

ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМОВ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ “TORSADES-DE-POINTS” У БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИСТОЛЫ, РАЗВИВШИМСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Модел С.В., Кузьмина А.В., Галстян Г.М., Соколов А.Н., Троицкая В.В.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, Москва

Резюме. Приобретенный синдром удлинения электрической систолы (LQTS) – довольно частое и серьезное осложнение, развивающееся на фоне приема как кардиологических препаратов, так и лекарственных средств других фармакологических групп. Синдром удлиненной электрической систолы является предиктором развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий, в том числе и желудочковой тахикардии типа «пируэт». Аритмии, возникающие вследствие удлинения электрической систолы, часто бывают рефрактерны к фармакотерапии и требуют проведения электрической кардиоверсии. В представленном нами клиническом наблюдении значимое удлинение интервала QT у 40-летней больной острым недифференцированным лейкозом возникло на фоне сочетанного применения моксифлоксацина и пентамидаина и повлекло за собой развитие серии приступов желудочковой тахикардии типа «пируэт». Отмена препаратов, вызвавших удлинение электрической систолы, и своевременное назначение антиаритмической терапии помогли добиться нормализации продолжительности интервала QT и восстановления сердечного ритма без применения электрической кардиоверсии.

Ключевые слова: электрическая систола; синдром удлиненного QT-интервала; желудочковая тахикардия; миокардит; фторхинолоны; пентамидин.

Для цитирования: *Гематология и трансфузиология.* 2015; 60 (2): 44-51.

ТHERAPY OF “TORSADES-DE-POINTS” VENTRICULAR TACHYCARDIA PAROXYSMS IN A FEMALE PATIENT WITH LQTS SYNDROME, DEVELOPING AS A RESULT OF ANTIBACTERIAL THERAPY

Model S.V., Kuzmina A.V., Galstyan G.M., Sokolov A.N., Troitskaya V.V.

Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia

Summary. Acquired LQTS syndrome is a rather frequent and serious complication developing during oral cardiotherapy and oral therapy with drugs of many other pharmacological groups. The LQTS syndrome is a predictor of severe life-threatening arrhythmias, including the “Torsades-de-Pointes” ventricular tachycardia. Arrhythmias developing as a result of the long electric systole are often drug-resistant and require electrical cardioversion. A significant prolongation of the QT interval in 40-year-old female patient with undifferentiated leukemia developed under conditions of combined oral therapy with moxifloxacin and pentamidine and involved a series of ventricular tachycardia attacks of the “Torsades-de-Pointes” type. Discontinuation of the drugs, causing electric systole prolongation, and timely antiarrhythmic therapy led to normalization of the QT interval length and heart rhythm recovery without electric cardioversion.

Key words: electric systole; LQTS syndrome; ventricular tachycardia; myocarditis; fluoroquinolones; pentamidine.

Citation: *Gematologiya i transfuziologiya.* 2015; 60 (2): 44-51. (in Russ)

Интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ) характеризует длительность результирующей потенциалов действия кардиомиоцитов и отображает продолжительность электрической систолы сердца [1–3]. Длительность интервала QT в норме коррелирует с частотой сердечных сокращений и полом пациента [1, 2, 4, 5]. Зависимость длительности интервала QT от частоты сердечных сокращений носит нелинейный обратно пропорциональный характер. Первые исследования феномена удлиненного интервала QT принадлежат Н. Bazett [4]. Им же была предложена формула расчета должной длительности QT,

корректированной относительно частоты сердечных сокращений:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

где QT – измеренная продолжительность интервала QT , RR – расстояние между данным комплексом QRST и предшествующим ему. Нормальные значения QT находятся в диапазоне 320–450 мс [4, 6, 7]. Синдром удлиненного QT (Long QT syndrome – LQTS) диагностируется при увеличении этого показателя более 450 мс или более 460 мс у больных, получающих терапию амиодароном. LQTS рассматривается как группа различных по патогенезу и сходных по клинической картине, течению и прогнозу состояний, объединенных общностью ЭКГ-проявлений в виде различной степени удлинения интервала QT в сочетании со склонностью к развитию жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма [1, 8, 9]. В его основе лежит асинхронность реполяризации различных участков миокарда желудочков и

Для корреспонденции:

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.
Телефон: +7(495) 612-48-59
E-mail: gengalst@gmail.com

Corresponding author:

Galstyan Gennadiy, MD, PhD, DSc (gengalst@gmail.com).

как следствие увеличение ее общей продолжительности. ЭКГ-признаком асинхронной реполяризации миокарда являются удлинение интервала QT, а также дисперсия интервала QT (dQT), т. е. разница между минимальным и максимальным значениями QT, измеренного в 12 стандартных отведениях на ЭКГ [1, 3, 9]. Специфическим клиническим проявлением этого состояния считаются появление синкопальных состояний аритмического генеза и повышенный риск развития фатальных сердечных аритмий, главным образом желудочковой тахикардии по типу «пируэт» («torsades-de-pointes») [1, 5, 9, 10]. Выделяют врожденный и приобретенный варианты LQTS.

Первое сообщение о врожденном LQTS принадлежит Т. Meissner [11], который описал в 1856 г. внезапную смерть молодого человека во время стрессовой ситуации, при этом ранее еще два члена этой семьи умерли при аналогичных обстоятельствах. Спустя столетие, в 1957 г., А. Jervell и F. Lange-Nielsen [12] представили полное клиническое описание «синдрома длинного QT» у четырех членов одной семьи, страдавших врожденной глухотой, частыми приступами потери сознания и имевших стойкое удлинение интервала QT на ЭКГ. Через несколько лет после первой публикации, в начале 1960-х годов, С. Romano и соавт. [13] и О. Ward [14] независимо друг от друга описали две семьи, у членов которых были рецидивирующие приступы потери сознания и удлинение интервала QT. По мере открытия новых генотипических и клинических вариантов сочетание синкопальных состояний аритмического генеза с увеличенной продолжительностью интервала QT было названо «синдромом удлиненного QT-интервала» (LQTS).

Наряду с врожденным LQTS в клинической практике значительно чаще встречается приобретенный LQTS, возникающий вследствие приема различных лекарственных препаратов. Приобретенный LQTS носит транзиторный характер и может полностью регрессировать после отмены вызвавшей его медикаментозной терапии. Однако это не делает его менее опасным для больного. Удлинение интервала QT является предиктором развития фатальных нарушений ритма, в частности желудочковой тахикардии «torsades-de-pointes» и внезапной сердечной смерти [1].

Особенностями приступов веретенообразной желудочковой тахикардии «torsades-de-pointes» на ЭКГ являются: удлинение интервала QT, а иногда и зубца U, более чем на 450 мс; индуцирование приступов желудочковыми экстрасистолами с различными интервалами сцепления (часто «R на T»); учащение ритма желудочков до 150–250 в 1 мин; нерегулярность ритма (интервалы R–R колеблются в пределах 200–400 мс); увеличение амплитуды и уширение (более 120 мс) комплексов QRS; в течение короткого периода изменение высоты и полярности комплексов QRS с имитацией картины синусоидального вращения вокруг воображаемой изоэлектрической линии; регистрация отдельных нормальных комплексов во время перехода положительных QRS в отрицательные; вероятность атриовентрикулярной диссоциации. Приступы могут прекращаться самопроизвольно,

иногда с постепенным удлинением интервалов R–R, могут рецидивировать, могут возникать переходы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии в устойчивую монорморфную тахикардию либо в фибрилляцию желудочков.

В течение длительного времени считалось, что LQTS вызывают исключительно антиаритмические препараты IA и III классов (например, хинидин, соталол, амиодарон). Однако за прошедшие 20 лет появилось множество свидетельств развития приобретенного LQTS на фоне применения различных препаратов других фармакологических групп [8]. К настоящему времени подобные эффекты описаны для антимикотических препаратов группы азолов, противопаразитарных препаратов (пентамидин), антибактериальных препаратов (макролиды, фторхинолоны), а также для некоторых нейролептиков, трициклических антидепрессантов и прокинетики [9, 15]. В то же время малоизвестно об угрожающих жизни нарушениях ритма сердца, которые могут возникнуть при проведении антибактериальной терапии.

Цель настоящего сообщения – описание угрожающих жизни нарушений сердечного ритма, возникших вследствие антибактериальной терапии у больной острым лейкозом с пневмонией.

Клиническое наблюдение

У больной М., 39 лет, в 2010 г. на основании данных клинического анализа крови, результатов морфологического, цитохимического и иммунофенотипического исследований костного мозга был диагностирован острый Т-лимфобластный лейкоз, в связи с чем ей проводили химиотерапию по протоколу немецких авторов [16]. В результате химиотерапии в ноябре 2012 г. была достигнута ремиссия, лечение прекращено. Однако при плановом обследовании в феврале 2014 г. была выявлена анемия до 84 г/л, тромбоцитопения до $90 \cdot 10^9$ /л, лейкопения $1 \cdot 10^9$ /л, в пунктате костного мозга обнаружено 30% бластных клеток. Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения больная была направлена в Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздрава России (Москва).

При обследовании в ГНЦ в марте 2014 г. на основании исследований гемограммы (анемия 94 г/л, лейкопения $0,96 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопения $95 \cdot 10^9$ /л; СОЭ 62 мм/ч), миелограммы (41,2% бластных клеток), цитохимического исследования костного мозга бластные клетки отнесены к недифференцированным. По результатам иммунофенотипирования костного мозга выявлены клетки с иммунофенотипом CD45low⁺/CD34⁺/HLA-DR⁺/CD117⁺/CD33⁺/CD41low⁺/CD7⁺/MPO⁻/TdT⁺OMJ, общее содержание CD34⁺-клеток 57%, общее содержание CD117⁺-клеток 56%. Картина соответствовала острому бифенотипическому Т-лимфомиелобластному лейкозу. Однако при повторном иммунофенотипировании костного мозга от 07.03.14 были выявлены миелоидные маркеры дифференцировки.

Диагноз был пересмотрен в пользу острого миелобластного лейкоза, M0-вариант, в связи с чем с 19 по 25.03.14 проведен индукционный курс химиотерапии по программе «7+3» с идарубицином [16]. Послекурсовой период осложнился длительным миелотоксическим агранулоци-

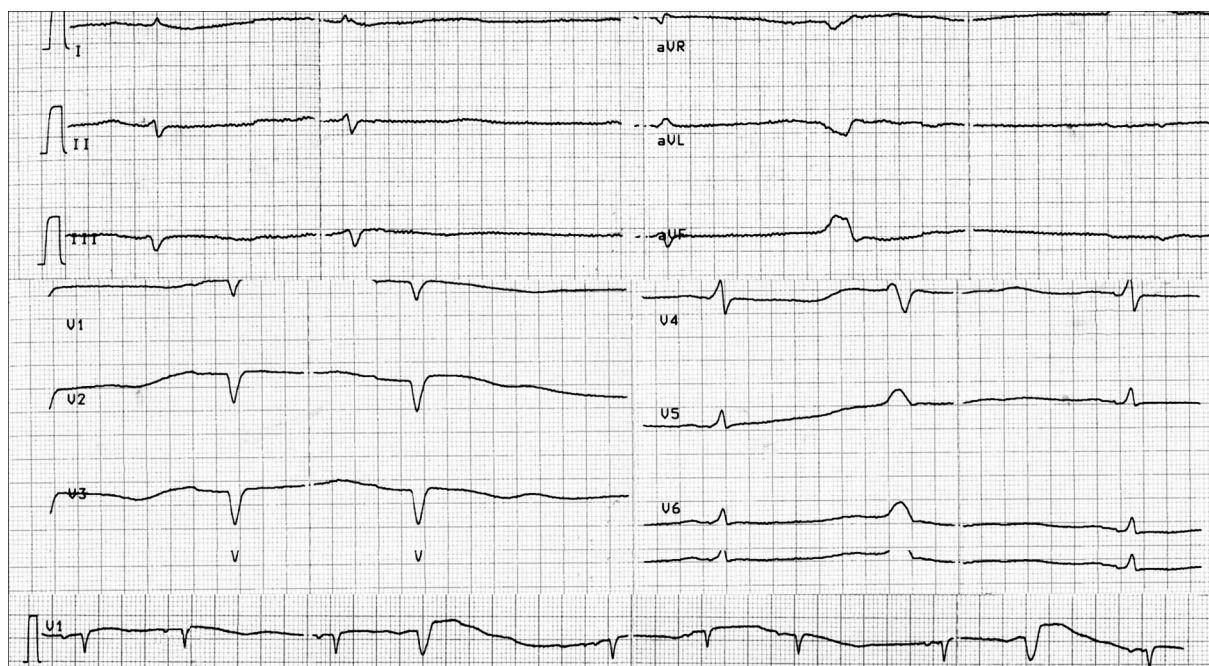


Рис. 1. ЭКГ при поступлении в отделение реанимации ($V = 50$ мм/с): низкоамплитудная ЭКГ, синусовый ритм, частые ранние одиночные желудочковые экстрасистолы, резкое отклонение электрической оси сердца влево, ротация сердца относительно продольной оси по часовой стрелке, замедленное внутрипредсердное проведение, блокада передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, нарушения процессов реполяризации, синдром удлиненной электрической систолы ($QTc = 607$ мс).

тозом и тяжелыми инфекционными осложнениями: двусторонней пневмонией, катетерассоциированным грамположительным сепсисом, язвенным стоматитом, некротической энтеропатией. В микробиологическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа от 18.04.14 обнаружены *Pneumocystis jiroveci*, в посевах из зева – бактерии *Stenotrophomonas maltophilia*. В посевах крови из центрального венозного катетера определялся рост *Staphylococcus warneri*.

Была начата комбинированная антибактериальная терапия ко-тримоксазолом в дозе 120 мг/кг в сутки, моксифлоксацином в дозе 400 мг/сут, ванкомицином в дозе 2000 мг/сут. Из-за плохой переносимости ко-тримоксазола, проявлявшейся выраженной тошнотой, рвотой, а также в связи с отсутствием убедительной положительной динамики в течении пневмонии последний был заменен на пентамидин в дозе 300 мг/сут в виде внутривенных инфузий.

Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, у больной развился инфекционный миокардит, клинически проявлявшийся сердечной недостаточностью, синдромом малого выброса, развитием отечного синдрома и полисерозита, артериальной гипотензией до 80/30 мм рт. ст. По данным трансторакальной эхокардиографии были выявлены дилатация левых отделов сердца (увеличение конечного диастолического объема левого желудочка до 150 мл, конечного систолического объема до 56 мл, дилатация левого предсердия до 47 мм), снижение фракции выброса левого желудочка до 45% по Simpson [17], появление перикардиального выпота объемом до 150 мл.

Больной проводили диуретическую терапию фуросемидом (40 мг/сут), верошпирином (75 мг/сут) и дигиталисом в дозе 0,25 мг/сут в течение месяца, коррекцию гипокалиемии, гипомagneмии. Однако, несмотря на проводимую терапию, персистировали артериальная гипотензия, отечный синдром, появились признаки почечной недо-

статочности (снижение темпа диуреза, нарастания содержания креатинина до 170 мкмоль/л). По данным эхокардиографии сохранялась дилатация левых отделов сердца, снижение фракции выброса левого желудочка, выпот в полости перикарда. У больной стали отмечаться эпизоды потери сознания, сопровождавшиеся ретроградной амнезией, купировавшиеся самостоятельно. При ЭКГ-исследовании обращало на себя внимание удлинение корригированного по Bazett [4] интервала QT до 480–490 мс. В гемограмме сохранялась трехростковая цитопения (гемоглобин 75 г/л, эритроциты $2,6 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты $50 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $0,9 \cdot 10^9$ /л). В миелограмме от 28.04.14 выявлено 18% бластных клеток, на основании чего констатирована первичная резистентность острого миелоидного лейкоза. Проведение дальнейшей химиотерапии не представлялось возможным в связи с сохраняющимися инфекционными осложнениями и выраженной панцитопенией.

В связи с развитием гипотензии до 70/40 мм рт. ст., брадикардии до 40 в минуту, эпизодами потери сознания больную 06.06.14 перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии ГНЦ. При поступлении цвет кожных покровов был землисто-серым, больная находилась в сознании, была контактна, адекватна, жаловалась на ощущение нехватки воздуха, занимала вынужденное положение в постели (ортопноэ). Температура тела была 36,5°C. Пульсация на лучевых артериях была резко снижена, периферических отеков не было. Частота дыхательных движений 21 в 1 минуту. Аускультативно над обоими легочными полями выслушивалось жесткое дыхание, симметрично ослабленное в нижних отделах, незвучные мелкопузырчатые преимущественно в нижних отделах, сатурация крови по данным пульсоксиметрии составляла 97–98% при дыхании воздухом. По кардиомонитору регистрировалась синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 55–57 в 1 мин с частыми ранними

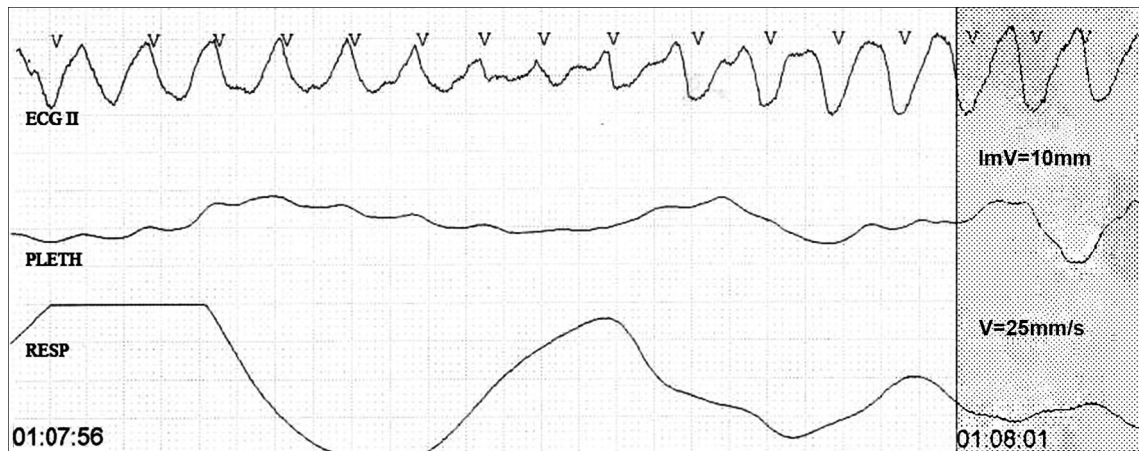


Рис. 2. Фрагмент мониторинговой записи ($V = 25$ мм/с): LQTS. «torsade-de-pointes». Через 15 с после начала пароксизма. Частота желудочковых сокращений 170–220 в 1 мин, неэффективная гемодинамика (по плетизмограмме), брадипноэ.

желудочковыми экстрасистолами. Обращали на себя внимание артериальная гипотензия (АД 75/40 мм рт. ст.) и повышенное центральное венозное давление (27 см вод. ст.). Темп диуреза был сохранен.

На снятой при переводе ЭКГ обращали на себя внимание снижение амплитуды комплекса QRS во всех отведениях, резкое удлинение электрической систолы (QT-интервал, скорректированный по Bazett [4], составил 617 мс), появление ранних частых желудочковых экстрасистол, признаки нарушения процессов реполяризации миокарда во всех отведениях. Прямых ЭКГ-признаков острого повреждения миокарда не отмечалось (рис. 1).

В лабораторных данных сохранялась трехростковая цитопения (анемия 68 г/л, тромбоцитопения $32 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $0,5 \cdot 10^9$ /л), повышение сывороточной концентрации креатинина до 174 мкмоль/л. Содержание в сыворотке электролитов и кардиоспецифических ферментов было в пределах нормы: калий 4,5 ммоль/л, натрий 135 ммоль/л, кальций 1,11 ммоль/л, креатинфосфокиназа (КФК) 39 ЕД/л (норма до 100 ЕД/л), МВ фракция КФК 12 ЕД/л (норма до 25 ЕД/л), тропонин I 0,03 нг/мл (норма до 0,05 нг/мл). Обращало на себя внимание резкое повышение уровня мозгового натрийуретического пептида до 11 370 пг/мл (норма менее 125 пг/мл), что свидетельствовало о хронической сердечной недостаточности.

Через 40 мин после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии у больной по монитору зарегистрирован пароксизм желудочковой тахикардии, сопровождавшийся неэффективным кровообращением, потерей сознания, остановкой дыхания, купированный

самостоятельно (рис. 2, 3). В течение последующих 6 ч подобные эпизоды повторялись трижды, каждый раз сопровождаясь гемодинамическими нарушениями, потерей сознания и угнетением дыхания.

Выявленные нарушения ритма сердца были расценены как проявления синдрома удлиненного интервала QT, развившиеся на фоне миокардита и проводимой антибактериальной терапии. Больной была начата терапия лидокаином (40 мг внутривенно болюсно, затем постоянная внутривенная инфузия со скоростью 1 мг/кг в час), сульфатом магния (10 г/сут, внутривенно, капельно), добутамином в виде постоянной внутривенной инфузии со скоростью 3 мкг/кг в 1 мин и фуросемидом (20 мг/ч) и верошпироном (50 мг/сут перорально). Поскольку в жидкости бронхоальвеолярного лаважа продолжали выявляться *Pneumocystis jiroveci* и *Stenotrophomonas maltophilia*, а также сохранялась рентгенологическая картина пневмонии, полностью отказаться от антибактериальной терапии не представлялось возможным. Однако комбинация пентамидина и моксифлоксацина являлась одним из наиболее вероятных факторов, вызывающих удлинение интервала QT и оказывающих проаритмогенное действие. В связи с этим внутривенный путь введения пентамидина был заменен на ингаляционный в прежней дозе 300 мг/сут, а моксифлоксацин был заменен на тикарциллина клавуланат и цефтазидим, не оказывающие влияние на интервал QT.

В результате проводимого лечения у больной улучшилась аускультативная картина в легких, уменьшилось количество влажных хрипов. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной 12.06.14,

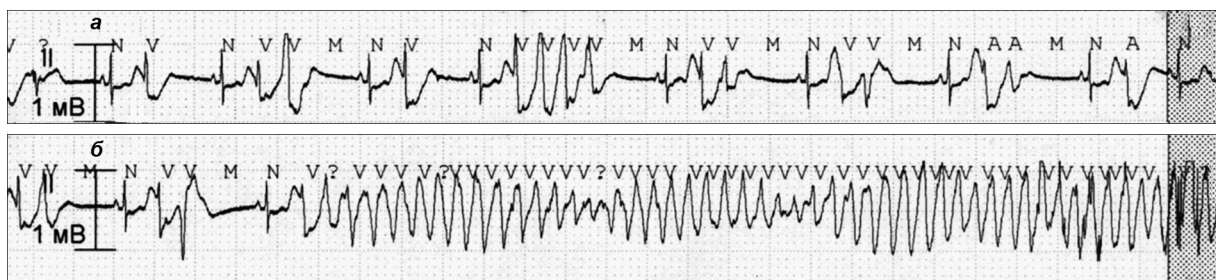


Рис. 3. Последовательные фрагменты ритмограммы II отведения ($V = 6,5$ мм/с).

а – LQTS, на фоне синусового ритма с желудочковой бигеминией запускаются парные политопные желудочковые экстрасистолы и отдельный короткий эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии; *б* – LQTS, ранняя желудочковая экстрасистола «R на T» запускает желудочковую тахикардию «torsade-de-pointes», видна смена полярности, амплитудные и частотные альтернации желудочковых комплексов, создающие характерный визуальный «веретенообразный эффект», средняя частота желудочковых сокращений 210 в 1 мин.

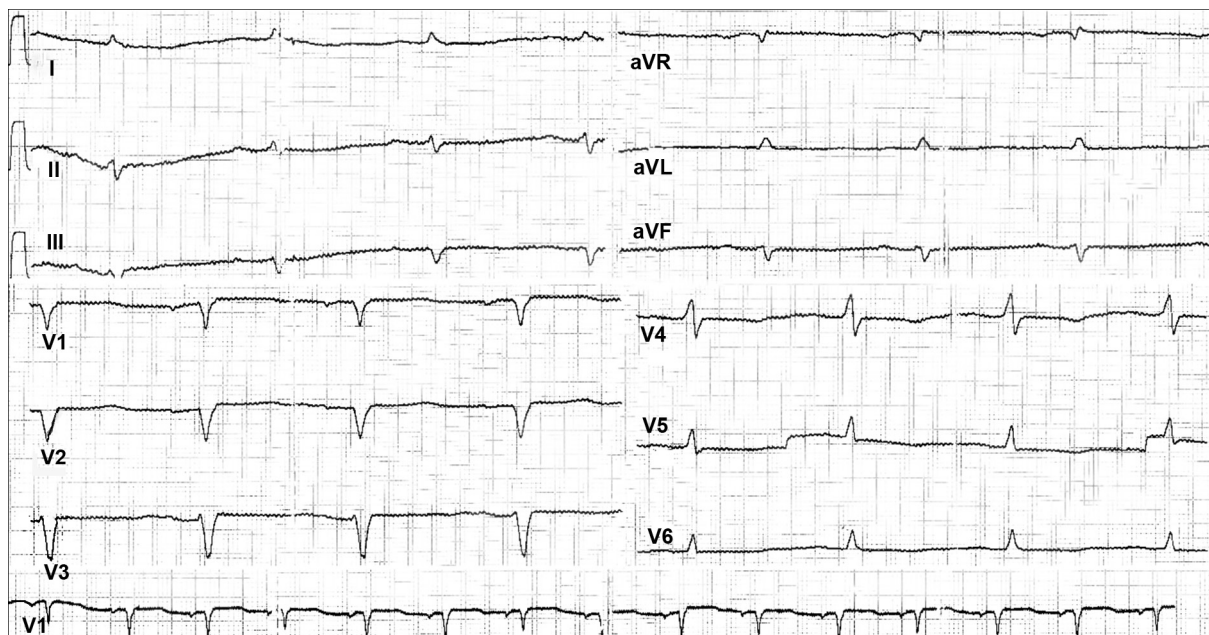


Рис. 4. ЭКГ при выписке из отделения реанимации ($V = 50$ мм/с). Регулярный синусовый ритм, ЧСС 88 в 1 мин, низкая амплитуда, позиционные изменения и нарушения проведения без достоверных изменений, отсутствует эктопическая активность, выраженное укорочение электрической систолы ($QT_c = 461$ мс).

отмечено уменьшение выраженности инфильтрации и интерстициальных изменений в легких. Эпизоды желудочковой тахикардии более не возобновлялись. Отмечено укорочение продолжительности скорректированного интервала QT до 461 мс (рис. 4). Инотропная терапия добутамином продолжалась в течение 3 сут, затем была прекращена. По данным контрольного эхокардиографического исследования, отмечалось увеличение фракции выброса до 60% по Simpson, уменьшение размеров полости левого предсердия (с 49 до 45 мм) и исчезновение перикардиального выпота. Спустя 9 сут больную перевели в отделение гематологии, где была продолжена терапия лидокаином 10 мг/ч с последующей отменой через 5 дней, инфузия сульфата магния до 2,5 г/сут. Больной также продолжили терапию дигоксином 0,25 мг/сут внутрь, антибактериальную терапию тикарциллином клавуланатом и цефтазидимом. В результате проводимой терапии повторных эпизодов «пируэтной» желудочковой тахикардии не отмечалось, на контрольных ЭКГ регистрировалось дальнейшее укорочение электрической систолы (нормализация интервала QT до

445 мс). Спустя 2 мес больную выписали из ГНЦ для проведения амбулаторного лечения.

Обсуждение

Особенностью приведенного клинического наблюдения является развитие приобретенного синдрома удлиненного интервала QT с возникновением рецидивирующей крупноволновой фибрилляции желудочков по типу “torsade-de-pointes”, которые были спровоцированы комбинированной антибиотической терапией пентамидином с моксифлоксацином.

Удлинение интервала QT описано под действием различных лекарственных средств, наиболее часто применяемые из них приведены в табл. 1.

Этот побочный эффект препаратов имеет крайне важное значение, поскольку может приводить к возникновению угрожающих жизни нарушений ритма сердца. Неслучайно при клинических испытаниях каждого нового препарата, внедряемого в клиническую практику, исследуется его влияние на интервал QT.

Таблица 1

Перечень препаратов, удлиняющих интервал QT

Лекарственные препараты	Фармакологическая группа
Антиаритмические препараты	IA класс – хинидин, новокаинамид, дизопирамид; IC класс – энкаинид, флекаинид; III класс – амиодарон, соталол, семагилд
Психотропные препараты	Тиоридазин, трифлуоперазин, галоперидол, циталопрам, эсциталопрам и др.
Трициклические антидепрессанты	Имипрамин, amitриптилин, кломипрамин, доксерин и др.
Антигистаминные препараты	Терфенадин, астемизол
Антибиотические и химиотерапевтические средства	Макролиды, фторхинолоны, сульфаметоксазол (триметоприм), пентамидин
Противогрибковые препараты (азолы)	Кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол
Диуретики	Тиазидные диуретики, петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота) и др., кроме калийсберегающих
Стимуляторы перистальтики (прокинетики)	Домперидон, цизаприд
Иммуносупрессанты	Такролимус
Гормоны	Вазопрессин, флюдрокортизон

В ряде случаев препараты, уже применявшиеся в клинической практике, были запрещены из-за этого побочного эффекта [18, 19] (табл. 2). Описано клиническое наблюдение за 36-летней женщиной, у которой в результате терапии цизапридом возникли пароксизмы желудочковой тахикардии «torsade-de-pointes», потребовавшие проведения более 300 дефибрилляций в течение 5 сут. Нарушения ритма у больной прекратились только после отмены цизаприда [20]. Именно из-за проаритмогенного эффекта с 2000 г. цизаприд запрещен к применению в США и во многих странах Европы, в том числе и в России.

Описаны различные механизмы, посредством которых препараты могут вызывать удлинения электрической систолы сердца. Большинство препаратов оказывает действие на продолжительность электрической систолы сердца посредством влияния на быстрые калиевые каналы (IKr). Эта субпопуляция ионных каналов осуществляет перенос ионов калия через мембрану кардиомиоцита из клетки в фазу поздней быстрой реполяризации. Блок IKr вызывает нарушение трансмембранного переноса ионов K^+ , что приводит к удлинению потенциала действия кардиомиоцита за счет удлинения периода относительной рефрактерности. Период относительной рефрактерности – это интервал времени, в течение которого раздражители возбуждают потенциал действия, который может распространяться, но характеризуется меньшей скоростью развития, более низкой амплитудой и меньшей скоростью проведения. Удлинение этого периода потенциально опасно из-за возможности возникновения аритмий по механизму “re-entry”, при котором возникает циркуляция проведения с многократным повторным возбуждением ткани [8, 19, 21]. Препараты, вызывающие удлинение электрической систолы сердца, выступают в роли конкурентных ингибиторов IKr [22, 23]. Подобным действием обладают фторхинолоны, применявшиеся в нашем клиническом наблюдении, в частности моксифлоксацин. Этот препарат относится к фторхинолонам IV поколения, эффективным в отношении бактерий *Stenotrophomonas maltophilia* [24], которые были выявлены у наблюдавшейся нами больной. Фторхинолоны удлиняют интервал QT в результате конкурентного ингибирования потенциалзависимых калиевых каналов [25–28]. Различные представители фторхинолонов обладают неодинаковой активностью в отношении IKr-каналов. Для уточнения клинико-фармакологических позиций определены так называемые значения IC_{50} hERG-зависимых калиевых каналов и отношение IC_{50} к максимальной концентрации в плазме крови. IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) – такая концентрация препарата в плазме крови, в которой он ингибирует 50% данных каналов. Чем меньше эта величина, тем выше активность препарата в отношении калиевых каналов (табл. 3) [29].

Такое различие активности в отношении IKr-каналов у представителей одной фармакологической группы позволяет выбирать препарат в зависимости не только от его активности в отношении того или иного микроорганизма, но и степени его влияния на

Таблица 2

Препараты, изъятые из клинической практики из-за проаритмогенного эффекта [19]

Препарат	Фармакологическая группа	Год изъятия
Терфенадин	Антигистаминные	1998
Сертиндол	Антипсихотические	1988
Астемизол	Антигистаминные	1999
Грепафлоксацин	Фторхинолоны	1999
Цизаприд	Прокинетики	2000

интервал QT. Как видно из табл. 2, в наименьшей степени на продолжительность электрической систолы влияет офлоксацин, в наибольшей – моксифлоксацин, применявшийся в нашем клиническом наблюдении для лечения инфекции, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia*.

Другим антибиотиком, использовавшимся в нашем наблюдении для лечения пневмоцистной пневмонии, был пентамидин. Он обладает иным механизмом действия на интервал QT. Пентамидин изотрионат вызывает угнетение экспрессии гена *hERG* на поверхности кардиомиоцита [30–32]. Парентеральное введение пентамидаина приводит к нарушению транспорта продукта экспрессии гена *hERG* из эндоплазматического ретикулума к поверхности мембраны кардиомиоцита [30, 32], что вызывает снижение численности популяции IKr-каналов на мембране клетки. Первое сообщение о внезапной сердечной смерти на фоне длительного парентерального применения пентамидаина было сделано в 1987 г. [33]. Несмотря на подобное побочное действие, пентамидин продолжают использовать в клинической практике и относят к препаратам второй линии для лечения пневмоцистной пневмонии, в случаях неэффективности или непереносимости триметоприма [33, 34], как это и было сделано в нашем клиническом наблюдении. Отказаться от применения пентамидаина, учитывая сохраняющуюся пневмоцистную инфекцию, несмотря на серьезные побочные эффекты, в нашем случае не представлялось возможным. Поэтому внутривенное введение пентамидаина было заменено на ингаляции с пентамидином, которые не вызывают удлинения интервала QT. В контролируемом исследовании [35] при применении ингаляционного пентамидаина у 100 ВИЧ-инфицированных больных в течение месяца не было выявлено его влияния на QT-интервал.

В настоящем наблюдении мы приводим результат сочетанного применения двух антибиотических препаратов с принципиально различным воздействием

Таблица 3

Активность различных фторхинолонов в отношении потенциалзависимых калиевых каналов [29]

Препарат	Соотношение IC_{50}/max концентрация в плазме крови
Офлоксацин	163
Ципрофлоксацин	97
Левифлоксацин	76
Моксифлоксацин	22

на реполяризацию миокарда. Логичное и оправданное с точки зрения антибиотической активности назначение этих антибиотиков привело к угрожающим жизни нарушениям ритма сердца. Возможно, различные механизмы влияния на интервал QT каждого из препаратов способствовали потенцированию их побочного эффекта.

Однако не только действие антибиотиков в нашем наблюдении привело к развитию аритмии. К факторам риска возникновения синдрома удлиненной электрической систолы сердца и развития аритмии по типу "torsades-de-pointes" относят нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипомagneмия) [31, 36–38], гипопроотеинемия, заболевания ЦНС (в частности, субарахноидальные кровоизлияния), хроническую сердечную недостаточность и ишемическую болезнь сердца, брадикардию, гипофункцию щитовидной железы, хроническую алкогольную интоксикацию, гипотермию, пожилой возраст, женский пол [10, 15, 19, 22, 38–41]. В нашем наблюдении сывороточные концентрации калия и магния были в пределах нормы. В то же время у больной были клинические и лабораторные признаки миокардита и хронической сердечной недостаточности, возникшей в результате инфекционного миокардита. Исследования на изолированных кардиомиоцитах в экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности выявили удлинение продолжительности потенциала действия [37]. Дисперсия реполяризации желудочков увеличивает риск желудочковой тахикардии "torsades-de-pointes", облегчая повторный вход импульса возбуждения в проводниковую систему сердца (механизм "re-entry").

Лечение желудочковой тахикардии "torsades-de-pointes" у больных с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT направлено, с одной стороны, на купирование пароксизмов тахикардии, а с другой – на предотвращение их возникновения. Купирование приступа тахикардии достигается с помощью антиаритмических препаратов. Препараты IA и III классов противопоказаны из-за возможного дальнейшего удлинения под их действием периода относительной рефрактерности и пролонгации интервала QT [42]. Мы применили в виде продленной внутривенной инфузии лидокаин, относящийся к IB классу антиаритмических препаратов [43]. Некоторые авторы [5, 40, 43] в подобных случаях рассматривают возможность применения β -блокаторов. При возникновении "пируэтной" тахикардии для купирования приступа показано струйное внутривенное введение сульфата магния независимо от его исходной концентрации в сыворотке [5, 44, 45]. Вводится 25% 1–2 г раствора за 1–2 мин, при отсутствии эффекта – повторно струйно через 5–15 мин. Затем 1–2 сут проведение непрерывной инфузии со скоростью 2–10 мг/мин (класс IIa, уровень доказательности B) [26, 45]. Необходимо поддерживать сывороточную концентрацию калия не ниже 4,5–5 ммоль/л. При отсутствии эффекта от консервативной терапии показано проведение электрической кардиоверсии, а при развитии фибрилляции желудочков – дефибрилляция. В описанном нами случае

удалось добиться восстановления ритма сердца без применения электрической кардиоверсии.

Важным условием прекращения пароксизмов "пируэтной" тахикардии являются отмена препаратов, вызвавших удлинение электрической систолы, лечение инфекционных осложнений, вызвавших миокардит, что мы и предприняли.

Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT встречается в клинической практике значительно чаще, чем его диагностируют. Логичное и обоснованное, на первый взгляд, назначение отдельных препаратов и их сочетаний, относящихся к самым разным группам, для лечения инфекционных осложнений, пареза кишечника, психических расстройств и других клинических ситуаций может осложниться их побочным воздействием на электрическую систолу сердца и привести к развитию угрожающей жизни аритмии. Поэтому, назначая те или иные лекарственные средства, необходимо учитывать этот их возможный побочный эффект.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. *Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала*. Методические рекомендации. М.; 2001. [Shilov A.M., Melnik M.V., Sanodze I.D. *Diagnostics, prophylaxis and treatment of long QT syndrome*. Methodological Recommendation. Moscow; 2001]. (in Russian)
2. Al-Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M., Califf R.M. What clinicians should know about the QT interval. *J. Am. Med. Assoc.* 2003; 289(16): 2120–7.
3. Hasanien A.A., Pickham D. Measurement and rate correction of the QT interval. *AACN Adv. Critil. Care.* 2013; 24(1): 90–6.
4. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of the electrocardiogram. *Heart.* 1920; 7: 353–70.
5. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet.* 1999; 354 (9190): 1625–33.
6. Taran L.M., Szilagyi N. The duration of the electrical systole (Q-T) in acute rheumatic carditis in children. *Am. Heart. J.* 1947; 33(1): 14–26.
7. Yan G.X., Lankipali R.S., Burke J.F. et al. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram. Cellular basis and clinical significance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 42(3): 401–9.
8. Roden D.M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11(8): 938–40.
9. Barr C.S., Naas A., Freeman M., Lang C.C., Struthers A.D. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet.* 1994; 343(8893): 327–9.
10. Roden D.M. Taking the "Idio" out of "Idiosyncratic": Predicting torsades de pointes. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1998; 21(5): 1029–34.
11. Meissner F.L. *Taubstummheit und Taubstummtenbildung*. Leipzig Heidelberg; 1856: 119–27.
12. Jervell A., Lange-Nielson F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of QT interval and sudden death. *Am. Heart J.* 1957; 54 (1): 59–68.
13. Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. *Clin. Pediatr.* (Bologna). 1963; 45: 656–83.
14. Ward O.V. A new familial cardiac syndrome in children. *J. Ir. Med. Assoc.* 1964; 47(2): 102–4.
15. Eckhardt L.L., Rajamani S., January C.T. Protein trafficking abnormalities: a new mechanism in drug-induced long QT syndrome. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 145(1): 3–4.
16. Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012. т. 2.

- [Savchenko V.G., ed. Program treatment of blood diseases. Moscow: Praktika; 2012. vol. 2]. (in Russian)
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18(12): 1440–63.
 18. Owens R.S. Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsade de pointes. *Pharmacotherapy.* 2001; 21(3): 301–19.
 19. Zareba W. Drug induced QT prolongation. *Cardiol. J.* 2007; 14(6): 523–33.
 20. Hussain A., Ghazal S. After more than 300 defibrillation shocks, patient still alive 12 years later refractory torsade de pointes due to polypharmacy and persistent vomiting. *J. Saudi Heart Assoc.* 2010; 22(3): 149–51
 21. Yang T., Snyders D., Roden D.M. Drug block of I(kr): model systems and relevance to human arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38 (5): 737–44.
 22. Roden D.M., Viswanathan P.C. Genetics of acquired long QT syndrome. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(8): 2025–32.
 23. Zeuli J.D., Wilson J.W., Estesa L.L. Effect of combined fluoroquinolone and azole use on QT prolongation in hematology patients. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2013; 57(3): 1121–7.
 24. Wiess K., Restieri C., De Carolis E., Laverdière M., Guay H. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45(3): 363–5.
 25. Kang J., Wang L., Chen X.L., Triggle D.J., Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K1 channel HERG. *Mol. Pharmacol.* 2001; 59(1): 122–6.
 26. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., Gibler W.B., Kligfield P., Menon V., et al.; American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(9): 934–47.
 27. Iannini P.B. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin. Drug Saf.* 2002; 1(2): 121–8.
 28. Stahlmann R. Clinical toxicological aspect of fluoroquinolones. *Toxicol. Lett.* 2002; 127(1–3): 269–77.
 29. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28(2): 352–64.
 30. Cordes J.S., Sun Z., Lloyd D.B., Bradley J.A., Opsahl A.C., Tengowski M.W., et al. Pentamidine reduces hERG expression to prolong the QT interval. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 145(1): 15–23.
 31. Stein K.M., Haronian H., Mensah G.A., Acosta A., Jacobs J., Kligfield P. Ventricular tachycardia and torsades de pointes complicating pentamidine therapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66(10): 888–90.
 32. Dennis A.T., Wang L., Wan H., Nassal D., Deschenes I., Ficker E. Molecular determinants of pentamidine-induced hERG trafficking inhibition. *Mol. Pharmacol.* 2012; 81(2): 198–209.
 33. Wharton J.M., Demopoulos P.A., Goldschlager N. Torsades de pointes during administration of pentamidine isethionate. *Am. J. Med.* 1987; 83(3): 571–6.
 34. Sands M., Kron M.A., Brown R.B. Pentamidine: a review. *Rev. Infect. Dis.* 1985; 7(5): 625–34.
 35. Thalhammer C., Bogner J.R., Lohmöller G. Chronic pentamidine aerosol prophylaxis does not induce QT prolongation. *Clin. Investig.* 1993; 71(4): 319–22.
 36. Eriksson J.W., Carlberg B., Hillörn V.J. Life-threatening ventricular tachycardia due to liquorice-induced hypokalaemia. *J. Intern. Med.* 1999; 245(3): 307–10.
 37. Beuckelmann D.J., Nabauer M., Erdmann E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation.* 1992; 85(3): 1046–55.
 38. Kannankeril P., Roden D.M., Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62(4): 760–81.
 39. Moss A.J., Robinson J.L. Long QT syndrome. *Heart Dis. Stroke.* 1992; 1(5): 309–14.
 40. Booker P.D., Whyte S.D., Ladusans E.J. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2003; 90(3): 349–66.
 41. Fredlund B.O., Olsson S.B. Long QT interval and ventricular tachycardia of “torsade de pointe” type in hypothyroidism. *Acta Med. Scand.* 1983; 213(3): 231–5.
 42. Lazzara R. Amiodarone and torsade de pointes. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111(7): 549–51.
 43. Khan I.A., Gowda R.M. Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int. J. Cardiol.* 2004; 95(1): 1–6.
 44. Tzivoni D., Banai S., Schuger C., Benhorin J., Keren A., Gottlieb S., Stern S. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation.* 1988; 77(2): 392–7.
 45. Banai S., Tzivoni D. Drug therapy for torsade de pointes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993; 4(2): 206–10.

Поступила 09.04.15
Received 09.04.15