

**ИСМАГИЛОВ  
АРТУР ДАМИРОВИЧ**

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА ИНТЕРВАЛ QT,  
В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

14.01.05 – кардиология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2018 г

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук,

профессор

**Сизова Жанна Михайловна**

доктор медицинских наук,

профессор

**Ших Евгения Валерьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Комиссаренко Ирина Арсеньевна:** доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии, профессор кафедры;

**Ушкалова Елена Андреевна:** доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, кафедра общей и клинической фармакологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в «\_\_» часов на заседании Диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук,

доцент

**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В последнее время пристальное внимание в клинической кардиологии отводится проблеме удлинения интервала  $QT$ , как фактору риска развития угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий (Ольбинская Л.И., 2000; Hofman N., 2007; Бокерия О.Л., 2015). Одной из причин удлинения интервала  $QT$  является влияние лекарственных средств (ЛС) (Isbister G. K., Page C. V., 2013).

В клинической практике ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала  $QT$  нередко комбинируют между собой. Широкое применение комбинированной фармакотерапии в лечении больных часто связано с наличием у пациента нескольких заболеваний или недостаточной эффективностью монотерапии. При комбинированной терапии возможно взаимодействие ЛС (Desai M., 2003; Кукес В.Г., 2012; Фомин Е.В., 2013; Сычев Д.А., 2016). Известным является факт, что прием 2-х ЛС приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов; прием 5 ЛС увеличивает их частоту до 50%. При приеме 10 ЛС, риск лекарственных взаимодействий достигает 100%. От 17 до 23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными (Остроумова О.Д. и др., 2003, Сычев Д.А. и др. 2016). Опасность комбинаций может быть усилена при наличии потенциальной возможности взаимодействия ЛС на уровне метаболизма. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при взаимодействии ЛС на уровне метаболизма с участием цитохромов P450 (Lewis D.F.V., 2001; Махова А.А., 2013).

Чтобы избежать назначения больным, имеющим сопутствующую патологию, потенциально опасных лекарственных комбинаций, практическому врачу необходимы знания по метаболизму ЛС.

Особого внимания требуют ЛС, влияющие на продолжительность интервала  $QT$ . В связи с этим, актуальным является выявление наиболее часто используемых в амбулаторно-поликлинической практике врача ЛС, оказывающих влияние на интервал  $QT$  (не только с доказанным, но и вероятным, а также условным риском удлинения интервала  $QT$ ); комбинаций этих ЛС между собой, а также с ЛС, которые могут влиять на активность метаболизирующих их изоферментов цитохрома P450.

Возможность прогнозирования удлинения интервала  $QT$  в результате взаимодействия ЛС и замена в таких комбинациях ЛС на другие, имеющие аналогичный фармакодинамический эффект, но другой путь метаболизма, позволит повысить безопасность комбинированной фармакотерапии при применении ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала  $QT$ .

### **Цель исследования**

Повышение безопасности комбинированной фармакотерапии в условиях амбулаторно-поликлинической практики при использовании лекарственных средств, оказывающих влияние на интервал *QT*.

### **Задачи исследования**

1. На основе анализа данных литературы и международных сайтов (drugs.com, crediblemeds.org) выявить ЛС, влияющие на интервал *QT* (с доказанным риском, с вероятным риском, с условным риском удлинения интервала *QT*) и проанализировать пути их метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450.

2. Выявить на основе анализа амбулаторных медицинских карт больных ИБС наиболее часто применяемые в условиях городской поликлиники ЛС и их комбинации, оказывающие влияние на длительность интервала *QT* (с доказанным риском, с вероятным риском, с условным риском удлинения интервала *QT*).

3. Проанализировать возможность взаимодействия на уровне метаболизма, ЛС оказывающих влияние на интервал *QT*, в наиболее часто применяемых в условиях городской поликлиники комбинациях ЛС для лечения больных ИБС.

4. Проанализировать длительность интервала *QT* у больных ИБС при назначении комбинаций ЛС, оказывающих влияние на интервал *QT*.

5. Разработать индивидуальную регистрационную карту для выявления лекарственно-индуцированного удлинения интервала *QT*.

6. У больных ИБС с выявленным удлинением интервала *QT* провести замену ЛС, влияющего на длительность интервала *QT* (торасемид), метаболизм которого связан с системой цитохрома P450, на ЛС с аналогичным механизмом действия, не влияющего на длительность интервала *QT* и имеющего другой путь метаболизма (фуросемид).

7. Провести сравнительную оценку влияния на клинико-гемодинамические параметры и безопасность 2-х комбинаций ЛС у больных ИБС: амиодарон + торасемид и амиодарон + фуросемид.

### **Научная новизна**

Впервые в условиях городской поликлиники проведен анализ частоты назначения ЛС с доказанным, вероятным и условным рисками удлинения интервала *QT*.

Впервые в условиях городской поликлиники проведен анализ частоты назначения комбинаций ЛС с доказанным, вероятным и условным рисками удлинения интервала *QT*.

Впервые по данным анализа литературы и международных сайтов (drugs.com, crediblemeds.org) проанализированы пути метаболизма ЛС с доказанным вероятным и

условным рисками удлинения интервала  $QT$  с участием системы изоферментов цитохрома P450.

Проанализирована возможность взаимодействия на уровне метаболизма ЛС с доказанным, вероятным и условным рисками удлинения интервала  $QT$  при их применении в составе комплексной фармакотерапии больных ИБС в амбулаторно-поликлинической практике.

Впервые проведена сравнительная оценка влияния на клинико-гемодинамические параметры и безопасность 2-х комбинаций ЛС у больных ИБС: амиодарон + торасемид и амиодарон + фуросемид.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в анализе механизмов взаимодействия ЛС с вероятным и условным риском удлинения интервала  $QT$  на уровне метаболизма, результатом чего является его удлинение при комбинированном применении.

Продемонстрировано, что при лечении больных ИБС с нарушениями сердечного ритма и явлениями ХСН назначение ЛС необходимо проводить с учетом влияния на активность изоферментов цитохрома P450, что позволит заранее спрогнозировать нежелательные лекарственные взаимодействия и повысить безопасность проводимой фармакотерапии.

Установлено, что у больных ИБС в условиях городской поликлиники из комбинаций ЛС с доказанным риском развития полиморфных желудочковых тахикардий наиболее часто применяются: амиодарон+ торасемид (8,13%) и соталол + гидрохлоротиазид (5,81%).

Комбинация амиодарон + торасемид статистически значимо увеличивала продолжительность интервала  $QT$ , однако, в среднем показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала  $QT$ .

Доказано, что в случае необходимости добавления больным ИБС к амиодарону диуретического ЛС, предпочтительной с точки зрения безопасности влияния на продолжительность интервала  $QT$  является комбинация ЛС амиодарон + фуросемид.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В условиях городской поликлиники комбинированная фармакотерапия больных ИБС проводится без учета прогнозируемых взаимодействий ЛС.
2. Применяются комбинации ЛС, которые являются потенциально опасными с точки зрения влияния их на продолжительность интервала  $QT$ , и категоризированы как комбинации ЛС Major (высокая клиническая значимость, избегать комбинаций, риск

взаимодействия ЛС превосходит клинические преимущества препаратов) и комбинации ЛС Moderate (следует избегать комбинаций ЛС; использовать только в особых ситуациях).

3. Замена в комбинации амиодарон + торасемид диуретического ЛС торасемид на диуретическое ЛС фуросемид, имеющего сходный фармакодинамический эффект, но метаболизирующегося без участия Р450 изоферментов цитохрома, приводит к повышению безопасности фармакотерапии у больных ИБС без изменения фармакодинамической эффективности.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, соблюдением критериев включения/исключения в исследование, использованием современных методов исследования, применения современных методов обработки данных и статистического анализа.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Международной конференции по клинической фармакологии и фармакотерапии в 2014 г.; V международном форуме кардиологов и терапевтов в 2016 г.; VIII Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки» в 2017 г.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Номер и дата протокола: N286/R от 25.12.2017.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их клинико-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и внедрения их в практику.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ ГП №2 ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ. Используются в лекционном курсе кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в рамках дополнительного профессионального образования врачей-терапевтов и врачей общей практики; в лекционном курсе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет) при обучении клинических ординаторов в рамках модуля «Персонализированная медицина».

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формулам специальностей 14.01.05 – кардиология и 14.03.06. - фармакология, клиническая фармакология, охватывающим проблемы изучения эффективности и безопасности лекарственной терапии. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно – пунктам 7,14 паспорта специальности «кардиология» и пунктам 4, 8, 10, 18 паспорта специальности «фармакология, клиническая фармакология».

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

#### **Структура и объем работы**

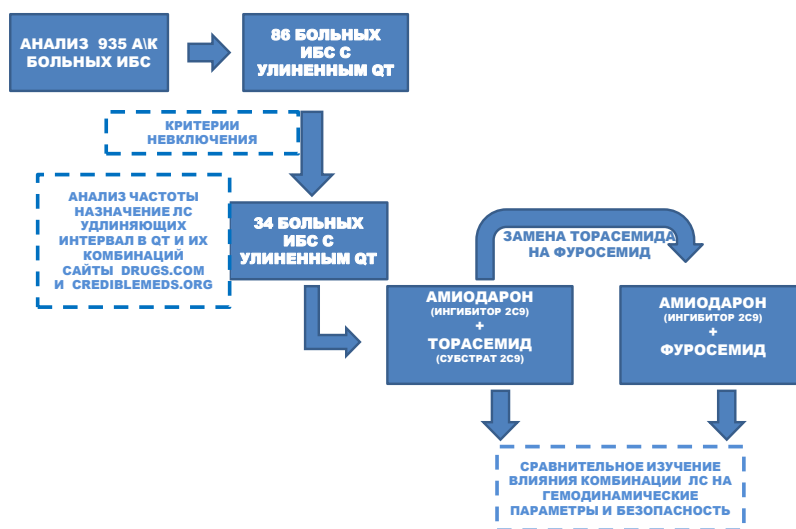
Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, включает 20 таблиц, 12 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав («Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов»), выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 49 отечественных и 158 зарубежных источников.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

**Дизайн исследования** (рис.1).

**1 этап:** с целью выявления случаев удлиненного интервала  $QT$ , обусловленного приемом ЛС, были проанализированы 935 амбулаторных медицинских карт больных ИБС, наблюдавшихся в условиях ГП №2 ДЗМ г. Москвы и ГП №67 ДЗМ (филиал №1) в период с января 2015 по декабрь 2016 гг. На проведение исследования имелось разрешение локального этического комитета № 02-15 от 18.02.2015г.



**Рисунок 1. Дизайн исследования.**

Анализ первичной медицинской документации больных ИБС проводился с помощью карты, разработанной специально для настоящего исследования (табл.1).

**2 этап:** формирование рабочей выборки из 86 пациентов ИБС, имевших удлиненный интервал *QT*. С учетом критериев включения/исключения больных в исследование, тщательного анализа фармакотерапии по поводу ИБС и сопутствующих заболеваний, была выделена группа из 34 больных, у которых удлинение интервала *QT* с большей вероятностью могло быть обусловлено влиянием лекарственной терапии.

Проводился анализ частоты назначения ЛС, удлиняющих интервал *QT*, их комбинаций, возможность межлекарственного взаимодействия с помощью международных сайтов: *drugs.com* и *crediblemeds.org*. были изучены клинко-гемодинамические параметры больных ИБС, получавших потенциально опасную комбинацию ЛС (амиодарон + торасемид) в отношении влияния на длительность интервала *QT* (ингибитор CYP2C9 + субстрат CYP2C9).

**3 этап:** сравнительная оценка влияния на клинко-гемодинамические параметры и безопасность 2-х комбинаций ЛС у больных ИБС: амиодарон + торасемид и амиодарон + фуросемид (n=18).



**Карта выявления возможного лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT у пациентов с ИБС, включенных в исследование (по данным анализа записей в амбулаторных медицинских картах больных ИБС).**

Ф.И.О.		Показатели		
Возраст, лет				
Пол (муж/жен)				
Основное заболевание				
ФК стенокардии				
Сопутствующие заболевания				
Нарушения ритма сердца (ЖЭС, ФП)				
ФК ХСН				
Лекарственная терапия		МНН/торговое название ЛС	Доза, мг	Длительность лечения, мес
Диуретические ЛС				
Ингибиторы АПФ				
АРА II				
Бета - адреноблокаторы				
АК				
Антиагреганты				
Антикоагулянты				
Статины				
Антидепрессанты				
НПВС				
Ингибиторы протонной помпы				
Блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов				
Прокинетики				
Антибактериальные ЛС				
Противогрибковые препараты				
Другие ЛС				
Кол-во ЛС, получаемых одновременно				
Общее количество комбинаций ЛС				
ЧСС, уд/мин				
Продолжительность интервала QT, мсек				
Продолжительность QT (QT(c)), мсек				
<b>Данные лабораторных исследований</b>				
Электролиты	Кальций			
	Калий			
	Магний			
	Натрий			
Гормоны щитовидной железы	ТТГ			
	Т <sub>3</sub>			
	Т <sub>4</sub>			
Биохимические показатели крови				
ЭКГ				
ХМ ЭКГ				
ЭХО-КГ				

### Характеристика больных, включенных в исследование

В исследование были включены данные анализа 935 амбулаторных медицинских карт больных ИБС (620 мужчин и 315 женщин, в возрасте от 50 до 75 лет, ср. возраст –  $62,7 \pm 9,3$  лет).

Удлиненный интервал  $QT$  наблюдается у 86 (9,2%) пациентов (табл.2), из которых была отобрана группа из 34 (3,6%) пациентов с подозрением на удлинение интервала  $QT$  вследствие проводимой фармакотерапии.

Таблица 2

### Клиническая характеристика больных ИБС, включенных в исследование (по данным анализа амбулаторных медицинских карт)

Показатели		Количество больных, абс (%) (n=86)
Средний возраст, годы		$67,2 \pm 7,2$ лет
Муж./жен., абс (%)		54 (62,8%)/ 32 (37,2%)
Стенокардия напряжения	I ФК	12 (13,9%)
	II ФК	67 (77,9%)
	III ФК	7 (8,1%)
АГ, абс (%)	I степень	9 (10,4%)
	II степень	36 (41,9%)
	III степень	41 (47,7%)
ХСН, абс (%)	I ФК	15 (17,4%)
	II ФК	38 (44,2%)
	III ФК	0 (0%)
ИМ в анамнезе		10 (11,6%)
ОНМК в анамнезе		2 (2,3%)
Нарушения ритма сердца	Постоянная форма ФП	11 (12,8%)
	Пароксизмальная форма ФП	16 (18,6%)
	ЖЭС	29 (33,7%)
Хирургические методы лечения	ЭКС	8 (9,3%)
	Стентирование КА	2 (2,3%)
	АКШ	2 (2,3%)
Продолжительность интервала $QT$ , мсек	Мин	355 мсек
	Макс	506 мсек
Продолжительность скорректированного интервала $QT (QT(c))$ , мсек	Мин	461 мсек
	Макс	656 мсек

### Анализируемые показатели:

1. Клинико-фармакологический анамнез;
2. Сопутствующая (коморбидная) патология / патологии;
3. Принимаемые ЛС, включая их общее число;

4. ЛС и их дозы;
5. ЛС и комбинации ЛС, оказывающие влияние на длительность интервала *QT*;
6. ЛС и комбинации ЛС, метаболизирующиеся системой изоферментов цитохрома P450;
7. Данные ЭКГ в динамике (ЧСС, интервалы *PQ*, *QT* и *QT(c)*);
8. Данные ХМ ЭКГ;
9. Показатели электролитного обмена (калий, кальций, магний, натрий);
10. Показатели уровня глюкозы крови и гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>);
11. Показатели функции печени, почек.

#### **Методы исследования**

##### **Анализ клинической значимости взаимодействий ЛС**

Метаболические пути ряда ЛС, относящихся к различным группам, пересекаются на уровне микросомального окисления, что может привести к изменению активности различных изоформ, в том числе 3A4, 2C9 и 2C8 и развитию клинически значимых взаимодействий ЛС.

Анализ путей метаболизма ЛС с участием изоферментов цитохрома P450, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (табл.3) проводился с использованием следующих сайтов:

- *drugs.com* – информация о взаимодействии ЛС между собой на уровне их метаболизма и возможных побочных действиях при одновременном приеме;
- *crediblemeds.org* – анализировали данные о ЛС, которые удлиняют интервал *QT*.

**Анализ путей метаболизма ЛС с участием изоферментов цитохрома P450,  
оказывающих влияние на продолжительность интервала QT**

МНН	Субстрат изофермента	Ингибитор изофермента	Индуктор изофермента	Клинико- фармакологическая группа
<b>Лекарственные средства с вероятным риском развития пируэтной тахикардии</b>				
Бедаквилин	CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антибактериальное средство
Бортезомиб	CYP3A4; CYP2D6; CYP2C19; CYP2C9; CYP1A2	CYP1A2; CYP2C9; CYP2D6 CYP3A4; CYP2C19	Не индуцирует	Ингибитор протеасом
Окситоцин	-	-	-	Стимулятор родовой деятельности
Тизанидин	CYP1A2	Не ингибирует	Не индуцирует	Мышечный релаксант
Рилпивирин	CYP3A	Не ингибирует	Не индуцирует	Противовирусное средство
Палиперидон	CYP2D6; CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Атипичное антипсихотическое средство
Исрадипин	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	Гипотензивное средство
Ранолазин	CYP3A4	CYP3A4; CYP2D6	Не индуцирует	Антиангинальное средство
<b>Лекарственные средства с условным риском развития пируэтной тахикардии</b>				
Гидроксизин	CYP3A4	CYP2D6; CYP2C9; CYP2C19; CYP3A4	Не индуцирует	Антигистаминное средство
Дифенгидрамин	CYP2D6; CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антигистаминное средство
Ивабрадин	CYP3A4	Не ингибирует	Не индуцирует	Антиангинальное средство
Амитриптиллин	CYP1A2; CYP3A4; CYP2D6	CYP2D6	Не индуцирует	Трициклический антидепрессант
Флуоксетин	CYP2D6	CYP2D6; CYP3A4	Не индуцирует	Антидепрессант;
Фуросемид	-	-	-	Диуретик
Индапамид	CYP3A	Не ингибирует	Не индуцирует	Диуретик
Торасемид	CYP2C8; CYP2C9	Не ингибирует	Не индуцирует	Диуретик
Метоклопрамид	CYP2D6; CYP1A2	CYP2D6	Не индуцирует	Противорвотное средство
Метронидазол	-----	CYP2C9; CYP 3A4	CYP3A4	Антибактериальное средство

**Клинико-фармакологический анамнез:** оценивали динамику АД, ЧСС, наличие тахикардии/брадикардии, головокружение, слабость, нарушения сердечного ритма, потерю сознания, и другие субъективные и объективные жалобы больных. Проводился тщательный анализ лабораторных исследований на предмет выявления предикторов удлинения QT. Анализировались все лекарственные назначения на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения.

**Оценка биоэлектрической активности сердца** проводилась на основании представленных в амбулаторных медицинских картах ЭКГ в динамике. При необходимости пациентам проводилось дополнительное исследование ЭКГ. Оценивали продолжительность интервалов *PQ*, *QRS*, *QT*, динамику конечной части желудочкового комплекса – сегмента *ST*. Особое внимание уделялось оценке длительности интервала *QT*.

Все параметры автоматического анализа ЭКГ оценивали только после экспертного просмотра опытным врачом результатов измерений и при необходимости, и коррекции меток, определяющих начало и окончание интервала *QT*.

**Холтеровское мониторирование ЭКГ:** оценивали значения интервала *QT* на минимальной ЧСС, измеренный вручную; максимальный интервал *QT* измеренный автоматически; среднесуточный скорректированный интервал *QT* (*QTc*); уровень адаптации *QT* к ЧСС (среднесуточный коэффициент линейной регрессии *QT/RR*).

#### **Статистическая обработка результатов исследования**

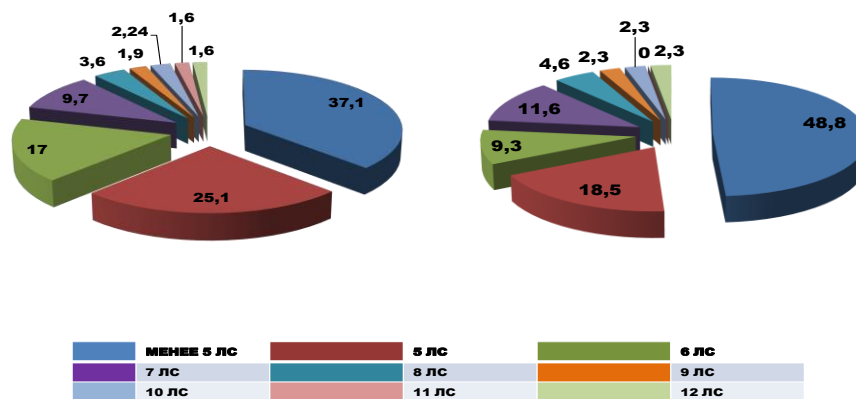
Собранные материалы подвергались анализу для выявления закономерностей влияния принимаемых ЛС / комбинаций ЛС на интервал *QT*. Для подсчета статистических критериев использовалась компьютерная программа Primer of Biostatistics, версия 4.03.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Анализ лекарственной терапии у пациентов с удлиненным интервалом *QT***

#### **Количество единиц лекарственных средств, назначенных одновременно больным ИБС в расчете на пациента**

Установлено, что 347 (37,1%) пациента ИБС одновременно принимали менее 5 ЛС, тогда как 588 (62,9%) больным одновременно назначали 5 и более ЛС (до 12). При этом 235 больных (25,1%) принимали 5 ЛС; 159 (17%) – 6 ЛС; 91 (9,7%) – 7 ЛС; 34 (3,6%) – 8 ЛС; 18 (1,9%) – 9 ЛС; 21 (2,24%) – 10 ЛС и 15 (1,6%) – 11 ЛС и 12 ЛС соответственно (рис. 2).



**Рисунок 2. Количество одновременно назначаемых ЛС пациентам с ИБС в амбулаторно-поликлинической практике.**

У 63% больных ИБС имела место лекарственная полипрагмазия (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2012 г. №575н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "клиническая фармакология"). Важно отметить, что ни один из пациентов, принимавших 5 и более ЛС, не был проконсультирован врачом – клиническим фармакологом.

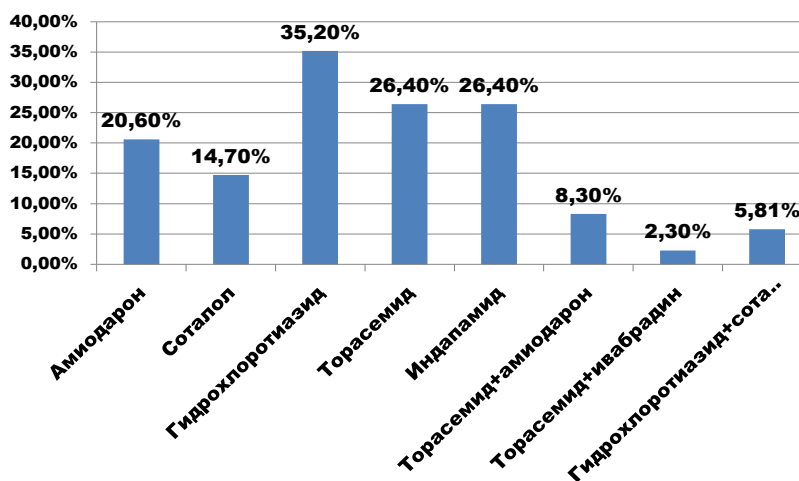
В группе больных с удлинённым интервалом  $QT$  ( $n=86$ ) менее 5 ЛС принимали 42 пациента (48,8%); 5 ЛС - 16 (18,5%) пациентов; 6 ЛС - 8 (9,3%) пациентов; 7 ЛС - 10 (11,6%) пациентов; 8 ЛС - 4 (4,6%) пациента; 9, 10 и 12 ЛС - по 2 (2,3%) пациента соответственно. У больных ИБС с удлинённым интервалом  $QT$  полипрагмазия была выявлена у каждого второго пациента (около 51,2% случаев). По среднему количеству лекарственных назначений одновременно группы больных с нормальным интервалом  $QT$  и удлинённым интервалом  $QT$  статистически не различались ( $6,6 \pm 2,8$  и  $6,4 \pm 2,4$  лекарственных средств соответственно,  $p > 0,05$ ).

**Лекарственные средства, удлиняющие интервал  $QT$ , и их комбинации, наиболее часто назначаемые больным ИБС в амбулаторно-поликлинической практике**

При анализе ЭКГ в динамике у 86 (9,20%) больных ИБС было выявлено удлинение интервала  $QT$ , при этом 34 (3,64%) больных принимали ЛС, удлиняющие интервал  $QT$  (сайт CredibleMeds®, <https://crediblemeds.org/> (рис. 3).

Из ЛС с доказанным риском удлинения интервала  $QT$  наиболее часто применялись амиодарон (20,6%) и соталол (14,7%); из ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии - гидрохлоротиазид (35,2%), торасемид (26,4%), индапамид – (26,4%).

Детальный анализ лекарственной терапии амбулаторных больных стабильной ИБС позволил выявить 188 лекарственных комбинаций, в которых использовались ЛС, удлиняющие интервал *QT*.



**Рисунок 3. ЛС удлиняющие интервал *QT* и их комбинации, наиболее часто применяемые в амбулаторно-поликлинической практике у пациентов с ИБС**

Среди комбинаций ЛС с доказанным и условным риском развития пируэтной тахикардии наиболее часто применялись следующие комбинации: торасемид + амиодарон (7 назначений, 8,3%); торасемид + ивабрадин (2 назначения, 2,3%); гидрохлоротиазид + соталол (5 назначений, 5,81%).

По результатам нашего исследования у больных ИБС с удлиненным интервалом *QT* назначение нескольких ЛС, оказывающих влияние на длительность интервала *QT*, в амбулаторно-поликлинической практике достаточно распространено. У 29 (85,3%) применялись комбинации ЛС, оказывающие влияние на продолжительность интервала *QT*, которые категоризированы на сайте *Drugs.com Medication Guide*.

Несмотря на то, что такие лекарственные комбинации, согласно утвержденным действующим инструкциям по применению ЛС на территории РФ, не относятся к противопоказанным, ограничения по их применению с целью безопасности формулируются как «не рекомендованные» и «требующие применения с осторожностью» – под контролем параметров безопасности (табл.4).

**Частота назначения категоризированных комбинаций ЛС удлиняющих интервал QT и анализ путей метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450**

Комбинация	1	2	3	Механизм взаимодействия ЛС через цитохром P450	
				Субстрат	Ингибитор
<b>Клинически значимые комбинации</b>					
Индапамид + бисопролол	4	11,8	2,1	CYP3A4; CYP3A4; CYP2D6	
Амиодарон + бисопролол	4	11,8	2,0	CYP3A4; CYP2C8 CYP3A4; CYP2D6	CYP2C ; CYP2C19; CYP2D6; CYP3A; CYP2A6; CYP2B6 CYP2C8
Амиодарон + аторвастатин	2	5,9	1,1	CYP3A4; CYP2C8 CYP3A4; CYP3A5; CYP3A7	CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6; CYP3A; CYP2A6; CYP2B6; CYP2C8;
Амиодарон + розувастатин	2	5,9	1,1	CYP3A4; CYP2C8 CYP2C9; CYP2C19; CYP3A4; CYP2D6	CYP2C19; CYP2D6; CYP3A; CYP2A6; CYP2B6; CYP2C8.
Торасемид + омепразол	2	5,9	1,1	CYP2C8;CYP2C9; CYP2C19; индуктор CYP1A2	CYP2C9; CYP2C19; CYP3A4
Ивабрадин + бисопролол	2	5,9	1,1	CYP3A4; CYP3A4; CYP2D6	
<b>Потенциально опасные комбинации</b>					
Амиодарон + торасемид	7	20,6	3,7	CYP3A4;CYP2C8 CYP2C8; CYP2C9	CYP2C9;CYP2C19;CYP2D6; CYP3A;CYP2A6;CYP2B6; CYP2C8;
Амиодарон + варфарин	2	5,9	1,1	CYP3A4; CYP2C8 CYP3A4; CYP2C8; CYP2C9; CYP2C18; CYP2C19; CYP1A2	CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6; CYP3A; CYP2A6; CYP2B6;

1. Количество назначений данной комбинации (n)
2. % от количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT между собой (n = 34)
3. % от общего количества проанализированных комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QTс другими ЛС (n = 188)



### **Анализ взаимодействия лекарственных средств, удлиняющих интервал QT.**

К взаимодействиям категории «*MINOR*» (малозначимые) относятся взаимодействия ЛС, характеризующиеся минимальным риском развития НЛР: комбинация торасемид + клопидогрел была назначена в 4-х (11,8%) случаях от общего количества комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT.

К категории «*MODERATE*» (значимые) относятся потенциальные межлекарственные взаимодействия средней степени значимости; такие комбинации ЛС часто требуют более тщательного клинического, лабораторного и инструментального контроля: комбинации индапамид + бисопролол; амиодарон + бисопролол; амиодарон+аторвастатин; амиодарон + розувастатин; торасемид + омепразол; ивабрадин + бисопролол (16 случаев, что в сумме составило около 47% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT).

К категории «*MAJOR*» (потенциально опасные) относятся межлекарственные взаимодействия, при которых риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента. В большинстве случаев следует избегать назначения подобных комбинаций ЛС или применять данные сочетания ЛС в минимальных дозах: комбинации амиодарон + торасемид; амиодарон + варфарин были назначены 9 раз (в сумме составило 26,5% от общего количества назначений комбинаций ЛС, удлиняющих интервал QT).

Механизм категоризированного взаимодействия ЛС, удлиняющих интервал QT на уровне метаболизма (категория «*MAJOR*»), для амиодарона (субстрат CYP 3A4 и CYP 2C8, а также ингибитор CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C8) заключается в следующем:

- с торасемидом – вероятнее всего, представляет собой конкуренцию субстратов на уровне CYP 2C8, а также результат ингибирования амиодароном CYP 2C9;
- с варфарином – вероятнее всего, представляет собой конкуренцию субстратов на уровне CYP 3A4 и CYP 2C8, а также результат ингибирования амиодароном CYP 3A, CYP 2C9, CYP 2C19.

**Оценка клинико-гемодинамических параметров больных ИБС, получавших потенциально опасную комбинацию ЛС (амиодарон+торасемид), оказывающих влияние на продолжительность интервала QT (ингибитор CYP 2C9 + субстрат CYP 2C9)**

С целью оценки клинико-гемодинамических параметров больных ИБС, получавших потенциально опасные комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, был проведен анализ записей амбулаторных медицинских карт и данных ЭКГ в динамике 29 больных ИБС. По поводу ЖЭС больные

ИБС получали амиодарон (ингибитор CYP 2C9, CYP 2C8, субстрат CYP2 C8) в сочетании с торасемидом (субстрат CYP 2C8 и CYP 2C9), который назначался по поводу сопутствующей ХСН.

В качестве группы сравнения в исследование были включены данные анализа записей 37 амбулаторных медицинских карт больных ИБС: 22 пациента в составе патогенетической терапии получали амиодарон по поводу наличия у них желудочковых нарушений сердечного ритма, 15 больных ИБС – торасемид по поводу сопутствующей ХСН. Других ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала  $QT$ , и метаболизирующихся через систему цитохрома P450, пациенты не принимали.

Учитывая тот факт, что ингибирование изоферментов CYP 450 зависит от дозы ЛС (Shumyantseva V.V., Bulko T., Kuzikov A 2016), в основной группе и группе сравнения больные получали одинаковые дозы амиодарона и торасемида. Амиодарон назначался в поддерживающей дозе 200 мг однократно в сутки, торасемид – 5 мг однократно в сутки. Длительность лечения составила от 3-х месяцев до 2,1 лет, в среднем  $0,9 \pm 0,4$  лет.

Результаты анализа ЭКГ показали, что у больных ИБС исходно до приема амиодарона и торасемида основные параметры ЭКГ были в пределах нормальных значений:  $PQ$  -  $189,6 \pm 19,7$  мс;  $QRS$  -  $76,8 \pm 5,7$  мс;  $QT$  –  $356,6 \pm 29,5$  мс,  $QTc$  –  $381 \pm 41,3$  мс,  $DQT$  –  $44,7 \pm 8,7$  мс.

Данные ЭКГ-исследования через 3 месяца показали, что и продолжительность интервалов ЭКГ на фоне приема торасемида была сравнимо одинаковой с исходными показателями:  $QT$  –  $0,380 \pm 27,5$  мс ( $p > 0,05$ ),  $QTc$  –  $385 \pm 31,7$  мс ( $p > 0,05$ ),  $DQT$  –  $43,9 \pm 8,6$  мс ( $p > 0,05$ ).

Постоянный прием амиодарона приводил через 3 месяца к недостоверному удлинению интервала  $QT$  до  $398,6 \pm 28,7$  мс ( $p > 0,05$ ) по сравнению с исходными данными, статистически значимому удлинению интервала  $QTc$  до  $409,0 \pm 31,6$  мс ( $p < 0,05$ ) и статистически значимому удлинению интервала  $DQT$  до  $60,4 \pm 13,7$  мс ( $p < 0,001$ ).

У больных ИБС на фоне приема комбинации амиодарона и торасемида отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности интервалов  $QT$  – до  $478 \pm 31,9$  мс ( $p < 0,05$ ),  $QTc$  – до  $482,0 \pm 36,7$  мс ( $p < 0,05$ ),  $DQT$  – до  $68,1 \pm 16,9$  мс ( $p < 0,001$ ) (табл.5).

Анализ параметров ЭКГ у больных ИБС, получавших комбинацию ЛС амиодарон + торасемид, показал, что в среднем отмечено статистически достоверное увеличение длительности интервалов  $QT$ ,  $QTc$ , однако показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала  $QT$ .

Анализ параметров электрической стабильности миокарда по данным ХМ ЭКГ в динамике показал, что у больных ИБС на фоне приема комбинации амиодарона и

торасемида отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности  $QT$  – до  $456 \pm 37,1$  мс ( $p < 0,05$ ),  $QTc$  – до  $461,2 \pm 31,6$  мс ( $p < 0,05$ ) и  $DQT$  – до  $67,3 \pm 18,9$  мс ( $p < 0,001$ ).

Таблица 5

**Характеристика интервала  $QT$  больных ИБС, получавших различные ЛС и их комбинацию, оказывающих влияние на продолжительность интервала  $QT$  (по данным ЭКГ)**

Параметры интервала $QT$	Исход	3 месяца терапии		
		Амиодарон	Торасемид	Амиодарон + торасемид
	(n=29)	(n=22)	(n= 15)	(n= 29)
$QT$ , мс	$356,6 \pm 29,5$	$398,6 \pm 28,7$	$0,380 \pm 27,5$	$478 \pm 31,9^{**}$
$QTc$ , мс	$381 \pm 41,3$	$409,0 \pm 31,6^*$	$385 \pm 31,7$	$482,0 \pm 36,7^*$
$DQT$ , мс	$44,7 \pm 8,7$	$60,4 \pm 13,7^*$	$43,9 \pm 8,6$	$68,1 \pm 16,9^{**}$

Примечание: \*- в сравнении с исходом при  $p < 0,05$ ; \*\* - в сравнении с исходом при  $p < 0,001$

В результате анализа показателей ХМ ЭКГ у больных ИБС, получавших лечение потенциально опасной комбинаций ЛС амиодарон+торасемид, в среднем отмечалось статистически значимое увеличение длительности интервала  $QT$ ,  $QTc$ , однако эти показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала  $QT$ .

Анализ динамики желудочковых нарушений сердечного ритма показал, что прием амиодарона и комбинации амиодарон+торасемид в течение 3-х месяцев приводил к статистически значимому снижению общего числа ЖЭС ( $\Delta\%$  – 57,7 и  $\Delta\%$  – 57,7 соответственно), общего числа изолированных ЖЭС ( $\Delta\%$  – 57,6 и  $\Delta\%$  – 54,2 соответственно), общего числа парных ЖЭС ( $\Delta\%$  – 54,2 и  $\Delta\%$  – 31,5 соответственно), снижению эпизодов ЖТ ( $\Delta\%$  – 45,6 и  $\Delta\%$  – 32,5 соответственно) и эпизодов ФП ( $\Delta\%$  – 74,9 и  $\Delta\%$  – 26,6 соответственно).

Результаты ХМ ЭКГ в динамике у больных ИБС показали, что на фоне приема амиодарона достоверных различий с исходными показателями микроальтернации зубца Т выявлено не было ( $58,2 \pm 11,7 \mu V$  и  $51,9 \pm 13,6 \mu V$  соответственно ( $p > 0,05$ )).

Комбинация амиодарон+торасемид статистически значимо увеличивала микроальтернацию зубца Т до  $63,2 \pm 10,9 \mu V$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда.

**Замена ЛС, влияющего на длительность интервала  $QT$  (торасемид) на ЛС со сходным фармакодинамическим эффектом, не метаболизирующееся системой P450 (фуросемид)**

С целью повышения безопасности комбинированной фармакотерапии с точки зрения снижения электрической нестабильности миокарда, нами было проведено сравнительное изучение влияния на клинико-гемодинамические параметры больных ИБС и безопасность 2-х комбинаций ЛС: амиодарон+торасемид и амиодарон+фуросемид.

После замены торасемида на фуросемид, у больных ИБС через 3 месяца терапии комбинацией ЛС амиодарон+ фуросемид отмечалось достоверное уменьшение параметров интервала  $QT$ :  $QT$  снизился до  $398,1 \pm 33,2$  мс ( $\Delta\%$  - 16,7,  $p < 0,05$ ),  $QTc$  – до  $413,1 \pm 35,5$  мс ( $\Delta\%$  - 14,2,  $p < 0,05$ ),  $DQT$ – до  $58,7 \pm 15,7$  мс ( $\Delta\%$  - 13,8,  $p < 0,001$ ) (табл.6).

Таблица 6

**Динамика длительности интервала  $QT$  больных ИБС, получавших различные комбинации лекарственных средств (по данным ЭКГ)**

Параметры интервала $QT$	Амиодарон + торасемид (n= 18)	Амиодарон + фуросемид (n= 16)	$\Delta\%$
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	
$QT$ , мс	478,0 $\pm$ 31,9	398,1 $\pm$ 33,2*	-16,7
$QTc$ , мс	482,0 $\pm$ 36,7	413,1 $\pm$ 35,5 *	-14,2
$DQT$ , мс	68,1 $\pm$ 16,9	58,7 $\pm$ 15,7 *	-13,8

\*- в сравнении с исходом при  $p < 0,05$ .

Сравнительный анализ показателей ЭКГ больных ИБС на фоне приема двух лекарственных комбинаций, имеющих в составе лекарственные средства со сходным фармакодинамическим эффектом (торасемид и фуросемид), и имеющих различные пути метаболизма, показал преимущества комбинации ЛС амиодарон + фуросемид в плане безопасности в связи с отсутствием влияния на продолжительность интервала  $QT$  (табл.7).

Результаты анализа показателей ХМ ЭКГ у больных ИБС, получавших лечение потенциально опасной комбинацией ЛС амиодарон + торасемид, показали, что в среднем отмечалось статистически значимое увеличение длительности интервалов  $QT$ ,  $QTc$ , однако показатели не выходят за рамки нормальных значений. Индивидуальный анализ параметров ХМ ЭКГ больных ИБС свидетельствует о повышении частоты сверхнормативных значений интервала  $QT$  и  $QTc$ .

Таблица 7

**Динамика длительности интервала  $QT$  больных ИБС, получавших различные комбинации лекарственных средств (по данным ХМ ЭКГ)**

Параметры интервала $QT$	Амиодарон + торасемид (n= 18)	Амиодарон + фуросемид (n= 16)	$\Delta\%$
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	
$QT$ , мс	456 $\pm$ 37,1	407,1 $\pm$ 32,6*	- 10,7
$QTc$ , мс	461,2 $\pm$ 31,6	424,5 $\pm$ 33,1 *	- 7,9
$DQT$ , мс	67,3 $\pm$ 18,9	52,9 $\pm$ 19,1 **	- 21,4

\*- в сравнении с исходом при  $p < 0,05$ ; \*\*-в сравнении с исходом при  $p < 0,01$

После замены торасемида на фуросемид, у больных ИБС через 3 месяца терапии комбинацией ЛС амиодарон + фуросемид отмечалось достоверное уменьшение параметров интервала QT: QT снизился до 407,1±32,6 мс (Δ%- 10,7, p<0,05), QTc – до 424,5±33,1 мс (Δ% - 7,9, p<0,05), DQT – до 52,9±19,1 мс (Δ% - 21,4, p<0,001).

Сравнительный анализ эктопической активности миокарда не выявил достоверных различий по влиянию различных комбинаций ЛС (амиодарон + торасемид и амиодарон+фуросемид) на общее количество ЖЭС (Lg ЖЭС – 1,006±0,5 и 1,014±0,3 соответственно, Δ% - 0,8, p>0,05); ИЖЭС (Lg ИЖЭС – 1,096±0,9 и 1,107±0,6 соответственно, Δ% - 6,7, p>0,05); ПЖЭС (Lg ПЖЭС – 0,699±0,2 и 0,575±0,3 соответственно, Δ% - 17,7, p>0,05); ЖТ (Lg ЖТ - 0,330±0,6 и 0,284±0,5 соответственно, Δ% - 13,9, p>0,05); ФП 13,9 (Lg ФП - 0,441±0,4 и 0,395±0,3 соответственно, Δ% - 10,4, p>0,05) (табл.8).

Таблица 8.

**Эктопическая активность миокарда больных ИБС, получавших различные комбинации ЛС (по данным ХМ ЭКГ)**

Показатели эктопической активности миокарда	Амиодарон+ торасемид (n=18)	Амиодарон+ фуросемид (n=16)	Δ%
Ср. ЧСС/ сут., уд. в мин.	67,4±5,9	70,1±7,7	- 4,0
Lg ЖЭС (общее количество)	1,006±0,5	1,014±0,3	- 0,8
Lg ИЖЭС	1,096±0,9	1,107±0,6	- 6,7
Lg ПЖЭС	0,699±0,2	0,575±0,3	- 17,7
Lg Эпизоды ЖТ	0,330±0,6	0,284±0,5	- 13,9
Lg Эпизоды ФП	0,441±0,4	0,395±0,3	- 10,4

Комбинация амиодарон + торасемид статистически значимо увеличивала микроальтернацию зубца T до 63,2±10,9μV (p<0,05) по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда.

При анализе основных показателей биохимического анализа крови с особым акцентом на электролиты плазмы крови исходно (до назначения комбинации ЛС амиодарон +торасемид) (Na<sup>+</sup> 142±4,9мэкв/л, K<sup>+</sup> 5,3±0,6 мэкв/л, Ca<sup>++</sup>2,19±0,3 ммоль/л, Mg<sup>++</sup>2,10±0,27 ммоль/л) и на фоне терапии различными комбинациями ЛС (амиодарон+торасемид и амиодарон+фуросемид) не было выявлено статистически значимой динамики: Na<sup>+</sup> (140 ± 3,7 мэкв/л и 141 ± 5,1 мэкв/л соответственно, Δ % +0,7, p>0,05); K<sup>+</sup> (4,9 ± 0,4 мэкв/л и 5,0 ± 0,7 мэкв/л соответственно, Δ % +2,04, p>0,05); Ca<sup>++</sup> (2,23±0,4 ммоль/л и 2,21±0,6 ммоль/л соответственно, Δ % -0,87, p>0,05) и Mg<sup>++</sup> (2,14±0,21 ммоль/л и 2,08±0,27 ммоль/л соответственно, Δ % -2,8, p>0,05).

Таким образом, сравнительный анализ показателей ХМ ЭКГ больных ИБС на фоне приема двух лекарственных комбинаций, имеющих в составе ЛС со сходным фармакодинамическим эффектом (торасемид и фуросемид), но оказывающих различное влияние на длительность интервала  $QT$  и имеющих различные пути метаболизма, показал сравнимо одинаковый антиаритмический эффект. Однако, влияние на продолжительность интервала  $QT$  в этих группах отличалось: комбинация амиодарон + торасемид статистически значимо увеличивала продолжительность интервала  $QT$ , что сопровождалось увеличением микроальтернции зубца  $T$  по сравнению с исходными показателями. Эти изменения могут свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда и способствовать развитию желудочковых нарушений сердечного ритма.

### ВЫВОДЫ

1. При анализе записей 935 амбулаторных медицинских карт больных ИБС, находившихся под наблюдением в поликлинических учреждениях ДЗМ г. Москвы, выявлено, что в 62,9% случаев пациентам одновременно назначаются от 5 до 12 лекарственных средств (среднее количество –  $6,6 \pm 2,8$ ). Ни один из больных ИБС, получавших более 5 лекарственных средств, не был проконсультирован врачом клиническим фармакологом.

2. В группе больных ИБС с удлинённым интервалом  $QT$  полипрагмазия выявлена у каждого второго пациента (51,2%). По среднему количеству лекарственных назначений одновременно группы больных с нормальным интервалом  $QT$  и удлинённым интервалом  $QT$  статистически не различались ( $6,6 \pm 2,8$  и  $6,4 \pm 2,4$  лекарственных средств соответственно,  $p > 0,05$ ).

3. Результаты ЭКГ – исследования в динамике показали, что у 9,2% больных ИБС имеет место удлинённый интервал  $QT$ , при этом в 3,6% случаях такие больные получали ЛС, удлиняющие интервал  $QT$ . Из ЛС с доказанным риском развития пируэтной тахикардии наиболее часто применяются амиодарон (20,6%) и соталол (14,7%); из ЛС с условным риском развития пируэтной тахикардии – гидрохлоротиазид (35,2%), торасемид (26,4%); индапамид – (26,4%). Наиболее часто применяемыми комбинации ЛС с доказанным и условным риском развития пируэтной тахикардии являются амиодарон + торасемид (8,13%) и соталол + гидрохлоротиазид (5,81%).

4. Фармакотерапия больных ИБС в условиях городской поликлиники проводится без учета взаимодействий ЛС. Потенциально опасные комбинации категории «MAJOR» (межлекарственные взаимодействия, при которых риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента): амиодарон + торасемид; амиодарон +

варфарин, составили 26,5% от общего количества комбинаций ЛС, удлиняющих интервал  $QT$ .

5. Назначение комбинации амиодарона (ингибитор CYP2C9) и торасемида (субстрат CYP2C9) больным ИБС с нарушениями сердечного ритма и ХСН ПФК приводит к статистически значимому увеличению продолжительности интервалов  $QT$  – до  $478 \pm 31,9$  мс ( $p < 0,05$ ),  $QTc$  – до  $482,0 \pm 36,7$  ( $p < 0,05$ ), однако, в среднем, показатели не выходят за рамки рекомендованных критериев лекарственно-индуцированного удлинения интервала  $QT$ .

6. Комбинация амиодарона (ингибитор CYP2C9) и торасемида (субстрат CYP2C9) статистически достоверно увеличивала микроальтернацию зубца  $T$  ( $p < 0,05$ ) у больных ИБС с нарушениями ритма сердца и ХСН ПФК по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать о наличии признаков электрической нестабильности миокарда.

7. Сравнительный анализ показателей ХМ ЭКГ на фоне приема двух лекарственных комбинаций, имеющих в составе лекарственные средства со сходным фармакодинамическим эффектом (торасемид и фуросемид), но различные пути метаболизма, показал сравнимо одинаковый антиаритмический эффект. Через 3 месяца после замены торасемида на фуросемид у больных ИБС отмечалось достоверное снижение продолжительности интервала  $QT$  до  $407,1 \pm 32,6$  мс ( $\Delta \%$  - 10,7,  $p < 0,05$ ),  $QTc$  – до  $424,5 \pm 33,1$  мс ( $\Delta \%$  - 7,9,  $p < 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При проведении фармакотерапии больных ИБС в амбулаторно-поликлинических условиях не рекомендуется использовать потенциально опасную комбинацию амиодарон+торасемид, отнесенную к категории «*MAJOR*» (межлекарственные взаимодействия, при которых риск от совместного применения ЛС превышает пользу для пациента)

2. Фармакотерапию больных ИБС с удлиненным интервалом  $QT$  в условиях городской поликлиники необходимо проводить с учетом прогнозируемых взаимодействий ЛС.

3. В случае необходимости добавления больным ИБС к амиодарону диуретического лекарственного препарата, предпочтительной с точки зрения безопасности влияния на продолжительность интервала  $QT$  является комбинация лекарственных средств амиодарона и фуросемида.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Исмагилов А.Д.** Повышение безопасности фармакотерапии ИБС на основе изучения влияния различных комбинаций лекарственных средств на интервал QT // Материалы к IV международной конференции по клинической фармакологии и фармакотерапии: актуальные вопросы, - 2014.- №2.- С. 65-67
2. **Исмагилов А.Д.,** Сизова Ж.М., Ших Е.В. Влияние различных комбинаций лекарственных средств на интервал QT с целью повышения безопасности фармакотерапии ИБС // Достижения современной фармакологической науки. Сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых с Международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения академика Н. П. Кравкова, - 2015. – С.127-134
3. **Исмагилов А.Д.,** Дорофеева М.Н. Повышение безопасности комбинированной фармакотерапии с учетом прогнозируемых лекарственных взаимодействий (на примере препаратов с риском удлинения интервала QT) // V международный форум кардиологов и терапевтов. Специальный выпуск журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика, - 2016.- 15 (март):- С. 77
4. **А.Д. Исмагилов,** Е.В. Ших, Ж.М. Сизова, М.Н. Дорофеева, А.А. Тяжелников. Клинико-фармакологические аспекты применения лекарственных средств, влияющих на интервал QT у лиц пожилого возраста // **Журнал клиническая геронтология,** - 2016. - 3-4. Т 22.- С.37-45
5. Ших Е.В., **Исмагилов А.Д.,** Дорофеева М.Н., Сизова Ж.М. Современные аспекты безопасности применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT. // **Анестезиология и реаниматология.** - 2016. - 61(5).- С.386-390.
6. **Исмагилов А.Д.** Частота назначения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT и их комбинаций в амбулаторно-поликлинической практике // VIII Конференция молодых ученых РМАНПО с международным участием «ГОРИЗОНТЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ». Материалы конференции. - 2017. – Т. I. - С 191-192
7. Ших Е.В., **Исмагилов А.Д.,** Сизова Ж.М., Демидова О.А. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения, - 2017.- Т. 7. № 1. - С. 47-54
8. **Исмагилов А. Д.,** Ших Е. В., Сизова Ж. М., Выжигина М. А. Пути повышения безопасности комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на интервал QT, в амбулаторно-поликлинической практике // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** - 2017. - Т. 14, № 5. - С. 59-65.



### **Список терминологических сокращений**

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

ГП – городская поликлиника

ДЗМ – департамент здравоохранения г. Москвы

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛС – лекарственное средство

МНН – международное непатентованное название

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ ЭКГ – 24 часовое ЭКГ-мониторирование по Холтеру

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография