

М.К. Резников, О.Ю. Ширяев

**ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ ПРИ
ПРИМЕНЕНИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
(обзор литературы)**

Каф. психиатрии с наркологией ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава»

Резюме. Обзор посвящен проблеме удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) при приеме антипсихотических средств. Приводятся данные о влиянии на интервал QT как традиционных, так и новых антипсихотиков.

Ключевые слова: антипсихотики, электрокардиограмма.

В последние годы в медицинской литературе стала активно обсуждаться проблема влияния различных лекарственных препаратов на длительность интервала QT. Замечена четкая связь между удлинением интервала QT и развитием torsades de pointes (TdP) – полиморфной желудочковой тахикардии («пируэтной» тахикардии), которая может приводить к фибрилляции желудочков и внезапной смерти.

Интервал QT – это время от начала комплекса QRS до конца зубца T. QT характеризует электрическую систолу желудочков и зависит от пола, возраста и частоты сердечных сокращений [Орлов В.Н., 2004]. Для сравнения интервала QT у разных пациентов или у одного человека в разное время используют различные формулы, одной из наиболее распространенных является формула Базетта, которая учитывает зависимость интервала QT от частоты ритма и позволяет определить так называемый скорректированный (вычисленный) интервал QT (QTc) [Орлов В.Н., 2004; Meyer F.P., Geller J.C. 2004].

Нормальным считается QTc менее 430 мс для мужчин и менее 450 мс для женщины, удлиненным – более 450 мс для мужчин и более 470 мс для женщин, значения 430–450 мс для мужчин и 450–470 мс для женщин признаются пограничными [1]. По мнению других авторов [Орлов В.Н., 2004] QTc считается патологическим, если превышает 420 мс. О высоком риске аритмий говорят, когда QTc превышает 500 мс [Meyer F.P., Geller J.C. 2004].

При приеме антипсихотических препаратов (нейролептиков) описаны случаи увеличения интервала QTc [Whitchel H.J. et al., 2003], особенно у пожилых больных [Mackin P., Young A.H. 2005]. Факторами риска удлинения QT при применении антипсихотических средств являются женский пол, заболевания сердечно-сосудистой системы, гипокалиемия, назначение лекарственных средств, удлиняющих QT, наличие удлиненного QT в анамнезе [Justo D. et al., 2005; Stollberger C. et al., 2005; Gury C. et al., 2000]. Замечено, что смертность вследствие сердечно-сосудистой патологии среди лиц, страдающих шизофренией, достоверно выше таковой среди населения в целом [Gury C. et al., 2000]. Значительная часть внезапных смертей у этой категории больных может быть следствием TdP, индуцированной приемом антипсихотических препаратов.

Отмечено, что влияние на длительность интервала QT характерно для большинства нейролептиков: тиоридазина, галоперидола, дроперидола, хлорпромазина, трифлуоперазина, флуфеназина, клозапина, рисперидона, амисульпирида, зипразидона, сертиндола, а также некоторых других. В наибольшей степени увеличивается интервал QT при приеме тиоридазина [Stollberger C. et al., 2005; Harrigan E.P. et al., 2004; Zareba W., Lin D.A., 2003], в том числе и при назначении небольших доз [Hartigan-Go K. et al., 1996]. На фоне его приема прирост интервала QTc составляет в среднем от 30 мс [Stollberger C. et al., 2005] до 35,6 мс [2]. Это увеличение по данным одних авторов носит дозозависимый характер [Strachan E.M. et al., 2004; LLerena A. et al., 2002], тогда как другие исследователи не обнаружили зависимости от дозы [Gottschalk L. et al., 1978]. В одной работе [LLerena A. et al., 2002] сообщается, что у 54% больных, получавших тиоридазин в терапевтических дозах, наблюдалось увеличение QTc интервала более 420 мс. Передозировка тиоридазина значительно чаще сопровождается удлинением QTc и нарушениями ритма, чем отравления хлорпромазином, трифлуоперазином, перициaziном, галоперидолом, и флуфеназином [Buckley N. et al., 1995]. В связи с угрожающими жизни осложнениями тиоридазин разрешено использовать для лечения шизофрении только в случаях непереносимости или неэффективности других лекарственных средств [3].

Удлинённый интервал QTc также отмечен у больных, получавших галоперидол [Cohen H. et al., 2001; Stollberger C. et al., 2005], причем достоверное, но не превышающее нормальных значений увеличение QTc вызывал прием даже пероральной разовой дозы 10 мг [Desai M. et al., 2003]. При внутримышечном введении 7,5 мг галоперидола происходило удлинение QTc в среднем на 5,1 мс [Harvey A.T. et al., 2004]. Описаны случаи TdP при парентеральном введении препарата [Hunt N., Stern T., 1995; Hassaballa H.A., Balk R.A., 2003], а также при его передозировке [Henderson R.A. et al., 1991]. При внутривенном введении галоперидол вызывал TdP даже у молодых больных без признаков заболеваний сердца [Di Salvo T., O'Gara P., 1995; O'Brien et al., 1999]. У пациентов с интервалом QTc более 521 мс внутривенное введение галоперидола вызывает TdP [Tisdale J.E. et al., 2001], причем у пациентов, ранее переносивших TdP, интервал QTc был больше, чем у пациентов, без TdP в анамнезе [Tisdale J.E. et al., 2001]. Как и большинству других антипсихотиков, галоперидолу свойственно дозозависимое действие: риск TdP при лечении галоперидолом значительно возрастает, если его суточная доза превышает 35 мг [Sharma N., 1998]. Подавляющее большинство случаев TdP зафиксировано при суточной дозе более 50 мг [Lawrence K., Nasraway S. 1997]. Однако описаны случаи TdP без предшествующего удлинения интервала QT при терапии галоперидолом в низких дозах. [Jackson T. et al., 1997].

Удлиненный интервал QTc наблюдался у пациентов, получавших атипичные нейролептики, например, клозапин [Cohen H. et al., 2001; Rechlin T., 1994; Zahn T.P., Pickar D., 1993; Stollberger C. et al., 2005], причем описаны TdP и внезапные смерти при приеме клозапина в терапевтических дозах даже у соматически здоровых больных [Rechlin T., 1994; Zahn T.P., Pickar D., 1993; Hoehns J.D. et al., 2001].

Описано незначительное увеличение интервала QTc (4 мс) при приеме рисперидона [Stollberger C. et al., 2005], без достоверных изменений дисперсии QTc [Yerrabolu M. et al., 2000]. При передозировке рисперидона (24 мг в сутки) регистрируются значительные изменения на ЭКГ [Brown K. et al., 1993], описан даже случай летального исхода, связанный с кардиотоксическим действием препарата [Kopala L. et al., 1998].

Может увеличиваться интервал QTc при приеме zipразидона [Glassman A.H., Bigger J.T. Jr., 2001; Biswas A.K. et al., 2003]. Например, 11% больных получавших этот препарат имели QTc более 450 мс, но удлинения более 500 мс не отмечалось ни у одного из них. Аналогичные данные получены и в другой работе [Simpson G.M. et al., 2004] – при приеме zipразидона в средней дозе 129,9 мг/сут не отмечалось увеличения интервала QTc более 500 мс. В исследовании [Gresco K.E., et al., 2005] удлинение QTc наблюдалось у 25% пожилых больных, получавших zipразидон внутримышечно, описано удлинение QTc свыше 500 мс. В то же время при передозировках zipразидона [Burton S. et al., 2000; House M., 2002; Insa Gomez F.J., 2005; Stollberger C. et al., 2005] не отмечалось удлинения QTc, на ЭКГ регистрировались незначительные нарушения внутрижелудочковой проводимости. У детей и подростков, получавших zipразидон, наблюдались достоверные изменения QTc интервала, в среднем на 28 мс, причем увеличение QTc не зависело от дозы препарата [Blair J. et al., 2005]. Описано [Minov S., 2004] удлинение QT до 482 мс при комбинированной терапии zipразидоном и кветиапином. Этот неблагоприятный эффект авторы связывают с тем, что вышеуказанные препараты метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

При применении амисульпирида некоторые авторы [Agelink M.W. et al., 2001] не отмечают сдвигов интервала QTc, другие [Stollberger C. et al., 2005] регистрировали удлинение QTc в своих исследованиях. Описана синусовая брадикардия и удлинение интервала QTc у 25-летнего больного параноидной шизофренией при приеме амисульпирида в дозе 800 мг/сут, при снижении дозы до 600 мг/сут ЭКГ-показатели нормализовались [Pedrosa Gil F. et al., 2001]. При передозировках амисульпирида [Ward D.I., 2005; Musshoff F. et al., 2005; Isbister G.K. et al., 2006] отмечалось удлинение QTc интервала более 500 мс, у части больных возникла TdP, приведшая к летальному исходу.

Достоверное удлинение интервала QTc описано при приеме сертиндола [Barnett A.A., 1996], вследствие чего маркетинг препарата в 1998 г. был приостановлен [4],

однако в дальнейшем было установлено, что у пациентов, принимавших сертиндол, лишь в 1,6% случаев отмечалось удлинение QTc [Wilton L.V. et al., 2001]. Тем не менее позже при сравнении сертиндола с оланзапином и амисульпиридом [Agelink M.W. et al., 2001], рисперидоном [Azorin J.M. et al., 2006] было показано, что у пациентов, получавших сертиндол, достоверно выше был показатель QTc.

Есть сведения о том, что может удлинять QTc атипичный антипсихотик кветиапин [Stollberger C. et al., 2005]. QTc увеличивается при передозировке кветиапина [Strachan P.M., Benoff B.A., 2006], причем это удлинение может быть значительным (618 мс) [Kurth J., Maguire G., 2004], но чаще не превышает 500 мс [Balit C.R., 2003]; передозировка кветиапина (2000 мг) у больного, получавшего рисперидон в качестве основной терапии, сопровождалась удлинением QTc до 537 мс [Beelen A.P., 2001]. Есть описание удлинения QTc и TdP у женщины, принимавшей низкие дозы кветиапина [Justo D. et al., 2005]. В другом исследовании наблюдалось удлинение интервала QT при передозировке кветиапина [Vivek S., 2004]. Также отмечены случаи удлинения QTc при совместном приеме кветиапина зипразидоном [Minov C., 2004], ловастатином [Furst B.A. et al., 2002].

Относительно безопасным средством в плане возможного влияния на увеличение интервала QTc и развитие TdP является оланзапин. В литературе есть свидетельства того, что оланзапин не вызывает статистически значимого удлинения интервала QTc [Agelink M.W. et al., 2001; Stollberger C. et al., 2005; Breier A. et al., 2002; Meehan K.M. et al., 2002; Wright P. et al., 2001; Green B., 1999]. При приеме оланзапина в средней дозе 11,3 мг/сут не отмечалось увеличения интервала QTc более 500 мс [Simpson G.M. et al., 2004]. При приеме оланзапина описана нормализация интервала QTc, который был увеличен на фоне терапии клозапином [Cohen H. et al., 2001]. Однако описаны случаи удлинения QTc при приеме оланзапина с другими препаратами, увеличивающими QTc (ципрофлоксацин) [Letsas K.P. et al., 2006].

Новый атипичный антипсихотик арипипразол в дозе 15 мг/сут. не вызывал значимых сдвигов QTc интервала [Pigott T.A. et al., 2003; Potkin S.G. et al., 2003; Kane J.M. et al., 2002], лишь при превышении терапевтической дозы наблюдалось дозозависимое удлинение интервала QTc [5].

При лечении нейролептиками, удлиняющими QT-интервал рекомендуется контролировать показатели электролитного обмена, ЭКГ. При увеличении QTc-интервала более чем на 25% от исходных показателей рекомендуется снизить дозу нейролептика или прекратить терапию [Дробижев М.Ю., 2004]. Для купирования вызванной нейролептиками TdP эффективным оказывается сульфат магния [Hassaballa H.A., Balk R.A., 2003; Satoh Y. et al., 2000].

Выводы:

1.. Подавляющее большинство антипсихотических средств способны удлинять интервал QTc на ЭКГ. Обычно это удлинение дозозависимо.

2. Наиболее опасным в этом плане является тиоридазин.

3. Относительно безопасны в плане удлинения QTc – оланзапин и арипипразол.

4. При приеме нейролептиков необходим регулярный ЭКГ-контроль, особенно при наличии факторов риска.

5. При лечении антипсихотическими средствами следует, по возможности, избегать назначения других препаратов, которые могут индуцировать удлинение интервала QTc.

6. При увеличении QTc более 500 мс или более 25% от исходного необходимо решать вопрос о коррекции дозы или возможной смене препарата.

Литература.

1. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. – London: CPMP, 1997.

2. Physicians Desk Reference 56th edition. Medical Economics Company Inc., Montvale. – New-Jersey, 2002. – P. 2689.

3. Novartis Gives Mellaril Black Box Warning to Alert MDs of Arrhythmia Risk. – Reuters Health. – Jul 26, 2000.

4. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. Suspension of availability of sertindole (serdolect). Current Problems in Pharmacovigilance. – 1999. – V. 25.

5. Aripiprazole: new drug. Just another neuroleptic // Prescrire Int. – 2005. – V. 14(79). – P. 163–167.

