

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО УДЛИНЕНИЯ
ИНТЕРВАЛА QT НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА

Л.В.Колоцей, В.А.Снежицкий

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Горького, д. 80*

Цель. Разработать персонифицированную шкалу оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов (ААП) III класса.

Материал и методы исследования. Изучены данные 110 пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией, имеющих нарушения ритма сердца и принимающих ААП III класса (амиодарон или соталол) в условиях кардиологического стационара. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, запись электрокардиограммы в 12 отведениях, биохимический анализ крови, определение уровней нейрональной NO-синтазы (NOS1) и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы (NOS1AP) в плазме крови методом иммуноферментного анализа, а также определение полиморфизма G84A гена NOS1 с помощью полимеразной цепной реакции. С целью стратификации риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT был применен метод линейного дискриминантного анализа с пошаговым включением. Обучающую выборку составили 70 пациентов (63,6%), тестовую - 40 пациентов (36,4%). Разработку шкалы проводили на обучающей выборке, а проверку - на тестовой выборке с построением ROC-кривой, расчетом AUC, чувствительности и специфичности.

Результаты. Обучающая и тестовая выборки были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим показателям и особенностям фармакологического анамнеза. Пациенты с удлинением интервала QT имели достоверно более низкие показатели содержания магния ($p=0,001$), NOS1 ($p=0,015$) и NOS1AP ($p=0,035$). Алгоритм дискриминантного анализа был остановлен на четвертом шаге, в результате чего в модель включено четыре статистически достоверных предиктора: прием тиазидного либо петлевого диуретика, уровень магния сыворотки крови, уровни NOS1 и NOS1AP плазмы крови, каждому из которых было присвоено определенное число баллов согласно полученным стандартизированным коэффициентам. При проведении ROC-анализа на исходной выборке пациентов получено пороговое значение шкалы в 6 баллов (AUC - 0,848 (0,759 - 0,937, $p=0,002$), чувствительность - 73,81%, специфичность - 85,71%). Применение шкалы на тестовой выборке продемонстрировало чувствительность - 77,27%, специфичность - 77,77%, AUC - 0,834 (0,721 - 0,965, $p=0,001$), что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

Выводы. При набранной сумме баллов ≥ 6 у пациентов отмечается высокий риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема ААП III класса.

Ключевые слова: интервал QT; лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT; антиаритмические препараты; магний; нейрональная синтаза оксида азота; дискриминантный анализ

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 27.06.2022 **Исправленная версия получена:** 29.09.2022 **Принята к публикации:** 09.10.2022

Ответственный за переписку: Людмила Владимировна Колоцей, E-mail: lkolotsey@mail.ru

Л.В.Колоцей - ORCID ID 0000-0001-5211-709X, В.А.Снежицкий - ORCID ID 0000-0002-1706-1243

Для цитирования: Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Стратификация риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. *Вестник аритмологии*. 2023;30(1): 25-33. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-04>.

RISK STRATIFICATION OF DRUG-INDUCED LONG QT INTERVAL PROLONGATION CAUSED BY
CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS

L.V.Kalatsei, V.A. Snezhitskiy

Grodno State Medical University, Belarus, Grodno, 80 Gorkogo str.

Aim. To develop a personalized risk assessment score for the development of drug-induced QT interval prolongation while taking class III antiarrhythmic drugs (AAD).

Methods. We studied data from 110 patients with coronary artery disease and/or hypertension, who had heart arrhythmias and were taking class III AAD (amiodarone or sotalol) in a cardiology department. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including history taking, 12-lead electrocardiography recording, biochemical

blood test, determination of the levels of neuronal NO-synthase (NOS1) and adapter protein of neuronal NO-synthase (NOS1AP) in blood plasma by ELISA, as well as the determination of polymorphisms G84A of the NOS1 gene using polymerase chain reaction. In order to stratify the risk of drug-induced QT interval prolongation, the method of linear discriminant analysis with stepwise inclusion was applied. The training sample consisted of 70 patients (63.6%), the test sample - of 40 patients (36.4%). The score was developed on a training sample, and the testing was performed on a test sample with the construction of an ROC curve, calculation of AUC, sensitivity, and specificity.

Results. The training and test samples were comparable in terms of the main clinical and anamnestic parameters and features of the pharmacological history. Patients with QT interval prolongation had significantly lower levels of magnesium ($p=0.001$), NOS1 ($p=0.015$) and NOS1AP ($p=0.035$). The discriminant analysis algorithm was stopped at the fourth step, as a result of which four statistically significant predictors were included in the model: thiazide or loop diuretic intake, blood serum magnesium level, plasma NOS1 and NOS1AP levels, each of which was assigned a certain number of points according to the received standardized coefficients. When conducting an ROC analysis on the initial sample, a threshold value of the scale of 6 points was obtained (AUC - 0.848 (0.759 - 0.937, $p=0.002$), sensitivity - 73.81%, specificity - 85.71%). The use of the scale on the test sample showed sensitivity of 77.27%, specificity of 77.77% and AUC of 0.834 (0.721 - 0.965, $p=0.001$), which corresponds to the good quality of the prognostic model.

Conclusion. Patients with a total score of ≥ 6 points have a high risk of drug-induced QT interval prolongation while taking class III AAD.

Key words: QT interval; drug-induced QT interval prolongation; antiarrhythmic drugs; magnesium; neuronal nitric oxide synthase; discriminant analysis

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 27.06.2022 **Revision received:** 29.09.2022 **Accepted:** 09.10.2022

Corresponding author: Liudmila Kalatsei, E-mail: lkolotsey@mail.ru

L.V.Kalatsei - ORCID ID 0000-0001-5211-709X, V.A.Snezhitskiy - ORCID ID 0000-0002-1706-1243

For citation: Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Risk stratification of drug-induced long QT syndrome caused by class III antiarrhythmic drugs. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(1): 25-33. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-04>.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) - это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ), синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» [1, 2].

СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным. В основе врожденных вариантов синдрома лежат редкие мутации, возникающие в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов (натриевых, калиевых и кальциевых) либо их регуляторные белки [3]. Приобретенная форма СУИ QT связана с приемом удлиняющих интервал QT лекарственных средств (ЛС) (антиаритмические, антибактериальные, антигистаминные, противоопухолевые препараты и др.), либо иными состояниями, такими как электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagnesия, гипокальциемия), медленные сердечные ритмы, заболевания нервной, эндокринной системы, гипотермия, системные воспалительные процессы, а также аутоиммунные заболевания, ассоциированные с наличием антител Anti-Ro SSA, и др. [4-6]. Кроме того, на сегодняшний день роль молекулярно-генетического компонента не подлежит сомнению и в патогенезе лекарственно-индуцированного СУИ QT. Список возможных генов-кандидатов достаточно обширен и включает в себя гены многих метаболических и физиологических систем, в том числе и системы синтеза оксида азота (NO) [7-9].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Германии, оценивает частоту приобретенного СУИ QT как 2,5 случая на миллион среди мужчин и 4,0 случая на миллион среди женщин, причем 60% приходится на лекарственно-индуцированный вариант [10]. J.Tisdale и соавт. (2012) сообщают о том, что удлинение интервала QT более 470 мс развивается у 28% пациентов, а более 500 мс - у 6% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [11]. По данным А.Д.Исмаилова и соавт. (2016), распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в Российской Федерации составляет 7,5% среди стационарных пациентов и 9,2% среди амбулаторных пациентов [12]. В Республике Беларусь подобные статистические данные отсутствуют.

К настоящему времени описано более двухсот ЛС, обладающих способностью вызывать удлинение интервала QT и ассоциированные с ним желудочковые нарушения ритма [6, 13]. Наиболее часто лекарственно-индуцированный СУИ QT возникает при назначении антиаритмических препаратов IA и III классов по классификации Vaughan-Williams, механизм действия которых основан на замедлении скорости реполяризации миокарда желудочков сердца [13].

Известно, что частота назначения антиаритмических препаратов во всем мире неуклонно увеличивается. Согласно результатам C.Poulsen и соавт. (2020) с 1999 по 2017 год в Европе она возросла на 16%, составляя 41,9 установленных дневных доз на 1000 человек в сутки [14]. Согласно результатам T.M.Markman и соавт.

(2020), сходная тенденция наблюдается и в США, где с 2004 по 2016 год число пациентов, принимающих антиаритмические препараты, увеличилось с 345 до 979 на 100 тысяч человек, при этом наиболее существенный рост был отмечен в назначении амиодарона и соталола [15].

Стратификация риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT остается сложной, но крайне актуальной и необходимой задачей. Разная степень удлинения интервала QT в ответ на прием одного и того же лекарственного препарата, разное время развития и клинические проявления этого электрокардиографического феномена - все это обуславливает необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту, с учетом клинико-демографических, электрофизиологических, биохимических и молекулярно-генетических особенностей.

В настоящее время существует ряд шкал и индексов, позволяющих оценить риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. Самыми распространенными из них являются шкалы Tisdale и QT-DDI [16, 17]. Однако ни одна из вышеперечисленных шкал не позволяет с достаточно высокой степенью точности прогнозировать риск развития удлинения интервала QT. Более того, данные шкалы были разработаны для пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, и не рекомендуются к использованию у пациентов, находящихся в стационарных отделениях и на амбулаторном этапе.

Целью настоящего исследования было разработать персонифицированную шкалу оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены данные 110 пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией, имеющих нарушения ритма сердца и принимающих антиаритмические препараты III класса (амиодарон или соталол) в условиях кардиологического стационара. Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) направлялись в стационар для проведения электрической кардиоверсии либо с целью подбора антиаритмической терапии. Пациенты с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма госпитализировались с целью уточнения диагноза и определения тактики и стратегии дальнейшего лечения.

Критерии исключения из исследования составили: удлинение скорректированного интервала QT свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема антиаритмических препаратов III класса; прием любых ЛС кроме антиаритмических препаратов III класса с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds» [18]; прием антиаритмических препаратов III класса на амбулаторном этапе (до поступления в стационар); генотипированный врожденный СВИ QT; недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или коронарная ангиопластика (менее чем за 3 месяца до включения в исследование); гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова-Лайона >35 мм); увеличение продолжительности комплекса QRS ≥ 100 мс; постоянная и длительно персистирующая форма ФП; 24 часа после восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП; нарушения атриовентрикулярного проведения;

Таблица 1.

Клинико-anamnestические показатели и данные фармакологического анамнеза пациентов в обучающей и тестовой выборке

Показатели	Обучающая выборка	Тестовая выборка	p
Количество пациентов, n (%)	70 (63,6)	40 (36,4)	
Женский пол, n (%)	38 (54,3)	18 (45)	0,416
Возраст, лет	56 [51; 65]	57 [52; 62]	0,788
Семейный анамнез ВСС, n (%)	3 (4,2)	1 (2,5)	0,874
Артериальная гипертензия, n (%)	64 (91,4)	34 (85)	0,566
Фибрилляция предсердий, n (%)	40 (57,1)	24 (60)	0,799
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (15,7)	6 (15)	0,952
Пароксизмы МЖТ в анамнезе, n (%)	19 (27,1)	6 (15)	0,282
ФВ ЛЖ <50%, n (%)	6 (8,6)	3 (7,5)	0,926
Доля принимаемых ЛС* в общей структуре	21 [14; 24]	19 [14; 23]	0,673
Прием амиодарона, n (%)	46 (65,7)	28 (70)	0,707
Прием соталола, n (%)	24 (34,3)	12 (30)	
Прием диуретика, n (%)	20 (28,6)	16 (40)	0,312
Удлинение интервала QT, n (%)	42 (60)	22 (55)	0,662

Примечание: здесь и далее ВСС - внезапная сердечная смерть; МЖТ - моноформная желудочковая тахикардия; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛС - лекарственные средства; * - удлиняющие интервал QT

декомпенсированная патология эндокринной системы; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, биохимический анализ крови, определение уровней нейрональной NO-синтазы (NOS1) и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы (NOS1AP) в плазме крови методом иммуноферментного анализа, а также определение полиморфизма G84A гена NOS1 методом полимеразной цепной реакции. Расчет продолжительности скорректированного интервала QT осуществлялся по формуле Базетта. Определение продолжительности зубцов и интервалов проводилось вруч-

ную по 12 отведениям стандартной ЭКГ, с записью не менее пяти полных сердечных циклов. Определение окончания зубца Т проводилось с помощью метода наклона, в месте пересечения изолинии с касательной, проведенной из вершины зубца Т вдоль его нисходящей части. Средняя продолжительность интервалов QT и RR определялась как среднее арифметическое значений их продолжительности в отведениях II, V2 и V5 в пяти сердечных циклах. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT регистрировалось при значениях скорректированного интервала QT более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин в соответствии с Рекомендациями Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicine Agency CHMP/ICH/2/04. ICH Topic E 14 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs) [19], а также Рекомендациями АНА/ACCF/HRS 2009 года по стандартизации и интерпретации электрокардиограмм [20].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным (гипотеза о нормальности распределения проверялась при помощи критериев Лилиефорса и Шапиро-Уилка), приводились в виде Me[Q1;Q3], где Me - медиана, Q1, Q3 - 1-й и 3-й квартили, соответственно. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия χ^2 -Пирсона. Пороговые значения уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Для создания шкалы оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и оценки его диагностической точности исходную выборку с помощью генератора слу-

чайных чисел разделили на две группы: обучающую выборку (70 пациентов), на которой разрабатывалась шкала и тестовую (40 пациентов), которая использовалась для проверки точности предсказания модели. Обучающая и тестовая выборки формировались с помощью генератора случайных чисел и были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим показателям и особенностям фармакологического анамнеза (табл. 1).

При проведении дискриминантного анализа использовали метод пошагового включения. Для преобразования полученных показателей в стандартизованные коэффициенты проведен канонический анализ, после которого полученные баллы округляли до целого числа. Для оценки прогностической значимости шкалы и нахождения порогового балла проведен ROC-анализ с расчетом показателей чувствительности и специфичности. Проверку шкалы проводили на тестовой выборке с построением ROC-кривой, расчетом AUC, чувствительности и специфичности.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В обучающую выборку вошло 42 пациента (60%) с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT и 28 пациентов (40%) без удлинения интервала QT. На первом этапе исследования была проведена оценка

Таблица 2.

Значения исходных клинико-фармакологических, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в исследуемых группах пациентов

	С удлинением интервала QT	Без удлинения интервала QT	p
Количество пациентов, n (%)	42 (60)	28 (40)	-
Женский пол, n (%)	26 (61,9)	12 (42,8)	0,237
Возраст, лет	56 [49; 67]	54 [51; 61]	0,448
Семейный анамнез ВСС, n (%)	2 (4,8)	1 (3,6)	0,867
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (90,5)	26 (92,8)	0,857
Фибрилляция предсердий, n (%)	24 (57,1)	16 (57,1)	1,000
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	7 (16,7)	4 (14,3)	0,867
Пароксизмы МЖТ в анамнезе, n (%)	13 (30,9)	6 (21,4)	0,769
Сахарный диабет 1 и 2 типа, n (%)	3 (7,1)	1 (3,6)	0,799
ФВ ЛЖ <50%, n (%)	5 (11,9)	1 (3,6)	0,547
Прием амиодарона, n (%)	29 (66,7)	17 (64,3)	0,908
Прием соталолола, n (%)	13 (33,3)	11 (35,7)	
Прием диуретика**, n (%)	15 (35,7)	5 (17,9)	0,125
Прием петлевого диуретика, n (%)	4 (9,5)	0 (0)	0,490
Калий, ммоль/л	4,22 [3,91; 4,50]	4,45 [4,14; 4,65]	0,283
Кальций, ммоль/л	2,24 [2,09; 2,32]	2,32 [2,14; 2,48]	0,195
Магний, ммоль/л	0,81 [0,84; 0,89]	0,92 [0,85; 0,99]	0,001
NOS1, мкг/л	1,78 [1,41; 1,92]	2,13 [1,62; 2,49]	0,015
NOS1AP, нг/л	431 [280; 572]	543 [391; 738]	0,035
Пм [#] G84A гена NOS1, n (%)	6 (14,3)	2 (7,1)	0,608
Пм ^{&} G84A гена NOS1, n (%)	25 (59,5)	11 (39,3)	0,251

Примечание: здесь и далее ** - тиазидный либо петлевой; NOS1 - нейрональная NO-синтаза; NOS1AP - адаптерный протеин нейрональной NO-синтазы; Пм[#] - генотип AA полиморфизма; Пм[&] - аллель А полиморфизма.

клинико-фармакологического анамнеза, лабораторных и молекулярно-генетических показателей исследуемых пациентов. Результаты представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, по клинико-анамнестическим особенностям, структуре нарушений ритма и принимаемой антиаритмической терапии пациенты обеих групп были сопоставимы. У пациентов с удлинением интервала QT наблюдалась тенденция к более частому приему диуретиков по сравнению с пациентами без СУИ QT (35,7% против 17,9%, $p=0,125$), однако не достигавшая статистически значимых значений. При анализе показателей электролитного обмена пациенты с удлинением интервала QT имели достоверно более низкие показатели содержания магния в сыворотке крови по сравнению с пациентами без удлинения интервала QT (медиана 0,81 против 0,92 ммоль/л, $p=0,001$), однако сопоставимые сывороточные концентрации калия (медиана 4,22 против 4,45 ммоль/л, $p=0,283$) и кальция (медиана 2,24 против 2,32 ммоль/л, $p=0,195$).

Следует отметить наличие достоверных межгрупповых различий в концентрациях NOS1 (медиана 1,78 против 2,13 мкг/л, $p=0,015$) и адаптерного протеина NOS1AP (медиана 431 против 543 нг/л, $p=0,035$). Однако частота встречаемости рецессивной аллели А и гомозиготного генотипа АА полиморфизма G84А гена NOS1 в обеих группах были сопоставимы ($p>0,05$).

Затем нами был проведен линейный дискриминантный анализ, позволяющий выполнить углубленное изучение взаимодействия предикторов и функции отклика. При помощи пошагового метода с включением была получена дискриминантная функция со следующими характеристиками: лямбда Уилкса - 0,603, критерий Фишера - 10,719, $p < 10^{-12}$. Квадрат расстояния Махаланобиса между анализируемыми группами составил 2,669935, $p < 10^{-14}$.

Алгоритм пошагового дискриминантного анализа был остановлен на четвертом шаге, в результате чего в модель было включено четыре статистически достоверных предиктора: прием тиазидного либо петлевого диуретика, уровень магния сыворотки крови, уровни NOS1 и NOS1AP плазмы крови.

Для оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса получено следующее уравнение:

Таблица 3.

Шкала оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса

Критерии оценки	Значение	Баллы
Прием диуретика**	да	2
	нет	0
Уровень магния, ммоль/л	$\leq 0,85$	3
	$> 0,85$	0
Уровень NOS1, мкг/л	$\leq 2,07$	3
	$> 2,07$	0
Уровень NOS1AP, нг/л	$\leq 407,7$	2
	$> 407,7$	0

$y=0,9 \cdot X1+1,36 \cdot X2+1,4 \cdot X3+0,93 \cdot X4-2,29$, где

X1 - прием тиазидного либо петлевого диуретика (1 - да; 0 - нет);

X2 - уровень магния сыворотки крови (1 - $\leq 0,85$ ммоль/л, 0 - $> 0,85$ ммоль/л)

X3 - уровень NOS1 плазмы крови (1 - $\leq 2,07$ мкг/л, 0 - $> 2,07$ мкг/л)

X4 - уровень NOS1AP плазмы крови (1 - $\leq 407,7$ нг/л, 0 - $> 407,7$ нг/л).

Таким образом, если $y \leq 0$, развитие лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса можно прогнозировать с чувствительностью 90,47% и специфичностью 78,57%, общий процент точности метода - 84,52%. Распределение классифицируемых объектов отражено на рис. 1. Правильно классифицированные наблюдения представлены в виде маркеров зеленого цвета, неправильно классифицированные - в виде маркеров красного цвета.

Для практического применения был произведен пересчет данных. Стандартизированные коэффициенты были умножены на 5 и округлены до целых чисел, и на исходной выборке проведена замена зашифрованных показателей на значения коэффициентов, полученных в ходе дискриминантного анализа.

Как следует из табл. 3, общая сумма набранных баллов может составлять от 0 до 10. При проведении ROC-анализа на исходной выборке пациентов, нами было получено пороговое значение в 6 баллов. AUC составила 0,848 (0,759 - 0,937, $p=0,002$), чувствительность - 73,81%, специфичность - 85,71%, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует хорошему качеству модели (рис. 2, красная линия).

Применение шкалы на тестовой выборке продемонстрировало чувствительность - 77,27%, специфичность - 77,77%, AUC - 0,843 (0,721 - 0,965, $p=0,001$), что также соответствует хорошему качеству прогностической модели (рис. 2, зеленая линия).

Таким образом, при набранной сумме баллов ≥ 6 , у пациентов отмечается высокий риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. В связи с этим, у данной категории пациентов целесообразно назначение других классов антиаритмических препаратов, не вызывающих удлинение интервала QT, с учетом имеющихся показаний и противопоказаний.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стратификация риска при лекарственно-индуцированном СУИ QT остается непростой задачей. На сегодняшний день не существует всеобъемлющего, легко измеряемого и широкодоступного показателя, который обладал бы достаточно высокой способностью прогнозировать развитие лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT, в связи с чем ведется активная разработка прогностических моделей и индексов.

Так, для расчета риска вероятности удлинения интервала QT у пациентов, находящихся в реанимационных отделениях, предложено использовать разработанную в 2013 году шкалу J.Tisdale, включающую в

себя такие показатели как возраст старше 68 лет, женский пол, прием петлевого диуретика, уровень калия $<3,5$ ммоль/л, продолжительность интервала QTc при поступлении >450 мс, острый период инфаркта миокарда, сепсис, а также прием 1 или 2 препаратов, удлиняющих интервал QT [16].

Согласно разработанному алгоритму, пациенты, набравшие менее 7 баллов, относятся к группе низкого риска лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT, от 7 до 11 баллов - к группе промежуточного риска, более 11 баллов - к группе высокого риска. В соответствии с данными, полученными J. Tisdale и соавт. (2013), данная шкала обладает чувствительностью 74% и специфичностью 77% для выявления пациентов с высоким риском развития удлинения интервала QT [16].

В исследовании K.Su и соавт. (2020), включавшем 264 пациента, госпитализированных в реанимационные отделения, чувствительность шкалы J. Tisdale для выявления пациентов с высоким риском СУИ QT составила 97% (95% доверительный интервал (ДИ) 91-99%), однако специфичность - всего 16% (95% ДИ 11-23%) [21]. Сопоставимые данные были получены W.Zhao и соавт. (2021), применявшими шкалу J. Tisdale для идентификации высокого риска удлинения интервала QT у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [22]. Так, чувствительность данной шкалы составила 85,7%, специфичность - 7,6%, а площадь под ROC-кривой - 0,60 (95%ДИ 0,46-0,75). Факторы риска, независимо ассоциированные с удлинением интервала QT, включали терминальную стадию хронической почечной недостаточности (отношение шансов - 6,42; 95%ДИ 1,28-32,13) и уровень калия в сыворотке крови $\leq 3,5$ ммоль/л на момент госпитализации (отношение шансов - 4,97; 95%ДИ 1,51-16,36) [22].

Однако следует отметить, что данная шкала была разработана для пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля, и не может быть использована у пациентов, находящихся в стационарных отделениях и на амбулаторном этапе. Так, пациенты, вошедшие в исследование J. Tisdale и соавт. (2013), были госпитализированы по поводу обострения хронической сердечной недостаточности, развития острого коронарного синдрома, острого почечного повреждения, пневмонии либо сепсиса [16]. Все вышеперечисленные состояния вносят свой вклад в развитие приобретенного удлинения интервала QT и затрудняют оценку непосредственного влияния лекарственных средств на процесс желудочковой реполяризации.

Еще одна шкала для оценки риска лекарственно-обусловленного удлинения интервала QT была разработана F.Berger и соавт. (2020) на основании проспективного наблюдения за 107 пациентами, проходившими стационарное лечение на базе Медицинского центра Университета Эразма Роттердамского [17]. Шкала получила название QT-DDI (drug-drug interactions) и включала в себя такие факторы риска как женский пол, возраст старше 75 лет, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета 1 и 2 типа, хронической болезни почек со снижением клиренса креатинина <50 мл/мин, уровень калия

$<3,4$ ммоль/л, а также прием препаратов, удлиняющих интервал QT.

При применении разработанной шкалы к независимой выборке из 1579 пациентов площадь под ROC-кривой составила 0,54 (95%ДИ 0,51-0,56), когда удлинение интервала QT было определено как $>450/470$ мс, и 0,59 (95%ДИ 0,54-0,63), когда удлинение интервала QT было определено как >500 мс. Пороговое значение в 6 баллов продемонстрировало показатели чувствительности 76,6% и 83,9% и специфичности 28,5% и 27,5% соответственно [17].

Разработанная нами с помощью пошагового дискриминантного анализа шкала показала довольно хорошие результаты чувствительности и специфичности, а также площадь под ROC-кривой, как на обучающей, так и на тестовой выборке пациентов, что демонстрирует её высокую предсказательную ценность в сравнении с ранее предложенными моделями. Использование методики дискриминантного анализа позволило вывести линейную математическую модель, на основании которой предложена персонифицированная шкала риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT.

Прогностические параметры, вошедшие в данную шкалу, включают как традиционные факторы риска удлинения интервала QT (прием диуретика и уровень магния), так и новые, малоизученные показатели (уровни NOS1 и NOS1AP).

Воздействие магния на длительность интервала QT осуществляется с помощью сложных молекулярных механизмов, в которые вовлечены калиевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов, рианодиновые рецепторы и кальций-связывающий белок кальмодулин. Снижение уровня сывороточного магния описано при сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, а также при СУИ QT [23, 24]. Так, K.Hoshino и соавт. (2002) выявили, что более половины пациентов с СУИ QT находятся, как правило, в магниев-дефицитном состоянии, которое усугубляет удлинение интервала QT и стимулирует развитие желудочковых нарушений ритма. При сравнении группы пациентов с врожденным СУИ QT ($n=22$) и контрольной группы ($n=30$), дефи-

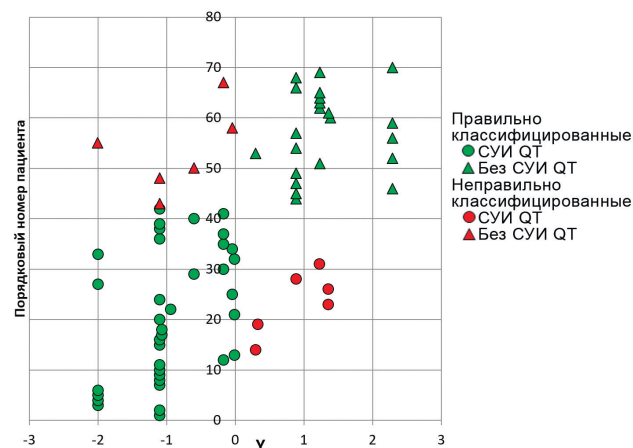


Рис. 1. Распределение классифицируемых объектов. Примечание: СУИ QT - синдром удлиненного интервала QT.

цит магния менее 0,8 ммоль/л был выявлен у 53% пациентов основной и у 33% участников контрольной группы ($p < 0,01$) [24].

Оксид азота (NO) - это уникальная молекула, участвующая в широком спектре биологических функций, обеспечивающая нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях и ее адаптацию в условиях патологии [23]. NO, синтезируемый практически всеми типами сердечных клеток, является универсальным клеточным мессенджером, играющим важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. NO, образующийся в кардиомиоцитах, может оказывать интракринное действие или изменять функциональные свойства соседних кардиомиоцитов. NO, образующийся из некардиомиоцитарных источников (эндокардиальных и эндотелиальных клеток, вегетативных нервов и ганглиев), может оказывать прямое влияние на кардиомиоциты и косвенное воздействие путем модулирования коронарного кровотока и/или работы вегетативной нервной системы [25].

Влияние NO на работу ионных каналов и электрическую активность сердца, а также роль его дефицита в генезе желудочковых нарушений ритма является сравнительно малоизученным направлением. Так, в исследованиях на животных моделях показано, что дефицит NO приводит к ингибированию быстрого задержанного выпрямляющего тока через калиевые каналы Kv 11.1, блокируя альфа-субъединицу калиевого канала, кодируемого геном hERG [26]. Это совпадает с механизмами развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, при котором калиевые каналы блокируются многими лекарственными средствами, в том числе антиаритмическими препаратами III класса [27].

Образование молекулы NO осуществляется из аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина при участии ферментов NO-синтаз [25]. К настоящему времени описано три таких фермента: нейрональная NO-синтаза (NOS1), индуцибельная (макрофагальная) NO-синтаза (NOS2) и эндотелиальная NO-синтаза (NOS3).

В 1999 г. K.Y.Ху и соавт. продемонстрировали, что NOS1 экспрессируется не только в нейронах головного мозга, но в саркоплазматическом ретикулуме

кардиомиоцитов и регулирует обратный захват ионов кальция саркоплазматической Ca^{2+} -АТФазой [28].

Известно, что нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция играют важную роль в развитии желудочковых аритмий, ведущих к ВСС. Основным каналом высвобождения ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах является рианодинорный рецептор-2 (RyR2) [29]. Нейрональная NO-синтаза отвечает за эндогенное S-нитрозилирование кальциевого канала RyR2 [27, 28], а её дефицит приводит к повышению уровня кальция и возникновению диастолических кальциевых волн. В свою очередь, кальциевые волны ассоциированы с возникновением ранних и отсроченных постдеполяризаций, которые на ЭКГ проявляются в виде удлинения интервала QT и создают потенциальный субстрат для развития полиморфной ЖТ [30, 31].

Значение и функции NOS1 детально раскрыты в исследованиях, проведенных на животных моделях. В исследовании C.Ronchi и соавт. было показано, что угнетение функции NOS1 кардиомиоцитов морских свинок приводит к удлинению интервала QT [31]. Фармакологическое ингибирование функции NOS1 приводило к удлинению потенциала действия, а также увеличению плотности кальциевых каналов L-типа и повышенной предрасположенности к возникновению постдеполяризаций, вызванных нестабильностью функционирования саркоплазматического ретикулума [32].

NOS1 содержит протяженный концевой домен, позволяющий ей взаимодействовать с адаптерными белками. Наиболее важным из этих белков является NOS1AP, связывающий молекулу NOS1 и регулирующий её активацию [27]. Хотя NOS1 способна к непосредственному S-нитрозилированию белков и без адаптерного протеина, в таком случае существуют определенные трудности в реализации S-нитрозилирования как механизма передачи сигналов для NO. Таким образом, роль NOS1AP как адаптерного белка NOS1 заключается в том, чтобы направлять её к другим специфическим белкам-мишеням для выполнения соответствующих биологических функций [30, 32].

Адаптерный белок NOS1AP представляет значительный клинический интерес в первую очередь с точки зрения поиска генетических мутаций в одномименном гене, ассоциированных с удлинением интервала QT и повышенным риском ВСС [7, 31, 33]. Так, у участников Роттердамского исследования с гомозиготным вариантом GG полиморфизма rs10494366 гена NOS1AP, принимавших терапевтические дозы верапамила, наблюдалось более выраженное удлинение скорректированного интервала QT (25,4 мс, $p=0,0038$), чем у пациентов с гомозиготным вариантом TT [33]. В исследовании Y.Jamshidi и соавт. (2012) был предпринят поиск ассоциаций между полиморфными вариантами гена NOS1AP, степенью удлинения интервала QT и риском возникновения желудочковых тахикардий у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса: амиодарон и соталол [7]. В ходе исследования было проведено исследование 167 однонуклеотидных полиморфизмов самым значимым среди которых оказался rs10919035, мутантный аллель T которого

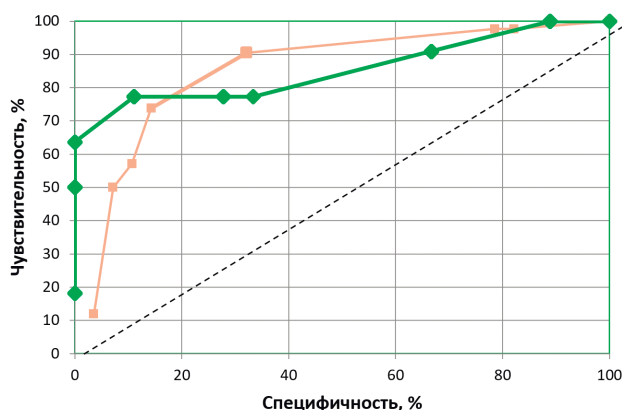


Рис. 2. ROC-кривая прогностической модели для обучающей выборки (красная линия) и тестовой выборки (зеленая линия).

оказался значимо ассоциирован с риском лекарственно-индуцированной ЖТ ($p=3.0 \times 10^{-4}$). Однако в данных исследованиях не была изучена концентрация NOS1AP в плазме крови, а проводились только молекулярно-генетические методы исследования.

Существенным преимуществом разработанной нами шкалы является простота подсчета суммы баллов, не требующая дополнительных математических вычислений. Производить расчет с помощью данной шкалы мы рекомендуем на этапе до назначения антиаритмических препаратов, и, следовательно, если пациент набирает более 6 баллов, мы предлагаем рассмотреть антиаритмический препарат, принадлежащий к другому классу, с учетом индивидуальных показаний и противопоказаний.

Вместе с тем, использование шкалы имеет некоторые ограничения, обусловленные, прежде всего, критериями исключения из настоящего исследования, а также небольшим размером исследуемой выборки пациентов и одноцентровым характером исследования. Следует также отметить, что в данной работе мы не затрагивали аспекты стратификации риска развития желудочковых нарушений ритма, возникающих на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT, которые отражены в наших предыдущих публикациях [34].

Дальнейшие исследования, касающиеся разработки комплексных моделей для прогнозирования риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT представляются крайне актуальной задачей. Дифференцированная терапия пациентов с нарушениями ритма сердца на основе подобных критериев приведет к снижению количества побочных эффектов при приеме антиаритмических препаратов III класса и позволит принять правильное решение по вопросу назначения наиболее подходящего антиаритмического препарата в каждом конкретном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного пошагового дискриминантного анализа в разработанную нами шкалу оценки риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса вошли следующие предикторы: прием диуретика, уровень магния сыворотки крови, уровень NOS1 и NOS1AP плазмы крови. При набранной сумме баллов ≥ 6 , у пациентов отмечается высокий риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса (чувствительность - 77,27%, специфичность - 77,77%, AUC - 0,834).

ЛИТЕРАТУРА

1. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of Long QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2014;10(1): 29-33. <https://doi.org/10.14797/mdcj-10-1-29>.
2. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4): 453-462. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.046>.
3. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA*. 2005;294(23): 2975-80. <https://doi.org/10.1001/jama.294.23.2975>.
4. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(3): 92-106. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002>.
5. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):760-781. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003723>.
6. Балыкова ЛА, Сипров АВ, Паршина ТС. Клинико-фармакологические аспекты лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020;83(11): 35-44. [Balykova LA, Siprov AV, Parshina TS. Clinical and pharmacological aspects of drug-induced long QT syndrome. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(11): 35-44. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-11-35-44>.
7. Jamshidi Y, Nolte IM, Dalageorgou C, et al. Common variation in the NOS1AP gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9): 841-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.031>.
8. Нестерец АМ, Максимов ВН. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы. Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(1): 133-143. [Nesterec AM, Maksimov VN. Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: a review of the literature. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1): 133-143. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-133-143>.
9. Etheridge SP, Asaki SY, Niu MC. A personalized approach to long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(1): 46-56. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000587>.
10. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, et al. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Europace*. 2014;16(1): 101-8. <https://doi.org/10.1093/europace/eut214>.
11. Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR, et al. Prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT interval-prolonging drugs: a prospective, observational study in a large urban academic medical center in the US. *Drug Saf*. 2012;35(6): 459-70. <https://doi.org/10.2165/11598160-000000000-00000>.
12. Исмагилов ДА, Ших ЕВ, Сизова ЖМ, и др. Клинико-фармакологические аспекты применения лекарственных средств, влияющих на интервал QT у лиц пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2016;3(4): 37-45. [Ismagilov DA, Shih EV, Sizova ZM, et al. Clinical and pharmacological aspects of the use of drugs that affect the QT interval in the elderly. *Clinical gerontology*. 2016;3(4): 37-45. (In Russ.)].
13. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades

- de Pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13): 1639-1650. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.063>.
14. Poulsen CB, Damkjær M, Lofgren B, et al. Trends in Antiarrhythmic Drug Use in Denmark Over 19 Years. *Am J Cardiol*. 2020;125(4): 562-569. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.009>.
 15. Markman TM, Geng Z, Epstein AE, et al. Trends in Antiarrhythmic Drug Use Among Patients in the United States Between 2004 and 2016. *Circulation*. 2020;141(11): 937-939. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044109>.
 16. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4): 479-87. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152>.
 17. Berger FA, van der Sijs H, Becker ML, et al. Development and validation of a tool to assess the risk of QT drug-drug interactions in clinical practice. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1): 171. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01181-3>.
 18. CredibleMeds [Electronic resource]. - Available from: <https://crediblemeds.org> (accessed 02.05.2022).
 19. Shah RR, Morganroth J. ICH E14 Q & A (R1) document: perspectives on the updated recommendations on thorough QT studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4): 959-65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04442.x>.
 20. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11): 982-91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>.
 21. Su K, McGloin R, Gellatly RM. Predictive Validity of a QT_c Interval Prolongation Risk Score in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy*. 2020;40(6): 492-499. <https://doi.org/10.1002/phar.2400>.
 22. Zhao W, Gandhi N, Affas S, et al. Predicting QT interval prolongation in patients diagnosed with the 2019 novel coronavirus infection. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021;26(5): e12853. <https://doi.org/10.1111/anec.12853>.
 23. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1): e000668. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>.
 24. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, et al. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(1):41-8. <https://doi.org/10.1007/s00246-001-0011-5>.
 25. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9): 2459-68. <https://doi.org/10.1113/JP270526>.
 26. Garcia-Elias A, Benito B. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3): 692. <https://doi.org/10.3390/ijms19030692>.
 27. Haselden WD, Kedarasetti RT, Drew PJ. Spatial and temporal patterns of nitric oxide diffusion and degradation drive emergent cerebrovascular dynamics. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(7): e1008069. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008069>.
 28. Xu KY, Huso DL, Dawson TM, et al. Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(2): 657-62. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.2.657>.
 29. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7): 829-37, 837a-837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>.
 30. Gonzalez DR, Beigi F, Treuer AV, et al. Deficient ryanodine receptor S-nitrosylation increases sarcoplasmic reticulum calcium leak and arrhythmogenesis in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(51): 20612-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706796104>.
 31. Ronchi C, Bernardi J, Mura M, et al. NOS1AP polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2): 472-483. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa036>.
 32. Tieu A, Akar FG. 'Social distancing' of the neuronal nitric oxide synthase from its adaptor protein causes arrhythmogenic trigger-substrate interactions in long QT syndrome. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2): 338-340. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa179>.
 33. Cubeddu LX. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(2): 141-54. <https://doi.org/10.2174/1573403x12666160301120217>.
 34. Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА, Копыцкий АВ. Оценка риска развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2022;21(3): 15-24. [Kalatsei LV, Snezhitskiy VA, Kopyckij AV. Assessment of the risk of polymorphic ventricular tachycardia in patients with drug-induced prolongation of the QT interval while taking class III antiarrhythmic drugs. *Journal of the Vitebsk State Medical University*. 2022;21(3): 15-24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.15>.