

Оценка длительности интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином

Ф.А. Орлов^{1,2}, А.А. Зайцев^{1,3}, Г.Е. Кубенский⁴, Т.Н. Пантюхова¹

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Клиническая больница №1» (Воынская) Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

✉ esculap1@rambler.ru

Аннотация

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, возбудителю которой было дано временное название 2019-nCoV. COVID-19 является сложным мультисистемным заболеванием, неблагоприятно действующим не только на легкие, но и на состояние проводящей системы сердца.

Цель. Оценить длительность скорректированного интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином, а также выявить зависимость между этим показателем и степенью тяжести течения интерстициального пневмонита.

Материалы и методы. В ходе работы изучены истории болезни 40 мужчин и 4 женщин, находившихся с 20 марта по 20 мая 2020 г. на лечении в инфекционном отделении Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко. Всем исследованным выполнена электрокардиография покоя в 12 отведениях в цифровом виде: при поступлении в стационар и через 6 дней терапии с применением системы «Миокард-12». В ходе исследования 30 человек получали азитромицин в суммарной суточной дозе 500 мг/сут продолжительностью от 5 до 10 дней; 21 пациент принимал гидроксихлорохин в дозе 400 мг 2 раза в сутки в 1-й день лечения и последующие 5 дней по 200 мг 2 раза в сутки; 7 человек принимали азитромицин и гидроксихлорохин одновременно.

Результаты. Для оценки зависимости длительности скорректированного интервала QT от тяжести состояния пациентов и степени поражения легких мы сопоставили среднее значение данного интервала в зависимости от степени компьютерной томограммы поражения легких. При этом достоверного различия этого показателя у пациентов различной степени тяжести пневмонии не зарегистрировано. Однако при сочетании препаратов азитромицина и гидроксихлорохина через 6 дней наблюдается достоверное увеличение среднего значения скорректированного интервала QT по сравнению с его значением до начала лечения.

Заключение. Пациенты, госпитализированные с COVID-19, имеют исходно удлиненный скорректированный интервал QT. Сочетанное применение азитромицина и гидроксихлорохина в короткий срок вызывает достоверное увеличение скорректированного интервала QT у больных COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, гидроксихлорохин, азитромицин, интервал QT.

Для цитирования: Орлов Ф.А., Зайцев А.А., Кубенский Г.Е., Пантюхова Т.Н. Оценка длительности интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200540

Original Article

Assessment of the duration of QT interval in patients with COVID-19 during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin

Filipp A. Orlov^{1,2}, Andrei A. Zaitsev^{1,3}, Gleb E. Kubenskii⁴, Tatiana N. Pantiukhova¹

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia;

⁴Clinical Hospital №1 (Volynskaya), Moscow, Russia

✉ esculap1@rambler.ru

Abstract

At the end of 2019, an outbreak of a novel coronavirus infection occurred in PRC, the causative agent of which was given the temporary name 2019-nCoV. COVID-19 is a complex multisystem disease which causes harmful effects not only on the lungs, but also on the cardiac conduction system.

Aim. To assess the duration of corrected QT interval in patients with COVID-19 during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin, and to identify the relationship between this indicator and the severity of interstitial pneumonitis.

Materials and methods. We studied medical records of 40 men and 4 women, who were treated in the infectious diseases department of Acad. N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital from March 20 to May 20, 2020. All patients underwent resting digital 12-lead electrocardiography: at the time of admission to the hospital and after 6 days of therapy using the "Myocard-12" system. In our study, 30 patients were treated with azithromycin at a total daily dose of 500 mg for 5 to 10 days; 21 patients – with hydroxychloroquine at a dose of 400 mg 2 times a day on the 1st day of treatment and 200 mg 2 times a day for the next 5 days; and 7 patients received azithromycin and hydroxychloroquine combination.

Results. To assess the duration of corrected QT interval depending on the severity of patient's status and the degree of lung damage, we compared the mean QT interval depending on the degree of lung damage on computed tomography. There was no significant difference in this indicator in patients with pneumonia of varying severity. However, when using the combination of azithromycin and hydroxychloroquine after 6 days, there was a significant increase in the mean corrected QT interval compared to its baseline value (before treatment).

Conclusion. Patients hospitalized with COVID-19 have an initially prolonged corrected QT interval. The combined use of azithromycin and hydroxychloroquine in a short time causes a significant increase in the corrected QT interval in patients with COVID-19.

Key words: novel coronavirus infection COVID-19, hydroxychloroquine, azithromycin, QT interval.

For citation: Orlov F.A., Zaitsev A.A., Kubenskii G.E., Pantiukhova T.N. Assessment of the duration of QT interval in patients with COVID-19 during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200540

Введение

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике случилась массовая вспышка новой коронавирусной инфекции. За последующие несколько месяцев инфекция быстро распространилась по всему миру и согласно решению Всемирной

организации здравоохранения от 11 марта 2020 г. приобрела значение пандемии мирового характера. 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный

комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. определил официальное название возбудителя новой инфекции – SARS-CoV-2.

Появление этого недуга поставило перед практикующими врачами задачи, связанные с квалифицированным оказанием медицинской помощи тяжелым пациентам. Вплоть до настоящего времени сведения о диагностике, течении и лечении этого заболевания постоянно обогащаются все новыми клиническими наблюдениями.

В короткий срок установлено, что наиболее распространенным клиническим проявлением этого варианта коронавирусной инфекции является развитие двусторонней вирусной пневмонии с наличием характерной рентгенологической картины. При этом у 3–4% пациентов одновременно регистрируется развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Сведения о возможном влиянии коронавируса COVID-19 на другие органы и системы до настоящего времени носят противоречивый характер.

Однако можно с уверенностью утверждать, что COVID-19 является сложным мультисистемным заболеванием, которое не только неблагоприятно действует на легкие, но и дополнительно нагружает миокард, особенно правые отделы сердца. Имеются данные, что коронавирус может оказывать неблагоприятное воздействие на состояние как проводящей системы сердца (поражая отделы нервной системы), так и непосредственно на миокард желудочков [1–3].

По данным на июль 2020 г. консультанта-кардиолога из Эдинбурга профессора Марка Р. Дверка [4], при анализе данных эхокардиографии у 55% пациентов с COVID-19 имелось диффузное поражение сердца, у 15% зафиксирована патология, сопровождаемая снижением сократительной способности сердечной мышцы. В исследование были включены 1216 пациентов, у 813 из них подтвержден COVID-19, всем выполнялась эхокардиография. Повреждения сердечной мышцы встречается и при других вирусных поражениях сердца (например, тяжелый грипп), но частота и тяжесть такого количества патологий миокарда именно при новой коронавирусной инфекции врачами ранее не прогнозировались. В то же время исследователи не исключают непосредственного токсического действия на миокард препаратов, которые широко использовались при лечении новой коронавирусной инфекции на первоначальном этапе.

В контексте исследований поражения сердца при COVID-19 представляется важным изучение синдрома удлиненного интервала QT. Это состояние, в основе которого лежит нарушение электрофизиологии кардиомиоцитов – удлинение потенциала действия. Оно может быть как приобретенным, так и врожденным, однако в последнем случае развитие вирусной инвазии может усугублять его течение и с большей вероятностью приводить к развитию фатальных осложнений. На электрокардиограмме (ЭКГ) интервал QT представляет собой отрезок времени от начала зубца Q комплекса QRS до завершения зубца T, а именно до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии, измеряемый в секундах. С точки зрения электрофизиологии сердечной мышцы интервал QT отражает процессы деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда кардиомиоцитов) и реполяризации (восстановление электрического заряда кардиомиоцитов) миокарда желудочков, основанные на синхронном открытии и закрытии ионных каналов. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов кардиомиоцитов, а реполяризация – калиевых каналов. Именно это нарушение функции калиевых или натриевых каналов приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, к удлинению интервала QT на ЭКГ [2, 4–7]. Патогенез удлинения интервала QT как раз и состоит в нарушениях фаз плато и реполяризации, одна из причин которых заключается в снижении уровня внутриклеточного калия и магния. При этом гипокалиемия больше способствует удлинению интервала QT, так как

происходит нарушение токов аномального (при быстрой реполяризации) и задержанного (плато) выпрямления потенциала действия, т.е. его изменения происходят медленнее, чем в норме. Это повышает вероятность возникновения желудочковых аритмий, ассоциированных с удлинением интервала QT. Наиболее опасной является аритмия torsade de pointes (TdP), способная вызвать внезапную сердечную смерть. Можно говорить о том, что особую опасность инфекция COVID-19 представляет для пациентов с уже имеющимся, исходным синдромом удлиненного интервала QT, поскольку на фоне гипокалиемии состояние больных может ухудшиться внезапно. Поэтому особенно важно при подтверждении у пациента коронавирусной инфекции отслеживать основные показатели ЭКГ, контролировать электролитный баланс больного, не допускать снижения уровня калия ниже допустимого значения, а также по возможности стараться исключить назначение препаратов, удлиняющих интервал QT [4, 8–10].

Предварительные клинические исследования, проведенные в феврале – марте 2020 г., показали, что гидроксихлорохин, применяемый отдельно, а также в сочетании с азитромицином, может оказаться эффективным средством в лечении COVID-19 [1]. Исследование, выполненное во Франции, в котором приняли участие 126 пролеченных пациентов и использовали данные 16 нерандомизированных исследований, показало, что гидроксихлорохин отдельно или в комбинации с азитромицином сокращает время устранения вирусного выделения COVID-19. На основании этого исследования клиницисты во многих странах начали использовать эти препараты в клинической практике, одновременно с этим начато несколько рандомизированных исследований. При этом и ранее было широко известно, что хлорохин, гидроксихлорохин и азитромицин увеличивают интервал QT, что вызывало опасения по поводу риска аритмической смерти от индивидуального или одновременного применения этих препаратов.

Медикаментозное (как и врожденное) удлинение интервала QT долгое время служит индикатором повышенного риска возникновения torsades de pointes (TdP) – потенциально летальной полиморфной желудочковой тахикардии. Однако зависимость между пролонгацией интервала QT и риском возникновения TdP не является линейной функцией от продолжительности QT или степени ее изменения. Существуют некоторые медицинские препараты, которые достоверно удлиняют QTc, но при этом не связаны с повышенной аритмической смертью. Хотя TdP развивается только у небольшой части пациентов с пролонгированным QTc, удлинение интервала QT, ассоциированное с медикаментозным препаратом, связано с повышенной аритмической и неаритмической смертностью и остается важным показателем безопасности применения лекарств [11–15].

Хлорохин и его более современное производное – гидроксихлорохин более полувека остаются в клинической практике в качестве эффективной терапии для лечения некоторых малярий, волчанки и ревматоидного артрита. Данные исследований применения этих лекарств демонстрируют ингибирование калиевого тока задержанного выпрямления (iKr) и результирующее умеренное удлинение интервала QT. Несмотря на эти обнадеживающие результаты, во всем мире широко используются многомиллионные курсы этих препаратов, что делает их одними из самых широко используемых лекарств, без убедительной ассоциации с аритмической смертью. Тем не менее отсутствие активной системы надзора за безопасностью лекарственных средств в большинстве стран заставляет ученых продолжить эти наблюдения.

Азитромицин, наиболее часто используемый макролидный антибиотик в различных отраслях медицинской специальности, также не имеет убедительных фармакодинамических доказательств ингибирования iKr. Эпидемиологические исследования оценили более 47 случаев смерти от сердечно-

| Факторы риска | Баллы |
|---|-------|
| Возраст ≥68 лет | 1 |
| Женский пол | 1 |
| Почечная недостаточность | 1 |
| Сывороточный K ⁺ ≤3,5 мэкв/л | 2 |
| Исходный QTc ≥450 мс | 2 |
| Острый ИМ | 2 |
| Сепсис | 3 |
| Сердечная недостаточность | 3 |
| Один QT-продолжающий препарат | 3 |
| Максимальная оценка риска | 21 |

| | |
|----------------|-------------|
| Низкий риск | ≤6 баллов |
| Умеренный риск | 7–10 баллов |
| Высокий риск | ≥11 баллов |

| Признаки | Тяжесть |
|--|--------------------|
| Не более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» <3 см по максимальному диаметру | Легкая КТ-1 |
| Более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» <5 см по максимальному диаметру | Умеренная КТ-2 |
| Уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с очагами консолидации | Среднетяжелая КТ-3 |
| Диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями | Тяжелая КТ-4 |

сосудистых заболеваний, которые считаются аритмогенными на фоне приема этого лекарства, на 1 млн успешно завершённых курсов, предполагают, что это требует переоценки. Имеются ограниченные данные по оценке безопасности комбинированной терапии этими препаратами, однако исследования *in vivo* до сих пор не показали синергические аритмические эффекты азитромицина с/без хлорохина.

Цель исследования – оценить длительность скорректированного интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином и выявить зависимость между этим показателем и степенью тяжести течения пневмонии у пациентов.

Материалы и методы

В ходе работы изучены истории болезни 44 человек, находившихся на лечении в инфекционном отделении Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко с 20 марта по 20 мая 2020 г. У всех пациентов получен положительный анализ на коронавирус методом ПЦР-диагностики мазка носо- и ротоглотки. Среди обследованных лиц 40 (90,9%) мужчин и 4 (9,1%) женщины. Всем исследованным лицам выполнена ЭКГ покоя в 12 отведениях в цифровом виде при поступлении в стационар и через 6 дней терапии COVID-19. Применяемая при этом система

«Миокард-12» обеспечивала не только быстрый анализ, но и оценку динамики ЭКГ.

Использование цифровых систем регистрации ЭКГ позволяло распределить работу между «грязной» и «чистой» зонами; не только распечатывать ЭКГ на принтере для ведения бумажного варианта истории болезни, но и сохранять в виде цифрового документа (файла).

Данная телемедицинская технология состоит:

- из пунктов регистрации ЭКГ;
- серверной станции;
- программ-клинтов, установленных на автоматизированное рабочее место врача.

Запись ЭКГ производится в условиях инфекционного отделения, а вся информация передается для описания специалистам функциональной диагностики, находящимся в «чистой зоне». Снятая ЭКГ отправляется на сервер, серверная программа распределяет поступающие ЭКГ конкретному врачу функциональной диагностики для описания. Врачебное заключение врач делает на основе компьютерного, что экономит время специалиста. Заключение врача передается назад в текстовом виде. На принимающей стороне его можно распечатать и подписать электронной цифровой подписью.

Всем пациентам выполнялись стандартные анализы: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ с определением электролитов, оценкой функции печени и почек, С-реактивный белок. В ходе исследования 30 человек получали азитромицин в суммарной суточной дозе 500 мг/сут продолжительностью от 5 до 10 дней; 21 пациент принимал гидроксихлорохин в дозе 400 мг 2 раза в сутки в 1-й день лечения, затем по 200 мг 2 раза в сутки последующие 5 дней; 7 человек принимали азитромицин и гидроксихлорохин одновременно. Всем пациентам вводился клексан (эноксапарин) 20–40 мг 1 раз в день подкожно. Два пациента с тяжелой формой течения получали тоцилизумаб по 400 мг внутривенно капельно, 4 пациента – лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг *per os* каждые 12 ч в течение 14 дней. Диагностированного ранее синдрома удлиненного интервала QT у исследованных лиц не отмечалось.

Известно, что существует ряд факторов, способствующих увеличению риска индуцированного лекарствами удлинения интервала QT и развития фатального нарушения ритма сердца. Эти факторы включают женский пол, наличие структурного заболевания сердца, врожденные синдромы длительного QT, электролитные нарушения, печеночную/почечную недостаточность и применение препаратов, пролонгирующих интервал QT. Безопасность препаратов, пролонгирующих QT, может быть достигнута посредством тщательного мониторинга и оптимизации указанных факторов. Оценка степени их риска была изучена J. Tisdale (табл. 1) для прогноза развития удлинения интервала QT [7, 16].

По данным многочисленных авторов, должные величины QT лежат в диапазоне 320–430 для мужчин и 320–450 для женщин, а уровни риска удлинения величины QT, связанной с приемом лекарств, на основании расчета индекса Тисдейла составляют от 6 до 11 баллов (табл. 2) [8, 9, 17–19].

Оценка степени тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) у исследованных лиц проводилась на основании приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 6 апреля 2020 г. №355 (табл. 3).

Так как длительность интервала QT зависит от частоты сердечного ритма (удлиняясь при его замедлении), для оценки она должна быть скорректирована относительно частоты сердечных сокращений. При этом применяются формулы Базетта, Фредерика и Саги.

$$\text{Формула Базетта (Bazett): } QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}, \text{ при } RR < 1000 \text{ мс.}$$

$$\text{Формула Фредерика (Friderici): } QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}, \text{ при } RR > 1000 \text{ мс.}$$

Таблица 4. Оценка среднего значения скорректированного интервала QT у больных COVID-ассоциированной пневмонией в зависимости от степени тяжести пневмонии по данным КТ-исследования

| Уровень поражения легких, % | Интервал QT, мс |
|-----------------------------|-----------------|
| КТ-1 | 0,38±0,002 |
| КТ-2 | 0,42±0,01 |
| КТ-3 | 0,39±0,009 |
| КТ-4 | 0,36±0,001 |

Таблица 5. Оценка среднего значения интервала QT у больных COVID-ассоциированной пневмонией в зависимости от приема гидроксихлорохина и азитромицина

| Препарат | Интервал QT, мс до начала лечения (корректированный) | Интервал QT, мс (корректированный) через 6 дней терапии в стационаре |
|--------------------------------------|--|--|
| Азитромицин | 0,34±0,002 | 0,39±0,01 |
| Гидроксихлорохин | 0,39±0,001 | 0,41±0,01 |
| Сочетание препаратов | 0,34±0,01 | 0,47±0,002* |
| Без азитромицина и гидроксихлорохина | 0,36±0,01 | 0,40±0,01 |

*Здесь и далее в табл. 6: достоверное различие $p < 0,01$.

Таблица 6. Среднее значение индекса Тисдейла и оценка степени риска удлинения интервала QT у больных COVID-ассоциированной пневмонией в зависимости от приема препаратов

| Препарат | Индекс Тисдейла до начала лечения | Индекс Тисдейла через 6 дней терапии |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Азитромицин | 5,1 | 7,3 |
| Гидроксихлорохин | 6,1 | 8,1 |
| Сочетание препаратов | 6,1 | 10,8* |
| Без азитромицина и гидроксихлорохина | 5,2 | 5,2 |

А также формула Саги для подсчета скорректированного QT у пациентов с фибрилляцией предсердий (у наших пациентов фибрилляции предсердий не отмечалось):

$$QTc(S) = QT + 0,154 \times (1000 - RR),$$

где QTc – скорректированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT, относительная величина; RR – расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему, выражается в секундах (для формул Базетта и Фредерика) и в миллисекундах (для формулы Саги).

Формула Базетта может быть использована у пациентов с частотой сердечных сокращений 60–100 уд/мин. При тахикардии или брадикардии значения могут быть искажены.

Применяемая нами система анализа ЭКГ автоматически проводит расчет скорректированного интервала QT. Должные величины скорректированного интервала QT лежат в диапазоне 320–430 для мужчин и 320–450 для женщин. Ручная перепроверка расчета QTc по перечисленным формулам подтвердила точность автоматического расчета (размер ошибки автоматического расчета по отношению к ручному расчету не превышал 2%).

Результаты

Для оценки зависимости длительности интервала QT от тяжести состояния пациентов и степени поражения легких (что, по нашим представлениям, тесно коррелирует с уровнем вирусной нагрузки на другие органы и системы и миокарда в частности) мы сопоставили среднее значение данного интервала в зависимости от степени КТ поражения легких (табл. 4).

Достоверного различия этого показателя у пациентов различной степени тяжести пневмонии не зарегистрировано.

Из табл. 5 очевидно, что при сочетании препаратов азитромицина и гидроксихлорохина через 6 дней наблюдается достоверное увеличение среднего значения интервала QT в исследованной группе.

Как видно из табл. 6, сочетанное применение препаратов, удлиняющих интервал QT, закономерно увеличивает риск возникновения фатальных осложнений.

Заключение

Можно сделать главный вывод: осуществление мониторинга ЭКГ и всех модифицируемых факторов риска развития фатальных нарушений ритма у больных COVID-19 является строго обязательным.

Пациенты, госпитализированные с COVID-19, имеют исходно несколько более удлиненный QTc, а также более высокий потенциальный аритмический риск в результате метаболических и физиологических последствий заболевания, как правило, с наличием сопутствующей патологии. При увеличении длительности QTc > 0,5 от исходного значения врачу следует отменить все подозреваемые в отношении QT-удлиняющего эффекта препараты, проверить и устранить все другие возможные факторы риска возникновения фатальных аритмий (электролитные расстройства).

Сочетанное применение азитромицина и гидроксихлорохина в короткий срок вызывает достоверное увеличение скорректированного интервала QT у больных COVID-19. Количество случаев развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в данном исследовании невелико, и ни у одного из исследованных на фоне увеличения продолжительности интервала QT не развивалась TdP. Тем не менее применение препаратов, потенциально пролонгирующих интервал QT, связано с повышенным риском внезапной смерти, в связи с чем потенциальный эффект от лечения COVID-19 среди конкретных подгрупп с наличием факторов риска должен быть тщательно оценен.

Использование цифровых систем дистанционной регистрации ЭКГ позволило врачам «красной зоны» оперативно получать протокол от врачей функциональной диагностики, оптимизировать трудозатраты на описание ЭКГ, значимым оказалась возможность оценки ЭКГ в динамике. Применение подобных систем для работы в инфекционных отделениях у больных COVID-19 является оптимальным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Варданян Я.Т. COVID-19 и повышение риска развития желудочковых аритмий у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT. Молодой ученый. 2020; 14 (304): 99–102. <https://moluch.ru/archive/304/68627/> [Vardanian Ja.T. COVID-19 i povyshenie riska razvitiya zheludochkovykh aritmii u patientsov s sindromom udlinennogo intervala QT. Molodoi uchenyi. 2020; 14 (304): 99–102. <https://moluch.ru/archive/304/68627/> (in Russian)].
- Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества. М.: Медпрактика-М, 2003. [Sudden cardiac death. Recommendations of the European society of cardiology. Moscow: Medpraktika-M, 2003 (in Russian).]
- Сердечно-сосудистые заболевания. www.who.int; [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Serdechno-sosudistyie zabolevaniia www.who.int; [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (in Russian).]
- Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62 (11): 1649–71.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: 12–20.
- Salle P, Rey JL, Bernasconi P et al. Torsades de pointe. Apropos of 60 cases. *Ann Cardiol Angerol* 1985; 34: 341–8.

7. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A et al. Haverkamp, Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Eurpace* 2014; 16: 101–8.
8. Солохин Ю.А., Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Внезапная внегоспитальная сердечная смерть в молодом возрасте (анализ за 5 лет по данным 2-го танатологического отделения бюро Судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения г. Москвы). *Мед. экспертиза и право*. 2013; 4: 16–23.
[Solokhin Yu.A., Makarov L.M., Komoliatova V.N. Vnezapnaia vnegospital'naia serdechnaia smert' v molodom vozraste (analiz za 5 let po dannym 2-go tanatologicheskogo otdeleniia biuro Sudebno-meditsinskoj ekspertizy Departamenta zdravookhraneniia g. Moskvy). *Med. ekspertiza i pravo*. 2013; 4: 16–23 (in Russian).]
9. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е изд.). М.: Медпрактика-М, 2018.
[Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boitsov S.A. National recommendations for determining the risk and prevention of sudden cardiac death (2nd ed.). Moscow: Medpraktika-M, 2018 (in Russian).]
10. Leclercq JF, Coumel P, Maison-Blanche P et al. Mechanisms determining sudden death. A cooperative study of 69 cases recorded using the Holter method. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79 (7): 1024–33.
11. De Luna BA, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151–9.
12. Burton F, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractoriness. *Cardiovas Res* 2001; 50: 10–23.
13. Camm AJ, Malik M, Yap YG. *Acquired long QT syndrome*. Oxford: Blackwell, 2004.
14. Clinical overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes. <https://crediblemeds.org/health-care-providers/practical-approach/>
15. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsade de pointes. *Eur Heart J* 2001; 3: 70–80.
16. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Canadian Pharmacists J/Rev Des Pharmaciens Du Canada* 2016; 149 (3): 139–52.
17. Остроумова О.Д. Удлинение интервала QT. *PMЖ*. 2001; 18: 750–4.
[Ostroumova O.D. Udlinienie intervala QT. *PMZh*. 2001; 18: 750–4 (in Russian).]
18. Цибульский Н.А. Синдром удлиненного интервала QT – основные клинико-патологические аспекты. *Практ. медицина*. 2012; 5 (60): 98–103.
[Tsibul'skiy N.A. Sindrom udlinennogo intervala QT – osnovnye kliniko-patofiziologicheskie aspekty. *Prakt. meditsina*. 2012; 5 (60): 98–103 (in Russian).]
19. Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных с ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2: 59–64.
[Iakushin S.S., Boitsov S.A., Furmenko G.I. et al. Vnezapnaia serdechnaia smert' u bol'nykh s ishemicheskoj bolezniu serdtsa po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniia zabolevaemosti, smertnosti, kachestva diagnostiki i lecheniia ostrыkh form IBS (REZONANS). *Ros. kardiol. zhurn.* 2011; 2: 59–64 (in Russian).]
20. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P et al. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90: 779–85.
21. Jackobson G, Carmel NN, Lotan D et al. Reckless administration of QT interval-prolonging agents in elderly patients with drug-induced torsade de pointes. *Z Gerontol Geriatr* 2016; 51 (1): 41–7.
22. 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: 386–95.
23. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (19): 1866–74.
24. Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; 65: 74A–81A.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Орлов Филипп Александрович – д-р мед. наук, доц., зав. терапевтическим (консультативным) отделением ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», проф. каф. мед. экспертизы ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ. E-mail: esculap1@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7081-9623

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., глав. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии с курсом аллергологии ФГБОУ ВО МИНО МГУПП, глав. пульмонолог Минобороны России, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Кубенский Глеб Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ КБ №1 (Вольнская) УД Президента РФ

Пантюхова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач консультант-инфекционист терапевтического консультативного отделения ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»

Filipp A. Orlov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: esculap1@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7081-9623

Andrei A. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow State University of Food Production. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Gleb E. Kubenskii – Cand. Sci. (Med.), Clinical Hospital №1 (Volynskaya)

Tatiana N. Pantukhova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020