https://doi.org/10.35336/VA-1205 https://elibrary.ru/QCDQUH

МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ УДЛИНЕНИЕМ ИНТЕРВАЛА QT ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА

Л.В.Колоцей, В.А.Снежицкий

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

Цель. Разработать многофакторную модель прогнозирования развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT (СУИ QT) при применении антиаритмических препаратов (ААП) III класса путем выявления электрокардиографических, лабораторных и молекулярно-генетических предикторов.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 64 пациента (из них 37 (57,9%) женщин и 27 (42,1%) мужчин, средний возраст - 57,2±9,4 лет) с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение интервала QTc (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) при применении антиаритмических препаратов III класса (амиодарон или соталол) в условиях кардиологического стационара. В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ пациенты были дополнительно разделены на две группы: 17 пациентов с наличием эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ и 47 пациентов без наличия подобных эпизодов. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, запись ЭКГ в 12 отведениях, биохимический анализ крови, определение уровней нейрональной NO-синтазы (NOS1) и адаптерного протеина нейрональной NO-синтазы (NOS1AP) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, определение полиморфизмов генов синтаз оксида азота методом полимеразной цепной реакции. Для оценки связи изучаемых параметров с достижением конечной точки использовали метод логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи.

Результаты. Для оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса разработана комплексная модель бинарной логистической регрессии, включающая следующие показатели: пол пациентов (p=0,019), относительная дисперсия интервала QT (p=0,002), продолжительность интервала T_{peak}-T_{end} (p=0,034), уровни магния (p=0,004) и NOS1 сыворотки крови (p=0,004), а также генотип AA полиморфизма G84A гена NOS1 (p=0,049). При расчетном значении пороговой вероятности p≥0,48 разработанная модель позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT с чувствительностью - 94,12%, специфичностью - 89,36%, площадью под ROC-кривой - 0,977 (0,95-1,0, p<0,001).

Выводы. Разработанная комплексная модель позволит прогнозировать риск возникновения проаритмогенных эффектов у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT, что приведет к уменьшению количества сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT; желудочковая тахикардия; антиаритмические препараты; магний; нейрональная синтаза оксида азота; полиморфизм G84A гена NOS1

Конфликт интересов: отсутствует.
Финансирование: отсутствует.
Рукопись получена: 09.05.2023 **Исправленная версия получена:** 27.06.2023 **Принята к публикации:** 01.07.2023
Ответственный за переписку: Людмила Владимировна Колоцей, E-mail: lkolotsey@mail.ru

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых X Всероссийского съезда аритмологов, проводимого 8-10 июня 2023 года в Москве.

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

Для цитирования: Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Многофакторная модель прогнозирования развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала qt при применении антиаритмических препаратов III класса. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 49-60. https://doi.org/10.35336/VA-1205.

© Коллектив авторов 2023 CC BY 4.0

MULTIFACTORIAL MODEL FOR PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA IN PATIENTS WITH DRUG-INDUCED QT INTERVAL PROLONGATION INDUCED BY CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS

L.V.Kalatsei, V.A.Snezhitskiy

Educational Institution «Grodno State Medical University», Belarus, Grodno, 80 Gorkogo str.

Aim. To develop a multifactorial model for predicting the development of polymorphic ventricular tachycardia (VT) in patients with drug-induced long QT syndrome (LQTS) induced by class III antiarrhythmic drugs (AADs) by identifying electrocardiographic, laboratory and molecular genetic predictors.

Methods. The study included 64 patients (37 (57.9%) women and 27 (42.1%) men, mean age 57.2±9.4 years) with ischemic heart disease and/or arterial hypertension. and cardiac arrhythmias, in which drug-induced prolongation of the QTc interval (Bazett) (over 450 ms in men and over 470 ms in women) was noted with the use of class III AADs (amiodarone or sotalol) in a cardiac hospital. Depending on the presence or absence of non-sustained polymorphic VT according to 24-hour ECG Holter monitoring, patients were further divided into two groups: 17 patients with episodes of non-sustained polymorphic VT and 47 patients without such episodes. All patients underwent clinical and laboratory, instrumental and molecular genetic studies, which included taking an anamnesis, recording ECG in 12 leads, biochemical blood test, determining the levels of neuronal NO-synthase (NOS1) and the adapter protein of neuronal NO-synthase (NOS1AP) in blood serum by enzyme immunoassay, determination of nitric oxide synthase gene polymorphisms by polymerase chain reaction. To assess the relationship of the studied parameters with the achievement of the end point, the method of logistic regression with a binary response and the logit function of the connection was used.

Results. To assess the risk of developing non-sustained polymorphic VT in patients with drug-induced LQTS while taking class III AADs, a complex binary logistic regression model was developed, including the following indicators: patient gender (p=0.019), relative variance of the QT interval (p=0.002), duration of the T_{peak}-T_{end} interval, (p=0.034), serum magnesium (p=0.004) and NOS1 (p=0.004) levels, as well as the AA genotype of the G84A polymorphism of the NOS1 gene (p=0.049). With the calculated value of the threshold probability p≥0.48, the developed model makes it possible to identify patients at high risk of developing polymorphic VT in patients with drug-induced LQTS with a sensitivity of 94.12%, a specificity of 89.36%, and an area under the ROC curve of 0.977 (0.95-1.0, p<0.001).

Conclusion. The developed complex model will allow predicting the risk of proarrhythmic effects in patients with drug-induced LQTS, which will lead to a decrease in the number of cardiovascular events in this category of patients.

Key words: drug-induced long QT syndrome; ventricular tachycardia; antiarrhythmic drugs; magnesium; neuronal nitric oxide synthase; NOS1 gene G84A polymorphism

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 09.05.2023 **Revision received:** 27.06.2023 **Accepted:** 01.07.2023
Corresponding author: Lyudmila Kalatsei, E-mail: lkolotsey@mail.ru

This work was presented as part of the competition for young scientists of the X All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on June 8-10, 2023 in Moscow.

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

For citation: Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Multifactorial model for prediction of the development of polymorphic ventricular tachycardia in patients with drug-induced qt interval prolongation induced by class iii antiarrhythmic drugs. *Journal of Arrhythmology.* 2023;30(3): 49-60. https://doi.org/10.35336/VA-1205.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания - основная причина смертности и инвалидности в большинстве стран мира. Основные причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний - прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) (около половины всех летальных исходов) и внезапная сердечная смерть (ВСС) (другая половина) [1]. В подавляющем большинстве случаев (85%) механизмами развития ВСС являются желудочковые тахиаритмии - желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) с последующим развитием асистолии [2, 3].

Удлинение интервала QT считается общепринятым фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий и ВСС у пациентов, как с наличием структурной патологии сердца, так и при ее отсутствии [2, 4, 5]. Создавая функциональный субстрат для возникновения трансмурального механизма re-entry, удлинение интервала QT может инициировать развитие эпизодов полиморфной ЖТ, которая в 20% случаев трансформируется в ФЖ [5-7]. Это обуславливает все более возрастающий интерес к разнообразным аспектам синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT), методам его диагностики, лечения и стратификации риска у отдельных категорий пациентов.

Известно, что СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным, причем приобретенная форма встречается в клинической практике значитель-

но чаще и связана, в первую очередь, с приемом удлиняющих интервал QT лекарственных средств (ЛС) [6-9]. К настоящему времени описано более двухсот ЛС, обладающих способностью вызывать удлинение интервала QT и ассоциированные с ним желудочковые нарушения ритма, первое место среди которых, по частоте назначения, занимают антиаритмические препараты (ААП) III класса - амиодарон и соталол [7, 9, 10].

Частота назначения ААП во всем мире неуклонно увеличивается. Объем мирового рынка ААП в 2019 году составил 796,8 млн долларов США, а в течение 2020-2021 гг., учитывая беспрецедентное влияние пандемии Covid-19, данные цифры возросли еще на 12,9% и приближаются к 900 млн долларов США. 32,3% данного объема приходится на ААП III класса, которые занимают второе место по частоте использования среди всех антиаритмиков и уступают только бета-блокаторам (34,6%) [11].

Число выявления и регистрации случаев лекарственно-индуцированного СУИ QT также имеет выраженную тенденцию к росту во многом благодаря увеличению уровня осведомленности медицинского персонала и обучению пациентов, а также улучшению качества диагностики [7, 10].

Стратификация риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT остается сложной задачей. Среди электрофизиологических маркеров лекарственно-индуцированного СУИ QT традиционно выделяют такие, как продолжительность корригированного интервала QT (QTc), дисперсия интервала QT, микровольтная альтернация зубца Т [12-16]. Однако в последнее время возник ряд вопросов относительно методики определения границ интервала QT, а также поиска оптимальной формулы для коррекции частоты сердечных сокращений (ЧСС) с учетом индивидуальной формы зависимости продолжительности интервала QT от ЧСС для каждого отдельного пациента [17].

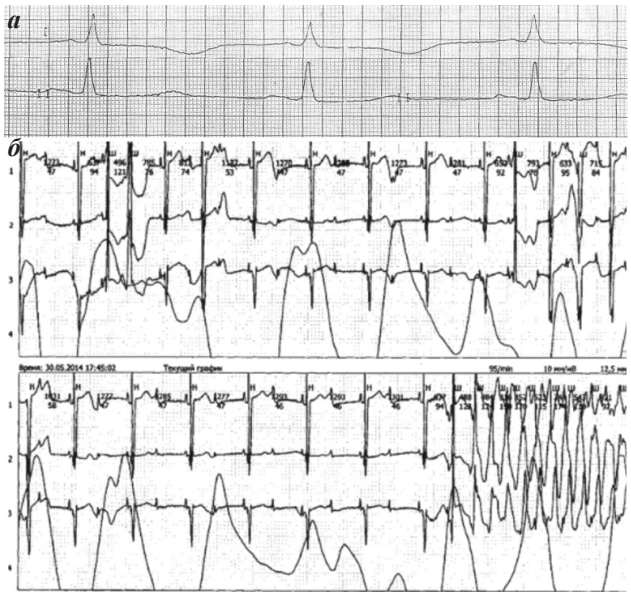

Рис. 1. Результаты обследования 51-летней пациентки с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT при применении 400 мг амиодарона в сутки: а - фрагмент ЭКГ, б - ХМ ЭКГ (эпизод неустойчивой полиморфной ЖТ).

Более того, использование многих из перспективных методик исследования у пациентов с СУИ QT затруднено вследствие наличия персистирующей формы фибрилляции предсердий (ФП), низкоамплитудных либо отрицательных зубцов Т, расширения комплекса QRS, постоянной желудочковой стимуляции.

Роль молекулярно-генетического компонента в механизме возникновения лекарственно-индуцированного СУИ QT до сих пор недостаточно глубоко изучена, а литературные данные во многом противоречивы в своих оценках [18-21]. Согласно концепции «резерва реполяризации», у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT существует генетически обусловленный низкий резерв реполяризации, то есть набор мутаций в генах ионных транспортеров, который не проявляется клинически до контакта с триггерным ЛС [22]. В течение последних лет был идентифицирован ряд «латентных» мутаций в генах врожденного СУИ QT и обнаружены функциональные полиморфизмы в тех же или иных генах, связанные с повышенным риском ВСС [18, 20, 23].

Результаты разносторонних исследований позволяют предполагать, что в патологический процесс может быть вовлечена система синтеза оксида азота (NO), одним из эффектов которой является участие в регуляции желудочковой реполяризации [19, 24, 25].

К настоящему времени предложен ряд шкал и индексов, позволяющих оценить риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, самыми распространенными из которых являются шкалы Tisdale, QT-DDI и RISQ-PATH [26, 27, 28]. Однако ни одна из вышеперечисленных шкал не позволяет прогнозировать риск развития лекарственно-индуцированных желудочковых нарушений ритма, возникающих на фоне удлинения интервала QT.

Создание комплексных математических моделей для оценки риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и ассоциированной с ним полиморфной ЖТ позволит реализовать концепцию персонализированного подхода к назначению антиаритмической терапии, что приведет к снижению количества побочных эффектов при приеме ААП III класса, уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений и случаев ВСС у данной категории пациентов.

Целью настоящего исследования было разработать комплексную модель прогнозирования развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении ААП III класса путем выявления электрокардиографических, лабораторных и молекулярно-генетических предикторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 64 пациента (из них 37 (57,9%) женщин и 27 (42,1%) мужчин, средний возраст - 57,2±9,4 лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение интервала QTc (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) при применении ААП III класса в условиях

кардиологического стационара. В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) пациенты были разделены на две группы: в группу «ЖТ» вошли 17 (26,6%) пациентов с наличием эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ, группу «Без ЖТ» составили 47 (73,4%) пациентов без наличия эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ. Средняя длительность эпизода полиморфной ЖТ составила 7353 [3250; 10861] мс, средняя ЧСС в одном эпизоде - 245 [215; 268] уд/мин, среднее количество эпизодов за сутки - 2,71 [1; 4].

У 7 пациентов (41,2%) развитие ЖТ сопровождалось головокружением, у 3 (17,6%) - пресинкопальными состояниями, у 3 (17,6%) проявилось в виде синкопе, у 2 (11,8%) - в виде болевого синдрома в грудной клетке, у 6 (35,3%) протекало бессимптомно. Учитывая отсутствие эпизодов полиморфной ЖТ у пациентов до начала приема антиаритмической терапии, все данные эпизоды, возникшие на фоне приема ЛС, были классифицированы как лекарственно-индуцированные. Ни у одного из включенных в исследование пациентов не наблюдалось трансформации ЖТ в ФЖ или трепетание желудочков.

На рис. 1 представлены фрагменты ЭКГ (лекарственно-индуцированное удлинение интервала QTc до 527 мс) и ХМ-ЭКГ (эпизод неустойчивой полиморфной ЖТ) 51-летней пациентки при применении 400 мг амиодарона в сутки.

Пациенты с наличием и без наличия неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту. В подгруппе «ЖТ» преобладали женщины (77,5%), в то время как в подгруппе «Без ЖТ» пациенты женского пола составляли 51,1%, (p=0,050). По клинико-нозологической характеристике (наличию и степени АГ, форме ИБС, функционального класса ХСН по классификации NYHA) группы пациентов были сопоставимы (табл. 1).

Следует отметить, что до назначения антиаритмической терапии в группе «ЖТ» пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ регистрировались у 7 (41,2%) пациентов, в группе «Без ЖТ» у 12 (25,5%) (p=0,331). Пароксизмов неустойчивой полиморфной ЖТ до назначения антиаритмической терапии у пациентов, включенных в исследование, зарегистрировано не было.

В группе с наличием полиморфной ЖТ амиодарон был назначен 10 (58,8%), а соталол - 7 (41,2%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей группы без неустойчивой полиморфной ЖТ, в которой 32 человека (68,1%) получали амиодарон, а 15 (31,9%) - соталол (p=0,563).

При оценке общего количества препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT, выявлено отсутствие достоверных различий между группами (p=0,589). Так, 5 (29,4%) пациентов группы «ЖТ» и 18 (38,2%) пациентов группы «Без ЖТ» принимали 2 препарата, влияющих на продолжительность интервала QT (ААП III класса и диуретик). В то время как 12 (71,6%) пациентов группы «ЖТ» и 29 (61,2%) пациентов группы «Без ЖТ» принимали только один подобный препарат (ААП III класса).

Критериями невключения в исследование были: удлинение интервала QTc свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема ААП III класса, прием любых ЛС, кроме ААП III класса (амиодарон или соталол), с подтвержденным либо веро-

Таблица 1.

Клинико-нозологическая характеристика исследуемых групп пациентов

		Группа		p
		«ЖТ» (n=17)	«Без ЖТ» (n=47)	
Женщины, n (%)		13 (77,5)	24 (51,1)	0,050
Возраст, лет (M±SD)		56,2±12,3	57,4±8,3	0,584
ИМТ, кг/м^2 (M±SD)		28,3±5,1	30,2±4,3	0,145
АГ, n (%)	Нет	3 (17,6)	4 (8,5)	0,322
	I степени	4 (23,5)	7 (14,9)	0,431
	II степени	10 (58,8)	34 (72,3)	0,310
	III степени	0 (0)	2 (4,3)	0,960
ИБС, n (%)	Нет ИБС	4 (23,5)	4 (8,5)	0,129
	АК	1 (5,9)	5 (10,6)	0,547
	ВС	2 (11,8)	4 (8,5)	0,700
	ССН ФК I	3 (17,6)	11 (23,4)	0,617
	ССН ФК II	6 (35,3)	21 (44,7)	0,502
	ССН ФК III	1 (5,9)	2 (4,3)	0,791
	ИМ в анамнезе	3 (17,6)	7 (14,9)	0,789
ФК ХСН, n (%)	0	1 (5,9)	2 (4,3)	0,791
	I	8 (47,1)	27 (57,4)	0,462
	II	6 (35,3)	15 (31,9)	0,801
	III	2 (11,8)	3 (6,4)	0,479
НРС, n (%)	ПарФП	3 (17,6)	15 (31,9)	0,382
	ПерсФП	4 (23,5)	15 (31,9)	0,610
	Частая ЖЭС	7 (41,2)	14 (29,8)	0,478
	НМЖТ	7 (41,2)	12 (25,5)	0,331
	Частая НЖЭС	2 (11,8)	3 (6,4)	0,479

Примечание: здесь и далее ЖТ - желудочковая тахикардия; ИМТ - индекс массы тела; АГ - артериальная гипертензия; ИБС - ишемическая болезнь сердца; АК - атеросклеротический кардиосклероз; ВС - вазоспастическая стенокардия; ССН - стабильная стенокардия напряжения; ФК - функциональный класс; ИМ - инфаркт миокарда; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; НРС - нарушения ритма сердца; ПарФП и ПерсФП - пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий; ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; НМЖТ - неустойчивая мономорфная ЖТ; НЖЭС - наджелудочковая экстрасистолия.

ятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds» [29], прием ААП III класса на амбулаторном этапе (менее 1 месяца до госпитализации в стационар), генотипированный врожденный СУИ QT, недавний острый инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование (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 (АВ-блокада второй и третьей степени), декомпенсированная патология эндокринной системы, активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT регистрировалось при значениях корригированного 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) [30], а также Рекомендациями AHA/ACCF/HRS 2009 года по стандартизации и интерпретации электрокардиограмм [31].

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные, инструментальные исследования и молекулярно-генетические исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, 24-часовое ХМ-ЭКГ, общеклинические лабораторные исследования, определение уровня нейрональной синтазы оксида азота (NOS1) и ее адаптерного протеина (NO1SAP) методом иммуноферментного анализа, определение полиморфизмов генов синтаз оксида азота (G84A гена NOS1 и C786T гена NOS3) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Электрокардиографическое исследование проводилось пациентам исходно - до назначения антиаритмической терапии, а затем во время приема антиаритмической терапии. Перед проведением исходного ЭКГ-исследования пациентам отменялись все антиаритмические препараты, в том числе бета-адреноблокаторы, с учетом периодов их полувыведения. ЭКГ на фоне приема антиаритмической терапии записывались ежедневно. Нами учитывались показатели, зарегистрированные перед развитием полиморфной ЖТ (группа «ЖТ»), либо на фоне впервые возникшего лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT (группа «Без ЖТ»). ХМ-ЭКГ проводилось в те сутки, когда регистрировалось удлинение интервала QT по стандартной ЭКГ. При регистрации лекарственно-индуцированной ЖТ все ААП III класса отменялись, и пациенты переводились на прием бета-адреноблокаторов.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик - StatSoft. Inc), лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q, и программы «RStudio 1.0.143» (версия языка «R» - 3.4.1, пакет: «ROCR»). Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. 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. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Для оценки связи изучаемых параметров с достижением конечной точки использовали метод логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Для оценки диагностической значимости полученной регрессионной модели применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее

Таблица 2.

Электрокардиографические показатели пациентов групп больных на фоне приема антиаритмических препаратов III класса

	Группа		p
	«ЖТ» (n=17)	«Без ЖТ» (n=47)	
Средняя ЧСС, уд/мин	65,1 [60; 70]	64,2 [58; 69]	0,789
Интервал QT, мс	492,1 [457; 537]	461,9 [448; 483]	0,042
Интервал QTc (Bazett), мс	509,7 [479; 542]	474,4 [458; 488]	0,002
Дисперсия интервала QT, мс	83,6 [59; 98]	69,7 [58; 82]	0,419
Интервал JTc (Bazett), мс	427,9 [395; 462]	388,1 [372; 398]	0,001
Дисперсия интервала JT, мс	77,2 [52; 90]	65,3 [54; 75]	0,435
Интервала T_{peak}-T_{end}, мс	131,4 [113;147]	123,1 [113; 135]	0,187
Дисперсия интервала T_{peak}-T_{end}, мс	35,3 [30; 40]	31,9 [20; 40]	0,190
Соотношение T_{peak}-T_{end}/QT	0,26 [0,25;0,29]	0,27 [0,25; 0,29]	0,665
Продолжительность QRS, мс	86,3 [80; 90]	85,4 [80; 90]	0,686
fQRS, n (%)	5 (29,4%)	3 (6,4%)	0,042
Пространственный угол QRS-T, град.	99,0 [74; 112]	100,1 [71; 118]	0,908
ОД интервала QT	5,55 [4,85; 6,11]	4,40 [3,99; 4,72]	<0,001

Примечание: здесь и далее ЧСС - частота сердечных сокращений; QTc - корригированный интервал QT; JTc - корригированный интервал JT; fQRS - фрагментация комплекса QRS; ОД - относительная дисперсия.

значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности.

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.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с эпизодами неустойчивой полиморфной ЖТ отмечалась тенденция к менее продолжительному приему ААП III класса (2,88±1,22 суток против 3,58±1,36 суток у пациентов без полиморфной ЖТ, p=0,053). Среднесуточные дозировки употребляемых ААП в обеих подгруппах были сопоставимы: для амиодарона - 339±201 мг в группе «ЖТ» против 311±143 мг в группе «Без ЖТ», p=0,711; для соталола - 160±74 мг в группе «ЖТ» против 160±38 мг в группе «Без ЖТ», p=0,920. Электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема ААП III класса приведены в табл. 2.

Как следует из таблицы, пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ отличала достоверно большая продолжительность интервала QT (p=0,042), а также большая продолжительность интервалов QTc и JTc (p=0,001), характеризующих общую длительность реполяризации миокарда. Показатели дисперсии интервалов QT и JT в обеих группах были сопоставимы (p>0,05), однако, в то же время относительная дисперсия интервала QT была достоверно выше в группе «ЖТ» (5,55 [4,85; 6,11] против 4,40 [3,99; 4,72] в группе «Без ЖТ», p<0,001).

Заслуживала внимания тенденция к большим значениям продолжительности интервала T_{peak}-T_{end} (p=0,127) и его дисперсии (p=0,190), однако не достигавшим критериев статистической значимости. Значения показателей, характеризующих деполяризацию миокарда, у исследуемых пациентов также не носили значимых различий, за исключением fQRS, которая достоверно чаще встречалась у пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ (29,4% против 6,4%, p=0,042). Значения пространственного угла QRS-T, напротив, не показали достоверных межгрупповых различий (медиана 99,0 против 100,1 градусов, p=0,908).

При изучении содержания показателей электролитного баланса в подгруппах пациентов с наличием неустойчивой полиморфной ЖТ и без ее наличия были выявлены достоверные различия в содержании магния сыворотки крови (0,76 [0,72; 0,82] vs 0,89 [0,76; 0,90] ммоль/л в подгруппе «ЖТ» по сравнению с подгруппой «Без ЖТ», p=0,042). Уровни остальных электролитов сыворотки в обеих группах были сопоставимы (табл. 3).

По данным иммуноферментного анализа у пациентов с эпизодами неустойчивой полиморфной ЖТ уровень нейрональной синтазы оксида азота был достоверно ниже по сравнению с пациентами без ЖТ (1,44 [1,22; 1,67] мкг/л и 1,88 [1,49; 2,06] мкг/л, p=0,002). Аналогичные различия были выявлены и для уровня адаптерного протеина нейрональной синтазы оксида азота (NOS1AP). У пациентов в группе «ЖТ» уровень NOS1AP был достоверно ниже по сравнению с пациентами группы «Без ЖТ» (280 [218; 398] нг/л и 435 [277; 583] нг/л, p=0,02).

Результаты генетического исследования полиморфных вариантов генов синтаз оксида азота представлены в табл. 4. Так, в группе «ЖТ» наблюдалась тенденция к более частой встречаемости аллели A (52,9%) полиморфизма G84A гена NOS1 по сравнению с пациентами группы «Без ЖТ» (33,0%, p=0,064). Аналогичная тенденция была зарегистрирована и для генотипа AA (29,4% в группе «ЖТ» против 10,6% в группе «Без ЖТ, p=0,068). Достоверных межгрупповых различий по распределению генотипов и аллелей полиморфного варианта C786T гена NOS3 получено не было.

С целью выбора оптимальной статистической модели риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса нами была использована технология пошаговой прямой селекции всех возможных моделей, которые можно построить для данного набора переменных на выборках ограниченного объема.

В качестве возможных предикторов в анализируемые модели включались клинико-анамнестические, электрокардиографические, лабораторные и молекулярно-генетические показатели. В итоге была отобрана модель логистической регрессии с бинарным откликом, включающая следующие предикторы: пол пациентов, относительная дисперсия интервала QT, продолжительность интервала T_{peak}-T_{end}, уровни магния и NOS1 сыворотки крови, генотип AA полиморфизма G84A гена NOS1. Оценки коэффициентов полученной модели представлены в табл. 5.

В ходе анализа рассчитано уравнение логистической регрессии для оценки влияния сочетания факторов на вероятность развития полиморфной ЖТ:
$p=1/(1+e^{-(18,9725+2,7637 \cdot X1+0,0692 \cdot X2+6,4356 \cdot X3-15,529 \cdot X4-7,2296 \cdot X5+2,3781 \cdot X6)})$,
где X1 - пол пациента (0 - мужской, 1 - женский); X2 - продолжительность интервала T_{peak}-T_{end} (мс); X3 - относительная дисперсия интервала QT; X4 - уровень магния сыворотки крови (ммоль/л); X5 - уровень NOS1

Таблица 3.

Сравнительная характеристика электролитов сыворотки крови в группах больных

	Группа		p
	«ЖТ» (n=17)	«Без ЖТ» (n=47)	
Калий, ммоль/л	4,15 [3,70; 4,50]	4,34 [4,10; 4,50]	0,261
Натрий, ммоль/л	143,4 [142; 145]	143,7 [142; 145]	0,687
Кальций, ммоль/л	2,23 [2,18; 2,31]	2,27 [2,09; 2,46]	0,855
Магний, ммоль/л	0,76 [0,72; 0,82]	0,89 [0,76; 0,90]	0,042
Хлориды, ммоль/л	105,6 [103; 108]	104,9 [103; 107]	0,433

сыворотки крови (ммоль/л); X6 - генотип AA полиморфизма G84A гена NOS1 (0 - отсутствие, 1 - наличие).

При значении p0,48 принимается решение об отнесении пациента к группе с высоким риском развития неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT. Если p<0,48, делается прогноз о низком риске развития неустойчивой полиморфной ЖТ у данного пациента.

При выбранном пороге отсечения чувствительность модели составила - 94,12%, специфичность - 89,36%,диагностическаяточность-90,62%.Былавыполнена кросс-валидация методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность составила 86,79%, площадь под ROC-кривой - 0,977 (0,95-1,0, p<0,001), что свидетельствует о высокой предсказательной способности модели (рис. 2).

Возможность расчета интегрального показателя вероятности развития неустойчивой полиморфной ЖТ реализована в виде онлайн-калькулятора, пользовательский интерфейс которого для персонального компьютера представлен на рис. 3.

На экране вручную вводится значение каждого из необходимых показателей, а также отмечается пол и генотип пациента. Затем программа производит расчет пороговой вероятности и выводит цифровое значение, которое интерпретируется пользователем в соответствии с указанными возможными результатами. Существенное преимущество разработанного онлайн-калькулятора - упрощение производимых вычислений, что позволяет использовать его в клинической практике.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день не подлежит сомнению, что в связи с частым использованием ААП III класса и их комбинаций с другими ЛС, возрастает риск развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и связанных с ним желудочковых нарушений ритма. Значительное количество исследований отечественных и зарубежных авторов посвящены выявлению клинико-анамнестических, электрокардиографических, лабораторных и молекулярно-генетических предикторов лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и ассоциированных с ним проаритмогенных эффектов [12, 15, 18, 19, 27, 28]. Очевидно, что в реальной клинической практике использование лишь небольшого спектра широко описанных в литературе показателей не позволяет оценить прогноз и предсказать развитие жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у данной категории пациентов. В связи с этим наиболее обоснованным и перспективным представляется комплексный подход, сочетающий совокупность как электрокардиографических (первичных и общедоступных), так и лабораторных и молекулярно-генетических (более сложных и узкоспециализированных) методик, что и определяет перспективность и необходимость данного исследования.

Следует отметить, что разработанная многофакторная модель включает в себя как широко изученные маркеры (женский пол, продолжительность интервала T_{peak}-T_{end}, уровень магния сыворотки крови), так и новые, ранее не рассматриваемые в данной связи показатели (относительная дисперсия интервала QT, уровень NOS1 сыворотки крови, генотип AA полиморфизма G84A гена NOS1).

Женский пол традиционно относится к числу факторов риска удлинения интервала QT и развития лекарственно-индуцированных желудочковых аритмий [32]. Так, по различным данным, полиморфная ЖТ в 2-3 раза чаще регистрируется у женщин, как с врожденным, так и приобретенным СУИ QT [32, 33]. Эти особенности вызваны совокупностью анатомических, структурно-функциональных, гормональных, вегетативных и генетических факторов. Кроме большей продолжительности интервала QT в покое, предрасположенность женщин к лекарственно-индуцированному удлинению интервала QT объясняется более низкой массой тела, по сравнению с мужчинами, и, следовательно, повышенными концентрациями лекарственных средств в плазме крови [34]. Более

Таблица 4.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов синтаз оксида азота среди пациентов исследуемых групп

	Группа «ЖТ» (n=17)	Группа «Без ЖТ» (n=47)	p
Генотип по полиморфному варианту G84A гена NOS1			
GG, n (%)	4 (23,5)	23 (48,9)	0,121
GA, n (%)	8 (47,1)	19 (40,4)	0,636
AA, n (%)	5 (29,4)	7 (10,6)	0,068
Аллель по полиморфному варианту G84A гена NOS1			
G, n (%)	16 (47,1)	63 (67,0)	0,064
A, n (%)	18 (52,9)	31 (33,0)	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	χ^2=0,05, p=0,97	χ^2=0,85, p=0,65	-
Генотип по полиморфному варианту C786T гена NOS3			
CC, n (%)	3 (17,6)	12 (25,5)	0,511
CT, n (%)	7 (41,2)	19 (40,4)	0,941
TT, n (%)	7 (41,2)	16 (34,1)	0,683
Аллель по полиморфному варианту C786T гена NOS3			
C, n (%)	13 (38,2)	43 (45,8)	0,450
T, n (%)	21 (61,8)	51 (54,2)	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	χ^2=1,41, p=0,49	χ^2=0,73, p=0,69	-

Примечание: здесь и далее NOS1 - нейрональная синтаза оксида азота; NOS3 - эндотелиальная синтаза оксида азота.

того, женские кардиомиоциты меньше по размеру и сокращаются медленнее, что вызывает увеличение длительности потенциала действия [32]. В исследованиях на животных моделях, в женских кардиомиоцитах наблюдалось более выраженное лекарственно-индуцированное закрытие быстрых калиевых каналов, что нарушало выходящий ток калия из клетки. Эти изменения приводили к замедлению реполяризации, удлинению потенциала действия и последующей ранней активации натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа, что, в свою очередь, ведет к «триггерным» ранним постдеполяризациям, ЖТ и ВСС [35, 36].

Дисперсия интервала QT определяется как разница между наибольшим и наименьшим значениями интервала QT, измеренного во всех отведениях стандартной ЭКГ [15]. Не существует четкого определения нормальных значений дисперсии интервала QT. По литературным данным, нормальные значения этого показателя различаются от 30 до 70 мс [13, 15]. Так, согласно результатам 51 исследования, проведенного среди более 8 тысяч здоровых лиц различного возраста, средние значения дисперсии интервала QT находились в диапазоне от 10,5±10 мс до 71±7 мс, без существенных различий в зависимости от пола и возраста [13, 15, 37]. По данным крупного Роттердамского исследования, включавшего более 5 тысяч участников, у практически здоровых людей в возрасте более 55 лет, в группе с дисперсией интервала QT более 60 мс (по сравнению с группой, где дисперсия была менее 39 мс), наблюдалось двукратное увеличение смертности [37].

У пациентов с врожденным СУИ QT диагностическая ценность увеличения дисперсии интервала QT также имеет большое значение. Так, S.Priori и соавт. доказали, что пациенты, не отвечающие на терапию бета-блокаторами, имеют значительно более высокую дисперсию интервала QT, чем хорошо отвечающие на данную терапию (137±52 против 75±38 мс, p<0,05) [38]. В недавнем исследовании A.Friedman и соавт. было продемонстрировано что дисперсия интервала QT при приеме терапевтических доз амиодарона была значимо выше, чем при приеме соталола и дофетилида (p=0,006), однако это не вызывало увеличения риска возникновения эпизодов полиморфной ЖТ [13]. Прием соталола у пациентов с ИБС не вызывал увеличения дисперсии интервала QT, однако Dancey и соавт. описали повышенную дисперсию интервала QT в 4 случаях возникновения ЖТ типа «пируэт», вызванной приемом соталола у пациентов с хронической почечной недостаточностью [39].

Для более точного расчета в клиническую практику был введен показатель относительной дисперсии интервала QT:

ОДQT=(σ интервалов QT / μ интервал QT)×100%,

где ОДQT - относительная дисперсия интервала QT, σ интервалов QT - среднее квадратическое отклонение интервалов QT в 12 отведениях стандартной ЭКГ, μ интервал QT - среднее значение интервала QT в 12 отведениях стандартной ЭКГ [38].

Данный показатель был разработан для преодоления ограничений, присущих вычислениям, основанным на двух крайних значениях (минимальном и максимальном), и не учитывающих значения интервала QT в остальных отведениях стандартной ЭКГ. S.Priori и соавт. предлагают считать предрасполагающей к возникновению желудочковых нарушений ритма дисперсию интервала QT более 100 мс и ОД - более 6 [38]. Однако мы не обнаружили в литературе исследований, посвященных ассоциации ОД интервала QT с желудочковыми нарушениями ритма и лекарственно-индуцированным СУИ QT.

В качестве маркеров прогнозирования желудочковых аритмий у пациентов с удлинением интервала QT рассматривают также интервал T_{peak}-T_{end} и его дисперсию [12, 15]. Данный интервал отражает трансмуральную дисперсию реполяризации и рассчитывается от перпендикуляра, проведенного через вершину зубца Т, до окончания зубца Т [12]. Литературные данные относительно прогностической значимости показателей трансмуральной дисперсии реполяризации (продолжительность интервала T_{peak}-T_{end} и его дисперсия) носят достаточно противоречивый характер [12, 15. 40]. Так, мета-анализ трех исследований, включавших 144 пациента с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса, не выявил статистически значимых различий между продолжительностью интервала T_{peak}-T_{end} в группах пациентов с наличием и без наличия неустойчивой полиморфной ЖТ (p=0,12) [12]. Однако соотношение интервала T_{peak}-T_{end}/QT было выше у пациентов с полиморфной ЖТ (p<0,001) [12]. В другом исследовании, включавшем 143 пациента с лекарственно-индуцированным СУИ QT и нарушениями АВ-проводимости, напротив, были выявлены достоверные межгрупповые различия в продолжительности интервала QTc (p=0,02) и интервала T_{peak}-T_{end} (p<0,001), но не выявлены различия в соотношении интервала T_{peak}-T_{end}/ QT (p=0,27) [40].

Таблица 5.

Оценки коэффициентов регрессионной модели

Коэффициент	Оценка	Стандартное отклонение	Z-значение	p
(Intercept)	-18,972	8,416	-2,254	0,024
Пол пациента (0 - мужской, 1 - женский)	2,764	1,179	2,344	0,019
Интервала T_{peak}-T_{end}	0,069	0,033	2,119	0,034
ОД интервала QT	6,436	2,035	3,163	0,002
Уровень магния сыворотки крови	-15,529	5,421	-2,864	0,004
Уровень NOS1 сыворотки крови	-7,229	2,529	-2,858	0,004
АА полиморфизм G84A гена NOS1 (1 - есть, 0 - нет)	2,378	1,21	1,966	0,049

Примечание: Intercept - свободный коэффициент.

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. Как естественный антагонист кальция, магний участвует в поддержании внутриклеточного гомеостаза кальция, регулирует входящий ток ионов кальция в кардиомиоциты путем ингибирования кальциевых каналов L-типа [41]. При дефиците магния происходит локальное повышение кальция в цитоплазме, что в дальнейшем может приводить к его повторному захвату соединительным саркоплазматическим ретикулумом и вызывать преждевременное повторное высвобождение кальция через рианодиновый рецептор в виде спонтанных диастолических кальциевых волн, которые создают потенциальный субстрат для характерной синусоидальной волны полиморфной ЖТ [41, 42].

Снижение уровня сывороточного магния описано при ХСН, ИБС и АГ, а также при СУИ QT [42, 43]. Так, K.Hoshino и соавт. выявили, что более половины пациентов с врожденным СУИ QT находятся в состоянии дефицита магния, которое усугубляет удлинение интервала QT и вызывает развитие ЖТ. При сравнении группы пациентов с врожденным СУИ QT (n=22) и контрольной группы (n=30), уровень магния сыворотки крови менее 0,8 ммоль/л был выявлен у 53% пациентов основной группы и у 33% участников контрольной группы (p<0,01) [43].

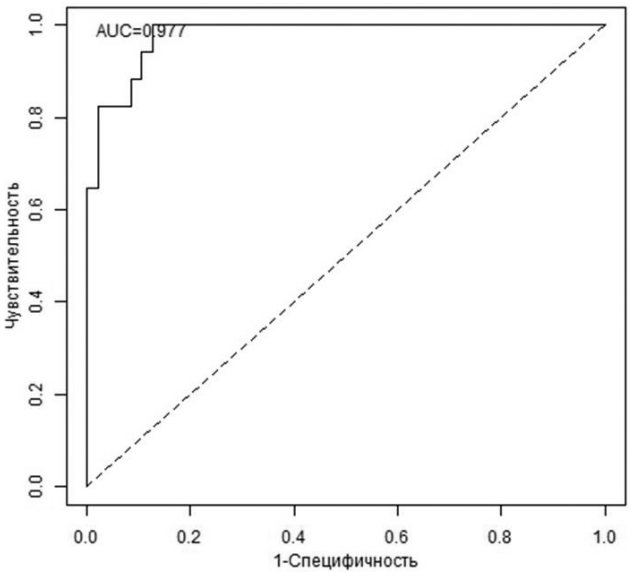

Рис. 2. ROC-кривая модели.

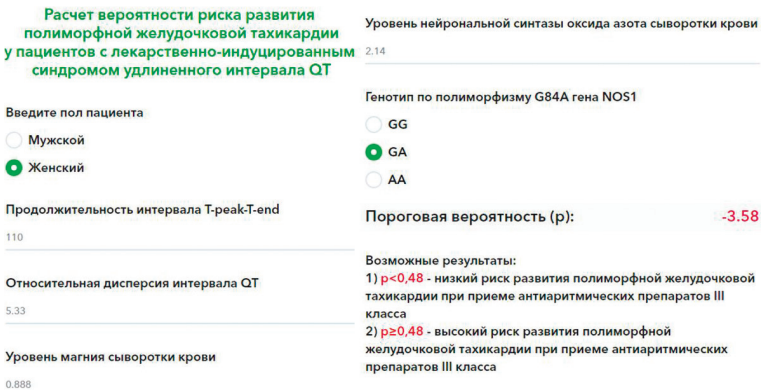

Рис. 3. Пользовательский интерфейс онлайн-калькулятора для оценки риска развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

К одним из перспективных лабораторных предикторов удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ относятся нейрональная синтаза оксида азота (NOS1) и её адаптерный протеин (NOS1AP) [24, 25]. В кардиомиоците NOS1 отвечает за процесс S-нитрозилирования кальциевого канала рианодинового рецептора 2, а её дефицит приводит к повышению уровня кальция и возникновению диастолических кальциевых волн [25]. 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 [25].

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 [24, 25].

Более детально значение и функции NOS1 раскрыты в исследованиях, проведенных на животных моделях. Так, в исследовании C.Ronchi и соавт. показано, что угнетение функции NOS1 кардиомиоцитов морских свинок приводит к удлинению интервала QT [24]. 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 [24].

Ген NOS1 расположен на длинном плече 12-й хромосомы (12q24.22) и включает в себя 33 экзона [44]. К настоящему времени известно более 100 полиморфизмов данного гена NOS1, однако наиболее полно исследован полиморфизм в экзоне 1c промотора данного гена, проявляющийся заменой гуанина (G) на аденин (A) в 84-м положении нуклеотидной последовательности (rs41279104). По всей вероятности, эта замена вносит свой вклад в уменьшение экспрессии гена NOS1: генотип -84AA и аллель -84A связаны со сниженной на 30% in vitro и на 50% in vivo экспрессией нейрональной NO-синтазы, что может снижать эффективность реализации её физиологических эффектов в миокарде [45]. В то же время мы не обнаружили в научной литературе исследований, посвященных ассоциации полиморфизма G84A гена NOS1 с желудочковыми нарушениями ритма и синдромом удлиненного интерва-

ла QT, в связи с чем проведенное исследование имеет особую актуальность.

Стоит отметить, что созданная нами шкала является одной из первых попыток оценить риск развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT, получавших ААП III класса (амиодарон или соталол) в условиях кардиологического стационара, что существенно ограничивает круг пациентов, у которых она может быть рекомендована к применению. Описанные в литературе шкалы Tisdale, QT-DDI и RISQ-PATH, напротив, ориентированы на широкий круг пациентов, имеющих разнообразную сопутствующую патологию (острый коронарный синдром, острое почечное повреждение, пневмония, сепсис), в том числе находящихся на лечении в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, что, при достаточно высокой чувствительности (74%, 83,9% и 87,4%, соответственно) существенно ограничивает их специфичность (77%, 27,5% и 46,2%, соответственно) и затрудняет оценку непосредственного влияния ЛС на процесс желудочковой реполяризации [26-28].

Кроме того, не совсем корректно было бы сравнивать данные шкалы с разработанной нами моделью, поскольку все они ориентированы на оценку риска развития приобретенного удлинения интервала QT без связи с развитием ЖТ, в то время как наша модель нацелена на прогнозирование риска проаритмогенных эффектов (в частности, полиморфной ЖТ) у пациентов, уже имеющих лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT при применении ААП III класса.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, продолжительность комплекса QRS, интервалов QT и T_{peak}-T_{end} может изменяться из-за ремоделирования левого желудочка при ХСН, АГ, а также других сопутствующих заболеваниях, что могло ограничивать непосредственную оценку эффекта антиаритмических препаратов. Во-вторых, мы исследовали уровень магния сыворотки крови, который менее чувствителен для оценки общего содержания магния в организме, чем уровень магния в эритроцитах и уровень магния в суточной моче [42]. В-третьих, размер выборки был ограничен, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на отсутствие статистической значимости полученных межгрупповых различий. В связи с этим полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса разработана многофакторная модель бинарной логистической регрессии, включающая следующие показатели: пол пациентов, относительная дисперсия интервала QT, продолжительность интервала T_{peak}-T_{end}, уровни магния и NOS1 сыворотки крови, генотип АА полиморфизма G84A гена NOS1. При расчетном значении пороговой вероятности ≥0,48 полученная модель позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT с чувствительностью - 94,12% и специфичностью - 89,36%. Возможность расчета пороговой вероятности реализована в виде онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе в сети Интернет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: Медпрактика-М 2018:247 с. [Shlyahto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines on risk stratification an prevention of sudden cardiac death (2-nd edition) M.: MEDPRACTICA-M 2018:247p. (In Russ.)]

2. Внезапная сердечная смерть (монография) (ред. Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, Ардашев АВ). М.: МЕДПРАКТИКА-М 2015:704 с. ISBN 978-5-98803-349-3. [Sudden cardiac death (monography) (Ed. Shlyahto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Ardashev AV). M.: MEDPRACTICA-M 2015:704p. ISBN 978-5-98803-349-3 (In Russ.)]

3. Миронов НЮ, Голицын СП. Новые клинические рекомендации Американской Ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов/Общества специалистов по нарушениям ритма сердца (AHA/ACC/HRS) по лечению больных с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти от 2017 г. *Кардиология.* 2018;58(11): 94-100. [Mironov NY, Golicyn SP. New 2017 American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS) clinical guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Cardiology. 2018;58(11): 94-100 (In Russ.)]

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. 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.

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. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62-67. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consili-*

um Medicum. 2019;21(3):62-67. (In Russ.)] https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415.
8. Головина, ГА, Зафираки ВК, Космачева ЕД. Медикаментозно индуцированный синдром удлинённого интервала QT. *Вестник аритмологии.* 2020;27(3):42-52. [Golovina GA, Zafiraki VK, Kosmacheva ED. Drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology.* 2020;27(3):42-52. (In Russ.)].
9. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5): 731-732an. https://doi.org/10.1093/europace/eux373.
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. Critical care antiarrhythmic drugs market size, share & COVID-19 impact analysis, by drug class (beta blockers, calcium channel blockers, sodium channel blockers, potassium channel blockers, and others), by disease type (supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmias, and others), and regional forecast, 2020-2027 [Electronic resource].- Available from: https://www.fortunebusinessinsights.com/critical-care-antiarrhythmic-drugs-market-104703 (accessed 20.02.2023).
12. Tse G, Gong M, Meng L, et al. Predictive Value of T_{peak} - T_{end} Indices for Adverse Outcomes in Acquired QT Prolongation: A Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9: 1226. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01226
13. Friedman A, Miles J, Liebelt J, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. *Cureus*. 2021;13(1): e12895. https://doi.org/10.7759/cureus.12895
14. Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation*. 2012;125(13): 1684-1694. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA. 111.080887.
15. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace.* 2017;19(5): 712-721. https://doi.org/ 10.1093/europace/euw280.
16. Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Традиционные и новые электрокардиографические предикторы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. *Вестник аритмологии.* 2022;29(2): 30-40. [Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Traditional and new electrocardiographic predictors of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia in patients with drug-induced QT interval prolongation while taking class III antiarrhythmic drugs. *Journal of arrhythmology.* 2022;29(2): 30-40. (In Russ.)]
17. Rabkin SW, Szefer E, Thompson DJS. A New QT Interval Correction Formulae to Adjust for Increases in Heart Rate. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(7): 756-766. https://doi.org/ 10.1016/j.jacep.2016.12.005.
18. 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.
19. 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.
20. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet.* 2016;61(1): 51-5. https://doi.org/ 10.1038/jhg.2015.74.
21. Колоцей ЛВ, Снежицкий ВА. Генетическая вариабельность системы синтеза оксида азота в кардиомиоците - новый предиктор развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии. *Кардиология в Беларуси.* 2021;13(6): 998-1009. [Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Genetic variability of the nitric oxide synthesis system in the cardiomyocyte as a new predictor of the development of drug-induced long QT syndrome induced by antiarrhythmic therapy. *Cardiology in Belarus.* 2021;13(6): 998-1009. (In Russ.)]
22. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.* 2016;594(9): 2459-68. https://doi.org/10.1113/JP270526.
23. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, et al. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Saf*. 2015;38(10): 855-67. https://doi.org/10.1007/s40264-015-0316-6.
24. 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.
25. 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.
26. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, et al. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(2):424-432. https://doi.org/10.1007/s11096-017-0446-2
27. 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.
28. 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.
29. CredibleMeds [Electronic resource]. - Available from: https://crediblemeds.org (accessed 30.03.2023).
30. 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.
31. 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.
32. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2018;20(10):1565-1565ao. https://doi.org/ 10.1093/europace/euy067.
33. Vicente J, Johannesen L, Galeotti L, Strauss DG. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans. *Am Heart J.* 2014;168(5): 749-56. https://doi.org/ 10.1016/j.ahj.2014.07.010.
34. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(5): 241-53. https://doi.org/ 10.1177/2042098612454283.
35. Wu AZ, Chen M, Yin D, et al. Sex-specific I_{KAS} activation in rabbit ventricles with drug-induced QT prolongation. *Heart Rhythm.* 2021;18(1): 88-97. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.07.020.
36. Zhu Y, Ai X, Oster RA, et al. Sex differences in repolarization and slow delayed rectifier potassium current and their regulation by sympathetic stimulation in rabbits. *Pflugers Arch.* 2013;465(6):805-18. https://doi.org/10.1007/s00424-012-1193-9.
37. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1998;97(5): 467-72. https://doi.org/ 10.1161/01.cir.97.5.467.
38. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, et al. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 1994;89(4): 1681-9. https://doi.org/10.1161/01.cir.89.4.1681.
39. Dancey D, Wulffhart Z, McEwan P. Sotalol-induced torsades de pointes in patients with renal failure. *Can J Cardiol.* 1997;13(1): 55-8.
40. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49: 320-328. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.058
41. 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.
42. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1): 160-173. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.053132
43. 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.
44. NOS1 nitric oxide synthase 1 [Homo sapiens (human)] [Electronic resource]. - Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4842 (accessed 14.03.2023).
45. Miao X, Garcia-Barceló MM, So MT, et al. Lack of association between nNOS -84G>A polymorphism and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis in a Chinese population. *J Pediatr Surg.* 2010;45(4): 709-13. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.07.067.