

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛОВ QT И QTc НА ФОНЕ ПРИЁМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н.В. Фурман*, С.С. Шматова

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии.
410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

Увеличение длительности интервала QT является предиктором развития жизнеугрожающего нарушения ритма сердца — желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes). Наряду с врождённым, существует и приобретённый синдром удлиненного интервала QT. Известно много лекарственных препаратов, как антиаритмических, так и «некардиальных», которые могут привести к удлинению интервала QT. Список препаратов, вызывающих удлинение интервала QT, постоянно увеличивается и обновляется. В обзоре содержатся современные данные о клиническом значении контроля длительности интервала QT на фоне медикаментозной терапии, приведены примеры состояний, сопровождающихся повышенным риском удлинения интервала QT и, следовательно, развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», а также представлен перечень лекарственных препаратов, потенциально могущих привести к увеличению длительности интервала QT.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», torsade de pointes, жизнеугрожающая аритмия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):311–315

Clinical significance of drug-induced intervals QT and QT_c prolongation

N.V. Furman*, S.S. Shmatova

Saratov Research Institute of Cardiology. Chernyshevsky ul. 141, Saratov, 410028, Russia

Interval QT prolongation is a predictor of the life-threatening cardiac arrhythmias — polymorphic ventricular tachycardia (torsade de pointes). Long QT syndrome may be congenital or acquired. It is known that a wide range of both antiarrhythmic and non-cardiac medications might lead to QT interval prolongation. List of drugs that cause QT prolongation is constantly growing and being updated. The review contains current data on the clinical significance of the control of QT interval duration within drug therapy. Clinical conditions associated with an increased risk of QT interval prolongation are described. Drugs that can induce QT prolongation are also discussed.

Key words: long QT syndrome, polymorphic ventricular tachycardia, torsade de pointes, life-threatening arrhythmias.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):311–315

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): furman.nikolay@gmail.com

Введение

Интервал QT — временной отрезок электрокардиограммы (ЭКГ) от начала зубца Q до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков. Интервал QT — общепринятый, и, в то же время, широко обсуждаемый показатель, отражающий электрическую систолу желудочков сердца [1–3]. Он включает в себя комплекс QRS (быстрая деполяризация и начальная реполяризация миокарда межжелудочковой перегородки, стенок левого и правого желудочков), сегмент ST (плато реполяризации), зубец T (конечная реполяризация). Измерение интервала QT имеет большое клиническое значение, главным образом, потому, что его удлинение может ассоциироваться с повышенным риском смерти, в том числе внезапной сердечной смерти [2, 4–12] вследствие развития фатальных желудочковых аритмий, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии [желудочковой тахикардии типа «пируэт» — torsade de pointes, (TdP)]. Удлинению интервала QT способствует множество факторов, среди которых особого внимания заслуживает нерациональное использование медикаментов, способных его увеличивать. Так, в частности, в США был изъят из обращения ряд антимикробных препаратов, способных повлиять на продолжительность интервала QT [2].

Сведения об авторах:

Фурман Николай Викторович — к.м.н., зав. лабораторией неотложной кардиологии СарНИИ кардиологии

Шматова Светлана Сергеевна — к.м.н., м.н.с.

той же лаборатории

Оценка интервала QT

В настоящее время существуют разные подходы к трактовке этого показателя, нет единого стандарта измерения этого интервала [1, 13].

В качестве альтернативы интервалу QT может измеряться интервал J-T — показатель, характеризующий только фазу (процессы) реполяризации желудочков. Началом (точка J) является место перехода конечной части комплекса QRS в сегмент ST. Теоретически (так как из процесса исключается фаза деполяризации — QRS) использование этого интервала более обосновано [4, 13, 14].

В основе определения удлинения интервала QT лежит корректное измерение и интерпретация величины интервала QT относительно значений ЧСС. Длительность интервала QT в норме изменяется в зависимости от ЧСС [1]. Для расчета нормальной величины интервала QT с учетом ЧСС используют различные формулы, таблицы и номограммы. В.Л. Дощицин первым среди отечественных специалистов обратил внимание на то, что многообразные методы расчета должных значений интервала QT затрудняют его реальную оценку [15].

Коррекцию QT проводят при помощи различных формул: Bazett (модифицированная), Fridericia, Framingham, Hodges [16–19]:

Bazett: $QT_c = QT / RR^{0.5}$ (QT и RR в сек)

Fridericia: $QT_c = QT / RR^{0.33}$ (QT и RR в сек)

Framingham: $QT_c = QT + 0,154(1000 - RR)$ (QT и RR в мс)

Hodges: $QT_c = QT + 1,75(ЧСС - 60)$ (QT в мс, ЧСС в ударах в мин)

Формула Базетта преимущественно используется для определения скорректированного интервала QT в клинических исследованиях [20].

Для подсчета скорректированного QT при фибрилляции предсердий (ФП) может использоваться формула, предложенная A. Sagie et al. [16]:

$$QT_c = QT + 0,154 \times (1000 - RR) \text{ (QT и RR в мс).}$$

Кроме этого, возможно применение номограмм определения увеличения длительности QT, основанных на сопоставлении длительности QT и «парной» длительности RR или ЧСС [19, 21].

К основным проблемам измерения интервала QT относятся:

- 1) затруднения в точности определения начала и конца интервала QT;
- 2) сложность дифференциации зубцов T и U.

В большинстве случаев применяют следующий стандарт: интервал QT измеряют от самой ранней точки комплекса QRS до максимально поздней точки зубца T в месте его перехода в изоэлектрическую линию T–P. Другой способ – окончание зубца T определяют как место пересечения изоэлектрической линии T–P с касательной, проведенной по максимальному наклону нисходящей части волны T. Этим же методом пользуются при наложении на зубец T волны P или U. Альтернативным подходом в такой ситуации является определение окончания зубца T как надгребня – максимального углубления между зубцами.

В каждом отведении интервал QT и предшествующий ему интервал RR измеряют не менее чем в трех последовательных кардиоциклах с расчётом средних значений. Из анализа следует исключать отведения с нечеткой дифференциацией зубца T, ЭКГ с блокадой ножек пучка Гиса и, по мнению ряда авторов [22, 23], с ФП, хотя, как говорилось ранее, можно воспользоваться специальной формулой расчета длительности QT. Зубец U следует включить в измерение, если он сливается с зубцом T.

Из-за сложностей идентификации окончания зубца T предлагалось использовать другие индексы, характеризующие процесс реполяризации желудочков, позволяю-

щие исключить из анализа конечную часть зубца T – ранее упоминавшийся интервал JT, а также интервал $T_{\text{пик}} - T_{\text{окончание}}$, интервал RT_m – расстояние между вершиной зубца R и максимальным пиком волны T [24–26].

Причины удлинения интервала QT

Удлинение интервала QT на поверхностной ЭКГ прямо указывает на удлинение потенциала действия, по крайней мере, некоторой части желудочков. Дисперсия времени желудочкового восстановления (время активации + время реполяризации), асинхронизм реполяризации желудочков могут являться основой для механизма re-entry и возникновения таких серьезных аритмий, как желудочковая тахикардия, TdP и фибрилляция желудочков [27–34].

Удлинение интервала QT может быть врождённым («первичным», идиопатическим) и приобретённым («вторичным») (табл. 1).

A. Jervella и F. Lange-Nielsen описали синдром, включающий семейную форму врожденной двусторонней глухоты, удлинённый интервал QT, частые случаи синкопе и внезапную смерть. Синдром характеризуется ауто-сомно-рецессивным типом наследования. Похожий синдром, только без врожденной глухоты, наследуемый по ауто-сомно-доминантному типу, описали независимо друг от друга O. Word и C. Romano [31, 35, 36].

На данный момент известно несколько генотипов врождённого синдрома удлинённого QT. Все они связаны с мутациями генов, кодирующих структурные единицы мембранных каналов кардиомиоцитов [37] (табл. 1).

Приобретённый синдром удлинённого интервала QT вызван воздействием различных причин: лекарственной терапией, синусовой брадикардией, атриовентрикулярной блокадой, пролапсом митрального клапана, повреждением головного мозга и грудной клетки, атеросклеротическим и постинфарктным кардиосклерозом, после перенесенного мио- или перикардита, у пациентов, находившихся на малобелковой диете, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемией, гипокальциемией, гипомagneмией) [1, 7, 27, 37, 38].

При обследовании 7795 мужчин и женщин в исследовании Third National Health and Nutrition Survey не было найдено связи между длиной интервала QT и такими факторами, как употребление кофе, чая, курение и физическая активность, а употребление алкоголя ассоциировалось с удлинением интервала QT у мужчин, но не у женщин [39].

Длительность интервала QT может возражать при приеме ряда лекарственных препаратов (табл. 2): хинидина, амиодарона, новокаинамида, производных фенотиазида, барбитуратов, при отравлении фосфорорганическими соединениями, ртутью и т.д. [7, 19, 31, 32, 37, 40–43]. Для большинства лекарственных препаратов установлена прямая зависимость между уровнем в плазме крови и риском возникновения TdP [32].

Таблица 1. Причины удлинения интервала QT

Врождённые причины (мутация гена)	Приобретённые причины
LQT1 (KCNQ1)	Лекарственные препараты
LQT2 (KCNH2)	Токсические вещества
LQT3 (SCN5A)	Алкоголь
LQT4 (ANKB)	Нарушение электролитного баланса
LQT5 (KCNF1)	Фибрилляция предсердий
LQT6 (KCNF2)	Инфаркт миокарда
LQT7 (KCNJ2)	Артериальная гипертензия
LQT8 (CACNA1C)	Ишемическая болезнь сердца
LQT9 (CAV3)	Кардиомиопатии
LQT10 (SCN4B)	Миокардиты
LQT11 (AKAP9)	Клапанные пороки
LQT12 (ASNTA1)	Пролапс митрального клапана
LQT13 (KCNJ5)	Сердечная недостаточность
	Гипертиреозидизм

Таблица 2. Влияние лекарственных препаратов на длительность интервала QT

Влияние на QT	Препараты
Очень вероятно (более чем у 50% пациентов обнаруживается удлинение интервала QT)	Антиаритмики: амиодарон, дизопирамид, дофетилил, ибутилид, прокаинамид, хинидин, соталол Антипсихотические: тиоридазин
Вероятно (у 40–49% пациентов обнаруживается удлинение интервала QT)	Антипсихотические: пимозидон, zipразидон
Вероятно у пациентов высокого риска (более чем у 40% пациентов высокого риска обнаруживается удлинение интервала QT)	Антибиотики: кларитромицин, эритромицин, спарфлоксацин Антипсихотические: хлорпромазин, галоперидол, оланзапин, рисперидон Антидепрессанты: амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, сертралин, венлафаксин Другие: дроперидол
Маловероятные (у 40–49% пациентов не обнаруживается удлинение интервала QT)	Антибиотики: флуконазол, левофлоксацин, триметоприм-сульфаметоксазол Антидепрессанты: флуоксетин, пароксетин Средства против мигрени: суматриптан, залмитриптан Другие: метадон
Невозможные (более чем у 50% пациентов нет изменений на ЭКГ)	Антибиотики: азитромицин, ципрофлоксацин, клиндамицин Другие: исрадицин, никардипин
Неизвестные (нет данных)	Антипсихотические: мезоридазин, кветиапин Антидепрессанты: доксепин Другие: хлороквин, домперидон, фелбонат, фоскармед, фосфенитоин, индапамид, мозексеприл/гидрохлортиазид, оксеротид, ондансетрон, хинин, такролим, тамоксифен, вазопрессин

То, что удлинение интервала QT, в том числе, на фоне приёма лекарственных препаратов, является предиктором желудочковых аритмий, не вызывает сомнений [2, 7, 19, 34, 37, 41, 43–46]. Например, в исследовании S.M. Straus и соавт. [47], включающем более 500000 человек, за 8-летний период наблюдений было выявлено 775 случаев внезапной смерти, и в 320 случаях внезапная смерть ассоциировалась с приемом лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT.

Удлинение интервала QT на фоне антиаритмической терапии связывают с генетически обусловленным снижением «резерва реполяризации» [48] вследствие генетических вариаций, в частности, гена адаптерного белка синтазы оксида азота-1 (NOS1AP) [32, 49].

К пациентам высокого риска относят пациентов пожилого возраста, женщин, пациентов с низкой фракцией выброса, гипертрофией левого желудочка, ишемией, низкой ЧСС, электролитными нарушениями, такими как гипокалиемия и гипомagneмизация и т.д. (табл. 3) [2, 19, 32, 41].

Так как антиаритмические препараты наиболее вероятно вызывают пролонгацию интервала QT, следовательно, и риск развития TdP в первые дни начала терапии высок. Поэтому желательно начинать антиаритмическую терапию в условиях стационара, когда возможно пристальное наблюдение (в чём особенно нуждаются пациенты со структурными изменениями сердца), что позволит своевременно предотвратить развитие TdP или оказать экстренную помощь. Имеются исследования, демонстрирующие, что у пациентов с суправентрикулярной тахикардией экономически обосновано 72-часовое наблюдение перед началом антиаритмической терапии [50].

«Некардиальные» препараты также могут быть причиной удлинения QT и, следовательно, развития TdP, если

они способны блокировать калиевые каналы или взаимодействовать с другими лекарственными средствами. Это взаимодействие может быть фармакодинамическим (когда оба препарата блокируют калиевые каналы) или фармакокинетическим (когда один препарат влияет на выведение другого, например, замедляя метаболизм в печени из-за дефекта гена, кодирующего цитохром P-450, что можно считать вариантом наследственной предрасположенности к желудочковым нарушениям ритма) или смешанным фармакодинамическим–фармакокинетическим [7, 19, 32, 34, 37, 42, 50, 51].

Примером чистого фармакодинамического взаимодействия являются хинидин и соталол, которые конкурируют за калиевые каналы.

Взаимодействие между цизапридом и кетоконазолом — пример чистого фармакокинетического взаимодействия. Кетоконазол ингибирует цитохром P-4503A4, который метаболизирует цизаприд. В результате это ингибирует выведение последнего, что может привести к удлинению интервала QT и развитию TdP.

Пример смешанного взаимодействия — эритромицин и цизаприд. Оба лекарства не только блокируют калиевые каналы, но эритромицин также ингибирует цитохром P-4503A4.

Среди факторов, предрасполагающих к развитию TdP, гипокалиемия и гипомagneмизация особенно значимы и легко поддаются коррекции. Необходимо следить за уровнем калия и магния у пациентов, принимающих медикаменты, которые могут влиять на уровень калия и магния, в частности, диуретики. Например, Ю.М. Лопатин описывает случай развития желудочковой тахикардии на фоне удлинения интервала QT до 0,8 с у пациентки с ранее не выявленным первичным гиперальдостеронизмом, принимавшей индапамид [52].

Таблица 3. Факторы риска увеличения длительности QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» на фоне применения лекарственных препаратов

• Женский пол
• Пожилой возраст
• Заболевания сердца
Хроническая сердечная недостаточность
Гипертрофия левого желудочка
Инфаркт миокарда
• Часы после восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий
• Исходно увеличенный интервал QT
• Врождённый синдром удлинённого интервала QT (м.б. клинически нераспознан)
• Брадикардия и нарушения проводимости
• Увеличение биодоступности препарата (для лекарств, метаболизирующихся в печени)
• Генетические вариации
• Полиморфизм ионных каналов
• Одновременное назначение препаратов, потенциально удлиняющих QT
• Заболевания печени
• Нарушения выводящей функции печени или почек (для препаратов, выводящихся печенью или почками)
• Быстрое в/в введение препаратов, удлиняющих QT
• Использование диуретиков
• Терапия дигоксином
• Электролитный дисбаланс
Гипокалиемия
Гипомагниемия
Гипокальциемия

Удлинённым считается интервал QT, скорректированный по формуле Bazett, длительностью более 450 у мужчин и более 470 мс у женщин, нормальным — менее 430 и 450, пограничным — от 430 до 450 и от 450 до 470, соответственно [7, 41, 45]. По другим данным, величина интервала QT > 420 мс является предиктором внезапной сердечной смерти [53].

Длительность интервала QT более 500 мс ассоциируется с более высоким риском TdP [46–48], поэтому рекомендуется немедленно отменять препараты, вызывающие удлинение QT [47, 48]. Другим предиктором развития TdP является удлинение интервала QT более 60 мс относительно базового значения.

Заключение

Таким образом, назначая не только антиаритмические, но и целый ряд других препаратов, необходимо помнить о возможности увеличения риска смерти пациентов с учётом возрастания вероятности развития TdP и следить за длительностью интервала QT [54].

Например, лекарственные препараты, способные увеличивать длительность интервала QT назначаются 2,9%

критически больных пациентов, при этом одновременное назначение нескольких таких препаратов отмечалось у 18,6% больных [55]. По данным обсервационного проспективного исследования Pickham D. и соавт., у остро заболевших пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, удлинение интервала QT наблюдалось в 24% случаев, в 6% случаев развивалась TdP. Предикторами увеличения длительности QT были женский пол, назначение удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов, гипокалиемия, гипокальциемия, гипергликемия, высокий уровень креатинина, гипотиреоз и инсульт в анамнезе [56].

При назначении препарата, который может увеличивать длительность интервала QT, пациенты должны быть предупреждены о необходимости оперативно сообщать лечащему врачу о любых симптомах, могущих быть проявлениями TdP: обмороках, приступообразном, особенно вновь развившемся, сердцебиении и предобморочном состоянии, предобморочном состоянии без сердцебиения, а также интеркуррентных условиях или методах лечения, которые могут привести к гипокалиемии (например, гастроэнтерите или добавлении мочегонных средств). Необходимо регулярное электрокардиографическое обследование для выявления бессимптомного удлинения интервала QT > 500 мс.

При определении длительности интервала QT целесообразно следовать следующим правилам:

1. Измерения должны быть проведены: вручную по ЭКГ в 12 отведениях; должен быть измерен отрезок от начала комплекса QRS до конца интервала QT; необходимо усреднение по 3–5 комплексам в одном отведении;

2. Зубец U следует включить в измерение, если он сливается с зубцом T;

3. Величина интервала QT должна оцениваться на пике концентрации в плазме крови вещества, способного вызвать удлинение QT;

4. Величина интервала QT должна быть скорректирована с учётом ЧСС.

В случае удлинения интервала QT целесообразно пересмотреть стратегию лечения, выбрав альтернативную фармакотерапию, контролировать лекарственные взаимодействия, способные ухудшить прогноз, брадикардию и электролитные нарушения [47, 48].

Доступны электронные ресурсы (например <http://www.azcert.org/index.cfm>), позволяющие получить список препаратов, способных привести к увеличению длительности QT, информацию о влиянии лекарственных препаратов на длительность интервала QT, а также оценить риск взаимодействия препаратов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. 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. *Circulation* 2009;119:e241–e250
- Al-Khatib S.M., LaPointe N.M.K., Kramer J.M. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289(4):2120–7.
- Hannibal G.B., Hasanien A.A., Pickham D. ECG Challenges: Measurement and Rate Correction of the QT Interval. *AACN Advanced Critical Care* 2013;24(1):90–6.
- Algra A., Tijssen J.G., Roelandt J.R. et al QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991;83:1888–94.
- Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L. et al Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:362–7.
- Chugh S.S., Reinier K., Singh T. Determinants of Prolonged QT Interval and Their Contribution to Sudden Death Risk in Coronary Artery Disease The Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation* 2009;119:663–70.
- van Noord C., Eijgelsheim M., Stricker B.H.Ch. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010;70(1):16–23.
- Liew R. Electrocardiogram-Based Predictors of Sudden Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol.* 2011;34(8):466–73.
- Zhang Y., Post W.S., Blasco-Colmenares E. et al Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22(5):660–70.
- Zhang Y., Post W.S., Dalal D. et al QT-Interval Duration and Mortality Rate. Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011;171(19):1727–33.
- Williams E.S.B., Thomas K.L.B., Broderick S.B. et al. Race and gender variation in the QT interval and its association with mortality in patients with coronary artery disease: Results from the Duke Data-bank for Cardiovascular Disease (DDCD). *Am Heart J* 2012;164(3):434–41.
- Sauer A.J., Newton-Cheh C. Clinical and Genetic Determinants of Torsade de Pointes Risk *Circulation* 2012;125:1684–94.
- Yan G.X., Lankipalli R.S., Burke J.F. et al Ventricular repolarization components on the electrocardiogram. Cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2001;42:401–9.
- Zareba W., Moss A.J., La Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74:550–3.
- Doschitsin V.L. Clinical analysis of electrocardiograms. Moscow: Medicine; 1982. Russian (Дошечин В.Л. Клинический анализ электрокардиограммы. М: Медицина, 1982).
- Sagie A., Larson M.G., Goldberg R.J. et al An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:797–801.
- Fridericia L.S. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:343–51.
- Meier P., Gloekler I.S., de Marchi S.F. An indicator of sudden cardiac death during brief coronary occlusion: electrocardiogram QT time and the role of collaterals. *Eur Heart J* 2010; 31:1197–204.
- Nachimuthu S., Assar M.D., Schussler J.M. Drug-induced QT Interval Prolongation Mechanisms and Clinical Management. *Ther Adv Drug Safe* 2012;5(3):241–53.
- Makarov L.M., Chuprova S.N., Kiseleva I.I. Comparison of methods for measuring the QT interval and their clinical significance. *Cardiology* 2004;(5):71–3. Russian (Макаров Л.М., Чупрова С.Н., Киселева И.И. Сравнение способов измерения интервала Q–T и их клиническое значение. Кардиология 2004;(5):71–73)
- Chan A., Isbister G., Kirkpatrick C., Dufful S. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. *QJM* 2007;100:609–15.
- Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R.W.F. Q–T dispersion and components of the Q–T interval in ischemia and infarction. *Br Heart J* 1995;73:32–6.
- Moss A.J. Measurement of the Q–T interval and the risk associated with Q–Tc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72:238–258.
- Makarov L.M. Features of the dynamics and the measurement of the QT interval in Holter monitoring. *Cardiology* 2002;(1):98–102. Russian (Макаров Л.М. Особенности динамики и измерения интервала Q–T при холтеровском мониторировании. Кардиология 2002;(1):98–102)
- Merri M., Moss A., Benhorin J. et al. Relation between ventricular repolarisation duration and cardiac cycle length during 24-hour Holter recordings: findings in normal patients and patients with long QT syndrome. *Circulation* 1992;84:1816–21.
- Panikath R., Reinier K., Uy-Evanado A. Prolonged Tpeak-to-Tend Interval on the Resting ECG Is Associated With Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:441–7.
- Kusakovskiy M.S. Cardiac arrhythmias. St. Petersburg: IKF Foliant; 1998. Russian (Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: ИКФ Фоллиант; 1998).
- Shkolnikova M.A., editor. Long QT interval syndrome. Moscow: Medpraktika; 2001. Russian (Школьников М.А., редактор. Синдром удлиненного интервала Q–T. М.: Медпрактика; 2001).
- Vatutin N.T., Sklyanov E.V., Gritsenko P.V. Long QT syndrome. *Cardiology* 2002;(9):83–9. Russian (Ватулин Н.Т., Склянов Е.В., Гриценко П.В. Синдром удлиненного интервала QT. Кардиология 2002;(9):83–9).
- Antzelevitch C. Cellular basis for the repolarization waves of the ECG. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1080:268–81.
- Butaev T.D., Treshkur T.V., Ovechkin M.A. et al. Congenital and acquired long QT syndrome. St. Petersburg: INKART; 2002. Russian (Бутаев Т.Д., Трешкур Т.В., Овечкина М.А. и др. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала QT. СПб.: ИНКАРТ; 2002).
- Behr E.R., Roden D. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? *Eur Heart J* 2013;34:89–95.
- Boqueria L.A., Boqueria O.L., Glushko L.A. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Annals arrhythmology* 2010;(3):69–79. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Механизмы нарушений ритма сердца. Анналы аритмологии 2010;(3):69–79).
- Heist E.K., Ruskin J.N. Drug-Induced Arrhythmia. *Circulation* 2010;122:1426–35.
- Goldenberg I., Moss A.J. Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2291–300.
- Kulik V.L., Yabluchansky N.I. The QT interval in the cardiac clinic. *Bulletin of Kharkov National University.* 2009; 879(18):73–96. Russian (Кулик В.Л., Яблучанский Н.И. Интервал QT в кардиологической клинике. Вісн Харк нац ун-ту 2009;879(18):73–96).
- Kannankeril P., Roden D. M., Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. *Pharmacol Rev* 2010;62(4):760–81.
- Doschitsin V.L., Segal E.S., Sedov V.V. ECG QT interval prolongation: classification, clinical significance. *Cardiology* 1981;(10):22–8. Russian (Дошечин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала Q–T ЭКГ: классификация, клиническое значение. Кардиология 1981;(10):22–8).
- Yi Z., Wendy S.P., Darshan D. et al. Coffee, alcohol, smoking, physical activity and QT interval duration: results from the Third national health and nutritional examination survey. *PLoS One* 2011;6(2):e17584.
- Haverkamp W., Breithardt G., Camm A. J. et al The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular Research* 2000;47:219–33.
- Yap Y.G., Camm A. J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003;89:1363–72.
- Kowey P.R., Malik M. The QT interval as it relates to the safety of non-cardiac drugs. *Eur Heart J Suppl* 2007;9 (Supplement G):G3–G8.
- Gupta A., Lawrence A. T., Krishnan K. et al Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007;153:891–9.
- Roden D. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013–22.
- Drew B.J., Ackerman M.J., 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;121:1047–60.
- Zipes D.P., Camm A.J., Borggreffe M. et al ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247–e346.
- Straus M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2007–12.
- Roden D. M. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *Journal of Internal Medicine* 2006;259:59–69.
- Jamshidi Y., Nolte I.M., 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;60:841–50.
- Simons G.R., Eisenstein E.L., Shaw L.J., Mark D.B. Cost effectiveness of inpatient initiation of antiarrhythmic therapy for supraventricular tachycardia's. *Am J Cardiol* 1997;80:1551–7.
- Ritter J. M. Cardiac safety, drug-induced QT prolongation and torsade de pointes (TdP). *Br J Clin Pharmacol* 2012;3(73):331–4.
- Lopatyn Y.M. Diuretics and the development of hyperkalemia in patients with arterial hypertension: Are the security of the original and generic drugs. *Atmosphere. Cardiology* 2004;(3):12–5. Russian (Лопатин Ю.М. Диуретики и развитие гиперкалиемии у больных артериальной гипертензией: одинакова ли безопасность оригинальных и генерических препаратов. Атмосфера. Кардиология 2004;(3):12–5).
- National Guidelines for the determining of risk and prevention of sudden cardiac death (draft). Available at: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m1i1153/BCCрекомендации.pdf>. Date of access 22.06.2013. Russian (Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (проект). Доступен на: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m1i1153/BCCрекомендации.pdf>. Дата доступа: 22.06.2013).
- Mizusawa Y., Wilde A. A. M. QT Prolongation and Mortality in Hospital Settings: Identifying Patients at High Risk. *Mayo Clin Proc* 2013;88(4):309–11.
- Freeman B.D., Dixon D.J., Coopersmith C.M. et al Pharmacoeconomics of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2008;17(10):971–81.
- Pickham D., Helfenbein E., Shinn J. A. et al High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Critical Care Medicine* 2012;2(40):394–9.

Поступила: 30.04.2013

Принята в печать: 13.06.2013