<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>

МЕДИКАМЕНТОЗНО ИНДУЦИРОВАННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЁННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Г.А.Головина, В.К.Зафираки, Е.Д.Космачева

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница №1
им. проф. С.В.Очаповского», Краснодар, Россия

Рассматривается редкий, но потенциально фатальный медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT, который может развиваться при приёме как кардиологических, так и некардиологических препаратов, обсуждаются вопросы его профилактики, диагностики и лечения.

Ключевые слова: медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT; обморок; скорректированный интервал QT

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 09.09.2020 **Исправленная версия получена:** 28.09.2020 **Принята к публикации:** 29.09.2020

Ответственный за переписку: Головина Галина Алексеевна, E-mail: ggolovina.70@mail.ru

Для цитирования: Головина ГА, Зафираки ВК, Космачева ЕВ. Медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT. *Вестник Аритмологии*. 2020;27(3): 42-52. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>.

DRUG-INDUCED LONG QT SYNDROME

G.A.Golovina, V.K.Zaphiraki, E.D.Kosmacheva

S.V.Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russian Federation

In this review drug-induced long QT interval syndrome is described. The authors discuss approaches for the prevention, diagnosis, and treatment of this potentially fatal complication.

Key words: drug-induced long QT; syncope; corrected QT interval

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 09.09.2020 **Corrected version received:** 28.09.2020 **Accepted:** 29.09.2020

Corresponding author: Galina Golovina, E-mail: ggolovina.70@mail.ru

For citation: Golovina GA, Zaphiraki VK, Kosmacheva ED. Drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 42-52. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>.

Синдром удлиненного интервала QT (СУQT) характеризуется дисфункцией ионных каналов кардиомиоцитов, замедлением реполяризации желудочков, что проявляется патологическим удлинением интервала QT на ЭКГ и возникновением особого вида полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), получившей название «torsades de pointes» (TdP), которая клинически чаще всего проявляется обмороком, но может стать причиной внезапной сердечной смерти (ВСС). Существуют 2 формы СУQT: врожденная и приобретенная. В большинстве случаев причиной приобретенного СУQT являются эффекты лекарственных средств (ЛС), удлиняющих интервал QT - медикаментозно индуцированный СУQT (МИСУQT).

История МИСУQT / torsades de pointes

Первым препаратом, лечение которым сопровождалось обмороками и случаями ВСС, был вошедший в клиническую практику в 1918 г. хинидин. Аритмии, ответственные за потери сознания при лечении хинидином, были зарегистрированы в 1964 году после появления метода длительного мониторингирования ЭКГ A.Selzer и H.W.Wray Авторы описали обмороки и/или

внезапную остановку сердца (ВОС) при приёме хинидина с целью кардиоверсии хронической фибрилляции предсердий (ФП). Как правило, обмороки возникали на третий - четвёртый день терапии, без предвестников, сопровождалась судорогами, длились от 30 до 120 секунд. На ЭКГ, представленных в статье, можно видеть удлинение интервала QT и особую полиморфную ЖТ [1].

В 1966 г. французский кардиолог F.Dessertenne при описании ЭКГ полиморфной ЖТ с последовательной сменой положительных QRS-комплексов на отрицательные и наоборот ввел термин «torsades de pointes», а к 1970 году совместно с коллегами представил её основные клинические характеристики. Тахикардия TdP возникала при удлинении интервала QT, преимущественно у женщин на фоне брадикардии и гипокалиемии, в большинстве случаев купировалась самопроизвольно, но могла трансформироваться в фибрилляцию желудочков (ФЖ), в её лечении первостепенное значение имели коррекция гипокалиемии и брадикардии [2, 3].

Первоначально возникновение TdP рассматривали как редкий проаритмический эффект при лечении

удлиняющими интервал QT антиаритмическими препаратами (ААП), но в конце 1980-х годов стало очевидно, что подобные побочные эффекты могут возникать не только при лечении ЛС, применяемыми в кардиологии. Революция в представлениях о проаритмогенных эффектах некардиологических препаратов произошла благодаря терфенадину - селективному антигистаминному препарату [4]. Терфенадин принимали миллионы людей, было выписано более 100 миллионов рецептов, поэтому возможность фатальных событий при лечении относительно безопасных для жизни аллергических заболеваний инициировала обсуждение вопросов регулирования и разработки лекарственных средств.

По данным ВОЗ за период с 1983 по 1999 г. было зарегистрировано 761 случай TdP, из которых 34 закончились смертельным исходом [5]. Десять препаратов, наиболее часто вызывавших МИСУQT, представлены в табл. 1 [5]. В 1990-х Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (Food and Drug administration - FDA) и Европейское агентство лекарственных средств начали требовать рутинного доклинического и клинического тестирования ЛС для определения их способности удлинять QT и вызывать TdP [6]. В результате 14 лекарственных средств были изъяты с рынка вследствие TdP, разработка неизвестного количества препаратов была остановлена [7]. В настоящее время наиболее полная информация о ЛС, удлиняющих интервал QT и вызывающих развитие TdP, доступна на веб-сайте Crediblemeds.org [8].

С 1957 года началось бурное изучение врожденного СУQT (ВСУQT). В настоящее время известно, что распространенность ВСУQT в общей популяции достигает 1 на 2000, часто (в 25% случаев) протекает как фенотип негативный вариант (с нормальными значениями QT на ЭКГ в покое), нередко клинически манифестирует ВСС при приеме ЛС, удлиняющих QT [9, 10]. Знания как о медикаментозном, так и о врожденном СУQT, оказались взаимодополняющими и используются при разработке алгоритмов и компьютерных программ оценки риска TdP [8, 11].

Лекарства, наиболее часто вызывавшие МИСУQT в период 1983-1999 гг

Лекарственное средство	TdP, n	Фатальная TdP, n	СПР, n	Доля TdP от СПР, %
Амиодарон	47	1	13725	0,34
Галоперидол	21	6	15431	0,14
Ибутилид	43	1	173	24,86
Кларитромицин	33	0	17448	0,19
Соталол	130	1	2758	4,71
Терфенадин	41	1	10047	0,41
Флуоксетин	20	1	70929	0,03
Хинидин	33	2	7353	0,45
Цизаприд	97	6	6489	1,49
Эритромицин	44	2	24776	0,18

Примечание. СПР - серьезные побочные реакции

Эпидемиология МИСУQT / «torsades de pointes»

Данные о заболеваемости МИСУQT немногочисленны. В Швеции, Германии и Италии ежегодная частота сообщений о МИСУQT/TdP составляет приблизительно 0,8-1,2 на миллион человеко-лет [12]. По данным проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в Германии, заболеваемость МИСУQT составила 2,5 на миллион человеко-лет для мужчин и 4,0 на миллион человеко-лет для женщин [13]. МИСУQT ответственен за 5-7% всех случаев ВСС [12]. Исследователи данной проблемы считают, что точный учёт МИСУQT невозможен, в частности по причине преходящего характера аритмии, необходимости регистрации ЭКГ в момент события, отсутствия кодов в международной классификации болезней для шифровки, бесконтрольного приема препаратов, недооценки этого потенциально опасного для жизни неблагоприятного события врачами и другим медицинским персоналом.

Наиболее часто МИСУQT возникает при лечении ААП IA и III классов по классификации V.Williams, для которых блокада калиевых и/или натриевых каналов, замедление реполяризации и удлинение QTc являются основой терапевтического действия. МИСУQT при их назначении развивается в 1-5% случаев [2, 14]. МИСУQT осложнял лечение хинидином в 2,0-8,8% случаев, ибутилидом - в 6-8,3%, соталолом в 1,8-4,8%, дофетилидом - около 3%, амиодароном - около 0,71% случаев [15-22]. Ибутилид, дофетилид и соталол называют препаратами «высокого риска» МИСУQT/TdP. В отношении хинидина было показано, что тщательный отбор пациентов, коррекция факторов риска TdP, прежде всего гипокалиемии, позволяют снизить риск МИСУQT и сделать лечение более безопасным, чем при назначении таких препаратов III класса, как соталол [23, 24].

Общая частота МИСУQT при лечении некардиологическими ЛС значительно ниже - 0,01-0,001%, по некоторым данным 1 на 1000000 [25, 26]. Но даже при такой низкой частоте возникновения он является причиной более 15000 случаев ВСС в США ежегодно [27].

Спонтанные случаи МИСУQT/TdP зарегистрированы при лечении антибактериальными (эритромицин, кларитромицин, азитромицин, пентамидин, левофлоксацин), психотропными (амитриптилин, имипрамин, флуоксетин, циталопрам, галоперидол, тиоридазин, рисперидон, клозапин), антигистаминными (терфенадин, атемизол, гидроксизин), противоопухолевыми (триоксид мышьяка, вандетаниб), противогрибковыми (флуконазол), противомаларийными (хлорохин, гидроксихлорохин), желудочно-кишечными (теродилин, цизаприд, фамотидин) и другими ЛС. На долю некардиологических ЛС, удлиняющих QT и вызывающих МИСУQT, приходится 2-3% от всех назначаемых ЛС [28]. Таким образом, ЛС, удлиняющие интервал QTc, широко применяются в повседневной клинической практике

врачами различных специальностей, и их способность вызывать TdP не должна игнорироваться.

Нормальный и патологически удлинённый интервал QT

Продолжительность интервала QT непостоянна. Основными факторами, влияющими на его длительность, являются пол, возраст и частота сердечных сокращений (ЧСС). В молодом и среднем возрасте интервал QT у женщин более длинный, чем у мужчин. Гендерная разница появляется в подростковом возрасте, когда у мальчиков под воздействием тестостерона, ускоряющего ток калия через I_{Kr} , интервал QT укорачивается. Она сохраняется в молодом и среднем возрасте, достигая 12-15 мс, уменьшается в старших возрастных группах до 6-10 мс и практически нивелируется в пожилом возрасте [29]. Выраженная изменчивость длительности интервала QT связана с ЧСС, что вызывает необходимость расчета скорректированного интервала QT (QTc). Рекомендации по измерению QT и расчёту QTc, нормальные значения QTc приведены в табл. 2 [29-31].

Длительное время QTc считался удлинённым при значениях >440 мс для мужчин и >460 мс для женщин [29, 32]. Однако с учётом того, что такие значения встречаются у 10-20% лиц в популяции, эксперты рекомендуют считать QTc удлинённым при значениях, превышающих 99 перцентиль для здоровых лиц в постпубертатном периоде: 470 мс для мужчин и 480 мс для женщин [30, 31]. Значения QTc >500 мс считаются патологически удлинёнными с высоким аритмогенным потенциалом как для мужчин, так и для женщин, как при врождённом, так и при приобретённом СУQT [30]. В отношении МИСУQT показано, что повышенный риск развития TdP существует всегда, когда ЛС увеличивает QTc на 60-70 мс от исходного значения (ΔQTc), особенно когда увеличение происходит быстро (в пер-

вые дни лечения) [15, 33, 34]. Нередко возникновению TdP предшествует не только удлинение, но и деформация интервала QT, проявляющаяся изменением формы зубца «Т» вследствие увеличения терминальной её части от пика до конца волны Т (Tpeak - Tend), появлением зубца «U» [35, 36]. Макроальтернация зубца «Т» является редким предвестником TdP [30].

Механизм возникновения torsades de pointes, концепция пониженного резерва реполяризации

Проблема электрофизиологических механизмов возникновения TdP довольно сложная, сохраняется много нерешённых вопросов, интересующимся данной проблемой можно порекомендовать превосходные обзоры [2, 3, 14, 37]. В данном разделе представлены основные механизмы аритмогенеза TdP.

Интервал QT служит маркером реполяризации желудочков, однако он соответствует 0-3 фазам ПД, включая и стремительно протекающую фазу деполяризации, и длительную фазу реполяризации. Во время фазы деполяризации (0) вследствие активации натриевых каналов и входящего тока натрия мембранный потенциал достигает максимального значения. Фаза деполяризации сменяется фазой ранней реполяризации (1) и активируются входящие токи кальция, которые формируют фазу плато ПД (2). Последующая активация различных калиевых каналов приводит к реполяризации мембраны (3) до уровня мембранного потенциала покоя. Фаза реполяризации обусловлена преимущественно выходящими калиевыми токами. Калиевые каналы, по сравнению с натриевыми и кальциевыми, отличаются большим разнообразием [38]. Два важнейших тока реполяризации связаны с подтипами калиевых каналов, генерирующих токи задержанного выпрямления, I_{Ks} («медленный») и I_{Kr} («быстрый»). I_{Kr} является основным источником внешнего калиевого

Таблица 2.

Рекомендации по измерению QT и расчёту QTc [29-31]

Показатель	Рекомендации
Измерение QT	12-канальная запись ЭКГ при скорости 50 мм/с с амплитудой 0,5 мВ/см во II стандартном или V_5 отведениях.
	В случае трудностей с определением окончания зубца Т - в том отведении, где амплитуда зубца Т составляет как минимум 2 мм; документировать отведение, в котором проводилось измерение, для последующих корректных сравнений.
	Интервал QT измерять во всех 12 отведениях ЭКГ, а в дальнейших расчетах использовать отведение с самым длинным значением интервала QT (обычно V_2 или V_3).
Расчёт QTc	При синусовом ритме: По формуле Базетта: $QTc = \text{интервал QT} / RR^{1/2}$ при ЧСС от 60 до 100 уд/мин; По формуле Fridericia: $QTc = \text{интервал QT} / RR^{1/3}$ при ЧСС <60 или >100 уд/мин.
	При фибрилляции предсердий определить самый длинный и самый короткий RR, рассчитать QTc для каждого из них и вычислить среднее значение.
	При полной блокаде ножек пучка Гиса, постоянной желудочковой стимуляции измерить интервал JT, исключая длительность QRS из длительности QT ($JT = QT - QRS$), рассчитать QTc скорректированный на ширину QRS (QTc_{QRS}) по формуле: $QTc_{QRS} = QTc - (QRS - 120 \text{ мс})$.
Нормальные значения QTc, мс	< 460 мальчики и девочки в препубертатном периоде (1-15 лет).
	< 470 мужчины в постпубертатном периоде.
	< 480 женщины в постпубертатном периоде.

тока, обеспечивающего нормальную реполяризацию желудочков, а I_{Ks} играет ключевую роль в механизмах компенсации при недостаточной функции I_{Kr} .

В случаях ВСУQT мутации в генах калиевых каналов задержанного выпрямления $KCNQ1$ ($LQT1$) и $KCNH2/hERG$ ($LQT2$) снижают выходящие калиевые токи I_{Ks} и I_{Kr} соответственно, а мутации в гене $SCN5A$ ($LQT3$) усиливают поздний входящий натриевый ток I_{Na} . В случае МСУQT, подавляющее большинство лекарственных средств блокируют канал $KCNH2/hERG$, снижая быстрый компонент I_{Kr} [14]. Значительно реже ЛС блокируют натриевые каналы с увеличением позднего натриевого тока [39]. Другие калиевые каналы гораздо менее подвержены блокированию ЛС. Результатом мутаций и/или блокирования каналов ЛС является замедление реполяризации.

Замедление реполяризации создаёт условия для возникновения ранних постдеполяризаций, обуславливающих триггерную активность. С другой стороны, блокада тока I_{Kr} и замедление реполяризации более выражены в М-клетках среднего слоя миокарда, что усиливает существующие в норме различия в длительности реполяризации и потенциала действия между эндо-, эпикардом и средним слоем миокарда. Возникает неравномерное замедление реполяризации различных участков миокарда - трансмуральная дисперсия реполяризации. Триггерная активность из субэндокардиальных волокон Пуркинье, обусловленная ранними постдеполяризациями, инициирует развитие ЖТ типа ТdP, а трансмуральная дисперсия реполяризации создаёт функциональный субстрат для re-entry, как возможного механизма поддержания тахикардии (рис. 1).

МСУQT возникает у небольшого числа лиц, принимающих ЛС, удлиняющие QT. Для объяснения этого была предложена теория «резерва реполяризации» [39]. Согласно этой теории врождённое или приобретённое снижение реполяризационных токов и/или усиление деполяризационных токов компенсируется многочисленными реполяризационными токами, составляющими резерв реполяризации, а I_{Ks} является важнейшим из них. При определённых условиях резерв реполяризации существенно снижается, компен-

саторные механизмы оказываются несостоятельными и назначение ЛС, замедляющих процессы реполяризации, приводит к патологическому удлинению QT и возникновению ТdP. Условия или факторы риска для возникновения ТdP можно подразделить на 3 группы: факторы риска ТdP, связанные с пациентом, с лекарственным средством, с клиническим сценарием [8].

Факторы риска torsades de pointes

Факторы риска ТdP, связанные с пациентом

К факторам риска, связанным с пациентом, относят женский пол, возраст старше 65 лет, этническую принадлежность, брадикардию, гипокалиемию, гипомagneмию, гипокальциемию, гипотермию, гипотиреоз, структурные заболевания сердца, гипертрофию левого желудочка и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), воспаление, недавнюю конверсию ФП. Некоторые из этих факторов могут быть как непосредственной причиной приобретённого СУQT, так и способствовать возникновению МСУQT. Механизм действия некоторых факторов риска, связанных с пациентом, указан в табл. 3. К факторам риска, связанным с пациентом, относят и субклинический ВСУQT, а также трудно предсказуемые полиморфизмы генов ионных каналов сердца, полиморфизмы генов, кодирующих цитохром Р450, участвующий в метаболизме ЛС, или генов транспортёра ЛС, например Р гликопротеина.

Факторы риска ТdP, связанные с лекарственным средством

Помимо различий в способности ЛС блокировать ионные каналы кардиомиоцитов, имеют значение любые факторы, повышающие концентрацию ЛС в сыворотке крови у конкретного пациента. Среди этих факторов быстрое введение ЛС, применение ЛС в высоких дозах, нарушение метаболизма ЛС при ингибировании функции изоформ цитохрома Р450 (особенно СУР3А4), нарушение элиминации ЛС (почечная и / или печеночная дисфункция), генетические варианты, которые могут влиять на метаболизм ЛС.

ААП IА класса, такие как хинидин, дизопирамид, прокаинамид, вызывают ТdP даже при использовании в низких терапевтических и субтерапевтических дозах

и увеличение дозы препарата не увеличивает риск аритмии [32]. Широко применяемые ААП III класса по-другому ведут себя в отношении МИ-СУQT. Амиодарон и соталол значительно удлиняют QTc, однако частота возникновения ТdP при лечении амиодароном значительно ниже, чем при лечении соталолом. Частота возникновения ТdP при лечении амиодароном была 0,7% в семнадцати неконтролируемых исследованиях, включающих 2878 пациентов, а в семи других контролируемых исследованиях с количеством пациентов 1464, аритмоген-

Рис. 1. Схема аритмогенеза ТdP, адаптировано из [32].

ного действия не наблюдалось [22]. Гипокалиемия, брадикардия, полиморфизм гена NOS1AP увеличивают риск развития TdP при лечении амиодароном [41]. При применении соталолола наблюдается прямая зависимость между дозой препарата и риском возникновения TdP: в дозе 80 мг/сутки частота возникновения TdP составила 0,3%, в дозе >680 мг - 3,8%. При лечении соталололом риск TdP выше у женщин, у больных с почечной недостаточностью и ХСН. Назначение соталолола противопоказано при клиренсе креатинина <40 мл/мин и QTc >450 мс [32].

МИСУQT при применении терфенадина является ярким примером влияния фармакокинетики препарата на риск развития TdP. Терфенадин блокирует I_{Kr} , однако в исследованиях с волокнами Пуркинье собак он никогда не вызывал удлинения потенциала действия, а в терапевтических дозах у здоровых лиц удлинял QTc в среднем не более, чем на 6 мс. Все случаи спонтанной TdP наблюдались при значительном превышении терапевтической концентрации терфенадина в сыворотке вследствие 1) ингибирования ферментов цитохрома P450 (CYP3A4), участвующих в биотрансформации терфенадина в кардио неактивный метаболит; 2) передозировке; 3) снижении метаболизма при заболеваниях печени (цирроз печени) [2].

Факторы риска TdP, связанные с клиническим сценарием

Примеры факторов риска TdP, связанных с клиническим сценарием, приведены в табл. 4. Анализ случаев МИСУQT показал, что пациенты могут длительно

принимать ЛС, удлиняющее QT, а TdP развивается после изменений в его клиническом состоянии или тактике ведения. Например, пациенты с ХСН могут длительно принимать препараты, удлиняющие QTc, пока под воздействием высоких доз диуретиков не разовьется гипокалиемия. Антибактериальные препараты могут не только удлинять QTc, но и нарушать кишечную микрофлору с развитием диареи; электролитный дисбаланс будет разрешающим фактором, приводящим к развитию TdP. Назначение нескольких ЛС, удлиняющих интервал QT, является распространенным фактором риска МИСУQT. Например, по результатам ретроспективного анализа базы данных FDA Adverse Event Reporting System, половина зарегистрированных при лечении макролидами случаев TdP наблюдалась при их совместном применении с другими препаратами, удлиняющими интервал QT [42]. Обсуждается значение патологического рефлекс погружения, вызывающего TdP при плавании и/или при нырянии у пациентов, принимающих препараты, блокирующие калиевые каналы и удлиняющие QT [43, 44].

МИСУQT и субклинический ВСУИQT

Гипотеза о том, что пациенты с МИСУQT имеют генетическую предрасположенность, была выдвинута в 1982 г. P.J.Schwartz и A.J.Moss на основе сходства клинических проявлений приобретённого и ВСУИQT [8]. Гипотеза получила подтверждение в 2000 г. У пожилой женщины с МИСУQT, который проявился ВОС на фоне приёма цизаприда, была выявлена KCNQ1 мутация (LQT1) и, как следствие, снижение I_{Ks} . При-

Таблица 3.

Механизм действия некоторых факторов риска torsades de pointes, связанных с пациентом

Фактор риска	Механизм
Женский пол	Тестостерон и эстрадиол участвуют в регуляции реполяризации, прежде всего K^+ токов (тестостерон индуцирует повышение I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} ; эстрадиол снижает I_{Kr}).
Этническая принадлежность	Частоты полиморфизма генов ионных каналов сердца имеют различное распределение среди этнических групп. Афроамериканцы имеют более высокий риск удлинения интервала QT, чем представители других национальностей.
Брадикардия, полная АВ блокада, паузы ритма	Увеличение длительности потенциала действия, фазы реполяризации, удлинение интервала QT при брадикардии (<60 уд/мин, особенно <45 уд/мин).
Гипотермия, гипотиреоз	Брадикардия, удлинение реполяризации.
Гипокалиемия	Уменьшается I_{Kr} по двум механизмам: 1) при гипокалиемии ингибирующее действие натрия на I_{Kr} становится более выраженным; 2) при гипокалиемии больше каналов $KCNH_2$, генерирующих I_{Kr} , находятся в неактивном состоянии из-за быстрой инактивации.
Гипомагниемия	Модуляция функции кальциевых каналов L-типа, что способствует возникновению ранних постдеполяризаций
После ИМ, при ХСН, ГКМП, СД	Снижение функции различных калиевых каналов
Недавняя конверсия ФП	Снижение частоты сердечных сокращений после преобразования в синусовый ритм
Аутоиммунные заболевания	Anti-Ro антитела взаимодействуют с hERG каналами и ингибируют I_{Kr}
Воспаление	Воспалительные цитокины (главным образом TNF-α, интерлейкин-1, интерлейкин-6) взаимодействуют с ионными каналами сердца и снижают реполяризационные токи K^+ .

Примечание. АВ - атриовентрикулярная, ИМ - инфаркт миокарда, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия, СД - сахарный диабет, ФП - фибрилляция предсердий.

ём цизаприда приводил к значительному удлинению QTс, а отмена - к нормализации QTс. Двое её сыновей оказались носителями мутации и имели нормальный интервал QTс. С тех пор исследования показали, что от 10 до 40% пациентов с МИСУQT являются носителями мутаций в генах, ответственных за ВСУQT [45-47]. Получены и первые практические выводы. Во-первых, латентно протекающий (фенотип негативный) ВСУQT может быть ответственен за 1/3 всех случаев МИСУQT. Во-вторых, исходные значения QTс у пациентов с МИСУQT (453 ± 39 мс) значительно превышали значения QTс у лиц контрольной группы (406 ± 26 мс), однако были короче, чем у пациентов с ВСУQT (478 ± 46 мс). В-третьих, у пациентов с МИСУQT преобладали KCNH2 мутации, на втором месте были KCNQ1 мутации. В-четвёртых, была предложена шкала для идентификации среди пациентов с МИСУQT носителей мутаций генов ВСУQT, к которым с высокой вероятностью относятся симптомные пациенты с МИСУQT в возрасте моложе 40 лет с QTс > 440 мс [46].

Таким образом, патологическое удлинение интервала QT является важнейшим, но не единственным фактором риска возникновения МИСУQT. Пациенты высокого риска развития МИСУQT - это женщины старше 65 лет, имеющие гипертрофию левого желудочка, нарушения ритма и проводимости, прежде всего ФП и брадиаритмии, страдающих ХСН, заболеваниями печени и/или почек и принимающих несколько ЛС, удлиняющих интервал QT.

Диагностика и клинические проявления torsades de pointes

Тахикардия типа TdP является специфичным проявлением СУQT. Понятия «веретенообразная ЖТ» и «ЖТ типа пируэт» являются эквивалентными [48]. TdP имеет характерные ЭКГ критерии [30].

1. Желудочковые комплексы уширены и деформированы, наблюдается постепенное изменение электрической оси сердца, проявляющееся сменой преобладающих положительных отклонений на преобладающие отрицательные, и наоборот. При длительном эпизоде ЭКГ картина напоминает форму веретена. Однако «форма веретена» выявляется не во всех отведениях ЭКГ, в некоторых отведениях ЖТ может производить впечатление «мономорфной». Это создаёт трудности распознавания TdP, особенно когда аритмия регистрируется только в одном или двух отведениях ЭКГ или

на сохраненных электрограммах имплантированного кардиовертера-дефибриллятора.

2. Эпизоду TdP предшествует «short-long-short pattern» - типичная последовательность RR-интервалов «короткий-длинный-короткий»: короткий RR между сокращением основного ритма и экстрасистолой, длинный RR, соответствующий компенсаторной паузе, короткий RR вследствие желудочковой экстрасистолы, преимущественно по типу R на T. Характерен «пауза-зависимый» феномен: следующий за компенсаторной паузой синусовый комплекс имеет ещё более длинный QT и расширенный, деформированный зубец «Т». «Short-long-short pattern» высоко специфичен для МИСУQT, а при ВСУQT регистрируется несколько реже [49].

3. Для начала TdP характерен период «разогрева»: первые несколько циклов ЖТ более длительные, чем последующие. Частота TdP составляет 160-240 уд/мин.

4. TdP часто прекращается самопроизвольно, последние 2-3 цикла отражают замедление аритмии. В некоторых случаях TdP трансформируется в ФЖ, которая прекращается дефибрилляцией либо приводит к ВСС.

Анализ 150 эпизодов TdP у 62 пациентов с МИСУQT показал, что длительность аритмии варьировала от 3 до 117 QRS, в среднем составила 16 ± 8 сокращений. При этом длительность цикла составляла от 193 до 364 мс, в среднем 279 ± 47 мс. Большинство пароксизмов TdP спонтанно купировались через 6-100 комплексов [50]. Согласно данным веб-сайта Crediblemeds.org, TdP приводит к неэффективному сердечному выбросу, выраженным нарушениям гемодинамики, быстрому развитию ишемии головного мозга. Обмороки возникают при длительности эпизодов TdP более 10 секунд, иногда протекают с тонико-клоническими судорогами вследствие ишемии головного мозга. При самопроизвольном прекращении TdP пациент быстро приходит в сознание. При длительности TdP более 1-2 минут или трансформации в ФЖ результатом является ВОС или ВСС. По данным ряда исследований частота трансформации TdP в ФЖ достигала 20%, а ВСС 15,6-16,6% [51-53].

Распознавание и диагностика TdP требует записи ЭКГ, которая, из-за редкости и непредсказуемости этой побочной реакции, далеко не всегда бывает возможной. Для улучшения идентификации случаев МИСУQT Международный консорциум по тяжелым побочным эффектам определил критерии трёх фено-

Таблица 4.

Факторы пуска torsades de pointes, связанные с клиническим сценарием

Комбинированная терапия несколькими ЛС, удлиняющими QT.
Комбинированная терапия с диуретиками, приводящая к гипокалиемии.
Комбинированная терапия с ЛС, блокирующими метаболизм QT-удлиняющего лекарства.
Развитие печёночной недостаточности у пациентов, получающих QT-удлиняющее лекарство, требующее печёночного метаболизма (например, метадон).
Рвота и диарея, приводящие к электролитному дисбалансу при приёме антибиотиков.
Длительная терапия ингибиторами протонной помпы, что приводит к гипомагниемии и гипокалиемии.
Терапия бета-адреноблокаторами и ивабрадином, приводящая к брадикардии.
Депрессия, приём токсических доз ЛС, удлиняющих QT (антипсихотических, антидепрессантов).

Примечание. ЛС - лекарственное средство.

типов МИСУQT: классического, вероятного и возможного [54]. Диагностика «классического МИСУQT» возможна при регистрации ассоциированной с удлинением интервала QT полиморфной ЖТ, включая характерный для её начала «short-long-short pattern» RR циклов (по меньшей мере, пяти ударов), вне зависимости от исхода (спонтанное прекращение или трансформация в ФЖ). Случай определяется как «вероятный МИСУQT», когда удаётся задокументировать лишь полиморфную ЖТ и/или ФЖ, ставших причиной обморока, ВОС или ВСС, но начало аритмии, характерный «short-long-short pattern», не были зарегистрированы, при условии регистрации удлинённого QTc. «Возможный МИСУQT» диагностируется когда на фоне значительного удлинения интервала QTc на ЭКГ (QTc > 550 мс) возникают обмороки, однако желудочковая аритмия не была документирована. Нейромедиаторный и неврологический генез потери сознания должны быть исключены. Для всех фенотипов характерна причинно-следственная связь между приемом ЛС, удлиняющих интервал QT, удлинением QTc, аритмией и эпизодами потери сознания или ВСС. Отмена ЛС должна сопровождаться уменьшением или нормализацией длительности QT в течение времени, согласующимся с фармакологией препарата. Аритмия или обмороки должны разрешаться аналогичным образом.

Временной интервал между началом приёма ЛС, удлиняющего QT, и возникновением МИСУQT/TdP имеет важное значение для клинициста и зависит от многих факторов. Время возникновения МИСУQT при назначении ряда ЛС по данным исследования, проведённого на основе базы данных Japan Adverse Drug Event Report, представлены в табл. 5 [55]. Как правило, ААП, ингибирующие калиевый канал KCNH2/hERG, вызывают электрофизиологические изменения сразу после введения, а МИСУQT возникает через несколько дней после приёма препарата внутрь и в пределах первых суток при внутривенном введении. Что касается соталола, то в США для минимизации риска возникновения TdP, подбор терапевтической дозы рекомендовали проводить в стационаре в течение, как минимум, трёх дней [32]. МИСУQT при назначении некардиологических препаратов, удлиняющих интервал QT, возникает, как правило, через более длительный срок. Анализ 114 случаев МИСУQT/TdP вследствие приёма некардиологических препаратов показал, что он развился в течение 72 часов после начала пероральной терапии только у 18% пациентов, между 3 и 30 днями терапии - у 42%, а более чем через 1 месяц - у 40%

пациентов [56]. Эти сведения важны для определения длительности наблюдения за пациентами, принимающими ЛС, удлиняющие интервал QT, с целью предотвращения ВСС.

Рекомендации по ведению пациентов с МИСУQT

Рекомендации по ведению пациентов с МИСУQT были представлены в соответствующих документах и суммированы ниже [30, 57, 58].

Меры по профилактике МИСУQT

1. Не превышать терапевтические дозы ЛС, удлиняющих интервал QT.
2. По возможности избегать назначения ЛС, удлиняющих интервал QT, пациентам с заболеванием сердца или другими факторами риска TdP, в каждом случае взвешивая соотношение риск проаритмического действия / польза терапевтического действия.
3. Избегать одновременного назначения ЛС, удлиняющего интервал QT и метаболизирующегося в печени через систему цитохрома P450 (CYP3A4), и препаратов, ингибирующих эту систему. Активность CYP3A4 может быть подавлена широким спектром ЛС, включая некоторые макролидные антибиотики, кетоконазол и родственные противогрибковые препараты, циметидин, флуоксетин, ингибиторы протеаз, амиодарон, сок грейпфрута.
4. Не назначать ЛС, удлиняющее интервал QT, с препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс, с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.
5. Регистрировать ЭКГ перед назначением ЛС, удлиняющего интервал QT. Мониторировать QTc в первые дни лечения. ЭКГ предикторами возникновения TdP являются: QTc > 500 мс, ΔQTc ≥ 60 мс, расширение и деформация зубца T-U (более выражены после пауз), альтернация зубца «Т», вновь возникшие желудочко-

Таблица 5.

Время возникновения МИСУQT при назначении ряда лекарственных средств

Фармакологическая группа	Название препарата	N	День возникновения МИСУQT*
Антиаритмические препараты	Дизопирамид (внутрь)	17	3,0 (1,0-22,0)
	Флекаинид (внутрь)	14	9,0 (4,8-12,5)
	Амиодарон (внутрь)	23	3,0 (0,0-12,0)
	Амиодарон (в/в)	20	0,0 (0,0-1,8)
Психотропные препараты	Галоперидол (внутрь)	5	16,0 (8,0-49,0)
	Галоперидол (в/в)	8	11,0 (3,0-19,0)
	Пароксетин (внутрь)	6	3,5 (0,8-47,8)
	Сульпирид (внутрь)	11	10,0 (8,0-27,0)
	Рisperидон (внутрь)	10	11,5 (1,0-16,0)
Нейротропные препараты	Донепизил (внутрь)	13	14,0 (1,5-30,0)
Антибактериальные препараты	Кларитромицин (внутрь)	37	7,0 (3,0-21,0)
	Моксифлоксацин (внутрь)	27	0,0 (0,0-6,0)
Средства, понижающие секрецию желез желудка	Фамотидин (внутрь)	11	10,0 (2,0-20,0)
	Фамотидин (в/в)	6	10,5 (2,3-30,3)
Противоопухолевые препараты	Мышьяка триоксид (в/в)	50	11,0 (4,0-18,8)
	Нилотиниб (внутрь)	27	8,0 (2,0-18,0)

Примечание. N - число проанализированных случаев, в/в - внутривенно, * - медиана (25%-75%).

вые эктопии, такие как желудочковая экстрасистолия, неустойчивая полиморфная ЖТ.

6. Госпитализировать пациентов для мониторингирования ЭКГ если QTc >500 мс, Δ QTc $\geq$ 60 мс, удлинение QTc сопровождается появлением обмороков, признаками электрической нестабильности на ЭКГ (альтернация зубца «Т», атриовентрикулярная блокада, расширение QRS, желудочковая эктопия).

Лечение МИСУQT

1. Отменить любые ЛС, удлиняющие интервал QT. Коррекция электролитных нарушений, прежде всего гипокалиемии (до уровня 4,5-5,0 ммоль/л). Дефибриллятор размещается рядом с постелью больного.
2. Устойчивые, спонтанно не прекращающиеся пароксизмы TdP, вызывающие нарушение гемодинамики, купируются дефибрилляцией.
3. TdP склонна к рецидивированию. В этих случаях терапией первой линии является внутривенное введение сульфата магния 2 г за 1-2 минуты, при необходимости введение можно повторить. Сульфат магния эффективно купирует TdP вне зависимости от уровня магния в плазме и без редукции интервала QT. Механизм связывают с влиянием сульфата магния на ток кальция и амплитуду ранних постдеполяризаций.
4. При отсутствии эффекта от сульфата магния следующим шагом является временная ЭКС для достижения

ЧСС >70 уд/мин. С этой же целью может назначаться изопроterenол. Учащение ритма сердца приводит к укорочению QTc.

Почему важно идентифицировать пациентов с МИСУQT.

1. Пациенты с МИСУQT имеют чрезвычайно высокий риск развития рецидива TdP. Они должны избегать применения препаратов, удлиняющих интервал QT (www.qtdrugs.org). При отсутствии доступных альтернатив препараты, удлиняющие интервал QT, следует назначать с большой осторожностью и в условиях тщательного контроля.
2. При лечении пациентов с МИСУQT не допускать возникновения гипокалиемии, брадикардии и других факторов риска развития TdP.
3. При сборе анамнеза у пациентов с МИСУQT особое внимание следует уделять выявлению случаев ВСС и/или обмороков неясного генеза как у пациента, так и у членов его семьи. При наличии случаев ВСС и/или обмороков неясного генеза необходимо зарегистрировать ЭКГ у всех родственников 1-ой степени родства, рассмотреть вопрос о генетическом тестировании для исключения мутаций, связанных с ВСУQT.

Примером воплощения этих рекомендаций в реальную клиническую практику является руководство по предотвращению TdP при терапии COVID-19 [31].

Приводим два случая пациенток, поступивших в Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница №1 (НИИ ККБ №1), с недавно возникшими обмороками и удлинённым интервалом QT на ЭКГ (рис. 2 и 3). Пациентка 1, 68 лет, более 10 лет страдала гипертонической болезнью, в 2017 г. перенесла Q-позитивный инфаркт миокарда (ИМ) передней стенки левого желудочка и аортокоронарное шунтирование, в том же году была выявлена хроническая болезнь почек СЗА. По поводу зарегистрированного в остром периоде ИМ пароксизма ФП был назначен амиодарон, который пациентка принимала в дозе 200 мг в день вплоть до марта 2019 г. Рецидивов пароксизмов ФП не наблюдалось, однако в марте 2019 года амиодарон был заменён на соталол в дозе 80 мг в день. Кроме антиаритмической терапии пациентка получала гипотензивную, антиагрегантную и гиполипидемическую терапию. Через несколько дней после начала приёма соталола у пациентки появились обмороки, всего за

Рис. 1. ЭКГ пациентки 1 при поступлении (а) и через шесть дней после отмены соталола (б).

Рис. 2. ЭКГ пациентки 2 при поступлении (RR - 1080 мс, QT - 600 мс, QTc (Fridericia) - 580 мс).

две недели произошло 4 обморока. Обмороки возникали при обычной работе по дому, после вставания, из положения стоя; симптомов-предвестников пациентка не отмечала; падения сопровождались незначительными ушибами; восстановление сознания было быстрым и полным. На момент поступления в НИИ ККБ №1 отмена соталола составила двое суток, у пациентки зарегистрирована синусовая брадикардия 30-35 уд/мин, QT 660 мс, QTc (Fridericia) 540 мс, уровень креатинина крови составил 735 мкмоль/л, калий крови 6,3-5,7 ммоль/л. По поводу острого повреждения почек гипоксического генеза был проведён сеанс гемодиализа, после чего наблюдался быстрый регресс брадикардии и патологического удлинения интервала QTc. На шестые сутки после отмены соталола QTc (Bazett) составил 470 мс. По данным электронной амбулаторной карты QTc в сентябре 2017 г составлял 447 мс, в ноябре 2017 г. - 450 мс, в марте 2018 г. - 420 мс, в июле 2018 г. - 448 мс, в январе 2019 г. - 475 мс. При выписке антиаритмические препараты пациентке не назначались. После выписки период наблюдения составил 13 месяцев, обмороки не рецидивировали, QTc на визитах составлял 470-490 мс, СКФ CKD EPI 45 мл/мин/1,73 м².

Пациентка 2, 69 лет без сердечно-сосудистых и других заболеваний в анамнезе, за три дня до поступления в НИИ ККБ №1 был назначен соталол в дозе 320 мг в сутки по поводу впервые возникшей тахикардии (о виде аритмии пациентка не информирована, ЭКГ не предоставлена). На второй день лечения сердцебиение прекратилось, а на третий день лечения появились обмороки (всего два обморока в положении сидя и в положении лёжа, без предвестников, кратковременные, восстановление сознания полное). На ЭКГ при поступлении зарегистрирована синусовая брадикардия 54 уд/мин, правожелудочковая экстрасистолия с периодами бигеминии, умеренные нарушения реполяризации в передне-перегородочной, верхушечной областях ЛЖ, QTc (Fridericia) 580 мс. При мониторинговании ЭКГ в стационаре TdP не была зарегистрирована, обмороки не рецидивировали. Через три дня после отмены соталола на фоне синусового ритма 50 уд/мин QTc (Fridericia) 487 мс,

нарушений реполяризации не зарегистрировано. При обследовании был выявлен субклинический гипотиреоз (тиреотропный гормон 5,48 мкМЕ/мл, свободный T4 10, 34 пмоль/л). Спустя месяц после отмены соталола обмороки не рецидивировали, на ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм 94 уд/мин, QTc (Bazett) 430 мс. В амбулаторной карте пациентки имелась ЭКГ 2007 г.: ритм синусовый 68/мин, нормальное положение ЭОС, QTc (Bazett) 380 мс. В обоих случаях патологическое удлинение интервала QT осталось незамеченным на догоспитальном этапе и, следовательно, обмороки не были расценены как проявление возможного МИСУQT.

В обоих случаях у пациенток возможен МИСУQT, который клинически проявлялся рецидивирующими обмороками, возникшими на фоне патологического удлинения интервала QTc вследствие приёма соталола - препарата с известным риском TdP. В обоих случаях имелись множественные факторы риска TdP. В первом случае факторами риска TdP были женский пол, возраст более 65 лет, ИБС, нарушение выделения соталола на фоне почечной недостаточности, назначение соталола без учёта периода выведения амиодарона, брадикардия. Во втором случае имелись следующие факторы риска TdP: женский пол, возраст более 65 лет, брадикардия, гипотиреоз. Отмена соталола привела в первом случае к укорочению интервала QTc, во втором случае - к нормализации QTc. После отмены соталола обмороки не рецидивировали в обоих случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МИСУQT является редкой, потенциально фатальной побочной реакцией применения как кардиологических, так и некардиологических ЛС, удлиняющих интервал QT. Большинство пациентов имеют легко определяемые факторы риска возникновения TdP. Врачи различных специальностей, назначая препараты, удлиняющие интервал QT пациентам с факторами риска TdP, должны взвешивать соотношение пользы и риска терапии, мониторировать интервал QT, а при выявлении его патологического удлинения принять меры по предотвращению возникновения TdP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30: 17-26. DOI:10.1161/01.cir.30.1.17.
2. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4): 760-81. DOI:10.1124/pr.110.00372.
3. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350(10): 1013-22. DOI:10.1056/NEJMr032426.
4. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA*. 1990;264(21): 2788-90. DOI:10.1001/jama.1990.03450210088038.
5. Dapto B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J*. 2001;3(suppl K): K70-80. DOI:10.1016/S1520-765X(01)90009-4.
6. Shah RR. Drugs, QT interval prolongation and ICH E14: the need to get it right. *Drug Saf*. 2005;28(2): 115-125. DOI:10.2165/00002018-200528020-00003.
7. Ninan B, Wertheimer A. Withdrawing drugs in the US versus other countries. *Innov Pharm*. 2012;3: 1-12. DOI:10.24926/iip.v3i3.269.
8. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-Induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13): 1639-50. DOI:10.1016/j.jacc.2015.12.063.
9. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(18): 1761-7. DOI:10.1161/circulationaha.109.863209.

10. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1): 51-9. DOI:10.1016/j.jacc.2010.07.038.
11. Grindrod KA, Nagge J. Simplifying QT prolongation for busy clinicians. *Can Fam Physician*. 2019;65(4): 268-70.
12. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(3): 386-95. DOI:10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x.
13. 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. DOI:10.1093/europace/eut214.
14. Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2025-32. DOI:10.1172/JCI25539.
15. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J*. 1986;111(6): 1088-93. DOI:10.1016/0002-8703(86)90010-4.
16. Bauman JL, Bauernfeind RA, Hoff JV, et al. Torsade de pointes due to quinidine: observations in 31 patients. *Am Heart J*. 1984;107(3): 425-30. DOI:10.1016/0002-8703(84)90081-4.
17. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation*. 1996;94(7): 1613-21. DOI:10.1161/01.cir.94.7.1613.
18. Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, et al. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2): 487-95. DOI:10.1016/s0735-1097(97)00190-3.
19. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation*. 1996;94(10): 2535-41. DOI:10.1161/01.cir.94.10.2535.
20. Hohnloser SH. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management. *Am J Cardiol*. 1997;80(8A): 82G-9G. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00717-0.
21. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(12): 857-65. DOI:10.1056/NEJM199909163411201.
22. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med*. 1994;121(7): 529-35. DOI:10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00009.
23. Тавровская ТВ, Фицева НС, Тимофеев А.В., Третьяков В.П. Кардиоверсия хинидином при недавно развившейся фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2008;51: 14-21. [Tavrovskaya TV, Fitseva NS, Timofeev AV, Tret'yakov VP. Quinidine cardioversion in recently developed atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2008;51: 14-21. (In Russ.)].
24. Farkas A, Leprán I, Papp JG. Proarrhythmic effects of intravenous quinidine, amiodarone, D-sotalol, and almokalant in the anesthetized rabbit model of torsade de pointes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39(2): 287-97. DOI:10.1097/00005344-200202000-00016.
25. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2): 219-33. DOI:10.1016/s0008-6363(00)00119-x.
26. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9): 2459-68. DOI:10.1113/JP270526.
27. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2005;26(19):2007-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehi312.
28. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N, Ferguson J. QTc and psychotropic drugs. *Lancet*. 2000;356:75-6. DOI:10.1016/S0140-6736(05)73412-7.
29. 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. DOI:10.1016/j.jacc.2008.12.014.
30. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8): 1047-60. DOI:10.1161/circulationaha.109.192704.
31. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6): 1213-21. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
32. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89(11): 1363-72. DOI:10.1136/heart.89.11.1363.
33. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA*. 1993;269: 1532-36. DOI: 10.1001/jama.1993.03500120070028.
34. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, et al. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2): 216-23. DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02722.x.
35. 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(3): 320-8. DOI:10.1016/j.jacc.2006.08.058.

36. Kawabata M, Hirao K, Takeshi S, et al. Torsades de pointes related to transient marked QT prolongation following successful emergent percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *J Electrocardiol.* 2008;41(2): 117-22. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2007.09.009.
37. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8(2):122-30. DOI:10.15420/aer.2019.8.3.
38. Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Калиевые каналы клеток проводящей системы сердца и рабочего миокарда: структурно-функциональные особенности, патофизиологическое и клиническое значение. *Кардиология.* 2013 (11);53: 66-75. [Mironov N.Yu., S.P. Golitsyn S.P. Cardiac potassium channels: molecular structure, physiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Kardiologiya.* 2013;53: 66-75. (In Russ.)].
39. Yang T, Chun YW, Stroud DM, et al. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation.* 2014;130(3): 224-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765.
40. Roden DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21(5): 1029-34. DOI:10.1111/j.1540-8159.1998.tb00148.x.
41. 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. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.031.
42. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(2): 197-200. DOI: 10.1086/340861 PMID: 12087527.
43. Vincenzi FF, Lunetta P. Citalopram-induced long QT syndrome and the mammalian dive reflex. *Drug Saf Case Rep.* 2015;2(1): 12. DOI:10.1007/s40800-015-0013-5.
44. Vincenzi FF. Drug-induced long QT syndrome increases the risk of drowning. *Med Hypotheses.* 2016;87: 11-3. DOI:10.1016/j.mehy.2015.12.015.
45. Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation.* 2002;105(16): 1943-8. DOI:10.1161/01.cir.0000014448.19052.4c.
46. Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1456-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv695.
47. Itoh H, Sakaguchi T, Ding WG, et al. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(5): 511-23. DOI:10.1161/CIRCEP.109.862649.
48. Шубик ЮВ. Двухнаправленная желудочковая тахикардия: что это? *Вестник аритмологии.* 2019;26(4): 59-63. [Shubik YuV. Bidirectional ventricular tachycardia: what is it? *Journal of Arrhythmology.* 2019;26(4): 59-63. (In Russ.)]. DOI: 10.35336/VA-2019-4-59-63.
49. Viskin S, Fish R, Zeltser D, et al. Arrhythmias in the congenital long QT syndrome: how often is torsade de pointes pause dependent? *Heart.* 2000;83(6): 661-666. DOI:10.1136/heart.83.6.661.
50. El-Sherif N, Turitto G. The long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(1 Pt 1): 91-110. DOI:10.1111/j.1540-8159.1999.tb00305.x.
51. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, et al. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2(5): 806-17. DOI:10.1016/s0735-1097(83)80226-5.
52. Salle P, Rey JL, Bernasconi P, et al. Les torsades de pointe. Apropos de 60 observations [Torsades de pointe. Apropos of 60 cases]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1985;34(6): 381-8. PMID 4026164.
53. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, et al. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open.* 2017;7(10): e016627. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016627.
54. Behr ER, January C, Schulze-Bahr E, et al. The International Serious Adverse Events Consortium (iSAEC) phenotype standardization project for drug-induced torsades de pointes. *Eur Heart J.* 2013;34(26): 1958-63. DOI:10.1093/eurheartj/ehs172.
55. Sasaoka S, Matsui T, Hane Y, et al. Time-to-onset analysis of drug-induced long QT syndrome based on a spontaneous reporting system for adverse drug events. *PLoS One.* 2016;11(10): e0164309. DOI:10.1371/journal.pone.0164309.
56. Zeltser D, Justo D, Halkin A, et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(4): 282-290. DOI:10.1097/01.md.0000085057.63483.9b.
57. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J.* 2006;27(17): 2099-140. DOI:10.1093/eurheartj/ehl199.
58. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace.* 2013;15(10): 1389-406. DOI:10.1093/europace/eut272.