

© Возна Х.І., 2015
 УДК 616.12-073.97:616-008.6:[616.98:578.828ВІЛ
 DOI

Х.І. Возна

ПОШИРЕНІСТЬ І ФАКТОРИ РИЗИКУ СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО QTc ІНТЕРВАЛУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Буковинський державний медичний університет

Обстежено 136 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції, на фоні високого вірусного навантаження та низького рівня імунного захисту проявлялась кардіотропна дія вірусу імунодефіциту людини, і, відповідно, достовірно частіше реєструвалися різноманітні прояви порушення біоелектричної активності серця.

Ризик аномального інтервалу QTc статистично вищий серед ВІЛ-інфікованих жінок, він зростає у міру поглиблення імунодефіциту та тривалості ВІЛ-інфекції (понад 5 років). Збільшення тривалості електричної систоли шлуночків також достовірно частіше реєстрували у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з блокадою правої ніжки пучка Гіса та у хворих з ішемічними змінами міокарда. Пацієнти з пролонгацією інтервалу QTc порівняно з хворими із нормальною тривалістю цього інтервалу мали значно вищу частоту ко-інфекції з гепатитом С.

ВІЛ-інфіковані пацієнти мають значний ризик розвитку медикаментозної пролонгації QT, проте зв'язок між застосуванням інгібіторів протеаз і пролонгацією QTc все ж незначний.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, серцево-судинні захворювання, інтервал QT, пролонгація QTc.

ВІЛ-інфіковані хворі належать до групи підвищеного ризику серцево-судинних захворювань, особливо розвитку безсимптомної ішемічної хвороби серця [1, 2]. Як відомо, несприятливі кардіоваскулярні події становлять аж 6-15 % всіх випадків смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів [3-5].

Етіологія кардіоваскулярних уражень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів багатофакторна і включає складну взаємодію між самою ВІЛ-інфекцією, лікуванням, імунними, вірусологічними особливостями і традиційними факторами ризику. Розуміння цих взаємозв'язків складне, адже типова схема ВААРТ містить не менше трьох препаратів з двох класів, а багато пацієнтів мають декілька схем.

Для верифікації уражень серцево-судинної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на ранньому етапі важливим є знаходження простих прогностичних маркерів, як от дослідження біоелектричної активності серця. ЕКГ є корисним інструментом скринінгу у хворих на ВІЛ-інфекцію, оскільки електрокардіографічні зміни можуть передувати ехокардіографічним порушенням. Особливу увагу слід приділити аналізу шлуночкового комплексу, а саме тривалості електричної систоли шлуночків.

Інтервал QT, що відображає проміжок між початком деполаризації і завершенням реполяризації міокарда шлуночків, є одним з клінічно важливих параметрів ЕКГ. Вимірювання цього інтервалу має важливе клінічне значення, головним чином тому, що його подовження може асоціюватися з підвищеним ризиком смерті, у тому числі – раптової серцевої смерті [6-11] внаслідок розвитку фатальних шлуночкових аритмій, зокрема, поліморфної шлуночкової тахікардії «torsade de pointes». Пролонгації інтервалу QT сприяє безліч факторів, серед яких особливої уваги заслуговує нераціональне використання медикаментів, здатних його подовжувати [12, 13]. Деякі препарати здатні блокувати калієві канали або взаємодіяти з іншими лікарськими засобами. Ця взаємодія може бути фармакодинамічною (коли обидва препарати блокують калієві канали) або фармакокінетичною (коли один препарат впливає на виведення іншого, наприклад, сповільнюючи метаболізм у печінці через дефект гена, що кодує цитохром Р-450, що можна вважати варіантом спадкової схильності до шлуночкових порушень ритму), або змішаною фармакодинамічною/фармакокінетичною [14-17].

ВІЛ-інфіковані пацієнти мають значний ризик розвитку медикаментозної QT пролонгації з кількох причин. По-перше, цим пацієнтам призначають більшу кількість препаратів (АРВ препарати, антибіотики, протигрибкові, психотропні, антигістамінні та інші) відносно більшості неінфікованих осіб і, відповідно, поширеність фармакокінетичних/фармакодинамічних медикаментозних взаємодій, пов'язаних з пролонгацією QTc, у таких

осіб висока [18-20]. По-друге, деякі антиретровірусні препарати можуть бути безпосередньо пов'язані з цим порушенням [21-23].

Пацієнти і методи

Обстежено 136 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на амбулаторному спостереженні протягом 2013-2014 рр. в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед зазначених пацієнтів було 66 (48,5 %) чоловіків і 70 (51,5 %) жінок, віком від 19 до 42 років. Середній їх вік становив $(28,4 \pm 0,4)$ року.

Діагноз ВІЛ-інфекції був встановлений на підставі епідеміологічного анамнезу, клінічних даних і підтверджений виявленням специфічних антитіл до ВІЛ у реакції імуноферментного аналізу (ІФА) і в реакції імуноного блотингу.

Серед обстежених було 44 (32,4 %) хворих I клінічної стадії, 48 (35,3 %) – II, 23 (16,9 %) – III, 21 (15,4 %) – IV клінічної стадії.

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т. ч. визначення вмісту CD4+-лімфоцитів). Рівень CD4+-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше, як через 4 тижні).

Тривалість ВІЛ-інфекції рахували від моменту взяття на диспансерний облік. 86 (63,2 %) хворих на момент першого обстеження були інфіковані ВІЛ протягом не більше 5 років, решта 50 (36,8 %) пацієнтів – понад 5 років.

Всі обстежені особи з III-IV клінічними стадіями ВІЛ-інфекції отримували схеми ВААРТ першого ряду, рекомендовані в Україні: 26 осіб (59,1 %) перебували на схемах, які ґрунтуються на ННІЗТ (AZT-ЗТС-EFV), та 18 (40,9 %) – на посиленому ІП (AZT-ЗТС-LPV/r). 32 ВІЛ-інфіковані особи перебували на антиретровірусній терапії протягом 3 місяців - 1 року, решта 12 пацієнтів – понад рік.

Усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам у динаміці хвороби на трьохканальному електрокардіографі SCHILLER AT-1 фірми SCHILLER (Швейцарія) записували стандартну ЕКГ в стані спокою в 12 відведеннях при швидкості руху паперу 50 мм/с. Аналіз проводили за загальноприйнятою методикою [24]. При цьому вивчали серцевий ритм і провідність (оцінка регулярності та підрахунок числа серцевих скорочень, визначення джерела збудження, оцінка функції провідності), визначали електричну вісь серця, давали оцінку окремим зубцям та інтервалам у різних відведеннях – зубцю Р (форма, тривалість, вольтаж), комплексу QRS (форма, тривалість, вольтаж), зубцю Т (форма, вольтаж), сегменту ST (положення відносно до ізоелектричної лінії) та інтервалу QT (тривалість).

Інтервал QT вимірювали від початку комплексу QRS (зубця Q чи R) до кінця зубця Т. Потім інтервал QT був ви-

правлений на частоту серцевих скорочень з використанням формули Базетта: $QTc = QT / \sqrt{RR}$. Інтервал QTc вважався подовженим при тривалості більше 0,44 с [25].

Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб, які за статтю й віком були цілком зіставні з обстеженими ВІЛ-інфікованими хворими.

Всі пацієнти обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [26].

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі ЕКГ обстежених ВІЛ-інфікованих хворих у 57 з них – $(41,9 \pm 4,2)$ % виявили порушення ритму, провідності, процесів реполяризації та електричної систоли шлуночків, а також їх комбінації. Внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції, на фоні високого навантаження РНК ВІЛ та низького рівня імунного захисту проявлялась кардіотропна дія ВІЛ, і, відповідно, достовірно частіше реєструвались різноманітні порушення біоелектричної активності серця ($p < 0,01$). Так, у ВІЛ-інфікованих осіб в I та II клінічних стадіях порушення виявляли у 30 – $(32,6 \pm 4,9)$ %, а серед обстежених у III-IV клінічних стадіях патологічні відхилення ЕКГ реєстрували у 27 – $(61,4 \pm 7,3)$ % хворих.

Порушення ритму серця реєстрували у 22 осіб – $(16,2 \pm 3,2)$ % ВІЛ-позитивних пацієнтів, зокрема синусову тахікардію – у $(5,1 \pm 1,9)$ % хворих, брадикардію – у $(2,2 \pm 1,3)$ %, аритмії ще у $(5,1 \pm 1,9)$ %. Спостерігались й екстрасистолії $(3,7 \pm 1,6)$ % – як передсердні, так і гемодинамічно незначні екстрасистолії з АВ-з'єднанням та шлуночкові екстрасистолії. Порушення функції провідності серед обстежених ВІЛ-інфікованих хворих зафіксовано в $(35,3 \pm 4,1)$ % пацієнтів, найчастіше у вигляді неповної блокади правої ніжки пучка Гіса – $(15,4 \pm 3,1)$ %, дещо рідше виявляли внутрішньопередсердні – $(10,3 \pm 2,6)$ % та атріовентрикулярні блокади I ступеня – $(5,1 \pm 1,9)$ % випадків. Порушення процесів реполяризації міокарда шлуночків (зміни зубця Т у комплексі з депресією чи елевацією сегмента ST) реєстрували у $(28,7 \pm 3,9)$ % ВІЛ-інфікованих хворих.

При аналізі шлуночкового комплексу особливу увагу звертали на тривалість електричної систоли шлуночків, адже подовження інтервалу QT є предиктором серйозних порушень ритму серця, що можуть призвести до раптової коронарної смерті. Пролонгація QT реєструвалась у $(27,2 \pm 3,8)$ % пацієнтів. Серед ВІЛ-негативних осіб частота такої патології достовірно менша – $(10,0 \pm 5,5)$ % ($p < 0,05$). Частота серцевих скорочень у ВІЛ-інфікованих становила $(72,6 \pm 3,8)$ за хв (у групі практично здорових – $(68,3 \pm 2,6)$ за хв), середня тривалість інтервалу QT – $(392,40 \pm 1,79)$ мс, тоді як у групі контролю достовірно менше – $(378,10 \pm 2,51)$ мс ($p < 0,05$), середня тривалість

інтервалу QT, скоригована за формулою Базетта (QTc), становила відповідно (429,10±2,05) мс у ВІЛ-позитивних осіб, що також достовірно більше від цього показника у ВІЛ-негативних – (402,10±2,45) мс (p<0,05).

На подовження інтервалу QT впливають численні фактори. Їх аналіз представлений в таблиці 1.

Таблиця 1

Вікові, гендерні та клінічні особливості випадків пролонгації QTc інтервалу

Фактори, що можуть впливати на подовження інтервалу QTc	n	Кількість ВІЛ-інфікованих осіб з пролонгацією інтервалу QTc		p
		абс. число	(M±m) %	
Стать:				
• чол.	66	12	18,2±4,7	<0,05
• жін.	70	25	35,7±5,7	
Вік:				
• 19-30 років	93	30	32,3±4,8	>0,05
• >31-42 років	43	7	16,3±5,6	
Індекс маси тіла:				
• <25	28	6	21,4±7,8	>0,05
• 26-30	69	16	23,2±5,1	
• >31	39	15	38,5±7,8	
Тривалість ВІЛ-інфекції:				
• до 5 років	86	16	18,6±4,2	<0,01
• понад 5 років	50	21	42,0±7,0	
Рівень CD4 ⁺ -лімфоцитів:				
• >500 клітин/мм ³ (I)	44	9	20,5±6,1	<0,05
• 350-499 (II)	48	11	22,9±6,1	
• 300-349 (III)	23	7	34,8±9,9	
• <200 (IV)	21	10	47,6±10,9	
Ко-інфекція з HCV:				
• є	41	16	39,0±7,6	<0,05
• немає	95	21	22,1±4,3	
Ко-інфекція з HBV:				
• є	22	4	18,2±8,2	>0,05
• немає	114	33	28,9±4,2	
Мікст-гепатит В+С:				
• є	13	3	23,1±11,7	>0,05
• немає	123	34	27,6±4,0	
Порушення електричної активності серця:				
НБ ПНПГ				<0,05
• є	21	10	47,6±10,9	
• немає	115	27	23,5±4,0	
НБ ЛНПГ				>0,05
• є	5	2	40,0±21,9	
• немає	131	35	26,7±3,9	
Ішемічні зміни				<0,05
• є	39	16	41,0±7,9	
• немає	97	21	21,6±4,2	
Використання схем ВААРТ:				
• AZT-3TC-EFV	26	9	34,6±9,3	<0,05
• AZT-3TC-LPV/r	18	8	44,4±11,7	

Примітка. Достовірність визначали порівняно з показником, наведеним першим у рядку.

Важливо, що (47,1±4,3) % обстежених хворих приймали ліки з високим та помірним ступенем ризику подовження інтервалу QTc. Було встановлено, що ризик аномального інтервалу QTc статистично вищий серед ВІЛ-інфікованих жінок. Він зростає у міру поглиблення імунодефіциту та тривалості ВІЛ-інфекції (понад 5 років). Збільшення тривалості електричної систоли шлуночків також достовірно частіше реєструвалися у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з блокадою правої ніжки пучка Гіса та в осіб з ішемічними змінами міокарда.

Пацієнти з пролонгацією інтервалу QTc порівняно з пацієнтами із нормальною тривалістю цього інтервалу мали значно вищу частоту коінфекції з вірусом гепатиту С (HCV) ($p < 0,05$), адже при такій коморбідній патології часто реєструються електрокардіографічні відхилення, що свідчать про міокардіальні ушкодження. Група дослідників на чолі з Nordin виявила, що HCV-коінфекція значно збільшує ймовірність клінічно значущого подовження інтервалу QTc у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [27].

Результати нашого дослідження показали, що у хворих, які перебувають на антиретровірусній терапії на основі посиленого інгібітора протеаз, достовірно частіше реєструються аномалії інтервалу QTc. Проте потрібно зважати на те, що ці ВІЛ-інфіковані мають значний імунодефіцит (рівень CD4⁺-лімфоцитів < 349 клітин/мм³) на фоні тривалого ВІЛ-інфікування, а також приймають антибактерійні, протигрибкові препарати (пов'язані з ризиком подовження електричної систоли шлуночків) для лікування опортуністичних інфекцій. Крім того, більшість пацієнтів, які перебувають на ВААРТ, отримують її менше року. Встановлено слабку пряму кореляцію між прийомом ВІЛ-інфікованими пацієнтами ВААРТ на основі посиленого ІП та частотою подовження електричної систоли шлуночків ($r = 0,22$). Тому ми не можемо стверджувати, що прийом антиретровірусних препаратів (особливо ІП) значно впливає на пролонгацію QTc інтервалу.

Медикаментозна пролонгація QTc зазвичай зумовлена дозозалежним блоком hERG, гену, що кодує альфасубодиноцю калієвих каналів серцевої та нервової тканин. Мутації в hERG можуть спричинити затримку реполяризації міокарда, що призведе до синдрому подовженого QT [28].

Варто зазначити, що хоч інгібітори протеаз і пригнічують hERG *in vitro*, і можна очікувати на подовження тривалості реполяризації шлуночків, зв'язок між вживанням ІП та пролонгацією QTc все ж незначний. Серед усіх препаратів групи інгібіторів протеази, за даними Anson B.D. та співавт. [29], лопінавір має найбільший hERG-пригнічувальний ефект. Проте, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів середня максимальна концентрація в плазмі крові лопінавіру після разового перорального введення 800 мг (у поєднанні з ритонавіром 200 мг) становить

12,8 мг/л [30]. Лопінавір, як і інші ІП, в основному зв'язані з білками плазми та лише 2 % – це незв'язана фракція [31]. Зважаючи на це, можна очікувати лише 5 % рівня пригнічення hERG при максимальній концентрації препарату у плазмі крові. Теоретичні моделі показують, що такий ступінь hERG блокади спричинятиме подовження інтервалу QTc до < 5 мс [18]. Це й може пояснити відсутність значного впливу інгібіторів протеаз на розвиток цього електрокардіографічного відхилення у проаналізованих нами дослідженнях.

Отримані дані щодо поширеності та факторів ризику розвитку синдрому тривалого інтервалу QTc у ВІЛ-інфікованих пацієнтів узгоджуються з даними інших дослідників.

M.U. Sani, B.N. Okeahialam [32] зареєстрували подовжену електричну систолу шлуночків у 45 % хворих на СНІД та у 28 % хворих з безсимптомною ВІЛ-інфекцією. Середній інтервал QTc істотно відрізнявся між цими двома групами пацієнтів і порівняно з ВІЛ-негативними особами ($p < 0,05$). Навіть після врахування концентрації електролітів (кальцію та калію), відомих причин пролонгації QTc, а також віку та статі, поширеність цього ЕКГ відхилення однаково значно відрізнялася між пацієнтами з IV клінічною стадією ВІЛ-інфекції та двома контрольними групами ($p < 0,05$). При цьому жоден з пацієнтів не приймав ліків, здатних викликати пролонгацію QTc. Авторами було встановлено, що зі зростанням тривалості ВІЛ-інфекції частішають й випадки реєстрації подовження інтервалу QTc. Кенійські науковці пов'язують цю ЕКГ аномалію з вегетативною дисфункцією, ішемією міокарда та кардіоміопатією в обстеженої когорти ВІЛ-інфікованих хворих.

Французькі вчені на чолі з V. Charbit [33] повідомили про 13,5 % випадків пролонгації інтервалу QTc у ВІЛ-інфікованих. Результати багатовимірного аналізу факторів, пов'язаних з подовженням електричної систоли шлуночків, показали, що значними предикторами цього порушення є демографічні чинники (вік, стать та етнічне походження), ЕКГ зміни (неповна блокада правої ніжки пучка Гіса та лівої передньої ніжки пучка Гіса, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка та ішемічні ураження міокарда). Єдиним параметром, безпосередньо пов'язаним з ВІЛ, що провокував подовження QTc інтервалу, була тривалість ВІЛ-інфекції ($p = 0,023$). Але жодного зв'язку з лікуванням антиретровірусними препаратами, зокрема ІП, не було знайдено ($p = 0,99$). У цьому дослідженні також не виявили достовірно частіших випадків реєстрації аномалії інтервалу QTc серед пацієнтів з ВІЛ/HCV-коінфекцією. Не встановили й кореляції між синдромом подовженого інтервалу QTc та концентрацією калію в плазмі крові ($p = 0,65$) чи наявністю симптомів сенсорно-вегетативної нейропатії.

Група німецьких вчених [28] зафіксувала подовжений інтервал QTc у 19,8 % ВІЛ-позитивних пацієнтів, причому жінки мали вдвічі вищий ризик незалежно від супутніх факторів. Крім того, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія були незалежними прогностичними факторами пролонгації QTc у таких хворих. Жодні фактори, безпосередньо пов'язані з ВІЛ-інфекцією, в тому числі й лікування антиретровірусними препаратами, не спричинили подовження електричної систоли шлуночків.

А. Fiorentini зі співавт. [34] тривалість інтервалу QTc вимірювали за допомогою холтерівського моніторингу ЕКГ. Виявили значний взаємозв'язок між пролонгацією цього інтервалу та тривалістю ВІЛ-інфекції, збільшенням відношення об'єму талії до об'єму стегон. У досліджуваній популяції антиретровірусні препарати не були пов'язані зі значним зростанням ризику аномалій інтервалу QTc. Тим не менше, пацієнти, які отримували зидовудин, мали підвищений ризик подовження електричної систоли шлуночків, хоч і не на статистично значущому рівні. І навпаки, у пацієнтів, які отримували емтрицитабін, рідше виявляли зазначену патологію.

Н. Patel з колективом авторів [35] виявили подовжений інтервал QTc у 27,5 % ВІЛ-інфікованих хворих. Ризик аномального QTc був найвищим серед пацієнтів із супутньою хронічною хворобою нирок, артеріальною гіпертензією та коінфекцією ВІЛ/НСV. Дослідники виявили, що використання препаратів, які можуть спровокувати пролонгацію інтервалу QTc, було повсюдно поширене серед обстежених ВІЛ-інфікованих хворих. Крім того, вони спостерігали високу частоту фармакокінетичних і фармакодинамічних медикаментозних взаємодій (39 %), що могли б підвищити ризик подовження інтервалу. Проте, ніякого статистично значущого зв'язку між використанням ліків і власне розвитком цього порушення не було встановлено.

Висновки

1. Серцево-судинні ураження у ВІЛ-інфікованих хворих стають все більш домінуючими причинами захворюваності та смертності.

2. Внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції на фоні високого вірусного навантаження та низького рівня імунного захисту проявлялася кардіотропна дія вірусу імунодефіциту людини, і, відповідно, частіше реєструвалися різноманітні порушення біоелектричної активності серця ($p < 0,01$).

3. Ризик аномального інтервалу QTc статистично вищий серед ВІЛ-інфікованих жінок. Він зростає у міру поглиблення імунодефіциту та тривалості ВІЛ-інфекції (понад 5 років). Збільшення тривалості електричної систоли шлуночків також частіше реєстрували у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з блокадою правої ніжки пучка Гіса та у пацієнтів з ішемічними змінами міокарда.

4. Пацієнти з пролонгацією інтервалу QTc порівняно з особами із нормальною тривалістю цього інтервалу мали значно вищу частоту коінфекції з НCV ($p < 0,05$).

5. ВІЛ-інфіковані пацієнти мають суттєвий ризик розвитку медикаментозної пролонгації QTc, проте зв'язок між застосуванням інгібіторів протеаз та пролонгацією QTc усе ж незначний.

Література

1. Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults / [A. Carr, B. Grund, J. Neuhaus et al.] // AIDS. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 257-267.
2. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV uninfected individuals: a population-based cohort study / [N. Obel, H.F. Thomsen, G. Kronborg et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44. – P. 1625-1631.
3. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City / J.E. Sackoff, D.B. Hanna, M.R. Pfeiffer, L.V. Torian // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 145. – P. 397-406.
4. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study / [F.J.Jr. Palella, R.K. Baker, A.C. Moorman et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2006. – Vol. 43. – P. 27-34.
5. Boccara F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors / F. Boccara // AIDS. – 2008. – Vol. 22. – S19-S26.
6. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults / [S.M. Straus, J.A. Kors, M.L. De Bruin et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 362-367.
7. Chugh S.S. Determinants of Prolonged QT Interval and Their Contribution to Sudden Death Risk in Coronary Artery Disease. The Oregon Sudden Unexpected Death Study / S.S. Chugh, K. Reinier, T. Singh // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 663-670.
8. Liew R. Electrocardiogram-Based Predictors of Sudden Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease / R. Liew // Clin. Cardiol. – 2011. – Vol. 34, N 8. – P. 466-473.
9. Electrocardiographic QT interval and mortality: a metaanalysis / [Y. Zhang, W.S. Post, E. Blasco-Colmenares et al.] // Epidemiology. – 2011. – Vol. 22, N 5. – P. 660-670.
10. QT-Interval Duration and Mortality Rate. Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey / [Y. Zhang, W.S. Post, D. Dalal et al.] // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171, N 19. – P. 1727-1733.
11. Sauer A.J. Clinical and Genetic Determinants of Torsade de Pointes Risk / A.J. Sauer, C. Newton-Cheh // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 1684-1694.
12. Van Noord C. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation / C. van Noord, M. Eijgelsheim, B.H.Ch. Stricker // Br. J. Clin. Pharmacology. – 2010. – Vol. 70, N 1. – P. 16-23.
13. Фурман Н.В. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приёма лекарственных препаратов / Н.В. Фурман, С.С. Шматова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 311-315.

14. Nachimuthu S. Drug-induced QT Interval Prolongation Mechanisms and Clinical Management / S. Nachimuthu, M.D. Assar, J.M. Schussler // *Ther. Adv. Drug. Safe.* – 2012. – Vol. 5, N 3. – P. 241-253.
15. Behr E.R. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? / E.R. Behr, D. Roden // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 89-95.
16. Heist E.K. Drug-Induced Arrhythmia / E.K. Heist, J.N. Ruskin // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 1426-1435.
17. Kannankeril P. Drug-Induced Long QT Syndrome / P. Kannankeril, D.M. Roden, D. Darbar // *Pharmacol. Rev.* – 2010. – Vol. 62, N 4. – P. 760-781.
18. A pharmacokinetic – pharmacodynamic model for the quantitative prediction of dofetilide clinical QT prolongation from human α -ethera-go-go-related inhibition data / [D.M. Jonker, L.A. Kenna, D. Leishman et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 77. – P. 572-582.
19. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions / [C. Marzolini, D. Back, R. Weber et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66. – P. 2107-2111.
20. Prevalence and risk factors for clinically significant drug interactions with antiretroviral therapy / C.D. Miller, R. El-Kholi, J.J. Faragon, T.P. Lodise // *Pharmacotherapy.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1379-1386.
21. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, protease inhibitor-, and raltegravir-based antiretroviral regimens / N. Patel, S. Abdelsayed, M. Veve, C.D. Miller // *Ann. Pharmacother.* – 2011. – Vol. 45. – P. 317-324.
22. Ly T. Prolonged QT interval and torsades de pointes associated with atazanavir therapy / T. Ly, M.E. Ruiz // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 67-68.
23. Thorough QT/QTc study of ritonavir-boosted saquinavir following multiple-dose administration of therapeutic and supratherapeutic doses in healthy participants / [X. Zhang, P. Jordan, L. Cristea et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 52. – P. 520-529.
24. Мурашко В.В. Электрокардиография: Учебн. пособие / В.В. Мурашко, А.В. Струтынский. – [5-е изд.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 312 с.
25. Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations / [E.Z. Soliman, J.D. Lundgren, M.P. Roediger et al.] // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25. – P. 367-377.
26. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>.
27. Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients / [C. Nordin, A. Kohli, S. Beca et al.] // *J. Electrocard.* – 2006. – Vol. 39, N 2. – P. 199-205.
28. Prevalence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval in HIV-Infected Patients: Results of the HIV-HEART Study / [N. Reinsch, C. Buhr, P. Krings et al.] // *HIV Clin. Trials.* – 2009. – Vol. 10, N 4. – P. 261-268.
29. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors / [B.D. Anson, J.G. Weaver, M.J. Ackerman et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 682-686.
30. Absence of circadian variation in the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir given as a once daily dosing regimen in HIV-1-infected patients / [R.P. van Heeswijk, M. Bourbeau, I. Seguin et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 59. – P. 398-404.
31. Lopinavir protein binding *in vivo* through the 12-hour dosing interval / [M. Boffito, P.G. Hoggard, W.E. Lindup et al.] // *Ther. Drug Monit.* – 2004. – Vol. 26. – P. 35-39.
32. Sani M.U. QTc interval prolongation in patients with HIV and AIDS / M.U. Sani, B.N. Okeahialam // *J. Nation. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 97, N 12. – P. 1657-1661.
33. Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study / [B. Charbit, A. Rosier, D. Bollens et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 67, N 1. – P. 76-82.
34. QTc interval prolongation in HIV-infected patients: a case-control study by 24-hour Holter ECG recording / [A. Fiorentini, N. Petrosillo, A. Di Stefano et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2012. – Vol. 12. – P. 124-129.
35. Frequency of Electrocardiogram Testing Among HIV-Infected Patients at Risk for Medication-Induced QTc Prolongation / [N. Patel, M. Veve, S. Kwon et al.] // *HIV Medicine.* – 2013. – Vol. 14, N 8. – P. 463-471.

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF PROLONGED QTc INTERVAL IN HIV-INFECTED PATIENTS

Kh.I. Vozna

SUMMARY. 136 patients with HIV/AIDS were under observation. It has been found cardiotropic effect of human immunodeficiency virus, and thus significantly more diverse manifestations changes recorded bioelectrical activity of the heart due to the progression of HIV and on the background of a high viral load of HIV RNA and low immune defense.

The risk of abnormal interval QTc statistically higher among HIV-positive female patients, it grew up in the deepening of immunodeficiency and duration of HIV infection (over 5 years). The increase in the electrical ventricular systole also recorded significantly more frequently in HIV-infected patients with Right Bundle Branch Block and in patients with ischemic changes in the myocardium. Patients with interval QTc prolongation compared with patients with normal duration of this interval had a significantly higher incidence of coinfection with hepatitis C.

HIV-infected patients are at significant risk of prolongation QTc due to medications, but the relationship between the use of protease inhibitors and prolongation QTc still negligible.

Key words: HIV-infection, cardiovascular disease, interval QT, QTc prolongation.

Отримано 11.11.2015 р.