
|                                       | офлоксацин       | 1 (1,4%)                 | 400             | -                        | -         |
| Препараты с условным риском TdP       |                  |                          |                 |                          |           |
| Диуретики                             | фуросемид        | 8 (11,4%)                | 40              | 1 (2%)                   | 40        |
|                                       | торасемид        | 4 (5,7%)                 | 6,25            | 1 (2%)                   | 10        |
|                                       | индапамид        | 10 (14,2%)               | 2,5             | 5 (10%)                  | 2,5       |
|                                       | гидрохлоротиазид | 4 (5,7%)                 | 12,5            | 6 (12%)                  | 12,5      |

Среднесуточная доза амиодарона в группе пациентов с удлиненным интервалом QT составила  $323,5±155$  мг, без удлинения интервала QT –  $340,2±107$  мг ( $p=0,43$ ). Для соталола данные показатели составили: в группе 1 –  $141,6±53$  мг, в группе 2 –  $143,1±47$  мг ( $p=0,9$ ).

Общая продолжительность приема антиаритмической терапии III класса в группе 1 составила  $3,58±1,3$  суток, что значительно отличалось от аналогичного показателя у пациентов группы 2 ( $7,82±1,6$  суток,  $p<0,001$ ), что можно объяснить отменой причинного ЛС при регистрации удлинения интервала QT на ЭКГ.

Структура фармакотерапии пациентов исследуемых групп в зависимости от риска возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» представлена в таблице 4. Все пациенты (независимо от группы) получали 1 антиаритмический препарат с подтвержденным риском возникновения TdP (амиодарон либо соталол). Трое пациентов (4,2%) группы 1 принимали также антибактериальные препараты с подтвержденным риском TdP (макролиды либо фторхинолоны). Четверо пациентов из группы 1 и 2 пациента из группы 2 получали 1 препарат с вероятным риском TdP (5 пациентов – норфлоксацин, 1 пациент – офлоксацин). Антибактериальные препараты были назначены с целью терапии бактериальных инфекций нижних дыхательных путей, почек и мочевыводящих путей.

Среди препаратов с условным риском TdP пациенты обследуемых групп принимали диуретики (26 пациентов (37%) из группы 1 и 13 пациентов (26%) из группы 2,  $p=0,27$ ) и ингибиторы протонной помпы (67 пациентов (95,8%) из группы 1 и 49 пациентов (98%) из группы 2,  $p=0,83$ ). Однако применение ингибиторов протонной помпы ассоциировано с удлинением интервала QT только в случае возникновения гипомagneмии. Поскольку уровень магния в сыворотке крови пациентов находился в пределах нормальных значений ( $0,81±0,11$  ммоль/л в группе 1 и  $0,92±0,11$  ммоль/л в группе 2 при нормальных значениях от 0,7 до 1,05 ммоль/л), ингибиторы протонной помпы были впоследствии исключены из перечня удлиняющих интервал QT ЛС, принимаемых пациентами.

Таким образом, у пациентов обеих групп не выявлено достоверных различий в струк-

туре фармакотерапии и в среднесуточных дозировках применяемых препаратов ( $p>0,05$ ).

При анализе общего количества препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT, установлено, что в обеих группах преобладали пациенты, применяющие только 1 подобный препарат (58% против 69%). 36% пациентов группы 1 и 29% пациентов группы 2 принимали 2 препарата, а 6% пациентов группы 1 и 2% группы 2 – 3 подобных препарата (рис. 2). Достоверных различий между обеими группами не выявлено ( $p>0,05$ ).

Процентное соотношение доли препаратов, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, к общему количеству применяемых ЛС составило  $26,6\pm 15\%$  в группе 1 и  $20,1\pm 8\%$  в группе 2,  $p=0,71$ .

При оценке продолжительности скорректированного интервала QT в зависимости от структуры комбинаций применяемых лекарственных препаратов наиболее высокая частота ЖТ типа «пируэт» и наиболее высокие значения скорректированного интервала QT зарегистрированы в подгруппе пациентов, одновременно принимающих 3 подобных лекарственных препарата (табл. 5).

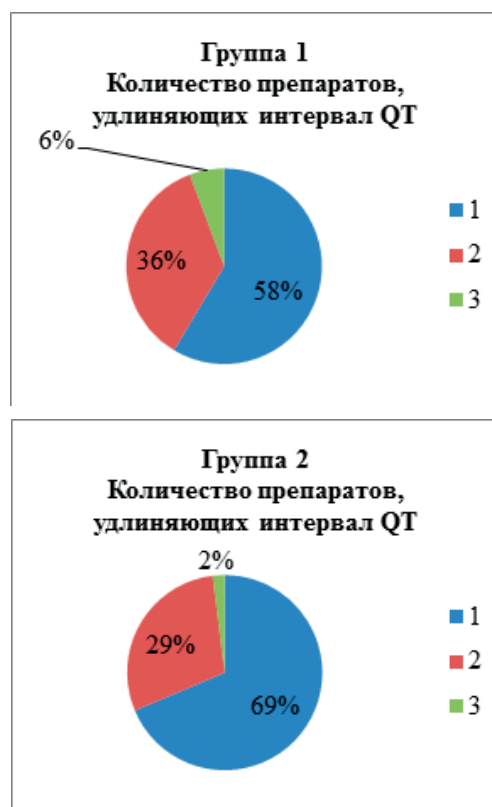
**Таблица 5.** – Оценка продолжительности скорректированного интервала QT в зависимости от количества препаратов, удлиняющих интервал QT  
**Table 5.** – Estimation of corrected QT interval duration depending on the number of QT-prolonging drugs

| Количество ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT | Количество пациентов, n (%) | Продолжительность скорректированного интервала QT, мс |
|--|-----------------------------|---|
| 1 препарат   | 41 (58%)                    | 479,48±24,3   |
| 2 препарата  | 25 (36%)                    | 489,22±25,9   |
| 3 препарата  | 4 (6%)                      | 503,45±23,9   |

**Таблица 6.** – Оценка продолжительности скорректированного интервала QT в зависимости от комбинаций препаратов, удлиняющих интервал QT

**Table 6.** – Estimation of corrected QT interval duration depending on the combinations of QT-prolonging drugs

| Препараты и их комбинации              | Количество пациентов, n (%) | Эпизоды TdP в анамнезе, n (%) | Продолжительность скорректированного интервала QT, мс |
|--|-----------------------------|-------------------------------|---|
| Амиодарон                              | 26                          | 6 (23%)                       | 481,61±26,3   |
| Соталол                                | 15                          | 4 (26,6%)                     | 475,8±20,7  |
| Амиодарон + фуросемид                  | 5                           | 2 (40%)                       | 513,2±47,4  |
| Амиодарон + индапамид                  | 5                           | 2 (40%)                       | 494,34±53,2   |
| Соталол + индапамид                    | 4                           | 1 (25%)                       | 481,2±25  |
| Амиодарон + торасемид                  | 3                           | 0 (0%)                        | 489,07±31,3   |
| Амиодарон + гидрохлоротиазид           | 3                           | 0 (0%)                        | 477,22±45,8   |
| Соталол + азитромицин                  | 1                           | 1 (100%)                      | 509   |
| Соталол + офлоксацин                   | 1                           | 0 (0%)                        | 454,67  |
| Соталол + норфлоксацин                 | 1                           | 1 (100%)                      | 508   |
| Соталол + фуросемид                    | 1                           | 0 (0%)                        | 465,33  |
| Соталол + гидрохлоротиазид             | 1                           | 0 (0%)                        | 468,33  |
| Амиодарон + торасемид + левофлоксацин  | 1                           | 1 (100%)                      | 529,67  |
| Амиодарон + фуросемид + ципрофлоксацин | 1                           | 1 (100%)                      | 498   |
| Амиодарон + фуросемид + норфлоксацин   | 1                           | 1 (100%)                      | 535,67  |
| Амиодарон + индапамид + норфлоксацин   | 1                           | 0 (0%)                        | 482,67  |



**Рисунок 2.** – Количество лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, употребляемых пациентами исследуемых групп

**Figure 2.** – Number of QT-prolonging drugs, used by patients of the studied groups

Так, продолжительность скорректированного интервала QT была значимо выше в группе пациентов, принимающих 3 препарата по сравнению с теми, кто принимал 1 препарат ( $p=0,03$ ), но не имела значимых различий между пациен-

тами, принимающими 1 и 2 препарата ( $p=0,55$ ) и 2 и 3 препарата, соответственно ( $p=0,13$ ).

При оценке продолжительности скорректированного интервала QT в зависимости от структуры комбинаций применяемых лекарственных препаратов наиболее высокие значения QTc были зарегистрированы в подгруппе пациентов, принимавших комбинацию из амиодарона, норфлоксацина и фуросемида ( $QTc=535,67$  мс).

### Выводы

1. Таким образом, нами установлено, что по среднему количеству и структуре лекарственных назначений группы пациентов с нормальным и удлинённым интервалом QT статистически не различались.

2. Более чем у половины пациентов обеих групп антиаритмические препараты были един-

ственными ЛС, оказывающими влияние на продолжительность интервала QT.

3. Среди препаратов с вероятным риском удлинения интервала QT преобладали антибиотики класса фторхинолонов, с условным риском удлинения интервала QT – петлевые и тиазидные диуретики.

4. Наиболее высокие значения скорректированного интервала QT ( $503,45\pm 23,9$  мс) зарегистрированы в подгруппе пациентов, одновременно принимающих 3 препарата, влияющих на продолжительность интервала QT.

5. Установлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между количеством удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов и величиной скорректированного интервала QT.

### Литература

1. Бокерия, О. Л. Синдром удлинённого Q-T интервала / О. Л. Бокерия, М. К. Санакоев // *Анналы аритмологии*. – 2015. – Т. 208, № 2. – С. 114-127. – doi: 10.15275/annaritmol.2015.2.7.
2. Tester, D. J. Genetics of long QT syndrome / D. J. Tester, M. J. Ackerman // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 29-33. – doi: 10.14797/mdcj-10-1-29.
3. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome / K. R. Rohatgi [et al.] // *Journals of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 4. – P. 453-462. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046.
4. CredibleMeds [Electronic resource]. – Mode of access: <https://crediblemeds.org>. – Date of access: 02.12.2021.
5. Колоцей, Л. В. Молекулярно-генетические аспекты лекарственно-индуцированного синдрома удлинённого интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // *Кардиология в Беларуси*. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 616-625. – doi: 10.34883/PI.2021.13.4.010.
6. Головина, Г. А. Медикаментозно индуцированный синдром удлинённого интервала QT / Г. А. Головина, В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева // *Вестник аритмологии*. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 42-52. – doi: 10.35336/VA-2020-3-42-52. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>
7. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone / J. Shenthathar [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 707-713. – <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.05.024>.
8. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death / S. M. Straus [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26, № 19. – P. 2007-2012. – doi: 10.1093/eurheartj/ehi312.
9. Hansen, B.-A. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole / B.-A. Hansen, Ø. Bruserud // *Oxford Medical Case Reports*. – 2016. – № 2016 (7). – P. 147. – doi: 10.1093/omcr/omw062.
10. Lansoprazole precipitated QT prolongation and torsade de pointes associated with disopyramide / H. Asajima [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2012. – № 68 (3). – P. 331. – doi: 10.1007/s00228-011-1119-z.
11. Albert, R. K. COPD Clinical Research Network. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias / R. K. Albert, J. L. Schuller // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 189, № 10. – P. 1173-1180. – doi: 10.1164/rccm.201402-0385CI.

12. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review / E. Cornett [et al.] // *Postgrad Medicine*. – 2017. – Vol. 129, № 7. – P. 715-724. – doi: 10.1080/00325481.2017.1362938.
13. QT interval prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of metronidazole and amiodarone / S. P. Kounas [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2005. – № 28 (5). – P. 472-473. – doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.09348.x.

### References

1. Bockeria OL, Sanakoev MK. Sindrom udlinennogo Q-T intervala [Long QT syndrome]. *Annaly aritmologii* [Annals of Arrhythmology]. 2015;208(2):114-127. doi: 10.15275/annaritmol.2015. (Russian).
2. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of Long QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2014;10(1):29-33. doi: 10.14797/mdcj-10-1-29.
3. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, Cannon BC, Asirvatham SJ, Moir C, Owen HJ, Bos KM, Kruisselbrink T, Ackerman MJ. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):453-462. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046.
4. *CredibleMeds* [Internet]. Available from: <https://crediblemeds.org>.
5. Kalatsei L, Snezhitskiy V. Molekuljarno-geneticheskie aspekty lekarstvenno-inducirovannogo sindroma udlinennogo intervala QT [Molecular genetic aspects of drug-induced long QT syndrome]. *Kardiologija v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2021;13(4):616-625. doi: 10.34883/PI.2021.13.4.010. (Russian)
6. Golovina GA, Zaphiraki VK, Kosmacheva ED. Medikamentozno inducirovannyj sindrom udlinyonnogo intervala QT [Drug-induced long QT syndrome]. *Vestnik aritmologii* [Journal of arrhythmology]. 2020;27(3):42-52. (Russian).
7. Shenthathar J, Rachaiah JM, Pillai V, Chakali SS, Balasubramanian V, Chollenhalli Nanjappa M. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian Heart J*. 2017;69(6):707-713. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.05.024>.
8. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, de Graeff PA, Kingma JH, Stricker BH. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2005;26(19):2007-2012. doi: 10.1093/eurheartj/ehi312.

9. Hansen B-A, Bruserud Ø. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole. *Oxf Med Case Reports*. 2016;2016(7):147. doi: 10.1093/omcr/omw062.
10. Asajima H, Saito N, Ohmura Y, Ohmura K. Lansoprazole precipitated QT prolongation and torsades de pointes associated with disopyramide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(3):331. doi: 10.1007/s00228-011-1119-z.
11. Albert RK, Schuller JL. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1173-1180. doi: 10.1164/rccm.201402-0385CI.
12. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, Pann CA, Bangalore HS, Allred G, Bral M, Jhita PK, Kaye AM. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad Med*. 2017;129(7):715-724. doi: 10.1080/00325481.2017.1362938.
13. Kounas SP, Letsas KP, Sideris A, Efraimidis M, Kardaras F. QT interval prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of metronidazole and amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(5):472-473. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.09348.x.

## ANALYSIS OF PHARMACOLOGICAL THERAPY IN CARDIOLOGY HOSPITAL PATIENTS WITH DRUG-INDUCED QT INTERVAL PROLONGATION

*L. V. Kalatsei, V. A. Snezhitskiy*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

*Background: The most common reason for drug-induced long QT syndrome is the intake of class III antiarrhythmic agents (according to the Vaughan-Williams classification). Their therapeutic effect is based on the ventricular repolarization deceleration and QT interval prolongation. Combined therapy with antiarrhythmic agents and other drugs increases the risk of QT interval prolongation.*

*Objective: To assess the quantitative and qualitative structure of pharmacological therapy in patients who receive antiarrhythmic therapy during their inpatient treatment in a cardiology hospital.*

*Material and methods: A retrospective analysis of the medical records of 120 patients, predominantly of those with ischemic heart disease, arterial hypertension and cardiac arrhythmias was carried out. All patients were divided into 2 groups based on the degree of QT interval prolongation in response to antiarrhythmic therapy. All drug therapies were recorded (name, dose, frequency and duration of drug intake, indicated in the prescription sheet). Only the drugs included in the international Crediblemeds Database were considered to have influence on the duration of the QT interval.*

*Results: The patients of both groups had no statistically significant differences in terms of the total number of drugs taken ( $7.3 \pm 2.4$  in the first group versus  $6.92 \pm 1.6$  in the second group,  $p=0.12$ ). The percentage ratio of drugs that affect the duration of the QT interval to the total amount of the drugs used was  $26 \pm 15\%$  in the first group and  $20.5 \pm 8\%$  in the second group,  $p=0.71$ . When assessing the duration of the corrected QT interval depending on the structure of the combinations of drugs used, the highest incidence of torsades de pointes and the highest corrected QT interval values ( $503.45 \pm 23.9$  ms) were recorded in the subgroup of patients taking 3 such drugs at the same time.*

*Conclusions: A positive correlation was established between the number of drugs that prolong the QT interval and the value of the corrected QT interval. No statistically significant differences were found in the quantitative and qualitative structure of pharmacological therapy in patients with and without prolongation of the QT interval.*

**Keywords:** *QT interval, torsades de pointes, drug, antiarrhythmic therapy, polypragmasy*

**For citation:** *Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Analysis of pharmacological therapy in cardiological hospital patients with drug-induced QT interval prolongation. Journal of the Grodno State Medical University. 2022;20(1):55-61. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-55-61>.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Колоцей Людмила Владимировна / Kolotsey Ludmila, e-mail: [lkolotsey@mail.ru](mailto:lkolotsey@mail.ru), ORCID: 0000-0001-5211-709X  
Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, e-mail: [vsnezh@mail.ru](mailto:vsnezh@mail.ru), ORCID: 0000-0002-1706-1243

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 15.12.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 26.01.2022