

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.35>

Оценка риска развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса

Л.В. Колоцей, В.А. Снежицкий, А.В. Копыцкий

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 35-45.

Assessment of the risk of polymorphic ventricular tachycardia development in patients with drug-induced QT interval prolongation caused by class III antiarrhythmic drugs

L.V. Kalatsei, V.A. Snezhitskiy, A.V. Kaputski

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):35-45.

Резюме.

Цель – разработать модель оценки риска развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT (СУИ QT) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Материал и методы. В исследование включено 64 пациента с лекарственно-индуцированным СУИ QT, из них 37 (57,8%) женщин и 27 (42,2%) мужчин, средний возраст – $57,2 \pm 9,4$ лет. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя запись ЭКГ в 12-ти отведениях, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на фоне приема антиаритмической терапии. В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным ХМ-ЭКГ пациенты были разделены на 2 группы: «ЖТ» (17 человек) и «Без ЖТ» (47 человек). На основании полученных данных для прогнозирования развития ЖТ было построено уравнение логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи. Результаты. Построена модель логистической регрессии, включающая в себя следующие показатели: пол пациентов, уровень магния в сыворотке крови, дисперсия интервала QT и индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS). При расчетном значении пороговой вероятности $\geq 0,599$ полученная модель позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT, обусловленного приемом антиаритмических препаратов III класса с чувствительностью – 88,24%, специфичностью – 90,00% и общей точностью – 89,55%.

Заключение. Разработанная нами модель позволит прогнозировать риск возникновения желудочковых нарушений ритма у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT, что приведет к уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений и случаев внезапной сердечной смерти у данной категории пациентов.

Ключевые слова: антиаритмические препараты III класса; лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT; полиморфная желудочковая тахикардия; магний; дисперсия интервала QT; логистическая регрессия.

Abstract.

Objectives. To elaborate a risk assessment model for the development of polymorphic ventricular tachycardia (PVT) in patients with drug-induced long QT syndrome (LQTS) caused by class III antiarrhythmic drugs.

Material and methods. The study included 64 patients with drug-induced LQTS, 37 (57.8%) out of them were women and 27 (42.2%) men, their mean age made up 57.2 ± 9.4 years. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including 12-lead ECG recording, 24-hour Holter ECG monitoring while receiving antiarrhythmic therapy. Depending on the presence or absence of unsustainable PVT according to Holter monitoring, the patients were divided

into 2 groups: “PVT” (n=17) and “Without PVT” (n=47). Based on the obtained data, a logistic regression equation with a binary response and a logit link function was constructed to predict the development of PVT.

Results. A logistic regression model has been elaborated, which includes the following indicators: patients’ gender, serum magnesium level, QT interval dispersion, and index of cardioelectrophysiological balance (QT/QRS). With a calculated threshold probability value of ≥ 0.599 , the resultant model can identify patients at high risk of PVT development with drug-induced LQTS while taking class III antiarrhythmic drugs with a sensitivity of 88.24%, specificity of 90.00% and total accuracy of 89.55%.

Conclusions. The developed model will make it possible to predict the risk of ventricular arrhythmias in the sick with drug-induced LQTS, which will lead to a decrease in the number of cardiovascular complications and sudden cardiac death cases in this category of patients.

Keywords: class III antiarrhythmic drugs; drug-induced long QT syndrome; polymorphic ventricular tachycardia; magnesium; QT interval dispersion; logistic regression.

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и инвалидности в развитых странах мира. Основные причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – прогрессирование хронической сердечной недостаточности (около половины всех летальных исходов) и внезапная сердечная смерть (ВСС) (другая половина). В подавляющем большинстве случаев (85%) механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков [1, 2].

Удлинение интервала QT стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) является общепринятым фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и ВСС [3, 4]. Создавая функциональный субстрат для возникновения трансмурального механизма re-entry, удлинение интервала QT может инициировать развитие эпизодов полиморфной ЖТ, в том числе типа «пируэт», которая в 20% случаев трансформируется в фибрилляцию желудочков [5]. Это обуславливает все более возрастающий интерес к разнообразным аспектам синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT), методам его диагностики, лечения и стратификации риска ЖТ и ВСС.

Известно, что СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным. В основе врожденных вариантов синдрома лежат редкие мутации, возникающие в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов (натриевых, калиевых и кальциевых), а также их регуляторные белки [6]. Приобретенная форма СУИ QT встречается в клинической практике значительно чаще и связана в первую очередь с приемом удлиня-

ющих интервал QT лекарственных препаратов, среди которых антиаритмические препараты, антибиотики (макролиды и фторхинолоны), антидепрессанты и др. [7]. Согласно сведениям Центра мониторинга ВОЗ в Упсале, наиболее часто возникновение лекарственно-ассоциированного СУИ QT связано с употреблением антиаритмических препаратов III класса по классификации M. Vaughan-Williams, в частности соталола (до 4,8%) и амиодарона (до 1,5%) [8].

Известно, что частота назначения антиаритмических препаратов во всем мире неуклонно увеличивается. Согласно одному из последних исследований с 1999 по 2017 год в Европе она возросла на 16%, составляя 41,9 установленных дневных доз на 1000 человек в сутки [9]. Число выявления случаев лекарственно-индуцированного СУИ QT также имеет выраженную тенденцию к росту, во многом благодаря росту уровня осведомленности медицинского персонала и обучению пациентов, а также улучшению качества диагностики. Согласно данным европейских центров фармаконадзора в Швеции, Германии и Италии, ежегодно регистрируется от 2,5 до 4 случаев лекарственно-индуцированного СУИ QT на миллион человеко-лет [10, 11]. Однако некоторые ученые высказывают предположения, что истинная распространенность лекарственно-индуцированного СУИ QT существенно выше и превышает имеющиеся уровни по крайней мере в 10 раз [7].

Стратификация риска ВСС при лекарственно-индуцированном СУИ QT является сложной задачей. На сегодняшний день не существует всеобъемлющего, легко измеряемого и широкодоступного показателя, который обладал бы достаточно высокой способностью прогнозировать возникновение желудочковых нарушений ритма,

в частности полиморфной ЖТ у данной категории пациентов, чем и определяется актуальность исследования.

Цель исследования – разработать модель оценки риска развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Материал и методы

В исследование было включено 64 пациента, из них 37 (57,8%) женщин и 27 (42,2%) мужчин, средний возраст – $57,2 \pm 9,4$ лет, преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца. У всех пациентов было зарегистрировано удлинение скорректированного (по формуле Базетта) интервала QT (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса (амиодарон и соталол) в условиях стационара.

Критериями исключения из исследования были: удлинение скорректированного интервала QT свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема антиаритмической терапии; генотипированный врожденный СУИ QT; прием любых лекарственных средств, кроме антиаритмических препаратов III класса с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds»; недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или коронарная ангиопластика (менее чем за 3 месяца до включения в исследование); гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова-Лайона >35 мм); увеличение продолжительности комплекса QRS ≥ 100 мс; постоянная и длительно персистирующая форма ФП; 24 часа после восстановления синусового ритма у пациентов с ФП; нарушения атриовентрикулярного проведения; некорректированная патология щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз); декомпенсированный сахарный диабет; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), общеклинические лабораторные исследования.

ЭКГ исследование проводилось с использованием 12-канального цифрового компьютерного электрокардиографа для регистрации и анализа ЭКГ в покое «Интекард-3» (Кардиан, Беларусь). Определение продолжительности зубцов и интервалов проводилось вручную по 12 отведениям стандартной ЭКГ, с записью не менее пяти полных сердечных циклов. Расчет скорректированного интервала QT осуществлялся по формуле Базетта.

ХМ-ЭКГ проводилось с использованием системы «Кардиотехника-04-8» (Инкарт, Россия) для регистрации нарушений ритма и проводимости, возникающих на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным 24-часового ХМ-ЭКГ пациенты были разделены на 2 группы: «ПЖТ» (17 человек) и «Без ПЖТ» (47 человек).

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых являлось нормальным (гипотеза о нормальности распределения проверялась при помощи критериев Лилиефорса и Шапиро – Уилка), приводились в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Если показатель был распределен по закону, отличному от нормального, то его описательные статистики были представлены как $Me(Q1;Q3)$, где Me – медиана, $Q1$, $Q3$ – 1-й и 3-й квартили соответственно. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и критерия χ^2 -Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

На основании наблюдений за исследуемой выборкой построено уравнение логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи. Для построения регрессионной модели использовался специализированный язык программирования «R» версии 3.4.1, в качестве интегрированной среды разработки использовалась среда «RStudio» версии 1.0.143. Для оценки качества полученной модели проводился ROC-анализ, а также кросс-валидация методом скользящего контроля.

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.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых групп пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых групп пациентов

Параметры	Критерии	Группа «ПЖТ»	Группа «Без ПЖТ»	Р	
Женщины, n (%)		13 (77,5%)	24 (51,1%)	0,051	
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 АГ, n (%)	3 (17,6%)	4 (8,5%)	0,322	
	1 ст., n (%)	4 (23,5%)	7 (14,9%)	0,431	
	2 ст., n (%)	10 (58,8%)	34 (72,3%)	0,310	
	3 ст., n (%)	0 (0%)	2 (4,3%)	0,960	
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	4 (23,5%)	4 (8,5%)	0,129	
	ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%)	1 (5,9%)	5 (10,6%)	0,547	
	Вазоспастическая стенокардия	2 (11,8%)	4 (8,5%)	0,700	
	ССН	ФК 1, n (%)	3 (17,6%)	11 (23,4%)	0,617
		ФК 2, n (%)	6 (35,3%)	21 (44,7%)	0,502
		ФК 3, n (%)	1 (5,9%)	2 (4,3%)	0,791
ИМ в анамнезе, n (%)	3 (17,6%)	7 (14,9%)	0,789		
ФК ХСН, n (%)	ФК 0, n (%)	1 (5,9%)	2 (4,3%)	0,791	
	ФК I, n (%)	8 (47,1%)	27 (57,4%)	0,462	
	ФК II, n (%)	6 (35,3%)	15 (31,9%)	0,801	
	ФК III, n (%)	2 (11,8%)	3 (6,4%)	0,479	
Нарушения ритма, n (%)	Пароксизмальная форма ФП, n (%)	3 (17,6%)	15 (31,9%)	0,382	
	Персистирующая форма ФП, n (%)	4 (23,5%)	15 (31,9%)	0,610	
	Частая ЖЭС, n (%)	7 (41,2%)	14	0,478	
	Эпизоды неустойчивой мономорфной ЖТ, n (%)	7 (41,2%)	12 (25,5%)	0,331	
	Частая наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	2 (11,8%)	3 (6,4%)	0,479	
Некардиальная сопутствующая патология, n (%)	Ожирение, n (%)	6 (35,3%)	20 (42,6%)	0,602	
	Сахарный диабет II типа, n (%)	2 (11,8%)	4 (8,5%)	0,694	
	Патология щитовидной железы, n (%)	2 (11,8%)	6 (12,8%)	0,915	
Принимаемые лекарственные препараты, n (%)	Бета-адреноблокаторы, n (%)	9 (52,9%)	30 (63,8%)	0,434	
	Ингибиторы АПФ, n (%)	11 (64,7%)	29 (67,1%)	0,827	
	Блокаторы рецепторов ангиотензина II	3 (17,6%)	13 (27,7%)	0,541	
	Статины, n (%)	14 (82,3%)	44 (93,6%)	0,484	
	Антиагреганты, n (%)	10 (58,8%)	15 (31,9%)	0,097	
	Антикоагулянты, n (%)	7 (41,2%)	30 (63,8%)	0,166	
Антиаритмические препараты III класса, n (%)	Амиодарон, n (%)	10 (58,8%)	32 (68,1%)	0,563	
	Соталол, n (%)	7 (41,2%)	15 (31,9%)		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССН – стабильная стенокардия напряжения; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

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 группе «ПЖТ» преобладали женщины (77,5%), в то время как в группе «Без ПЖТ» пациенты женского пола составляли лишь 51,1% ($p=0,05$), что можно объяснить влиянием уровней половых гормонов на продолжительность и гетерогенность желудочковой реполяризации. По клинико-нозологической характеристике (наличию и степени АГ, форме ИБС, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, функциональному классу ХСН по классификации NYHA), а также наличию некардиальной сопутствующей патологии исследуемые группы были сопоставимы.

Следует отметить, что до назначения антиаритмической терапии в группе «ПЖТ» пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ регистрировались у 7 (41,2%) пациентов, а в группе «Без ПЖТ» у 12 (25,5%) пациентов ($p=0,331$). Пароксизмов неустойчивой полиморфной ЖТ до назначения антиаритмической терапии у пациентов, включенных в исследование, зарегистрировано не было. В группе «ПЖТ» амиодарон был назначен 10 (58,8%), а соталол – 7 (41,2%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей группы «Без ПЖТ», в которой 32 человека (68,1%) получали амиодарон, а 15 (31,9%) – соталол ($p=0,563$).

Среднесуточные дозировки употребляемых антиаритмических препаратов в обеих группах были сопоставимы: для амиодарона – 339 ± 201 мг в группе «ПЖТ» против 311 ± 143 мг в группе «Без ПЖТ», $p=0,711$; для соталола – 160 ± 74 мг в группе «ПЖТ» против 160 ± 38 мг в группе «Без ПЖТ», $p=0,920$.

В таблице 2 представлены электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Как следует из таблицы 2, пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ отличала достоверно большая продолжительность интервала QT ($p=0,042$), а также большая продолжительность интервалов QTc и JТс ($p=0,001$), характеризующих общую длительность реполяризации миокарда. Обращала на себя внимание тенденция к большим значениям дисперсии интервалов QT и JT, однако не достигавшим критериев статистической значимости вследствие небольшого размера исследуемой выборки. Показатели, характеризующие трансмуральную дисперсию реполяризации (интервал T peak – T end, его дисперсия и соотношение к интервалу QT), у пациентов обеих групп были сопоставимы.

Значения показателей, характеризующих деполяризацию миокарда, у исследуемых пациентов также не носили значимых различий, за исключением фрагментации комплекса QRS, ко-

Таблица 2 – Электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема антиаритмической терапии

Параметры	Группа «ПЖТ»	Группа «Без ПЖТ»	p
Показатели реполяризации миокарда желудочков			
Продолжительность интервала QT, мс	492,1 (457; 537)	461,9 (448; 483)	0,042
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	509,7 (479; 542)	474,4 (458; 488)	0,001
Дисперсия интервала QT, мс	83,6 (59; 98)	69,7 (58; 82)	0,111
Продолжительность интервала JТс (Bazett), мс	427,9 (395; 462)	388,1 (372; 398)	0,001
Дисперсия интервала JT, мс	77,2 (52; 90)	65,3 (54; 75)	0,127
Продолжительность интервала T peak – T end, мс	131,4 (113; 147)	123,1 (113; 135)	0,166
Дисперсия интервала T peak – T end	35,3 (30; 40)	31,9 (20; 40)	0,204
Соотношение интервала T peak – T end / QT	0,26 (0,25; 0,29)	0,27 (0,25; 0,29)	0,732
Показатели деполяризации миокарда желудочков			
Продолжительность комплекса QRS, мс	82,3 (80; 90)	86,3 (80; 90)	0,398
Фрагментация комплекса QRS, n (%)	7 (41,2%)	7 (14,9%)	0,041
Показатели баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков			
Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS)	6,26 (5,88; 6,86)	5,54 (5,22; 5,65)	<0,001
Корригированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRS)	6,24 (5,99; 6,55)	5,54 (5,14; 5,78)	<0,001

торая достоверно чаще встречалась у пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ (41,2% против 14,9%, $p=0,041$).

Следует отметить, что значения показателей баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (индекс кардиоэлектрофизиологического баланса и его скорректированный эквивалент) были достоверно выше у пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ ($p<0,001$) и продемонстрировали самый высокий уровень значимости из всех проанализированных ЭКГ-показателей. В таблице 3 приведены лабораторные показатели исследуемых групп пациентов.

При оценке лабораторных показателей нами было установлено отсутствие достоверных межгрупповых различий в содержании большинства электролитов (калий, натрий, кальций и хлориды) в сыворотке крови. Обращало на себя внимание наличие достоверных различий только в содержании магния в сыворотке крови (медиана 0,74 ммоль/л в группе «ПЖТ» против 0,84 ммоль/л в группе «Без ПЖТ», $p=0,001$).

Учитывая вышеизложенные результаты, мы решили построить статистическую модель, с помощью которой можно предсказать высокий риск развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT.

Для выбора оптимальной статистической мо-

дели нами была использована технология прямого перебора всех возможных моделей, которые можно построить для данного набора переменных на выборках ограниченного объема [12]. В качестве возможных предикторов в анализируемые модели включались клинико-anamnestические, электрокардиографические и лабораторные показатели. В итоге была отобрана модель логистической регрессии с бинарным откликом, включающая в себя следующие предикторы: пол пациентов, дисперсия интервала QT, индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS) и уровень магния в сыворотке крови. Оценки коэффициентов полученной модели представлены в таблице 4.

Как следует из таблицы 4, оценки коэффициентов предикторов статистически значимы (при пороговом значении 0,05). Линейный предиктор (LP) уравнения логистической регрессии согласно данной модели будет иметь вид:

$$LP=0,8773+1,9467 \times X1+0,079 \times X2+3,3076 \times X3-36,4926 \times X4,$$

где:

X1 – пол пациента (0 – мужской, 1 – женский);

X2 – дисперсия интервала QT (мс);

X3 – индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS);

X4 – уровень магния в сыворотке крови (ммоль/л).

Переход в модели от линейного предиктора

Таблица 3 – Лабораторные показатели исследуемых групп пациентов

Параметры	Группа «ПЖТ»	Группа «Без ПЖТ»	p
Мочевина, ммоль/л	5,3 (4,7; 6,2)	6,1 (5,1; 7,2)	0,082
Креатинин, мкмоль/л	84,1 (74; 91)	90,6 (79; 99)	0,184
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 (4,9; 5,8)	4,9 (3,9; 5,6)	0,326
Калий, ммоль/л	4,1 (3,7; 4,5)	4,3 (4,1; 4,5)	0,261
Натрий, ммоль/л	143,4 (142; 145)	143,6 (142; 145)	0,801
Хлориды, ммоль/л	105,6 (103; 108)	104,8 (103; 107)	0,356
Кальций, ммоль/л	2,23 (2,2; 2,4)	2,27 (2,1; 2,5)	0,855
Магний, ммоль/л	0,74 (0,69; 0,80)	0,84 (0,77; 0,90)	0,001

Таблица 4 – Оценки коэффициентов регрессионной модели

Коэффициент	Оценка	Стандартное отклонение	Z-значение	P(> z)
(Intercept)	0,8773	5,4667	0,1605	0,8725
Пол пациента (1 – женский)	1,9467	1,0015	1,9438	0,05
Дисперсия интервала QT, мс	0,079	0,0353	2,2417	0,025
Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS)	3,3076	1,0363	3,1917	0,0014
Уровень магния в сыворотке крови, ммоль/л	-36,4926	9,1943	-3,9691	0,0001

к вероятности развития полиморфной ЖТ осуществляется по формуле:

$$p = 1/[1 + e(LP)],$$

где:

p – пороговая вероятность развития полиморфной ЖТ;

e – основание натурального логарифма;

LP – линейный предиктор уравнения логистической регрессии.

При значении $p \geq 0,599$ принимается решение об отнесении испытуемого к группе с высоким риском развития ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT. Если $p < 0,599$, делается благоприятный прогноз о низком риске развития ЖТ у данного пациента с лекарственно-индуцированным СУИ QT.

Логит-преобразование для пороговой вероятности 0,599 даёт нам порог отсечения по линейному предиктору: $LP_0 = 0,3995$, что упрощает классификацию пациентов (нет необходимости проводить обратное логит-преобразование). На рисунке 1 представлена S-образная кривая полученного классификатора.

С точки зрения математических допущений полученная модель является адекватной, так как, как было указано выше, оценки коэффициентов являются статистически значимыми; остаточный

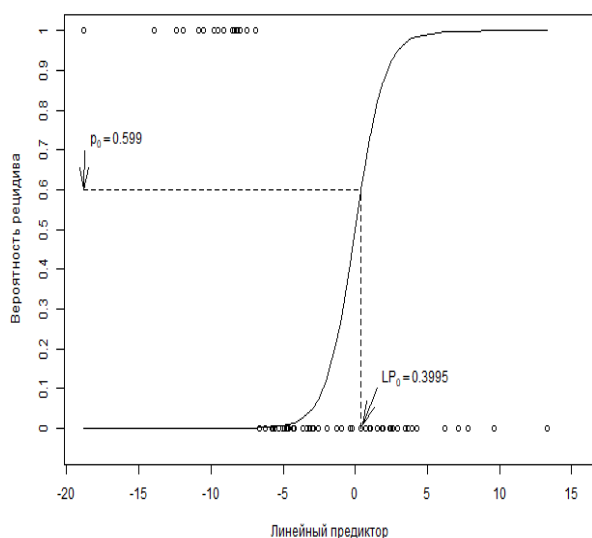


Рисунок 1 – S-образная кривая модели логистической регрессии с бинарным откликом (точки – наблюдаемая классификация, сплошная линия - теоретически предсказанная вероятность отнесения к группе (стрелками указаны порог отсечения по линейному предиктору и соответствующая пороговая вероятность))

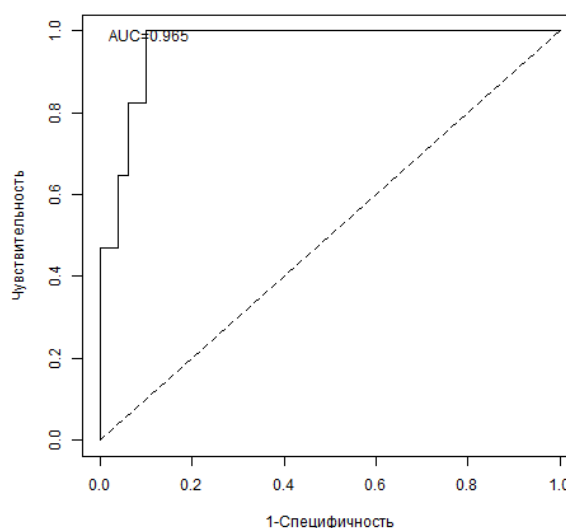


Рисунок 2 – ROC-кривая модели

девианс модели равен 41,64, в то время как для нуль-модели он составляет 140,01; значение информационного критерия Акаике равно 51,64, для нуль-модели – 77,9.

При выбранном пороге отсечения чувствительность классификатора составила 88,24%, специфичность – 90,00 %, общая точность – 89,55%. Была выполнена кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность составила 85,63% Площадь под ROC-кривой (рис. 2) составила $AUC=0,965$, что свидетельствует о высокой предсказательной способности модели.

Обсуждение

Стратификации риска ВСС при лекарственно-индуцированном СУИ QT в последние годы посвящено большое количество исследований [5, 7, 11, 15-19].

Женский пол традиционно относится не только к числу факторов риска удлинения интервала QT, но и развития лекарственно-индуцированных жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [5,7,13]. Так, по различным данным, полиморфная ЖТ на фоне удлиненного интервала QT в 2-3 раза чаще регистрируется у пациенток женского пола как с врожденным, так и приобретенным СУИ QT [7, 13, 14].

Природа данных особенностей обусловлена совокупностью анатомических, структурно-функциональных, гормональных, вегетативных и

генетических факторов. Кроме большей продолжительности интервала QT в покое, предрасположенность женщин к лекарственно-индуцированному СУИ QT объясняется более низкой массой тела по сравнению с мужчинами и, следовательно, повышенными концентрациями лекарственных средств в плазме крови [13].

Удлинение интервала QT на 12-канальной ЭКГ является фактором риска и самостоятельным предиктором развития жизнеугрожающих нарушений ритма и ВСС [1-4]. Однако продолжительность интервала QT характеризует только общую длительность деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, не учитывая особенностей баланса этих двух составляющих и степени их гетерогенности.

В настоящее время в стратификации риска ВСС предложено использовать ряд других электрокардиографических показателей [4, 13, 15-19].

Дисперсия интервала QT, определяющаяся как разница между наибольшим и наименьшим значениями интервала QT, отражает пространственную гетерогенность процесса реполяризации [4]. Высокие значения дисперсии интервала QT были ассоциированы с ВСС в крупных популяционных исследованиях [15, 16]. Так, по данным исследования S.M. Straus и соавт., включавшего более 3 тысяч участников в возрасте 30–60 лет, было показано, что в группе с дисперсией QT ≥ 80 мс риск ВСС возрастал в 4 раза по сравнению с группой, где дисперсия QT составляла < 30 мс [15]. В исследовании A. Friedman и соавт. было установлено, 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 ЖТ типа «пируэт» [16].

В последние годы перспективными в отношении прогнозирования риска возникновения желудочковых нарушений ритма представляются электрокардиографические показатели, характеризующие баланс между желудочковой деполяризацией и реполяризацией (iCEB и iCEBc).

Несколько исследований [17-19] продемонстрировало взаимосвязь между величиной iCEB и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями. Так, H. Liu и соавт. [17] показали, что введение блокатора калиевых каналов дофетилида приводит к увеличению iCEB, вызывая полиморфную ЖТ в препарате миокарда кролика. T. Robyns и соавт. [18] выявили, что прием соталола

увеличивает iCEB, в то время как использование флекаинида снижает iCEB у пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми аритмиями. Кроме того, в том же исследовании авторы сравнили значения iCEB у 70 пациентов с врожденным СУИ QT с положительным генотипом и у 65 членов семьи с отрицательным генотипом. Их данные показали, что iCEB и iCEBc значительно повышены при СУИ QT по сравнению с членами семьи с отрицательным генотипом. В исследовании I. Ardahanli и соавт. сообщается о статистически значимом приросте значений iCEB ($p=0,013$) у пациентов с инфекцией COVID-19, в течение 5 суток принимающих гидроксихлорохин и азитромицин, в отсутствие достоверных изменений интервалов QT и QTc ($p=0,22$) [19].

Нарушения электролитного обмена, в частности гипомагниемия, ассоциированы с развитием нарушений процесса реполяризации миокарда желудочков сердца и развитием лекарственно-индуцированного СУИ QT [20-22]. Нормальный уровень сывороточного магния, согласно данным, полученным в ходе исследования NHANES I, включавшего более 32 тысяч участников, составляет 0,75–0,95 ммоль/л [22]. Согласно данным того же исследования, уровень магния в сыворотке менее 0,8 ммоль/л был значимо ассоциирован с общей смертностью, а менее 0,7 ммоль/л – с сердечно-сосудистой смертностью в общей популяции [21].

K. Hoshino и соавт. выявили, что более половины пациентов с СУИ QT находится в магниевом дефицитном состоянии, которое усугубляет удлинение интервала QT и стимулирует развитие ЖНР. При сравнении группы пациентов с врожденным СУИ QT ($n=22$) и контрольной группы ($n=30$), дефицит магния менее 0,8 ммоль/л был выявлен у 53% пациентов основной и у 33% участников контрольной группы ($p<0,01$) [22].

Воздействие магния на процесс реполяризации осуществляется с помощью сложных молекулярных механизмов, в которые вовлечены калиевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов, рианодинные рецепторы и кальций-связывающий белок кальмодулин [23].

При дефиците магния происходит локальное повышение кальция в цитоплазме, что в дальнейшем может приводить к его повторному захвату соединительным саркоплазматическим ретикулумом и вызывать появление спонтанных диастолических кальциевых волн. Проаритмический характер данных волн ассоциирован с

возникновением ранних и отсроченных постдеполяризаций, которые создают потенциальный субстрат для развития полиморфной ЖТ, которая в дальнейшем может переходить в фибрилляцию желудочков [23].

Заключение

1. Таким образом, в результате проведенного нами анализа выбора оптимальной комбинации предикторов развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT в модель бинарной логистической регрессии были включены: пол пациентов, дисперсия интервала QT, индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS) и уровень магния в сыворотке крови.

2. При расчетном значении пороговой вероятности более 0,599 разработанная нами математическая модель позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT, обусловленного приемом антиаритмических препаратов III класса с чувствительностью – 88,24%, специфичностью – 90,00% и общей точностью – 89,55%.

Литература

- European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population / J. C. Nielsen [et al.] // *J. Arrhythm.* 2020. Vol. 36, N 4. P. 553–607. doi: 10.1002/joa3.12338
- Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е. В. Шляхто [и др.]. 2-е изд. Москва : Медпрактика-М, 2018. 247 с.
- Колоцей, Л. В. Молекулярно-генетические аспекты лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // *Кардиология в Беларуси.* 2021. Т. 13, № 4. С. 616–625. doi: 10.34883/PI.2021.13.4.010
- Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome / R. K. Rohatgi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Jul. Vol. 70, N 4. P. 453–462. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046
- Остроумова, О. Д. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21, № 5. С. 62–67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415
- Nakano, Y. Genetics of long-QT syndrome / Y. Nakano, W. Shimizu // *J. Hum. Genet.* 2016 Jan. Vol. 61, N 1. P. 51–55. doi: 10.1038/jhg.2015.74
- Головина, Г. А. Медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT / Г. А. Головина, В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева // *Вестн. аритмологии.* 2020. Т. 27, № 3. С. 42–52. doi: 10.35336/VA-2020-3-42-52
- Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone / J. Shenthar [et al.] // *Indian Heart J.* 2017 Nov-Dec. Vol. 69, N 6. P. 707–713. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.024
- Trends in Antiarrhythmic Drug Use in Denmark Over 19 Years / C. B. Poulsen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2020 Feb. Vol. 125, N 4. P. 562–569. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.11.009
- Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France / M. Molokhia [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008 Sep. Vol. 66, N 3. P. 386–395. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x
- Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany / G. Sarganas [et al.] // *Europace.* 2014 Jan. Vol. 16, N 1. P. 101–108. doi: 10.1093/europace/eut214
- Копыцкий, А. В. Информационно-вычислительная технология с применением языка «R» в рамках второй ступени высшего образования в медицинских вузах / А. В. Копыцкий // *Выш. шк.* 2021. № 3. С. 18–22.
- 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 / C. Linde [et al.] // *Europace.* 2018 Oct. Vol. 20, N 10. P. 1565–1565. doi: 10.1093/europace/euy067
- Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modelling in a phase 1 study with oral rac-sotalol / B. Darpo [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014 Mar. Vol. 77, N 3. P. 522–531. doi: 10.1111/bcp.12201
- Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults / S. M. J. M. Straus [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006 Jan. Vol. 47, N 2. P. 362–367. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.067
- QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes / A. Friedman [et al.] // *Cureus.* 2021 Jan. Vol. 13, N 1. e12895. doi:10.7759/cureus.12895
- Lu, H. R. A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB) – plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs) / H. R. Lu, G-X. Yan, D. J. Gallacher // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2013 Sep-Oct. Vol. 68, N 2. P. 250–259. doi: 10.1016/j.vascn.2013.01.003
- Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk / T. Robyns [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2016 May. Vol. 21, N 3. P. 294–304. doi:10.1111/anec.12309
- A new index in the follow-up of arrhythmia of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) patients receiving Hydroxychloroquine and Azithromycin therapy; index of cardiac electrophysiological balance / I. Ardahanli [et al.] // *Cumhuriyet Medical. J.* 2021. Vol. 43, N 1. P. 1–7. doi: org/10.7197/cmj.870158
- Tangvoraphonkchai, K. Magnesium and Cardiovascular Disease / K. Tangvoraphonkchai, A. Davenport // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2018 May. Vol. 25, N 3. P. 251–260. doi: 10.1053/j.ackd.2018.02.010

21. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: Results from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study / X. Zhang [et al.] // Clin. Nutr. 2018 Oct. Vol. 37, N 5. P. 1541–1549. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.021
22. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome / K. Hoshino [et al.] // Pediatr. Cardiol. 2002 Jan-Feb. Vol. 23, N 1. P. 41–48. doi: 10.1007/s00246-001-0011-5
23. Колоцей, Л. В. Генетическая вариабельность системы синтеза оксида азота в кардиомиоците - новый предиктор развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. 2021. Т. 13, № 6. С. 998–1009. doi: 10.34883/PI.2021.13.6.013

*Поступила 12.04.2022 г.
Принята в печать 08.06.2022 г.*

References

1. Nielsen JC, Lin Y-J, de Oliveira Figueiredo MJ, Shamloo AS, Alfie A, Boveda S, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. J Arrhythm. 2020 Jun 15;36(4):553-607. doi: 10.1002/joa3.12338
2. Shliakhto EV, Arutiunov GP, Belenkov IuN, Boitcov SA. National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death. 2nd ed. Moscow, RF: Medpraktika-M; 2018. 247 p. (In Russ.)
3. Kolotsey LV, Snezhitskii VA. Molecular genetic aspects of drug-induced long QT syndrome. Kardiologiya Belarusi. 2021;13(4):616-25. doi: 10.34883/PI.2021.13.4.010 (In Russ.)
4. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, Cannon BC, Asirvatham SJ, Moir C, et al. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul;70(4):453-462. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046
5. Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-Induced QT Prolongation: Prevalence, Risk Factors, Treatment and Prevention. Consilium Medicum. 2019;21(5):62-7. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415 (In Russ.)
6. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. J Hum Genet. 2016 Jan;61(1):51-5. doi: 10.1038/jhg.2015.74
7. Golovina GA, Zafiraki VK, Kosmacheva ED. Drug-induced long QT syndrome. Vestn Aritmologii. 2020;27(3):42-52. doi: 10.35336/VA-2020-3-42-52 (In Russ.)
8. Shenthar J, Rachaiah JM, Pillai V, Chakali SS, Balasubramanian V, Nanjappa MC. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. Indian Heart J. 2017 Nov-Dec;69(6):707-713. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.024 Epub 2017 Jun 3.
9. Poulsen CB, Damkjær M, Løfgren B, Schmidt M. Trends in Antiarrhythmic Drug Use in Denmark Over 19 Years. Am J Cardiol. 2020 Feb;125(4):562-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.11.009
10. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL, McKeigue P. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. Br J Clin Pharmacol. 2008 Sep;66(3):386-95. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x
11. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. Europace. 2014 Jan;16(1):101-8. doi: 10.1093/europace/eut214
12. Kopytskii AV. Information and Computing Technology Using the «R» Language in the Second Stage of Higher Education in Medical Universities. Vysh Shk. 2021;(3):18-22. (In Russ.)
13. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, 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 Oct;20(10):1565-1565a0. doi: 10.1093/europace/euy067
14. Darpo B, Karnad DR, Badilini F, Florian J, Garnett CE, Kothari S, et al. Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modelling in a phase 1 study with oral rac-sotalol. Br J Clin Pharmacol. 2014 Mar;77(3):522-31. doi: 10.1111/bcp.12201
15. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. Am Coll Cardiol. 2006 Jan;47(2):362-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.067
16. Friedman A, Miles J, Liebelt J, Christia P, Engstrom K, Thachil R, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. Cureus. 2021 Jan;13(1):e12895. doi: 10.7759/cureus.12895
17. Lu HR, Yan G-X, Gallacher DJ. A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB) – plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). J Pharmacol Toxicol Methods. 2013 Sep-Oct;68(2):250-259. doi: 10.1016/j.vasen.2013.01.003
18. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016 May;21(3):294-304. doi: 10.1111/anec.12309
19. Ardahanlı İ, Akhan O, Aslan R, Çelik M, Akyüz O. A new index in the follow-up of arrhythmia of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) patients receiving Hydroxychloroquine and Azithromycin therapy; index of cardiac electrophysiological balance. Cumhuriyet Med J. 2021;43(1):1-7. doi: org/10.7197/cmj.870158
20. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and Cardiovascular Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2018 May;25(3):251-260. doi: 10.1053/j.ackd.2018.02.010
21. Zhang X, Xia J, Del Gobbo LC, Hruby A, Dai Q, Song Y. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: Results from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Clin Nutr. 2018 Oct;37(5):1541-1549. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.021

22. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2002 Jan-Feb;23(1):41-8. doi: 10.1007/s00246-001-0011-5
23. Kolotsey LV, Snezhitskii VA. Genetic variability of the nitric oxide synthesis system in the cardiomyocyte - a new predictor of the development of drug-induced long QT syndrome during antiarrhythmic therapy. *Kardiologiya Belarusi.* 2021;13(6):998-1009. doi: 10.34883/PI.2021.13.6.013 (In Russ.)

Submitted 12.04.2022

Accepted 08.06.2022

Сведения об авторах:

Л.В. Колоцей – аспирант 1-й кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5211-709X>

E-mail: lkolotsey@mail.ru – Колоцей Людмила Владимировна

В.А. Снежицкий – д.м.н., член-корреспондент НАН Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>

А.В. Копыцкий – старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>

Information about authors:

L.V. Kalatsei – postgraduate of the Chair of Internal Diseases No. 1, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5211-709X>

E-mail: lkolotsey@mail.ru – Lyudmila V. Kalatsei

V.A. Snezhitskiy – Doctor of Medical Sciences, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, professor of the Chair of Internal Diseases No. 1, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>

A.V. Kopytski – senior lecturer of the Chair of Medical & Biological Physics, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>