

- Bonnefoy E., Chabaud S., [et al], for the Comparison of Angioplasty Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators // Circulation. – 2003. -Vol.108 –P.2851-2856.
30. Stenestrand U. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction / Stenestrand U., Lindback J., Wallentin L., for the RIKS-HIA Registry. // JAMA. – 2006. – Vol.296. – P.1749-1756.
 31. Van de Werf F. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / Van de Werf F., Bax J., Betriu A., [et al]. //EHJ.- 2008. –Vol.29. – P.2909-2945.
 32. Widimsky P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2 / Widimsky P., Budesmsky T., Vorac D., [et al], on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators // Eur Heart J. – 2003. – Vol.24. – P.94-104.
 33. Zahn R. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction registry and the myocardial infarction registry/ Zahn R., Schiele R., Schneider S., [et al], for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) the Myocardial Infarction Registry (MIR) Study Groups. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol.37. – P.1827-1835.

© Копиця М.П., Титаренко Н.В., Біла Н.В., 2009

УДК: 616.12-008.313-073.7

ИНТЕРВАЛ QT В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

В.Л. Кулик, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Интервал QT, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда и, в конечном итоге, функцию изгнания желудочков, имеет ключевое значение для сердечной деятельности. В ответ на нарушение структуры и функции ионных каналов кардиомиоцитов, патологические состояния, действие лекарственных препаратов, QT может изменяться как в большую, так и в меньшую сторону. В обзоре анализируются накопленные данные по изменениям QT и его дисперсии при основных патологических состояниях и действиях различных групп лекарственных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: продолжительность интервала QT, удлинение интервала QT, укорочение интервала QT, дисперсия интервала QT, сердечно-сосудистые заболевания, фибрилляция предсердий

ИНТЕРВАЛ QT В КАРДИОЛОГІЧНІЙ КЛІНІЦІ

В.Л. Кулик, М.І. Яблучанський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Интервал QT, що віддзеркалює процеси деполяризації та реполяризації міокарду та, в кінцевому підсумку, функцію вигнання шлуночків, має ключове значення для серцевої діяльності. У відповідь до порушення структури та функції іонних каналів кардіоміоцитів, патологічні стани, дію лікарняних засобів, QT може змінюватись як у більшу так і у меншу сторону. В огляді аналізуються накоплені дані по зміненням QT та його дисперсії при основних патологічних станах так дії різних груп лікарняних засобів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тривалість інтервалу QT, подовження інтервалу QT, вкорочення інтервалу QT, дисперсія інтервалу QT, серцево-судинні захворювання, фібриляція передсердь

QT INTERVAL IN CARDIOLOGIC CLINICS

V.L. Kulyk, M.I. M.I. Iabluchanskyi

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

QT interval, reflecting depolarization and repolarization processes, and finally, ventricles ejection function has key value in cardiac activity. As response for structure and function abnormalities of cardiomyocytes ion channels, pathological states, drug effects, QT may change both prolongation and shortening. In review presented collected data on QT and its' dispersion changes in main pathological states and effects of various drug groups.

KEY WORDS: QT interval length, QT interval prolongation, QT interval shortening, QT interval dispersion, cardiac diseases, atrial fibrillation

Ежегодно в США и Европе несколько сотен тысяч человек становятся жертвами внезапной сердечной смерти. Частой причиной ее возникновения является фибрилляция желудочков (ФЖ) [1, 2]. Не последнее место в списке синдромов, вызывающих угрожающие жизни аритмии, занимают наследственные (ровно, как и приобретенные) нарушения работы ионных каналов кардиомиоцитов, генерирующих потенциал действия. К таковым относят (в хронологическом порядке открытия) синдром удлиненного интервала QT (далее вместо интервала QT–QT), катехоламинэргическую полиморфную желудочковую тахикардию и синдром Бругада. Несколько лет назад был открыта еще одна патология, ассоциированная с укорочением реполяризации и риском развития ФЖ – синдром укороченного интервала QT [3].

Первые публикации единичных наблюдений удлиненного QT появились в 1957 году, когда Jervel и Lang-Nielsen сообщили о семье с частыми случаями внезапной смерти. Члены этой семьи имели удлиненный QT и врожденную глухоту. Дальнейшие исследования в течение следующих 30 лет выявили множество семейных случаев удлиненного QT с различным типом наследования и генотипом.

Результаты исследования Social Insurance Institution's Coronary Heart Disease Study (1983), включившего более 11 тысяч пациентов, показали, что в двух группах пациентов имеющих сопутствующие кардиоваскулярные заболевания, с интервалом QT<358 и >437 мс отмечается увеличение риска развития ФЖ и внезапной сердечной смерти (ВСС) [4]. Эти результаты подтвердились данными другого исследования, проведенного в 1993 году. На основе холтеровских записей более чем 6500 пациентов было доказано, что укороченный интервал QT также может быть прогностически неблагоприятным фактором и является предиктором ВСС, поскольку риск ее возникновения в течение двух лет был выше более чем в два раза у пациентов со средним скорректированным QT (QTc) менее 400 мс или выше 440 мс [5].

В 2000 году интерес к проблеме короткого QT возобновился благодаря публикации, в которой I. Gussack et al. описали три семейных случая короткого QT, связанного с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) и отдельный случай с эпизодами потери сознания и ВСС [6]. В 2003, Gaita et al. опубликовали более тщательное описание двух, несвязанных между собой, семей со случаями внезапной смерти в анамнезе, охватывающими несколько поколений. Было выявлено, что 7 членов этих семей имели

укороченный интервал QT, сопровождающийся синкопальными состояниями, усиленным сердцебиением, ФП и задокументированными эпизодами ФЖ [7]. Синдром укороченного интервала QT (SQTS) стал рассматриваться как новая наследственная каналопатия, характеризующаяся постоянно укороченным интервалом QT (QTc<320 мс), сопровождающаяся ФП, эпизодами потери сознания и/или внезапной сердечной смертью у пациентов без структурного поражения сердца [8]. Затем были опубликованы другие случаи [9-15], подтверждающие существование нового синдрома нарушения ритма.

Значение продолжительности интервала QT в плане сердечной деятельности, его удлинение или укорочение, приводящее к электромеханической десинхронизации систолы и, как следствие, серьезным нарушениям ритма, составляют необходимость изучения связи его продолжительности с клиническим течением и исходами сердечно-сосудистых заболеваний. Обобщение имеющихся данных будет первым этапом этого изучения и станет целью этой работы.

Что такое QT?

QT – временной отрезок ЭКГ от начала зубца Q до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, и включающий 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).

Физиологический смысл QT

Электрические процессы в пределах QT

Зубец Q – прохождение импульса по межжелудочковой перегородке.

Восходящее колено комплекса QRS (QR) – распространение импульса по миокарду желудочков, быстрая деполяризация кардиомиоцитов желудочков, развитие пика потенциала действия (фаза 0).

Нисходящее колено комплекса QRS (RS) – охват возбуждением кардиомиоцитов желудочков, фаза начальной реполяризации (фаза 1).

Сегмент ST – полный охват возбуждением кардиомиоцитов желудочков, отсутствие разности потенциалов миокарда желудочков, проявляющееся на ЭКГ изолинией, фаза плато реполяризации (фаза 2).

Зубец T – конечная реполяризация желудочков (фаза 3).

Сегмент TP – потенциал покоя (фаза 4).

Биохимическая реализация электрических процессов в пределах QT

Восходящее колено комплекса QRS (QR) – активация входящего натриевого тока (I_{Na}), закрытие калиевых каналов (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1}) (фаза 0).

Нисходящее колено комплекса QRS (RS) – кратковременный выходящий калиевый ток (I_{Kto}) (фаза 1).

Сегмент ST – баланс входящего медленного кальциевого тока (I_{Ca-L}) и выходящих медленного (I_{Ks}) и быстрого (I_{Kr}) калиевых токов (фаза 2).

Зубец T – инактивация входящего кальциевого тока (I_{Ca-L}) тока и увеличение выходящего тока (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}).

Сегмент TP – калиевые каналы (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1}) остаются открытыми.

Механическая реализация электробиохимических процессов в пределах QT (указаны значения АД здорового взрослого человека)

Период напряжения

Восходящее колено комплекса QRS (QR) – фаза асинхронного сокращения миокарда

желудочков при котором сокращаются отдельные кардиомиоциты без изменения формы желудочков.

Вершина зубца R – начало синхронного изоволюметрического сокращения желудочков. Длина кардиомиоцитов остается прежней, увеличивается их напряжение. Закрытие митрального и трехстворчатого клапанов. Давление в левом желудочке возрастает до 80, в правом – до 20 мм рт. ст. Конец периода напряжения.

Период изгнания

Нисходящее колено комплекса QRS (RS) – открытие аортального клапана и клапана легочной артерии – начало фазы быстрого изгнания.

Сегмент ST – продолжение повышения давления в ЛЖ и повышения давления в аорте до 120 мм рт. ст., конец фазы быстрого изгнания, начало фазы медленного изгнания.

Зубец T – снижение давления в аорте и ЛЖ, закрытие аортального клапана, конец фазы изгнания.

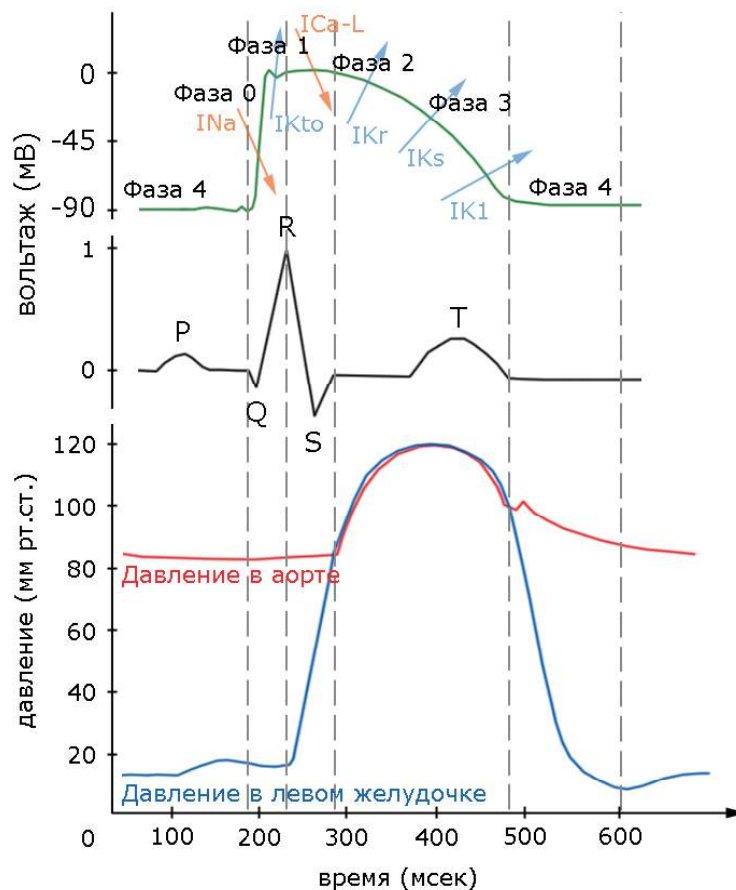


Рис. Электрофизиологические процессы систолы желудочков

Физиологические факторы, связанные с изменением QT ЧСС

Существует обратная зависимость продолжительности QT от частоты сердечных

сокращений (ЧСС): изменение ЧСС на каждые 20 ударов в минуту в среднем изменяет QT на 40 мс в противоположную сторону. В связи с этим возникает необходимость нормирования QT к ЧСС.

Пол

По данным исследования Hiroto Ito et al. QTc у женщин выше, чем у мужчин (413 мс±36 и 401 мс±35 соответственно) [16]. Такие же данные приводят J. Kassotis et al., однако, они обращают внимание на большую дисперсию QT у мужчин, чем у женщин (44 мс±19 и 34 мс±15 соответственно) [17].

Возраст

В зависимости от возраста Moss A.J. и Robinson J.L. предложили следующие нормальные значения скорректированного интервала QT (QTc) подсчитанного по формуле Bazett [18]:

- для детей от 1 до 15 лет: <440 мс;
- для взрослых мужчин <430 мс;
- для взрослых женщин <450 мс.

Эти данные подтвердились результатами другого исследования, в котором анализировались подсчитанные по формуле Bazett QTc 581 здоровых испытуемых – 158 детей в возрасте от 1 до 15 лет (80 мальчиков и 78 девочек) и 423 взрослых в возрасте от 16 до 81 года (223 мужчины и 200 женщин) [19].

Методы нормирования QT к ЧСС

Нормирование QT к ЧСС проводится с помощью одной из нескольких предложенных различными авторами формул.

Первая и наиболее распространенная предложена в 1920 году H.C. Bazett. [20]:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Недостатком формулы считается получение некорректных результатов при высокой или низкой ЧСС.

Предложенная L. S. Fridericia в том же 1920 году формула [21]:

$$QT_F = \frac{QT}{\sqrt{RR^{1/3}}}$$

дает более достоверные результаты при высокой и низкой ЧСС, однако, как и формула Bazett, может использоваться только при синусовом ритме.

Для подсчета скорректированного QT при ФП, Sagie A. et al. в 1992 предложили использовать следующую формулу [22]:

$$QT_c = QT + 0.154 \times (1000 - RR)$$

Патологические факторы, связанные с изменением QT

Врожденные

Генетические мутации

На данный момент известно 10 генотипов врожденного синдрома удлиненного QT и 5 генотипов врожденного синдрома укороченного QT. Все они связаны с мутациями генов, кодирующих структурные единицы

мембранных каналов кардиомиоцитов.

LQT1 – наиболее распространенный вариант (встречается в 42-54% случаев), связан гетерозиготными генными мутациями KCNQ1 и KCNE1, кодирующих соответственно альфа- и бета-субъединицы IKs ионного канала. Структурные нарушения канала приводят к замедлению выхода ионов калия, что удлиняет деполяризацию и интервал QT. Одновременно с этим, выраженный кальциевый ионный ток задерживает реполяризацию и вызывает цитозольную кальциевую перегрузку, что приводит к развитию ранней следовой деполяризации и, как следствие, трепетанию желудочков. С уменьшением выходящего медленного калиевого тока также замедляется быстрый калиевый ток, что может компенсировать удлинение деполяризации, приводя длительность ПД к значениям, близким к нормальным. В таком случае развивается скрытый LQT1, который при ряде состояний (гипокалиемия, блокада калиевых каналов антиаритмическими препаратами 3 класса) может привести к значительному удлинению QT и развитию трепетания желудочков [23, 24].

LQT2 – второй по частоте встречаемости генотип LQTS ((35-45)% случаев) связан с мутацией или полиморфизмом гена KCNH2 кодирующим альфа-субъединицу быстрых калиевых каналов [25]. Уменьшение быстрого калиевого тока замедляет реполяризацию, удлиняет деполяризацию, а вместе с ней и ПД.

Мутация гена SCN5A – причина LQT3, характеризующегося усилением функции натриевых ионных каналов и, как следствие, удлинению позднего ионного натриевого тока, замедленной инактивации, а также быстрой реактивации [25, 26].

Синдром анкирина-Б (LQT4) вызван мутациями семейства адаптационных белков, отвечающих за локализацию и транспортную функцию ионных обменников, Na-K-АТФаз, инозитол 1, 4, 5-трифосфатных рецепторов. Снижение активности Na-K-АТФазы приводит к повышению концентрации внутриклеточного натрия и цитозольной кальциевой перегрузке из-за ингибирования Na-Ca обменника. Как следствие – развитие аномальной ранней или замедленной следовой деполяризации.

По аналогии с LQT1, нарушение функции медленных калиевых каналов является причиной развития LQT5, однако при этом варианте определяется мутация только гена KCNE1, кодирующего бета-субъединицы IKs [27, 28, 29]. Электрофизиологические изменения сходны с таковыми при LQT1.

LQT6 – редкий (частота встречаемости

<1%) генотип LQTS. Он связан с мутацией гена KCNE2, кодирующего бета-субединицу IK₁ канала [30]. Аналогично LQT2 имеет в своей основе замедление быстрого калиевого тока и удлинение деполяризации [31].

Мутация гена KCNJ2, кодирующего белок Kir2.1 приводит к развитию LQT7 [32]. Этот белок формирует входящий калиевый канал (IK₁ ток), который необходим для завершения реполяризации ПД и поддержания потенциала покоя. Удлинение 3 фазы реполяризации приводит к умеренному удлинению QT. В свою очередь удлинение ПД индуцирует кальциевую перегрузку, активирует входящий Na-Ca обменный ток, что вызывает раннюю деполяризацию 3 фазы и удлиняет следовую деполяризацию 4 фазы, приводя к желудочковой тахикардии и трепетанию желудочков [31].

LQT8 вызван мутацией гена CACNA1C, кодирующего L-кальцевые каналы (Cav1.2) [33]. Измененный кальциевый канал теряет вольтаж-зависимую способность к инактивации, что приводит к непрерывному кальциевому току, удлинению ПД и кальциевой перегрузке. Цитозольная кальциевая перегрузка вызывает спонтанное высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума и активирует Na-Ca обменник, что приводит к ранней и поздней следовой деполяризации.

У 1-9% пациентов с LQTS обнаруживается LQT9, вызванный мутацией гена CAV3 [34], кодирующего caveolin-3 – компонент гликопротеинового комплекса дистрофина. Caveolin-3 напрямую изменяет натриевые каналы и является патогенетическим субстратом LQTS [34], увеличивая поздний натриевый ток и удлиняя тем самым реполяризацию.

Причиной развития LQT10 является мутация гена SCN4B, который кодирует бета-субединицу (NaV_β4) натриевых ионных каналов. бета-субединица играет важную роль в регуляции кинетики канала, трансдукции сигнала и экспрессии альфа-субединицы натриевых каналов. Эта мутация вызывает отрицательный сдвиг вольтаж-зависимой активации и положительный сдвиг инактивации ионных натриевых каналов, что приводит к усилению I_{Na} тока и удлинению реполяризации, по аналогии с LQT3 [31].

SQT1 вызван мутациями в гене KCNH2 и характеризуется увеличением быстрого калиевого тока, приводящему к гетерогенному укорочению ПД и рефрактерного периода, уменьшая чувствительность калиевых каналов к блокаторам.

В основе SQT2 лежит генная мутация

KCNQ1, которая смещает потенциал действия и ускоряет реполяризацию, вместе с тем увеличивая медленный калиевый ток, что приводит к укорочению QT. Данный вариант врожденного синдрома укороченного QT связан с высоким риском развития ФП [35, 36].

Мутация гена KCNJ2, кодирующего входящий калиевый канал Kir2.1 (IK₁) [37, 38] приводит к увеличению исходящего IK₁ при потенциале действия около -65 мВ и увеличивает конечную фазу реполяризации.

SQT4 и SQT5 связаны с мутациями в CACNA1C и CACNB2B, кодирующими альфа1- и бета2b-субединицы L-кальциевых каналов соответственно [38]. Они приводят к замедлению кальциевого тока и укорочению интервала QT.

Приобретенные

Патологические состояния

Фибрилляция предсердий

Большинство опубликованных исследований по проблеме ФП в связи с QT посвящено генетически-детерминированным каналопатиям [39-45] или эффектам антиаритмических препаратов [45-53], следствием которых является укорочение или удлинение ПД желудочков. Роль генетических мутаций в ФП обсуждена выше. Что касается антиаритмических препаратов, их влияние на QT связано с воздействием на ионные каналы кардиомиоцитов и удлинением ПД, обуславливающим их антиаритмический эффект [53, 54]. В зависимости от класса препарата точкой приложения становятся разные участки ПД. Так, препараты I класса, блокируя натриевые каналы, удлиняют фазу деполяризации, в то время как препараты III класса, блокируя быстрые и/или медленные калиевые каналы, замедляют реполяризацию, оказывая влияние на продолжительность QT. Известно, что быстрые калиевые каналы более чувствительны к воздействию лекарственных препаратов, что может проявляться клиническим удлинением QT, альтерацией зубца T или появлением зубца U на ЭКГ. Кроме того, фармакологическое замедление быстрого калиевого тока в большой степени связано с аритмогенным эффектом антиаритмических препаратов [54].

Чрезмерное удлинение ПД вследствие превышения доз или действия конкретного препарата может привести к развитию приобретенного синдрома удлиненного QT ассоциированного с риском развития Torsades de pointes (TdP) и внезапной смерти [53, 55, 56]. Этот эффект относят к наиболее серьезным из побочных действий антиаритмических препаратов. Частота развития такого осложнения для препаратов I класса состав-

ляет (0,5-4,4)% [57], для III класса – (0,3-10,5)% и зависит от ряда факторов – дозы препарата, пола пациента (более подвержены женщины), тяжести сопутствующей почечной или сердечной недостаточности, длительности QTc [53, 58]. В своем обзоре [54] Shantsila et al., однако, сообщают, что развитие TdP вследствие приема антиаритмических препаратов в большей степени связано не с удлинением QT как таковым, а с появлением непосредственно запускающей TdP ранней следовой деполяризации и трансмуральной дисперсии реполяризации ее поддерживающей. В качестве примера авторы приводят препарат III класса амиодарон, значительно (в некоторых случаях до 500-700 мс [59]) удлиняющий QT, но имеющий относительно низкий аритмогенный эффект и риск развития TdP.

Большинство работ посвященных применению антиаритмиков при ФП рассматривают механизм действия, метаболизм и проаритмические эффекты конкретного препарата, не уделяя должного внимания проблемам QT у таких пациентов [60-66].

Имеются весьма немногочисленные исследования по оценке QT у пациентов с ФП вне связи с генетическими мутациями и приемом антиаритмических препаратов. Так, Roglajen et al. [67] показали, что в группе пациентов с ФП вне врожденного синдрома укороченного QT и структурных заболеваний сердца он был короче, чем в группе здоровых с синусовым ритмом (420 и 435 мс соответственно). По результатам мультивариативного анализа укороченный QTc (<400 мс) в отличие от артериальной гипертензии, сахарного диабета, сниженной фракции выброса (<60%) и увеличенного размера левого предсердия (>4 см) по их данным являлся независимым предиктором развития ФП.

В работе Pai G. et al. [68] было проведено сравнение некорректированных QT интервалов у 50 пациентов с ФП с контрольной группой пациентов с синусовым ритмом, на основании чего сделано предположение, что ФП связана с удлинением среднего QT. В другом сообщении Pai G. et al. [69], у пациентов с QTc ≥ 450 мс ФП являлась независимым предиктором смерти.

В исследовании Laroque и соавт. [70] на основе изучения холтеровских записей 15 пациентов с пароксизмальной ФП оценивалась линейная регрессия QT и RR, а также соотношение вариабельности (стандартное отклонение всех QT/стандартное отклонение всех RR). Выяснилось, что линейная регрессия QT-RR была меньше (0,076±0,013) во время пароксизмов ФП по сравнению с синусовым ритмом (0,126±0,0013), p=0,95. Во

время пароксизма ФП, отношение вариабельности также было ниже по сравнению с синусовым ритмом (0,175±0,017 и 0,24±0,031 соответственно), p = 0,009.

Houltz et al. [71] на основе изучения дисперсии QT у 61 пациента с ФП с последующей кардиоверсией показали отсутствие ее корреляции с длинами RR или QT интервалов, и она не отличалась от таковой после восстановления синусового ритма.

В литературе отсутствуют работы посвященные зависимости QT от формы течения, частотной формы и длительности ФП.

Инфаркт миокарда

Проблеме QT у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) посвящено множество работ [72-88]. Лишь некоторые из них исследуют продолжительность QT и ее связь с локализацией и давностью ИМ, в то время как подавляющее большинство описывает дисперсию QT и ее прогностическое значение.

Изменение QT у пациентов с ИМ характеризуется преходящим удлинением на вторые сутки после ИМ [29]. Avhem S. et al [75] дополняет эти сведения сообщением о повторном удлинении QT в течение первых трех месяцев. По другим данным, удлинение QT носит иной характер и зависит от локализации ИМ. Так, по результатам исследования Roeinton et al., включавшего 800 пациентов, при передне-боковой локализации вслед за первичным увеличением QTc в первые сутки после инфаркта, следует максимальное увеличение в конце первой недели, после которого его продолжительность постепенно уменьшается, однако не достигает нормального значения. При задней или переднеперегородочной локализации QTc достигает максимальной продолжительности в первые сутки и снижается до нормы в течение года [74]. Удалось найти лишь одну работу, представляющую конкретные данные зависимости QT от давности ИМ. Результаты исследования Obayashi et al. [83], в котором у пациентов, перенесших острый ИМ, наряду с сцинтиграфией изучался QTc показали, что на вторые сутки средний QTc увеличился с 460±60 мс до 540±70 мс, с плавным возвратом к исходному значению на 4 неделе. Максимальное удлинение QTc зарегистрированное в этом исследовании составило 590 мс.

В литературе не удалось найти работ, исследующих продолжительность QT в зависимости от локализации и размера ИМ.

Что касается прогностического значения QT, исследование Spargias et al. [73] показало, что средний QTc в группах выживших и умерших вследствие острого инфаркта миокарда пациентов составляют соответственно

431,8±33,4 мс и 447,2±40,2 мс. По мнению Schwartz P. et al. [90] и Ahnve S. et al. [91], удлинение QT у пациентов с ИМ ассоциировано с желудочковой тахикардией, внезапной сердечной смертью и является плохим прогностическим признаком. Однако Hirota et al. [89] сообщают, что удлинение QT зачастую сопровождается спонтанную реперфузию.

Дисперсия QT отражает разницу пространственных и временных характеристик желудочковой реполяризации после некроза, возникшего вследствие ИМ. Следующая за ним десинхронизация процессов реполяризации приводит к ремоделированию миокарда, что служит предпосылкой к развитию механизма ре-энтри и жизнеугрожающих аритмий [72]. В нескольких работах [72, 76, 77, 84, 87] рассматривается связь дисперсии QT с ИМ. Наиболее примечательной является работа Lopes N. et al. [87] в которой сравнивалось увеличение дисперсии QT у пациентов с и без коронарной реперфузии в острой фазе ИМ. Выяснилось, что в группе с реперфузией дисперсия QT уменьшилась с 89,66±20,47 до 70,95±21,65 мс ($p<0,001$), а в группе без – увеличилась с 81,27±20,52 до 91,85±24,66 мс ($p<0,001$).

Дисперсия QT оказалась меньше в группе выживших и составила 82,7±34,3 мс по сравнению с группой умерших – 92,0±38,5 мс [73]. Связь дисперсии QTc с размером и локализацией ИМ изучалась в работе Hashimoto N. et al. [92]. Дисперсия QT оказалась выше (69,9±21,5 мс) в группе с передним ИМ чем в группе здоровых лиц (53±21,5 мс), в то время как в группе с нижним ИМ, разницы по сравнению со здоровыми не было. У пациентов с обширным передним ИМ дисперсия QTc составила 80,5±20,5 мс против 61,9±18,8 мс с передним ИМ меньшего размера.

Артериальная гипертензия

Немногочисленные исследования [93-107] у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) описывают связь и дисперсию QT с гипертрофией ЛЖ [94, 95, 100, 107], риском возникновения желудочковых аритмий [93] и избыточным весом [96, 99].

Так, в работе Porthan K. et al. [94], при изучении QT, изменений зубца Т и массы ЛЖ у 220 мужчин с АГ отмечена корреляция ($r=0,21$) между QT и индексом массы ЛЖ ($p<0,001$). По результатам подобного исследования [98], изменения ЭКГ при гипертрофии ЛЖ у пациентов с резистентной АГ ассоциированы с увеличенной массой ЛЖ ($p<0,001$), повышенным САД ($p<0,001$), удлиненным QT ($p<0,001$).

Pontiroli A. et al. [96] оценили связь QTc с

гипертрофией ЛЖ у пациентов с/без АГ и с/без избыточной массой тела и наши, что в группе пациентов АГ + избыточная масса тела, группе АГ и группе избыточной массы тела гипертрофия ЛЖ и удлиненный QTc наблюдались чаще, чем в группе здоровых с нормальным весом. После потери веса частота встречаемости гипертрофии ЛЖ уменьшилась у пациентов, у которых снизилась степень АГ и осталась прежней у пациентов со степенью АГ, оставшейся без изменений. В то же время, QTc уменьшился у всех пациентов, сбросивших вес.

Несмотря на важность изучения зависимости QT от степени АГ, исследований, посвященных этой проблеме, найти не удалось.

Увеличенная дисперсия QT, являясь маркером электрической нестабильности миокарда, ассоциирована с АГ и концентрической гипертрофией ЛЖ. [93, 95, 107]. Интересные данные представили Cavallini B et al. [93] которые у 100 пациентов с эссенциальной АГ оценили связь дисперсии QT с гипертрофией ЛЖ и риском развития желудочковых аритмий. Притом, что, как они полагают, увеличенная дисперсия QT не является фактором риска развития желудочковых аритмий, она была выше в группе с гипертрофией ЛЖ по сравнению с группой без гипертрофии.

Гипертиреозидизм

Несколько исследований [108, 109, 110-115] посвящено QT и его дисперсии у пациентов с гипертиреозидизмом. Наиболее интересным является исследование Colzani R et al. [112], в котором в динамике изучалась продолжительность QTc у 16 пациентов с Базедовой болезнью. Выяснилось, что QTc был больше в группе пациентов с гипертиреозидизмом чем в контрольной группе (458±7 и 431±6 мс соответственно, $p=0,01$). Динамическое наблюдение этих пациентов с фармакологически достигнутым эутиреозом, показало снижение QTc до 432±6 мс, $p<0,05$. Также отмечена положительная корреляция между QTc и уровнями трийодтиронина ($r=0,63$, $p<0,01$) и тироксина ($r=0,481$, $p<0,02$) и отсутствие связи QTc с уровнем сывороточного эпинефрина и электролитами. Удлинение QTc при гипертиреозидизме подтвердилось в исследованиях Owecki M et al. [108, 113]. В первом из них [108] в группе пациентов с субклиническим гипертиреозидизмом средний QTc составил 434±20 мс, что больше на 20 мс чем в контрольной группе (414±20 мс) несмотря на более высокую ЧСС в группе с гипертиреозидизмом (80,3±10,5 уд/мин) против ЧСС в контрольной группе (73,7±11,3 уд/мин). По результатам второго [113] в группе с гипертиреои-

дизмом QTc также оказался выше по сравнению с контрольной группой (430 ± 27 и 414 ± 20 мс соответственно, $p < 0,01$). Однако, по данным этих работ QTc не был связан с уровнем тироксина в крови ($p = 0,5$ и $p = 0,28$ соответственно).

Nowak J et al. [114] предположили возможную связь дисперсии QTc с развитием желудочковых аритмий у пациентов с гипертиреозом, но она не подтвердилась. У 314 пациентов с гипертиреозом они выявили обратную зависимость дисперсии QTc от уровня тиреотропного гормона (ТТГ): с уменьшением уровня ТТГ дисперсия QTc увеличивалась. К таким же выводам позднее пришли Vakiner O et al. [109], показав, что дисперсия QTc у пациентов с субклиническим гипертиреозом выше, чем у лиц контрольной группы (100 ± 30 и 76 ± 30 мс соответственно, $p = 0,0001$) и зависит от уровня тиреотропного гормона.

Ишемическая болезнь сердца

В нескольких работах [116-118] при обследовании теоретически здоровых лиц было показано, что нарушения желудочковой реполяризации (изменение QT, сегмента ST, морфологии T) ассоциированы с увеличением риска внезапной смерти и являются маркерами желудочковой гипертрофии, дисфункции левого желудочка или ишемии миокарда. Ишемия миокарда удлиняет QT и увеличивает дисперсию QT, отражающую гетерогенность реполяризации [119]. В качестве причины удлинения QT при ишемии миокарда рассматривают несколько механизмов: изменение ответа миокарда на действие катехоламинов или холинэргическую стимуляцию, нарушение функции калиевых или калициевых ионных каналов, изменение внутриклеточной концентрации водорода [119].

Большинство работ, посвященных QT у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), изучают ее связь с дисперсией QT [120-125] и прогностическим значением последней [126, 127]. Непосредственно QT и ИБС посвящено несколько публикаций [128-132]. Из них представляет особый интерес работа Kenigsberg D. et al. [131], в которой изучен QTc у 74 пациентов, подлежащих баллонной ангиопластике по поводу ИБС. Выяснилось, что трансмуральная ишемия была связана с удлинением QTc (от 423 ± 25 до 455 ± 34 мс, $p < 0,001$) в 100% случаев. Несмотря на удлинение QTc, изменения зубца T, элевация и депрессия сегмента ST (≥ 1 мм) наблюдались в 7%, 15% и 7% случаев соответственно, что позволило предположить значение QT как наиболее раннего маркера трансмуральной ишемии. В другом

исследовании Jimenez-Candil J. et al. [132] сопоставили продолжительность QTc с результатами стресс-теста 206 пациентов с персистирующей элевацией сегмента ST. В группе с неудовлетворительными результатами стресс-теста QTc оказался выше, чем в группе с нормальными результатами (490 ± 52 и 430 ± 56 мс соответственно). Средний QTc составил 456 ± 60 мс. Murabayashi T et al. [128] на данных исследования двухчасовых записей ЭКГ 68 пациентов с зарегистрированными эпизодами ишемии предположили, что ишемия миокарда дестабилизирует желудочковую реполяризацию и увеличивает вариабельность QT. Нормированная вариабельность QT и индекс вариабельности QT оказались выше во время ишемии ($1,41 \pm 0,77$ и $0,14 \pm 0,31$ соответственно) по сравнению с эпизодами без ($0,88 \pm 0,23$ и $-0,051 \pm 0,012$ соответственно), $p < 0,0001$ для обоих показателей. Имеются две работы, посвященных прогностическому значению QTc. Gadaleta F. et al., изучив QTc у 21 пациента, завершившего исследование по одной из причин (нефатальный ОИМ, хирургическая реваскуляризация, сердечная смерть), выявили удлиненный QT у 17 из них (81%). В другом, более крупном исследовании, Chugh S et al. [133] на основании изучения 309 человек показали, что средний QTc в группе пациентов с ИБС составил 450 ± 45 против 433 ± 37 мс в контрольной группе ($p < 0,0001$). Кроме того, авторы сообщают о более чем пятикратном увеличении частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с удлиненным QTc.

Наиболее примечательной из работ, в которых изучалась дисперсия QT, является работа Sredniawa B et al. [120]. В ней сравнивалась дисперсия QT у пациентов с нестабильной стенокардией и у здоровых лиц, учитывалась частота развития сердечно-сосудистых событий (ОИМ, ургентная реваскуляризация, сердечная смерть). Выяснилось, что в группах с и без сердечно-сосудистых событий дисперсия QT была значительно выше по сравнению с группой здоровых лиц, кроме того, в группе без сердечно-сосудистых событий дисперсия QT была ниже, чем в группе с сердечно-сосудистыми событиями – $56,8 \pm 11,2$ и $68,6 \pm 16,6$ мс соответственно, $p = 0,002$. В другом исследовании [124], дисперсия QT, скорректированная дисперсия QT и соотношение дисперсии QT были выше у пациентов с ИМ чем у пациентов с нестабильной стенокардией напряжения – 66 ± 18 мс, 75 ± 26 мс, $8,1 \pm 2,4\%$ и 38 ± 13 мс, 39 ± 13 мс, $4,5 \pm 1,7\%$ соответственно. Suzuki et al. в своей работе представили результаты проведенных стресс-тестов у пациентов с вазоспастической стенокардией и

атипичными болями в области сердца. Дисперсия QTc регистрировалась до внутривенного введения ацетилхолина и через 30 минут после приема изосорбида динитрата. Оказалось, что дисперсия QTc значительно выше у пациентов с вазоспастической стенокардией чем у пациентов с атипичными болями в области сердца (69 ± 24 и 44 ± 19 мс соответственно, 95% доверительный интервал, $p < 0,001$). После приема изосорбида динитрата дисперсия QTc у пациентов с вазоспастической стенокардией значительно уменьшилась (48 ± 15 мс), однако, осталась практически неизменной во второй группе (41 ± 17 мс). Во время стресс теста у 24 из 50 пациентов развилась желудочковая аритмия. Примечательно, что у пациентов с желудочковой аритмией дисперсия QTc была значительно выше чем у пациентов без нее (77 ± 23 и 61 ± 19 мс соответственно, $p < 0,05$).

По мнению Doven O. et al. [127] дисперсия QTc может служить маркером ишемии миокарда. 86 пациентов на основании уровня тропонина Т ($< 0,1$ и $\geq 0,1$ нг/мл) были разделены на 2 группы. Дисперсия QT оказалась значительно выше в группе с уровнем тропонина Т $\geq 0,1$ нг/мл чем в группе с нормальным уровнем (77 ± 18 и 38 ± 13 мс соответственно, $p < 0,014$).

Кардиомиопатии

Большинство работ по проблеме QT у пациентов с кардиомиопатиями (КМП) [134-144] посвящено изучению QT и его дисперсии при гипертрофической КМП. Меньше касается других видов КМП – цирротической [145, 146], диабетической [147, 148], КМП «разбитого сердца» (или КМП Такоцубо) [149-154], дилатационной [155-157], Уремической [158].

Как показали [134], в группе пациентов с гипертрофической КМП QTc выше (465 ± 24 мс), чем у здоровых лиц (410 ± 20 мс), $p < 0,001$. Дисперсия QTc также выше при КМП (71 ± 21 мс) против группы здоровых (35 ± 11 мс), $p < 0,001$. Увеличение дисперсии QT при с гипертрофической КМП подтверждено [141] – 55 ± 22 против 34 ± 13 мс в группе здоровых лиц, $p < 0,001$. Имеется корреляция между степенью гипертрофии ЛЖ и максимальным QTc – $r = 0,48$, $p < 0,02$ [134]. В исследовании [136] 154 пациента были разделены на 3 группы: без изменений на ЭКГ и эхокардиографически подтвержденной гипертрофии ЛЖ, с изменениями на ЭКГ, но без гипертрофии и с изменениями на ЭКГ и гипертрофией ЛЖ. QTc в первой группе был значительно ниже, чем в во второй и третьей – 406 ± 30 , 436 ± 50 и 438 ± 38 мс, соответственно. Дисперсия QTc составила 44 ± 18 , 64 ± 22 и 64 ± 31 мс, соответственно. Yi G. et al. [135]

изучали QTc и дисперсию QT у 46 пациентов с гипертрофической КМП, 23 из которых внезапно умерли. Продолжительность QTc в группах умерших и выживших практически не отличалась – 489 ± 29 и 479 ± 27 мс соответственно, в то время как дисперсия QT имела существенные отличия – 74 ± 28 и 59 ± 21 мс, $p = 0,02$. Sakata K et al. [140] изучили взаимосвязь между QTc, толщиной стенки ЛЖ и видом гипертрофии миокарда: гипертрофия межжелудочковой перегородки, передней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, боковой стенки, или гипертрофией всего ЛЖ. Различий в продолжительности QTc и толщине стенки ЛЖ между этими группами выявлено не было, но дисперсия QT была значительно выше в первых двух группах. Линейный регрессионный анализ показал, что дисперсия QTc коррелировала со степенью гипертрофии межжелудочковой перегородки ($p = 0,0152$) и задней стенки ЛЖ ($p = 0,0075$). Удлиненный QT и увеличенная дисперсия QTc могут быть связаны с возникновением желудочковых аритмий и внезапной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [134, 135].

Кардиомиопатия Такоцубо характеризуется преходящей дисфункцией апикального сегмента ЛЖ и отсутствием ограничивающих коронарный кровоток заболеваний венечных артерий [152]. Дисперсия QTc при этом виде кардиомиопатий варьирует от исхода и причин смерти пациентов. Так, по результатам исследования Corbucci N. et al. [159] средняя дисперсия QT оказалась ниже в группе выживших, чем в группе умерших (74 ± 30 и 87 ± 30 мс соответственно), причем у пациентов, умерших от СН, дисперсия QTc составила 95 ± 28 мс, у внезапно умерших – 73 ± 29 мс, $p = 0,07$. В исследовании Samuelov-Kinori L et al. [154], выяснилось, что у пациентов с КМП Такоцубо и развившимся TdP, QTc выше чем у пациентов с вызванным КМП Такоцубо удлинением QTc – 679 ± 230 и 555 ± 63 мс соответственно, $p = 0,06$. Удлинение QTc у пациентов с кардиомиопатией Такоцубо ассоциировано с риском внезапной смерти [153].

Исследования QT при цирротической и диабетической КМП носят обзорный характер и сообщают об удлинении QT при этих патологических состояниях [145-148].

Миокардиты

Удалось найти лишь шесть работ, посвященных проблеме QT у пациентов с миокардитом [160-165]. В одной из них [164] на основании изучения 38 пациентов болезнью Бехчета с перикардитом, миокардитом, нарушениями проводящей системы сердца и повреждением клапанов показано, что дис-

персия QT и дисперсия QTc при этом заболели значительно выше ($60,65 \pm 16,1$ и $78,45 \pm 11,4$ мс; $40,1 \pm 9,7$ и $56,36 \pm 7,5$ соответственно), чем у здоровых контрольной группы. В другом исследовании [162] изучали дисперсию QT у 88 детей с острой ревматической атаккой. Пациенты были разделены на 2 группы по наличию или отсутствию миокардита. Оказалось, что среднее значение дисперсии QT было выше в группе пациентов с миокардитом, в то время как значительной разницы в дисперсии QT у пациентов без миокардита и здоровыми обнаружено не было. Дисперсия QT более 55 мс с вероятностью до 85% и специфичностью 70% была связана с ревматическим кардитом. Дисперсия $QT \geq 65$ мс с вероятностью 81% и специфичностью 85% ассоциирована с выраженным повреждением клапанов у пациентов с ревматическим кардитом. Эти данные подтвердились результатами схожего исследования [165] – при остром ревматическом миокардите дисперсия QT составила 42,03 мс против 25,5 мс у здоровых детей ($p < 0,0001$).

Клапанные пороки

Проблеме QT у пациентов с клапанными пороками посвящено несколько работ [166-177], прежде всего, изучению дисперсии QT в ее связи с нарушением функции митрального и аортального клапанов, а также состояниями после их протезирования. В части работ [166, 173, 175-177] изучена продолжительность QT у пациентов с различными, в том числе комбинированными, клапанными пороками. По данным Guven B et al. [166], QT в трех группах пациентов детского возраста (с первичным пролапсом митрального клапана (ПМК), с ревматическим ПМК и контрольной группе) существенно не отличался – $397 \pm 28,1$, $403 \pm 23,8$ и $404 \pm 15,8$ мс соответственно ($p > 0,05$). Что касается взрослых, по данным [177], продолжительность QT выше, чем у здоровых – 409 ± 52 и 372 ± 23 мс соответственно, $p < 0,05$. Подобные данные привоятся в [173]: удлинение QT у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой здоровых (480 ± 35 против 380 ± 25 мс, $p < 0,005$). Эпизоды аритмий в этом исследовании наблюдались у 72% пациентов с удлиненным QT (в среднем 580 мс), в то время как в группе с средним QT равным 460 мс аритмии наблюдались в 22,6% случаев, что позволило авторам предположить связь удлиненного QT с риском развития аритмий у пациентов с ПМК. Collinson J et al. [176] представили результаты исследования продолжительности QT у 33 пациентов с аортальным стенозом до и после его протезирования. Наряду с положительной динамикой

клинических показателей (уменьшение массы ЛЖ с 338 ± 72 до 265 ± 64 г, возрастание фракции укорочения с 19 ± 6 до $26 \pm 7\%$) продолжительность QT уменьшилась с 385 ± 54 до 366 ± 39 мс ($p = 0,04$).

Ulgren MS et al. [167] оценили связь дисперсии QT с риском развития желудочковых аритмий у пациентов с ПМК. У 33 из 58 пациентов наблюдался пролапс трикуспидального клапана (ПТК). Выяснилось, что желудочковые тахикардии в группе с ПМК встречались реже (48% случаев) чем в группе с ПМК и ПТК (64%), что, однако, не было статистически значимым. Дисперсия QT была выше в группе с пороками клапанов (60 ± 14 мс) по сравнению с группой здоровых лиц 42 ± 10 мс. Данные подтверждаются результатами другого исследования [168] – дисперсия QT была выше у пациентов с ПМК по сравнению с контрольной группой здоровых (60 ± 20 и 39 ± 11 мс соответственно, $p < 0,001$). Отмечена связь между величиной дисперсии QTc и наличием и отсутствием синкопальных состояний в анамнезе – 68 ± 12 мс и 53 ± 10 мс соответственно, $p < 0,001$. Мультивариативный анализ показал, что увеличение дисперсии QTc ассоциировано с риском развития синкопальных состояний у пациентов с аортальным стенозом. Представляет интерес работа Orłowska-Baranowska E. et al. [170], в которой сообщается об уменьшении QT и его дисперсии после протезирования аортального клапана в связи с аортальным стенозом. По данным исследования QT уменьшился с 424 ± 40 до 368 ± 36 мс, дисперсия QT – с 60 ± 24 до 54 ± 19 мс. Сходные данные были получены в исследовании [172], когда после протезирования стенозирванного аортального клапана дисперсия QT снизилась с 133 ± 54 мс до 71 ± 33 мс ($p < 0,001$), дисперсия QTc – с 155 ± 64 мс до 94 ± 76 мс ($p < 0,001$). До восстановительной операции дисперсия QT коррелировала с средней площадью аортального отверстия и индексом массы ЛЖ ($r = 0,697$, $p < 0,001$ и $r = 0,59$, $p < 2,4 \times 10^{-6}$ соответственно).

Сердечная недостаточность

Большинство публикаций, посвященных проблеме QT у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), представляет результаты исследования его продолжительности и дисперсии или прогностического значения [178-187].

У пациентов с СН может встречаться как измененный (удлиненный или укороченный) так и нормальный QT [181, 184, 185, 186, 188].

Наиболее часто QT изменяется в сторону удлинения [178, 182, 185, 186]. Это связано с изменением структуры и биохимических ре-

акций ремоделированного миокарда, влекущими за собой нарушение ионного обмена кардиомиоцитов, изменение внутриклеточной концентрации кальция, диссоциацию межклеточной электрической активности, что, в конечном итоге, ведет к удлинению ПД [183]. Swynghedauw B et al., [185, 186] рассматривают удлинение QT при СН как неотъемлемую часть адаптационных процессов, развивающихся в ответ на длительную механическую перегрузку миокарда. По данным Davey P.P. et al. [178] QTc у пациентов с СН в покое составил 471 ± 10 мс, что больше на 50 мс чем у здоровых испытуемых (421 ± 6 мс). Эти данные подтвердились результатами исследования [182] – QTc оказался существенно длиннее у пациентов с СН чем у здоровых – 472 ± 36 против 390 ± 32 мс ($p=0,001$). Преобладание удлиненного QTc в группе с СН составило 63% против 4,4% в контрольной группе. Соотношение нормального и удлиненного QT у пациентов с СН исследовали также Vrtovec B et al. [184, 188]. По их данным QTc оказался удлиненным (>440 мс) у 43% и 51%, нормальным – у 57% и 49% в первом и втором исследованиях, соответственно.

Удалось найти лишь одну работу, посвященную укороченному QT при СН [181], в которой последний наблюдался у 7,1% пациентов и ассоциировался с фибрилляцией предсердий. Удлиненный QTc в том же исследовании был выявлен у 32% пациентов.

Несмотря на важность исследования зависимости продолжительности QT от функционального класса (ФК) СН, работ, посвященных этому вопросу, найти не удалось.

Что касается прогностического значения QT при СН, Kolo P. et al. [189] исследовали его у 96 пациентов с СН. 30,8% пациентов умерли в течение последующих 6 месяцев. При этом QTc у умерших составил 494 ± 27 мс по сравнению с 462 ± 35 мс у выживших ($p=0,0001$). В другом исследовании [187] были изучены ЭКГ 246 пациентов с СН, в которых наряду с ЧСС, ритмом, изменениями ST и амплитуды T, оценивался QTc. В группе пациентов с сопутствующей ФП QTc был короче (370 ± 43 мс) по сравнению с контрольной группой (386 ± 44 мс), $p=0,02$. Мультивариативный анализ показал, что $QTc \leq 360$ мс ассоциирован с высоким риском сердечной смерти у пациентов с СН, а его сочетание с ФП является предиктором сердечных событий. В исследовании [190] были изучены графики зависимости QT от RR у 651 пациента с синусовым ритмом и II или III ФК СН. Результаты показали, что увеличенная ($>0,2$) зависимость QT/RR в дневное время ассоциирована с увеличением общей

смертности $p=0,002$. Примечательным является исследование Breidthardt T. et al. [191], в котором продемонстрировано, что отдаленная выживаемость у пациентов с СН выше в группе с удлиненным QTc по сравнению с группой с удлиненным QRS. Повышенная суточная вариабельность QTc является независимым предиктором внезапной сердечной смерти [192].

Ряд работ [186, 193, 194, 195, 196] посвящен связи дисперсии QT с тяжестью СН. В исследовании Fei L. et al. [194] отмечена связь скорректированной дисперсии QT и ФК СН $r=0,26$, $p<0,01$. Сообщается, что с увеличением ФК СН и выраженностью ремоделирования миокарда процессы реполяризации в нем становились более негетогенными. Отмечена корреляция скорректированной дисперсии QT с дилатацией полости ЛЖ (коэффициенты корреляции для индексов конечно-диастолического и конечно-систолического объемов составили соответственно 0,34 и 0,31, $p<0,01$), снижением ФВ ЛЖ ($r=-0,31$, $p<0,01$) и перегрузкой ЛЖ объемом (корреляция с соотношением индекса конечно-диастолического объема к индексу массы миокарда составила 0,25, $p<0,01$). Корректированная дисперсия не зависит от выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ. По данным [179, 180] у пациентов с СН дисперсия QT больше, чем у пациентов из контрольной группы. Суточная вариабельность дисперсии QT у пациентов с СН или ИМ в анамнезе отсутствует [193]. Несмотря на большое количество работ, исследующих зависимость дисперсии QT от тяжести клинических проявлений СН, в своем исследовании Swynghedauw B et al. [186] ставят под вопрос использование этого показателя для оценки гомогенности процессов в миокарде, поскольку продолжительность QT на ЭКГ зависит также от пространственной 3-х мерной проекции электрических векторов и трансмуральных градиентов.

Нарушение транспорта ионов кальция

Гипокальциемия вызывает удлинение QTc за счет удлинения сегмента ST, не затрагивая комплекс QRS. Удлинение QTc прямо пропорционально выраженности гипокальциемии [197, 198]. Уменьшение концентрации внеклеточного кальция ведет к замедлению входящего кальциевого тока во вторую фазу ПД, удлиняя ее и увеличивая время охвата возбуждением миокарда желудочков. Усиление входящего кальциевого тока, связанное с увеличением внеклеточного кальция приводит к укорочению второй фазы ПД и укорочению сегмента ST и QTc.

Авторы исследования [199] предложили диагностировать гипокальциемию по про-

должительности QTc, измеренного тремя методами (от начала (Q_oTc), вершины (Q_aTc) и конца (Q_eTc) зубца Q до конца зубца T). Выяснилось, что уровень сывороточного кальция наиболее точно отражают Q_oTc и Q_aTc, однако такой метод диагностики гипокальциемии клинически ненадежен из-за большого диапазона нормальных значений QTc.

Нарушение транспорта ионов калия

Реполаризация желудочков зависит от выходящего калиевого тока [200, 201]. Повышение концентрации сывороточного калия на 1,2 мЭкв/л приводит к увеличению QTc на 100 мс и уменьшению дисперсии QT [202].

В исследовании [203] у пациентов с первичным альдостеронизмом (уровень сывороточного калия 3,07±0,12 мЭкв/л) QTc составил 492,7±20,3 мс по сравнению с QTc равным 428,5±3,1 мс в контрольной группе здоровых (уровень сывороточного калия 4,07±0,05 мЭкв/л). Со снижением уровня внеклеточного калия возрастает вероятность развития желудочковых аритмий [204].

Нарушение транспорта ионов натрия

Увеличение или уменьшение концентрации натрия во внеклеточном пространстве соответственно увеличивает или уменьшает фазу 0 ПД, за которую отвечает входящий натриевый ток. Комплекс QRS, отражающий развитие ПД на ЭКГ реагирует изменением продолжительности в большую или меньшую сторону, что приводит к изменению QT [205].

Нарушение транспорта ионов магния

Существует выраженная корреляция между внутриклеточной концентрацией магния и интервалом QTc ($p < 0,05$) и его дисперсией ($p < 0,005$) [206]. Увеличение QTc и дисперсии QTc предполагает удлинение желудочковой реполяризации при низкой концентрации ионов магния, что приводит к увеличению риска возникновения желудочковых аритмий [128, 129].

Действие лекарственных препаратов

Анестетики

Имеются данные об удлинении QTc до 10 мс, связанном с применением галотана, энфлюрана и, в большей степени, изофлюрана [130-132]. Эти данные противоречивы и по-разному оценивают влияние различных препаратов на продолжительность QTc [133, 134]. По сообщению Nief et al. энфлюран значительно удлиняет QTc, однако не приводит к развитию желудочковых тахикардий [68].

Антиаритмики

Препараты класса IA (хинидин, дизопирамид, прокаинамид) влияют на скорость

быстрого входящего натриевого и выходящего калиевого тока, приводя к замедлению проведения импульса и удлинению рефракторного периода [212, 213]. Прием хинидина является причиной развития связанных с удлинением QT синкопальных состояний у 2-6% пациентов и ассоциирован с torsade de pointes (TdP). Синкопальные состояния возникают в начале лечения при терапевтических и субтерапевтических концентрациях хинидина в сыворотке [214]. Усиливает аритмогенный эффект хинидина (у 28% пациентов развивается TdP) наличие синдромов преэкситации, параллельный прием дигоксина и других препаратов, удлиняющих QT, дисфункция ЛЖ и гипокальциемия [213]. TdP при приеме дизопирамида и прокаинамида возникает реже, чем при приеме хинидина. При назначении прокаинамида TdP возникает в том случае, когда уровень его активного метаболита (N-ацетилпрокаинамида) выше, чем уровень прокаинамида [213].

Препараты класса IC (флекаинид, пропafenон) действуют, как и препараты класса IA, снижая скорость входящего натриевого тока и в меньшей степени воздействуя на калиевые каналы. Препараты этого класса значительно замедляют проведение импульса, не затрагивая рефрактерный период. По результатам Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, флекаинид обладает выраженным аритмогенным эффектом у пациентов с кардиологическими заболеваниями [215]. Отмечается, что аритмогенные эффекты препаратов класса IC вызваны чрезмерным замедлением проведения импульса. В обычных дозах, флекаинид слабо влияет на реполяризацию [216, 217]. У 4,6% из 152 пациентов, получавших флекаинид, наблюдался аритмогенный эффект. Большинство этих пациентов имели повышенную концентрацию флекаинида в сыворотке крови [217]. В ретроспективном исследовании [218] были сравнены ЭКГ проявления приема флекаинида и пропafenона у пациентов с атриовентрикулярной тахикардией по типу ре-ентри. Флекаинид значительно увеличивал дисперсию QTc, средний QT и QTc [219]. Эти данные подтвердились другим исследованием, авторы которого предположили, что удлинение QT отражает удлинение QRS и является эффектом флекаинида [220]. Пропафенон, оказывая влияние на деполяризацию, удлиняет QRS [218].

Препараты II класса (пропранолол, метопролол, атенолол, бисопролол, карведилол, небиволол) могут изменять QT и его дисперсию, как в большую, так и в меньшую сторону. В исследовании [221] сообщается об

уменьшении дисперсии QT (с $104,3 \pm 41,5$ мс до $76,9 \pm 29,3$ мс, $p < 0,0001$) у пациентов с СН в результате шестимесячной терапии карведилолом. В другом исследовании [222] после месячной терапии небивололом пациентов с АГ и умеренной гипертрофией ЛЖ, дисперсия QT снизилась с $56,9 \pm 6,4$ до $40,5 \pm 5,8$ мс, $p < 0,001$, а дисперсия QTc с $58,3 \pm 6,2$ до $42,2 \pm 5,6$ мс, $p < 0,001$. Применение бета-блокаторов у пациентов с сахарным диабетом (СД) I типа или метаболическим синдромом X также уменьшает QT [223, 224] и дисперсию QT [223, 225]. Ebbehøj E et al. [223] сообщают об уменьшении QT после шестинедельной терапии метопрололом в дозе 100 мг. Дисперсия QT в этом исследовании осталась неизменной. В исследовании Lee SP et al. [224] у 9 пациентов с СД I типа изучался QT во время индуцированной гипогликемии (уровень глюкозы – 2,5 ммоль/л) и его зависимость от приема атенолола в этом состоянии. Выяснилось, что без предварительной терапии атенололом, QTc при гипогликемии достигает 448 ± 34 мс ($p < 0,001$), в то время как с предварительной терапией атенололом QTc увеличивается до 413 ± 27 мс ($p = 0,004$). Кроме того, атенолол уменьшает QTc и его дисперсию у пациентов с метаболическим синдромом X [225]. По сообщению Yoshiga Y et al. [226], у 10 пациентов с пароксизмальной формой ФП, в связи с приемом бепридила QTc увеличился с 420 ± 50 до 500 ± 80 мс ($p < 0,01$), а его дисперсия – с 70 ± 50 до 140 ± 80 мс ($p < 0,01$). После назначения бета-блокатора QTc снизился до 470 ± 40 мс ($p = 0,09$), дисперсия QTc – до 60 ± 20 мс ($p < 0,01$). Увеличение QT при применении антиаритмиков II класса наблюдается только при их передозировке [227].

Препараты класса III (соталол, амиодарон, ибутилид, дофетилид) вызывают TdP, сочетая влияние на кальций-зависимую раннюю следовую деполяризацию и увеличение дисперсии реполяризации. Соталол продлевает реполяризацию, блокируя быстрые калиевые каналы, не оказывая влияния на медленные. Замедление ЧСС вследствие адренергического антагонизма соталола в сочетании с электролитным дисбалансом приводит к ранней следовой деполяризации [214, 228]. Связанные с приемом соталола TdP наблюдались у 1-4% пациентов, причем риск их развития увеличивался с повышением доз и накоплением препарата в связи с нарушением функции почек или пожилым возрастом. При анализе безопасности соталола, у 4,3% пациентов наблюдался аритмогенный эффект [229]. Частота появления возрастала с суточной дозой (1,8% с дозой до 320 мг/сут, 4,5% – до 480 мг/сут, 6,8% – до 640

мг/сут) [230]. Факторами риска развития TdP являются: аритмия, СН или кардиомегалия, удлинённый QTc, повышенный уровень креатинина и пол пациента. Риск развития TdP у женщин в 3 раза выше [231].

Соталол замедляет ЧСС посредством адренергического антагонизма, что вместе с электролитными нарушениями приводит к развитию ранней следовой деполяризации [214, 228]. Он удлиняет реполяризацию, блокируя быстрые калиевые каналы, не влияя при этом на медленные и оказывая минимальный эффект на входящие ионные токи.

Частота аритмогенных эффектов амиодарона составляет 2% [232], оставаясь довольно низкой по сравнению с другими препаратами III класса [233]. Механизм удлинения реполяризации амиодарона включает в себя блокаду быстрых калиевых и натриевых ионных каналов, а также медленных входящих кальциевых L-каналов. Низкая частота развития аритмогенных эффектов может быть связана с уменьшением с уменьшением входящего калиевого тока [228].

Ибутилид увеличивает рефрактерный период и удлиняет ПД посредством медленных входящих токов. У пациентов, принимавших ибутилид, наблюдалось удлинение QT, кроме того, у 4,3% этих пациентов развилось TdP [234]. Женский пол, не-кавказская раса, наряду с низкой ЧСС и СН являются риском развития TdP связанной с ибутилидом [234].

Прием дофетилида сопряжен с риском удлинения QT, что вызвало необходимость разработать определенные терапевтические алгоритмы. Частота развития TdP при приеме дофетилида пациентами с предсердной экстрасистолией составила 0,8%. По общим данным, частота развития TdP колебалась от 0,3 до 10,5% с возрастанием риска при увеличении дозировки. Дофетилид блокирует быстрые калиевые каналы, не оказывая эффекта на другие реполяризующие калиевые токи. Большинство из TdP причиной которых был дофетилид, развились в первые три дня после начала приема препарата, поэтому все пациенты, которым дофетилид назначается впервые подлежат наблюдению в течение трех дней. При выборе дозировки необходимо обратить внимание на продолжительность QTc и клиренс креатинина. Отмечено, что риск развития TdP вследствие приема антиаритмиков III класса ниже у пациентов перенесших ИМ в недавнем времени, чем у пациентов с ХСН [235].

Препараты IV класса (бепридил, дилтиазем, верапамил, нитрендипин, мибефрадил) помимо блокирования кальциевых каналов также блокируют калиевые ионные каналы с дозозависимым эффектом. Наиболее выра-

женный эффект имеет бепридил, за ним следуют верапамил и мибефрадил [236]. Нитрендипин и дилтиазем оказывают незначительное влияние на калиевые каналы [237]. Средний QTc на фоне приема бепридила увеличивается на 8-10% (в некоторых случаях до 25%) от исходного уровня [237]. При приеме пробукола QT увеличивается на 11-70 мс [238]. Степень удлинения QT зависит от концентрации препарата в сыворотке [239].

Антидепрессанты

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты оказывают влияние на QT при передозировке. Ингибиторы обратного захвата серотонина влияют на QT в меньшей степени, чем препараты предыдущих групп [236]. Описаны изменения на ЭКГ (включающие удлинение интервала PR и комплекса QRS, изменение интервала ST и зубца T) при передозировках amitриптилина, дезипрамина, доксемина, имипрамина и нортриптилина [240]. У пациентов находившихся в отделениях интенсивной терапии с передозировкой трициклических антидепрессантов удлинение QRS и QT наблюдались в 42% случаев [241]. Тем не менее, удлинение QT может наблюдаться и при назначении этих препаратов в средних дозировках, как у взрослых, так и у детей [242-246]. Риск удлинения QTc выше при приеме трициклических агентов по сравнению с другими группами антидепрессантов. Их кардиотоксичность связана с хиноидно-подобным эффектом [236]. Имипрамин и amitриптин ингибируют калиевый ионный ток опосредованный геном hERG в средних терапевтических дозировках. С увеличением доз, степень ингибирования возрастает [247]. Флюоксетин, пароксетин и сертралин обладают менее выраженным влиянием на внутрисердечную проводимость [248], ингибируя натриевые и кальциевые ионные каналы [248]. Удалось найти два сообщения об удлинении QT, связанном с приемом пароксетина и серталила [249, 250]. Венлафаксин удлиняет QT в комбинации с другим антидепрессантом [251].

Антигистаминные препараты

Как правило, антигистаминные препараты вызывают изменение QT при взаимодействии с другими препаратами. Комбинация терфенадина с кетоназолом [251, 252] или эритромицином [253] приводит к увеличению концентрации терфенадина в сыворотке и изменению QT. Передозировка астемизола удлиняет QT [254, 255] вследствие вторичной блокады калиевых каналов и замедлению реполяризации [256]. Дифенгидрамин и клемастин также вызывают удлинение QT [257, 258].

Антибиотики

Эритромицин удлиняет QT, блокируя быстрые калиевые каналы с дозозависимым эффектом [259-262]. Электрофизиологический механизм его действия похож на таковой у антиаритмических препаратов III класса [263]. Удлинение QT, развитие желудочковой экстрасистолии и TdP наблюдается чаще при внутривенном (в/в введении) эритромицина, чем при пероральном приеме [262, 264-268] – статистически, 12 из 13 отдельных в/в введений эритромицина значительно увеличивают QT и QTc по сравнению с исходными значениями. По сообщению [269], женский пол ассоциирован с более высоким риском развития аритмогенных реакций на эритромицин (58% у женщин и 32% у мужчин). Удлинение QT и развитие TdP так же могут встречаться при приеме кларитромицина [270, 271], кроме того, риск возникновения TdP выше, чем при приеме эритромицина [272].

Препараты группы фторхинолонов взаимодействуют с быстрыми калиевыми каналами [273], тем не менее, вызванное этой группой изменение QT не является клинически значимым. При приеме моксифлоксацина удлинение QTc составило от 6 до 12,1 мс [274, 275], гатифлоксацина – 16,5 мс [236]. Левофлоксацин взаимодействует с IKr в меньшей степени чем спарфлоксацин, грепафлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин [270].

Антигрибковые препараты

Действие этой группы препаратов угнетает метаболизм и повышает сывороточную концентрацию других препаратов, удлиняющих QT или ассоциированных с риском развития TdP [236]. У флюконазола, по сравнению с кетоназолом и итраконазолом этот эффект наименее выражен. Кетоназол, влияя на калиевые ионные каналы [276] увеличивает QTc на 5,5 мс по сравнению с плацебо [277]. Две работы посвящены изучению связи флюконазола с удлинением QT [278, 279]. В первом на результаты повлияли сопутствующие факторы, во втором – в/в введение флюконазола в интраперитонеальных дозировках привело к выраженному подъему его концентрации в плазме и, как следствие, удлинению QT. В течение трех дней после отмены флюконазола QT вернулось к нормальным значениям.

Антималарийные препараты

Антималарийный препарат галофантрин, блокируя калиевые каналы, удлиняет реполяризацию [280]. В исследовании [281] у 11 пациентов с малярией и 9 здоровых лиц, получавших галофантрин в средней терапевтической дозировке 1500 мг, было отмечено

удлинение QTc до 460 мс. Максимальные средние значения QTc были зарегистрированы на пике концентрации метаболита галофантрина в сыворотке.

Хинин, являясь изомером хинидина, также оказывает влияние на QT, однако в меньшей степени, чем хинидин [282]. По сообщению [283] хинин может вызывать TdP, хотя у пациентов в этом исследовании присутствовали сопутствующие факторы.

Влияние на QT мефлохин не является клинически значимым [283, 284], однако [285] сообщают об удлинении QT после приема последнего.

Заключение

Проблема QT и его дисперсии является

одной из наиболее актуальных в современной кардиологической клинике. Большинство научных исследований в этой области посвящены удлинению QT, изменения которого при различных патологических состояниях являются однотипными. Прием многих лекарственных препаратов может как положительно так и отрицательно влиять на продолжительность и дисперсию QT. Притом, что с QT связаны не только электрическая, но и механическая систола желудочков сердца, этот вопрос не получил должного отражения в литературе. Связь клинических проявлений кардиологических заболеваний, в том числе ФП, с различными диапазонами QT не изучалась вовсе.

ЛИТЕРАТУРА

- Wever E. Sudden death in patients without structural heart disease / E. Wever, d. Robles // J Am Coll Cardiol. – 2004. – № 43. – С. 1137-1144.
- Priori S. Task force on sudden cardiac death of the European society of cardiology / S. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist // EurHeart J. – 2001. – № 22. – С. 1374-1450.
- Philippe M. Short QT syndrome. Update on a recent entity / M. Philippe, F. Extramiana, P. Sbragia // Archives of Cardiovascular Disease. – 2008. – № 101. – С. 779-786.
- QT interval as a cardiac risk factor in a middleaged population / J. Karjalainen, A. Reunanen, P. Ristola, M. Viitasalo [et al.] // Heart. – 1997. – С. 543-548.
- QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two-year risk of sudden death / A. Algra, J. Tijssen, J. Roelandt, J. Pool, J. Lubsen [et al.] // Br Heart J. – 1993. – С. 43-48.
- Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? / I. Gussak, P. Brugada, J. Brugada, R. Wright, S. Kopecky, B. Chaitman [et al.] // Cardiology. – 2000. – С. 99-9102.
- Gaita F. Short QT syndrome. A familial cause of sudden death / F. Gaita, C. Giustetto, F. Bianchi // Circulation. – 2003. – № 108. – С. 965-970.
- Wojciech Z. Long QT Syndrome and Short QT Syndrome / Z. Wojciech // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2008. – № 3. – С. 264-278.
- Priori S. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene / S. Priori, S. Pandit, I. Rivolta // Circ Res. – 2005. – № 96. – С. 800-807.
- Belloq C. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome / C. Belloq, V. Ginneken, C. Bezzina // Circulation. – 2004. – № 109. – С. 2394-2397.
- Short QT interval syndrome: a case report / A. Kirilmae, R. Uluso, E. Kardesoglu, N. Ozmen, E. Demilrap [et al.] // J Electrocardiol. – 2005. – С. 371-374.
- Short QT Syndrome. Should we push the frontier forward? / P. Maury, L. Hollington, A. Duparc, R. Brugada [et al.] // Heart Rhythm. – 2005. – С. 1135-1137.
- Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2 / K. Hong, P. Bjerregaard, I. Gussak, R. Brugada [et al.] // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2005. – С. 394-396.
- Hong K. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero / K. Hong, D. Piper, A. Diaz-Valdecantos // Cardiovasc Res. – 2005. – № 68. – С. 433-440.
- Short QT syndrome: a case report and review of the literature / L. LX, W. Zhou, X. Zhang, Q. Cao, K. Yu, C. Zhu [et al.] // Resuscitation. – 2006. – С. 115-121.
- Hiroto I. "Gender difference in QTc prolongation of people with mental disorders" / I. Hiroto, K. Toshiaki, I. Shigenobu // Annals of General Hospital Psychiatry. – 2004. – № 3. – С. 2832-2833.
- Effects of Aging and Gender on QT Dispersion in an Overtly Healthy Population / J. Kassotis, C. Constantinos, K. Ashwani, T. Aneesh, J. Reiffel [et al.] // Pacing and Clinical Electrophysiology Volume. – 32. – С. 1121-1126.
- Moss A. Long QT syndrome / A. Moss, J. Robinson // Heart Dis Stroke. – 1992. – № 1. – С. 309-314.
- Goldenberg I. Moss, Wojciech Zareba / I. Goldenberg, J. Arthur // QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal" Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2006. – № 17. – С. 333-336.
- Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms" / H. Bazett // Heart. – 1920. – № 7. – С. 353-370.
- Fridericia L. "The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease" / L. Fridericia // Acta Medica Scandinavica. – 1920. – № 53. – С. 469-486.
- "An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study)" / A. Sagie, M. Larson, R. Goldberg, J. Bengston, D. Levy [et al.] // Am J Cardiol. – 1992. – С. 797-801.
- Donger C. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome / C. Donger, I. Denjoy, M. Berthet // Circulation. – 1997. – № 96. – С. 2778-2781.
- Paulussen A. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 / A. Paulussen, R. Gilissen, M. Armstrong // J Electrocardiol. – 2007. – № 57. – С. 251-258.
- A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome / M. Curran, I. Splawski, K. Timothy, G. Vincent, E. Green, M. Keating [et al.] // Cell. – 1995. – С. 795-803.
- Wang Q. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome / Q.

- Wang, J. Shen, I. Splawski // *Cell*. – 1995. – № 80. – С. 805-811.
27. Splawski I. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 / I. Splawski, J. Shen, K. Timothy // *Circulation*. – 2000. – № 102. – С. 1178-1185.
 28. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing / 7. Tester, M. Will, C. Haglund, M. Ackerman [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2005. – С. 507-517.
 29. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function / I. Splawski, M. Tristani-Friouzi, M. Lehman, M. Sanguinetti, M. Keating [et al.] // *Nat Genet*. – 1997. – С. 338-340.
 30. Abbott G. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia / G. Abbott, F. Sesti, I. Splawski // *Cell*. – 1999. – № 97. – С. 175-187.
 31. Hiroshi M. The QT syndromes: long and short / M. Hiroshi, W. Jiahsin, P. Douglas // *Lancet*. – 2008. – № 372. – С. 750-763.
 32. Plaster N. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome / N. Plaster, R. Tawil, M. Tristani-Firouzi // *Cell*. – 2001. – № 105. – С. 511-519.
 33. Splawski I. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism / I. Splawski, K. Timothy, L. Sharpe // *Cell*. – 2004. – № 119. – С. 19-31.
 34. Vatta M. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome / M. Vatta, M. Ackerman, B. Ye // *Circulation*. – 2006. – № 114. – С. 2104-2112.
 35. Short QT syndrome and atria fibrillation caused by mutation in KCNH2 / K. Hong, P. Bjerregaard, I. Gussak, R. Brugada [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2005. – С. 394-396.
 36. Hong K. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero / K. Hong, D. Piper, A. Diaz-Valdecantos // *Cardiovasc Res*. – 2005. – № 68. – С. 433-440.
 37. Brugada R. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG / R. Brugada, K. Hong, R. Dumaine // *Circulation*. – 2004. – № 109. – С. 30-35.
 38. Antzelevitch C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death / C. Antzelevitch, G. Pollevick, J. Cordeiro // *Circulation*. – 2007. – № 115. – С. 442-449.
 39. Mutation in the S3 segment of KCNQ1 results in familial lone atrial fibrillation / S. Das, S. Makino, Y. Melman, M. Shea, S. Goyal, A. Rosenzweig, C. Macrae, P. Ellinor [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2009. – С. 1146-1153.
 40. *N Engl J Med* / S. Hohnloser, H. Crijns, v. Eickels, C. Gaudin, R. Page, C. Torp-Pedersen, S. Connolly [et al.] // . – 2009. – С. 668-678.
 41. Novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation / T. Makiyama, M. Akao, S. Shizuta, T. Doi, K. Nishiyama, Y. Oka, S. Ohno, Y. Nishio, K. Tsuji, H. Itoh, T. Kimura, T. Kita, M. Horie [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – С. 1326-1334.
 42. mutation in the sodium channel is responsible for the association of long QT syndrome and familial atrial fibrillation / B. Benito, R. Brugada, R. Perich, E. Lizotte, J. Cinca, L. Mont, A. Berruezo, J. Tolosana, X. Freixa, P. Brugada, J. Brugada [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2008. – С. 1434-1440.
 43. KCNQ1 mutation Q147R is associated with atrial fibrillation and prolonged QT interval / A. Lundby, L. Ravn, J. Svendsen, S. Olesen, N. Schmitt [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2007. – С. 1532-1541.
 44. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2 / K. Hong, P. Bjerregaard, I. Gussak, R. Brugada [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2005. – С. 394-396.
 45. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death / F. Gaita, C. Giustetto, F. Bianchi, C. Wolpert, R. Schimpf, R. Riccardi, S. Grossi, E. Richiardi, M. Borggrefe [et al.] // *Circulation*. – 2003. – С. 965-970.
 46. Friedman P. Sotalol and a Broken Heart / P. Friedman, S. Montgomery, N. Matas // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2009. – № 28. – С. 149-154.
 47. Quinidine for pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: a retrospective analysis in 501 consecutive patients / B. Schwaab, A. Katalinic, U. Boge, J. Loh, P. Blank, T. Kolzow, D. Poppe, H. Bonnemeyer [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2009. – С. 128-136.
 48. Nibentan in arresting acute atrial fibrillation: risk or benefit? / A. Chapurnykh, O. Solov'ev, A. Zavalin, E. Pavlov, D. Efremov [et al.] // *Ter Arkh*. – 2008. – С. 41-45.
 49. Persistent atrial fibrillation is associated with reduced risk of torsades de pointes in patients with drug-induced long QT syndrome / D. Darbar, J. Kimbrough, A. Jawaid, R. McCray, M. Ritchie, D. Roden [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – С. 836-842.
 50. Long QT syndrome induced by cordaron and quinidine / E. Mironchik, T. Dolgoshei, T. Liskovich, G. Madeshkina, A. Kokhkovski, A. Tyshchenko [et al.] // *Klin Med (Mosk)*. – 2007. – С. 69-71.
 51. Nagra B. Marked QT prolongation and torsades de pointes secondary to acute ischemia in an elderly man taking dofetilide for atrial fibrillation: a cautionary tale / B. Nagra, G. Ledley, B. Kantharia // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. – 2005. – № 10. – С. 191-195.
 52. Singh S. Role of dofetilide in patients with atrial fibrillation. Insights from the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) study / S. Singh // *Card Electrophysiol Rev*. – 2003. – № 7. – С. 225-228.
 53. Relationship among amiodarone, new class III antiarrhythmics, miscellaneous agents and acquired long QT syndrome / A. Ricardo, P. Riera, A. Hiroshi, C. Ferreira, C. Ferreira, E. Schapachnik, S. Dubner, L. Zhang [et al.] // *Cardiol J*. – 2008. – С. 209-219.
 54. Shantsila E. Drug-induced QT-interval prolongation and proarrhythmic risk in the treatment of atrial arrhythmias / E. Shantsila, W. Timothy, Y. Gregory // *Europace*. – 2007. – № 9. – С. 37-44.
 54. Gupta A. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes / A. Gupta, A. Lawrence, K. Krishnan // *Am Heart J*. – 2007. – № 153. – С. 891-899.

55. Thomas D. Modulation of HERG potassium channel function by drug action / D. Thomas, C. Karle, J. Kiehn // *Ann Med.* – 2004. – № 36. – С. 41-46.
56. Selzer A. Quinidine syncope, paroxysmal ventricular fibrillations occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias / A. Selzer, H. Wray // *Circulation.* – 1964. – № 30. – С. 17-26.
57. Wolbrette D. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: Sex-based differences and other issues / D. Wolbrette // *Am J Cardiol.* – 2003. – № 91. – С. 39-44.
58. Singh B. Antiarrhythmic and proarrhythmic properties of QT-prolonging antianginal drugs / B. Singh, N. Wadhani // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2004. – № 9. – С. 85-97.
59. Antonaccio M. Encainide / M. Antonaccio, A. Gomoll, J. Byrne // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1989. – №3. – С. 691-710.
60. Antonaccio M. Pharmacologic basis of the antiarrhythmic and hemodynamic effects of sotalol / M. Antonaccio, A. Gomoll // *Am J Cardiol.* – 1993. – № 72. – С. 27-37.
61. Fitton A. Sotalol. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias / A. Fitton, E. Sorkin // *Drugs.* – 1993. – № 46. – С. 678-719.
62. Singh B. Antiarrhythmic actions of amiodarone: a profile of a paradoxical agent / B. Singh // *Am J Cardiol.* – 1996. – № 78. – С. 41-53.
63. Torsades de pointes ventricular tachycardia induced by intravenous amiodarone / A. Makai, L. Rudas, G. Liszkai, T. Fazekas [et al.] // *Orv Hetil.* – 2003. – С. 241-247.
64. Roukoz H. Dofetilide: a new class III antiarrhythmic agent / H. Roukoz, W. Saliba // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2007. – № 5. – С. 9-19.
65. Saliba W. Dofetilide (Tikosyn): a new drug to control atrial fibrillation / W. Saliba // *Cleve Clin J Med.* – 2001. – № 68. – С. 353-363.
66. Short QT Interval and Atrial Fibrillation in Patients Without Structural Heart Disease / G. Poglajen, M. Fister, B. Radovancevic, B. Vrtovec [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – С. 1905-1907.
67. Pai G. The QT interval in atrial fibrillation / G. Pai, J. Rawles // *Br Heart J.* – 1989. – № 61. – С. 510-513.
68. Pai R. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction / R. Pai, P. Varadarajan // *Clin Cardiol.* – 2007. – № 30. – С. 349-354.
69. Beat-to-beat QT dynamics in paroxysmal atrial fibrillation / C. Larroude, B. Jensen, E. Agner, E. Toft, C. Torp-Pedersen, K. Wachtell, J. Kanters [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2006. – С. 660-664.
70. Comparison of QT dispersion during atrial fibrillation and sinus rhythm in the same patients, at normal and prolonged ventricular repolarization / B. Houltz, B. Darpo, K. Swedberg, P. Blomstrom, H. Crijns, S. Jensen, E. Svernhage, N. Edvardsson [et al.] // *Europace.* – 2000. – С. 20-31.
71. Soler-Soler J. QT dispersion after myocardial infarction with heart failure: additional prognostic marker? / J. Soler-Soler, E. Galve // *European Heart Journal.* – 1999. – № 20. – С. 1146-1148.
72. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure / K. Spargias, S. Lindsay, G. Kawar, D. Greenwood, J. Cowan, S. Ball, A. Hall [et al.] // *European Heart Journal.* – 1999. – С. 1158-1165.
73. Roeynton B. The QT interval in myocardial infarction / B. Roeynton, . Khambaita, . MB // *British Medical Journal.* – 1953. – № 54. – С. 132-135.
74. QT Intervals in Acute Myocardial Infarction: First-Year Prognostic Implications / S. Ahnve, C. Helmers, T. Lundmann, D. Rehnqvist, D. Sjogren [et al.] // *Clin Cardiol.* – 1980. – С. 303-308.
75. Higham P. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction / P. Higham, S. Furniss, R. Campbell // *Br Heart J.* – 1995. – № 73. – С. 32-36.
76. Use of lead adjustment formulas for QT dispersion after myocardial infarction / J. Glancy, C. Garratt, K. Woods, d. Bono [et al.] // *Br Heart J.* – 1995. – С. 676-679.
77. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population / M. Manttari, L. Oikarinen, V. Manninen, M. Viitasalo [et al.] // *Heart.* – 1997. – С. 268-272.
78. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study / M. Zabel, T. Klingenhoben, M. Franz, S. Hohnloser [et al.] // *Circulation.* – 1998. – С. 2543-2550.
79. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure / K. Spargias, S. Lindsay, G. Kawar, D. Greenwood, J. Cowan, S. Ball, A. Hall [et al.] // *Eur Heart J.* – 1999. – С. 1158-1165.
80. Predictive power of increased QT dispersion in ventricular extrasystoles and in sinus beats for risk stratification after myocardial infarction / A. Dabrowski, E. Kramarz, R. Piotrowicz, L. Kubik [et al.] // *Circulation.* – 2000. – С. 1693-1697.
81. Aitchison J. Time dependent variability of QT dispersion after acute myocardial infarction and its relation to ventricular fibrillation: a prospective study / J. Aitchison, R. Campbell, P. Higham // *Heart.* – 2000. – № 84. – С. 504-508.
82. Transient QT interval prolongation with inverted T waves indicates myocardial salvage on dual radionuclide single-photon emission computed tomography in acute anterior myocardial infarction / T. Obayashi, T. Tokunaga, T. Iizumi, T. Shiigai, M. Hiroe, F. Marumo [et al.] // *Jpn Circ J.* – 2001. – С. 7-10.
83. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction / R. Carney, K. Freedland, P. Stein, L. Watkins, D. Catellier, A. Jaffe, V. Yeragani [et al.] // *Psychosom Med.* – 2003. – С. 177-180.
84. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients / T. Clayton, J. Lubsen, S. Pocock, Z. Voko, B. Kirwan, K. Fox, P. Poole-Wilson [et al.] // *BMJ.* – 2005. – С. 869-869.
85. Methods of assessment and clinical relevance of QT dynamics / B. Sredniawa, A. Musialik-Lydk, P.

- Jarski, A. Sliwinska, Z. Kalarus [et al.] // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2005. – С. 221-232.
86. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction patients: coronary reperfusion effect / N. Lopes, C. Grupi, C. Dina, d. Gois, L. Hajjar, B. Ayub, C. Rochitte, J. Ramires, W. Hueb, R. Kalil [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2006. – С. 91-98.
87. Corrected QT interval prolongation: a new predictor of cardiovascular risk in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome / F. Gadaleta, S. Llois, V. Sinisi, J. Quiles, P. Avanzas, J. Kaski [et al.] // *Rev Esp Cardiol Jun.* – 2008. – С. 572-578.
88. Prominent negative T waves with QT prolongation indicate reperfusion injury and myocardial stunning / Y. Hirota, Y. Kita, R. Tsuji, H. Handa, K. Ishii, Y. Yoneda [et al.] // *J Cardiol.* – 1992. – С. 325-340.
89. Schwartz P. QT interval prolongation as predictor of sudden cardiac death in patients with myocardial infarction / P. Schwartz, S. Wolf // *Circulation.* – 1978. – № 57. – С. 1074-1077.
90. QTc interval in acute myocardial infarction: First-year prognostic implications / S. Ahnve, C. Helmers, T. Lundman, N. Rehqvist, A. Sjogren [et al.] // *Clin Cardiol.* – 1980. – С. 303-308.
91. Relationship between infarction location and size to QT dispersion in patients with chronic myocardial infarction / N. Hashimoto, H. Musha, A. Ozawa, Y. Imai, K. Kawasaki, O. Miyazu, J. Nagashima, T. So, F. Miyake, M. Murayama [et al.] // *Jpn Heart J.* – 2002. – С. 455-461.
92. Cavallini B. Dispersion of QT interval in arterial hypertension with left ventricular hypertrophy / B. Cavallini, V. Perri, M. Sali // *Minerva Cardioangiol Jan-Feb.* – 1996. – № 44(1-2). – С. 45-48.
93. QT-interval variability and autonomic control in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy / G. Piccirillo, G. Germano, R. Quaglione, M. Nocco, F. Lintas, M. Lionetti, A. Moise, M. Ragazzo, V. Marigliano, M. Cacciafesta [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2002. – С. 363-371.
94. QT dispersion in relation to left ventricular geometry and hypertension in a population study / I. Pshenichnikov, T. Shipilova, J. Kaik, O. Volozh, J. Abina, J. Lass, D. Karai [et al.] // *Scand Cardiovasc J.* – 2003. – С. 87-90.
95. Left ventricular hypertrophy and QT interval in obesity and in hypertension: effects of weight loss and of normalisation of blood pressure / A. Pontiroli, P. Pizzocri, A. Saibene, A. Girola, D. Koprivec, G. Fragasso [et al.] // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2004. – С. 1118-1123.
96. Increased myocardial repolarization lability and reduced cardiac baroreflex sensitivity in individuals with high-normal blood pressure / A. Myredal, S. Gao, P. Friberg, G. Jensen, L. Larsson, M. Johansson [et al.] // *J Hypertens.* – 2005. – С. 1751-1756.
97. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension / G. Salles, C. Cardoso, A. Nogueira, K. Bloch, E. Muxfeldt [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – С. 437-442.
98. Nunes J. Cardiac structure and apnea/hypopnea index in patients with arterial hypertension and excessive weight / J. Nunes, N. Oliveira // *Kidney Blood Press Res.* – 2006. – № 29. – С. 159-164.
99. Relationship of electrocardiographic repolarization measures to echocardiographic left ventricular mass in men with hypertension / K. Porthan, J. Virolainen, T. Hiltunen, M. Viitasalo, H. Vaananen, J. Dabek, T. Hannila-Handelberg, L. Toivonen, M. Nieminen, K. Kontula, L. Oikarinen [et al.] // *J Hypertens.* – 2007. – С. 1951-1957.
100. QT interval prolongation among patients treated with angiogenesis inhibitors / S. Ederhy, A. Cohen, G. Dufaitre, H. Izzedine, C. Massard, C. Meuleman, B. Besse, E. Berthelot, F. Boccara, J. Soria [et al.] // *Target Oncol.* – 2009. – С. 89-97.
101. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens / H. Elming, E. Holm, L. Jun, C. Torp-Pedersen, L. Kober, M. Kircshoff, M. Malik, J. Camm [et al.] // *Eur Heart J Sep.* – 1998. – С. 1391-1400.
102. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety / G. Piccirillo, E. Viola, M. Nocco, E. Santagada, M. Durante, C. Bucca, V. Marigliano [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – С. 242-246.
103. Rekiene D. JTc prolongation in hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension / D. Rekiene // *Medicina (Kaunas).* – 2002. – № 38. – С. 1083-1085.
104. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension / G. Salles, C. Cardoso, A. Nogueira, K. Bloch, E. Muxfeldt [et al.] // *Hypertension Sep.* – 2006. – С. 437-442.
105. Relationship between the elastic properties of aorta and QT dispersion in newly diagnosed arterial adult hypertensives / M. Gur, R. Yilmaz, R. Demirbag, A. Yildiz, S. Akyol, M. Polat, M. Bas [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2007. – С. 275-280.
106. Arterial hypertension, left ventricular geometry and QT dispersion in a middle-aged Estonian female population / T. Shipilova, I. Pshenichnikov, J. Kaik, O. Volozh, J. Abina, M. Kalev, J. Lass, D. Karai [et al.] // *Blood Press.* – 2003. – С. 12-18.
107. Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism / M. Owecki, A. Michalak, E. Nikisch, J. Sowinski [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2006. – С. 44-47.
108. Hief C. Effect of enflurane on inducibility of ventricular tachycardia / C. Hief, M. Borggreffe, X. Chen // *Am J Cardiol.* – 1991. – № 68. – С. 609-613.
109. Circadian rhythmicity of rate-normalized QT interval in hypothyroidism and its significance for development of class III antiarrhythmic agents / J. Sarma, K. Venkataraman, P. Nicod, R. Polikar, J. Smith, M. Schoenbaum, B. Singh [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1990. – С. 959-963.
110. QT/QTc index in patients with arterial hypertension, mitral valve prolapse and hyperthyroidism / Z. Purzycki, M. Nowicki, J. Regula, L. Bieniaszewski, K. Zaborowski, T. Zdrojewski [et al.] // *Pol Tyg Lek.* – 1992. – С. 576-578.
111. Hyperthyroidism is associated with lengthening of ventricular repolarization / R. Colzani, M. Emdin, F. Conforti, C. Passino, M. Scarlattini, G. Iervasi [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2001. – С. 27-32.
112. Prolonged ventricular repolarization measured by QTc interval in hyperthyroidism / M. Owecki, A.

- Michalak, E. Nikisch, J. Sowinski [et al.] // *Pol Merkur Lekarski*. – 2005. – С. 24-27.
113. Nowak J. Influence of hyperthyroidism defined as TSH serum level on QT corrected interval dispersion (QTcd) / J. Nowak, J. Dubiel // *Przegl Lek*. – 2006. – № 63. – С. 123-127.
 114. QTc dispersion in hyperthyroidism and its association with pulmonary hypertension / U. Guntekin, Y. Gunes, M. Tuncer, H. Simsek, H. Gumrukcuoglu, S. Arslan, A. Gunes [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2009. – С. 494-499.
 115. Prognostic value of ECG findings for total, cardiovascular disease, and coronary heart disease death in men and women / d. Bacquer, d. Backer, M. Kornitzer, H. Blackburn [et al.] // *Heart*. – 1998. – С. 570-577.
 116. Lehmann M. QT interval: metric for cardiac prognosis? / M. Lehmann, F. Morady // *Am J Med*. – 2003. – № 115. – С. 732-734.
 117. Jiménez-Candil J. QT Interval and Acute Myocardial Ischemia: Past Promises, New Evidences / J. Jiménez-Candil, M. Córdido // *Rev Esp Cardiol*. – 2008. – № 61. – С. 561-563.
 118. Bijl M. Extreme QT prolongation solely due to reversible myocardial ischemia in single-vessel coronary disease / M. Bijl, F. Verheugt // *Am Heart J*. – 1992. – № 123. – С. 524-526.
 119. Sredniawa B. Dispersion of the QT interval in unstable angina pectoris / B. Sredniawa, A. Musialik-Lydka, S. Pasyk // *Pol Arch Med Wewn*. – 2000. – № 103. – С. 41-45.
 120. Furman N. Dynamics of QT interval dispersion in patients with ischemic heart disease during stress test as possible reflection of changes of terminal part of the T-wave / N. Furman, S. Shmatova, P. Dovgalevski // *Kardiologia*. – 2007. – № 47. – С. 19-23.
 121. Analysis of factors influencing QT interval dispersion in patients with stable angina / N. Furman, S. Shmatova, P. Dovgalevskii, M. Sham'iunov, V. Mukhortov [et al.] // *Klin Med (Mosk)*. – 2009. – С. 20-23.
 122. The effect of acute psychological stress on QT dispersion in patients with coronary artery disease / M. Hassan, A. Mela, Q. Li, B. Brumback, R. Fillingim, J. Conti, D. Sheps [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol Sep*. – 2009. – С. 1178-1183.
 123. Higham P. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction / P. Higham, S. Furniss, R. Campbell // *Br Heart J Jan*. – 1995. – № 73. – С. 32-36.
 124. Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina / M. Suzuki, M. Nishizaki, M. Arita, T. Ashikaga, N. Yamawake, T. Kakuta, F. Numano, M. Hiraoka [et al.] // *Circulation*. – 1998. – С. 435-440.
 125. Crow R. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: the ARIC Study with 13 years of follow-up / R. Crow, P. Hannan, A. Folsom // *Circulation*. – 2003. – № 108(16). – С. 1985-1989.
 126. QT interval dispersion: non-invasive marker of ischemic injury in patients with unstable angina pectoris? / O. Doven, C. Ozdol, T. Sayin, D. Oral [et al.] // *Jpn Heart J Sep*. – 2000. – С. 597-603.
 127. Beat-to-beat QT interval variability associated with acute myocardial ischemia / T. Murabayashi, B. Fetics, D. Kass, E. Nevo, B. Gramatikov, R. Berger [et al.] // *J Electrocardiol*. – 2002. – С. 19-25.
 128. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces the QTc interval in coronary artery disease / R. Castro, G. Porphirio, S. Serra, A. Nobrega [et al.] // *Braz J Med Biol Res*. – 2002. – С. 685-689.
 129. Effects of ischemia on repolarization in patients with single and multivessel coronary disease / D. Giedrimiene, S. Giri, A. Giedrimas, F. Kiernan, J. Kluger [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2003. – С. 390-393.
 130. Prolongation of the QTc interval is seen uniformly during early transmural ischemia / D. Kenigsberg, S. Khanal, M. Kowalski, S. Krishnan [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – С. 1299-1305.
 131. Relationship between the QTc interval at hospital admission and the severity of the underlying ischaemia in low and intermediate risk people studied for acute chest pain / J. Jimenez-Candil, M. Diego, C. Gonzalez, M. Gonzalez, F. Martin, P. Pabon, V. Ramirez, V. Leon, C. Martin-Luengo [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2008. – С. 84-91.
 132. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study / S. Chugh, K. Reinier, T. Singh, A. Uy-Evanado, C. Socoteanu, D. Peters, R. Mariani, K. Gunson, J. Jui [et al.] // *Circulation*. – 2009. – С. 663-670.
 133. QT-interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy / A. Dritsas, E. Sbarouni, D. Gilligan, P. Nihoyannopoulos, C. Oakley [et al.] // *Clin Cardiol*. – 1992. – С. 739-742.
 134. Is QT dispersion associated with sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy? / G. Yi, J. Poloniecki, S. Dickie, P. Elliott, M. Malik, W. McKenna [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2001. – С. 209-215.
 135. Impact of QT variables on clinical outcome of genotyped hypertrophic cardiomyopathy / K. Uchiyama, K. Hayashi, N. Fujino, T. Konno, Y. Sakamoto, K. Sakata, M. Kawashiri, H. Ino, M. Yamagishi [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2009. – С. 65-71.
 136. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with prolongation of the QT interval / S. Peters, H. Rust, M. Trummel, A. Brattstrom [et al.] // *Z Kardiol*. – 2000. – С. 624-629.
 137. Abnormal QT interval variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy: can syncope be predicted? / S. Cuomo, F. Marciano, M. Migaux, F. Finizio, E. Pezzella, M. Losi, S. Betocchi [et al.] // *J Electrocardiol*. – 2004. – С. 113-119.
 138. Hypertrophic cardiomyopathy: electrical abnormalities detected by the extended-length ECG and their relation to syncope / G. Barletta, C. Lazzeri, F. Franchi, D. Bene, A. Michelucci [et al.] // *Int J Cardiol Oct*. – 2004. – С. 43-48.
 139. QT dispersion and left ventricular morphology in patients with hypertrophic cardiomyopathy / K. Sakata, M. Shimizu, H. Ino, M. Yamaguchi, H. Terai, K. Hayashi, M. Kiyama, T. Hayashi, M. Inoue, H.

- Mabuchi [et al.] // *Heart*. – 2003. – C. 882-886.
140. The relationship between QT dispersion and risk factors of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy / O. Goktekin, K. Ritsushi, K. Matsumoto, M. Hiroshi [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2002. – C. 226-230.
 141. Determinant of QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy / T. Kawasaki, A. Azuma, T. Kuribayashi, H. Shiraishi, T. Sawada, H. Sugihara, M. Nakagawa [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2003. – C. 819-826.
 142. Relation between QT duration and maximal wall thickness in familial hypertrophic cardiomyopathy / X. Jouven, A. Hagege, P. Charron, L. Carrier, O. Dubourg, J. Langlard, S. Aliaga, J. Bouhour, K. Schwartz, M. Desnos, M. Komajda [et al.] // *Heart*. – 2002. – C. 153-157.
 143. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy / G. Yi, P. Elliott, W. McKenna, K. Prasad, S. Sharma, X. Guo, A. Camm, M. Malik [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1998. – C. 1514-1519.
 144. Hamoudi A. Cirrhotic cardiomyopathy / A. Hamoudi, S. Lee // *Ann Hepatol.* – 2006. – № 5. – C. 132-139.
 145. Baik S. Cirrhotic cardiomyopathy / S. Baik, T. Fouad, S. Lee // *Orphanet J Rare Dis.* – 2007. – № 2. – C. 15-15.
 146. Podlesny M. Diabetic cardiomyopathy / M. Podlesny // *Pol Merkur Lekarski.* – 2003. – № 15(89). – C. 476-479.
 147. Casis O. Diabetic cardiomyopathy: electromechanical cellular alterations / O. Casis, E. Echevarria // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2004. – № 2. – C. 237-248.
 148. Torsade de pointes associated with bradycardia and takotsubo cardiomyopathy / S. Kurisu, I. Inoue, T. Kawagoe, M. Ishihara, Y. Shimatani, Y. Nakama, K. Ohkawa, T. Maruhashi, E. Kagawa, K. Dai, T. Aokage [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2008. – C. 640-642.
 149. Repeated changes of electrocardiogram caused by Takotsubo-type cardiomyopathy: a case with hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy / S. Miyoshi, Y. Hara, A. Ogimoto, Y. Shigematsu, T. Okura, J. Higaki [et al.] // *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* – 2005. – C. 112-115.
 150. Stanescu C. Takotsubo cardiomyopathy / C. Stanescu, K. Branidou // *Rom J Intern Med.* – 2006. – № 44. – C. 97-9116.
 151. Takotsubo cardiomyopathy as a potential cause of long QT syndrome and torsades de pointes / S. Ghosh, P. Apte, N. Maroz, A. Broor, N. Zeineh, I. Khan [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2009. – C. 225-227.
 152. Mahida S. Long-QT syndrome and torsades de pointes in a patient with Takotsubo cardiomyopathy: an unusual case / S. Mahida, C. Dalageorgou, E. Behr // *Europace.* – 2009. – № 11. – C. 376-378.
 153. Takotsubo cardiomyopathy and QT interval prolongation: who are the patients at risk for torsades de pointes? / L. Samuelov-Kinori, M. Kinori, Y. Kogan, M. Swartzon, H. Shalev, D. Guy, F. Ferenidou, N. Mashav, B. Sadeh, L. Atzmony, O. Kliuk-Ben-Basat, A. Steinvil, D. Justo [et al.] // *J Electrocardiol.* – 2009. – C. 353-357.
 154. Ryerson L. QT intervals in metabolic dilated cardiomyopathy / L. Ryerson, R. Giuffre // *Can J Cardiol.* – 2006. – № 22. – C. 217-220.
 155. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation / L. Fauchier, J. Douglas, D. Babuty, P. Cosnay, J. Fauchier [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2005. – C. 277-282.
 156. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy / R. Berger, E. Kasper, K. Baughman, E. Marban, H. Calkins, G. Tomasselli [et al.] // *Circulation.* – 1997. – C. 1557-1565.
 157. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy / G. Stewart, R. Gansevoort, P. Mark, E. Rooney, T. McDonagh, H. Dargie, R. Stuart, C. Rodger, A. Jardine [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – C. 217-226.
 158. QT interval dispersion in patients with chronic heart failure secondary to Chagas' cardiomyopathy: correlation with clinical variables of prognostic significance / H. Corbucci, D. Haber, R. Bestetti, J. Cordeiro, M. Fioroni [et al.] // *Cardiovasc Pathol.* – 2006. – C. 18-23.
 159. The prolongation of the QT interval in the acute rheumatic carditis: an enigma / R. Lurildo, . Saraiva, L. Cleusa, I. Remigio [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2006. – C. 431-436.
 160. The characteristics of myocarditis in diphtheria in adults based on data from the 1993-1994 epidemic / M. Reiderman, N. Astafeva, I. Bobrinskaia, A. Vorob'ev [et al.] // *Ter Arkh.* – 1996. – C. 61-63.
 161. QT dispersion in acute rheumatic fever / T. Polat, Y. Yalcin, C. Akdeniz, C. Zeybek, A. Erdem, A. Celebi [et al.] // *Cardiol Young.* – 2006. – C. 141-146.
 162. Boulmier D. Myocardial pseudo-infarction: "stress"-associated catecholamine-induced acute cardiomyopathy or coronary spasm? / D. Boulmier, P. Bazin // *Ann Cardiol Angeiol.* – 2000. – № 49. – C. 449-454.
 163. Abnormal QT dispersion in Behcet's disease / O. Goldeli, D. Ural, B. Komsuoglu, A. Agacdiken, E. Dursun, B. Cetinarslan [et al.] // *Int J Cardiol.* – 1997. – C. 55-59.
 164. Aguiar . Dispersao do intervalo QT na carditereumatica / . Aguiar, . MIR // *Universidade Federal de Pernambuco.* – 2004. – № 49. – C. 320-324.
 165. QT dispersion and diastolic functions in differential diagnosis of primary mitral valve prolapse and rheumatic mitral valve prolapse / B. Guven, A. Eroglu, K. Babaoglu, T. Demir, A. Guzelts, F. Oztunc, L. Saltik [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2008. – C. 352-358.
 166. Relation between QT dispersion and ventricular arrhythmias in uncomplicated isolated mitral valve prolapse / M. Ulgen, I. Biyik, A. Karadede, A. Temamogullari, S. Alan, N. Toprak [et al.] // *Jpn Circ J.* – 1999. – C. 929-933.
 167. Increased dispersion of refractoriness in the absence of QT prolongation in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias / R. Tieleman, H. Crijns, A. Wiesfeld, J. Pasma, H. Hamer, K. Lie [et al.] // *Br Heart J.* – 1995. – C. 37-40.

168. The clinical significance of QTc dispersion measurement for risk of syncope in patients with aortic stenosis / F. Kosar, I. Tandogan, I. Hisar, Y. Aytan, M. Ileri [et al.] // *J Interv Cardiol.* – 2001. – C. 429-432.
169. Reduction of the QT interval dispersion after aortic valve replacement reflects changes in electrical function rather than structural remodeling / E. Orłowska-Baranowska, R. Baranowski, B. Kusmierczyk, J. Sepiska [et al.] // *J Heart Valve Dis.* – 2005. – C. 181-185.
170. QTc dispersion measurement for risk of syncope in patients with aortic stenosis / F. Kosar, I. Hisar, T. Durmaz, M. Ileri, I. Tandogan [et al.] // *Angiology.* – 2001. – C. 259-265.
171. Darbar D. QT dispersion is reduced after valve replacement in patients with aortic stenosis / D. Darbar, C. Cherry, D. Kerins // *Heart.* – 1999. – № 82. – C. 15-18.
172. Analysis of QT interval in patients with idiopathic mitral valve prolapse / S. Bekheit, A. Ali, S. Deglin, A. Jain [et al.] // *Chest.* – 1982. – C. 620-625.
173. ECG predictors of ventricular arrhythmias and biventricular size and wall mass in tetralogy of Fallot with pulmonary regurgitation / W. Helbing, A. Roest, R. Niezen, H. Vliegen, M. Hazekamp, J. Ottenkamp, d. Roos, v. der [et al.] // *Heart.* – 2002. – C. 515-519.
174. Electrophysiological changes following balloon valvuloplasty and angioplasty for aortic stenosis and coarctation of aorta: clinical evidence for mechano-electrical feedback in humans / B. Sarubbi, R. Calvanese, B. Cappelli, G. Santoro, R. Giovanna, R. Calabro [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2004. – C. 7-11.
175. Influence of valve prosthesis type on the recovery of ventricular dysfunction and subendocardial ischaemia following valve replacement for aortic stenosis / J. Collinson, M. Flather, A. Coats, J. Pepper, M. Henein [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2004. – C. 535-541.
176. Abnormalities of ventricular repolarization in mitral valve prolapse / S. Digeos-Hasnien, X. Copie, O. Paziaud, E. Abergel, L. Guize, B. Diebold, X. Jeunemaitre, A. Berrebi, O. Piot, T. Lavergne, L. Heuzey [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2005. – C. 297-304.
177. Davey P. Prolongation of the QT interval in heart failure occurs at low but not at high heart rates / P. Davey, C. Barlow, G. Hart // *Clinical science.* – 2000. – № 5. – C. 603-610.
178. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta-blockers are associated with a reduction in QT dispersion / C. Bonnar, A. Davie, L. Caruana, L. Fenn, S. Ogston, J. McMurray, A. and [et al.] // *Heart.* – 1999. – C. 297-302.
179. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities / P. Davey, J. Bateman, I. P, C. Forfar, C. Barlow, G. Hart [et al.] // *British Heart Journal.* – 1994. – C. 268-273.
180. QT interval disturbances in hospitalized elderly patients / E. Lubart, R. Segal, A. Yearovoi, A. Fridenson, Y. Baumohl, A. Leibovitz [et al.] // *Isr Med Assoc J.* – 2009. – C. 147-150.
181. Prevalence of QTc prolongation in adult Nigerians with chronic heart failure / P. Kolo, O. Opadijo, A. Omotoso, M. Balogun, M. Araoye, I. Katibi [et al.] // *West Afr J Med.* – 2008. – C. 69-73.
182. Y. James Kang Cardiac Hypertrophy: A Risk Factor for QT-Prolongation and Cardiac Sudden Death / . Y // *Toxicologic Pathology.* – 2006. – № 34. – C. 58-66.
183. QTc interval prolongation predicts postoperative mortality in heart failure patients undergoing surgical revascularization / B. Vrtovec, A. Ryazdanbakhsh, T. Pintar, C. Collard, I. Gregoric, B. Radovancevic [et al.] // *Tex Heart Inst J.* – 2006. – C. 3-8.
184. Swynghedauw B. The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy / B. Swynghedauw, C. Baillard, P. Milliez // *J Mol Med.* – 2003. – № 81. – C. 336-345.
185. Swynghedauw B. The acquired long QT during cardiac hypertrophy. Origin, incidence and significance / B. Swynghedauw // *Bull Acad Natl Med.* – 2005. – № 189. – C. 31-40.
186. Zareba K. Predictive value of admission electrocardiography in patients with heart failure / K. Zareba, H. Shenkman, J. Bisognano // *Congest Heart Fail.* – 2008. – № 14. – C. 173-179.
187. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure / B. Vrtovec, R. Delgado, A. Zewail, C. Thomas, B. Richartz, B. Radovancevic [et al.] // *Circulation Apr.* – 2003. – C. 1764-1769.
188. Prognostic significance of QT interval prolongation in adult Nigerians with chronic heart failure / P. Kolo, O. Opadijo, A. Omotoso, I. Katibi, M. Balogun, M. Araoye [et al.] // *Niger J Clin Pract Dec.* – 2008. – C. 336-341.
189. Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure / I. Cygankiewicz, W. Zareba, R. Vazquez, J. Almendral, A. Bayes-Genis, M. Fiol, M. Valdes, C. Macaya, J. Gonzalez-Juanatey, J. Cinca, d. Bayes [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2008. – C. 1066-1072.
190. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure / T. Breidhardt, M. Christ, M. Matti, D. Schrafl, K. Laule, M. Noveanu, T. Boldanova, T. Klima, W. Hochholzer, A. Perruchoud, C. Mueller [et al.] // *Heart.* – 2008. – C. 508-509.
191. QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure / A. Pathak, D. Curnier, J. Fourcade, J. Roncalli, P. Stein, P. Hermant, M. Bousquet, P. Massabuau, J. Senard, J. Monstauruc, M. Galinier [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2005. – C. 269-275.
192. QT intervals and QT dispersion determined from a 12-lead 24-hour Holter recording in patients with coronary artery disease and patients with heart failure / S. Hansen, V. Rasmussen, C. Torp-Pedersen, G. Jensen [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2008. – C. 22-30.
193. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy / L. Fei, J. Goldman, K. Prasad, P. Keeling, K. Reardon, A. Camm, W. McKenna [et al.] // *Eur Heart J.* – 1996. – C. 258-263.
194. Lack of diurnal variation of P-wave and QT dispersions in patients with heart failure / Y. Gunes, M. Tuncer, U. Guntekin, S. Akdag, H. Gumrukcuoglu [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2008. – C.

- 974-978.
195. Kautzner J. QT interval dispersion and its clinical utility / J. Kautzner, M. Malik // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1997. – № 20. – С. 2625-2640.
 196. Basil M. ECG Abnormalities Associated With Hypocalcemia / M. Basil, . RuDusky // *Chest journal.* – 2001. – № 8. – С. 239-242.
 197. Christopher B. Hypocalcemia / B. Christopher // *Emergency Medicine.* – 2009. – № 5. – С. 531-535.
 198. The QT Interval and Serum Ionized Calcium / W. Rumancik, J. Denlinger, L. Michael, B. Robert [et al.] // *JAMA.* – 1978. – С. 366-368.
 199. Cubeddu L. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs / L. Cubeddu // *Am J Ther.* – 2003. – № 10. – С. 452-457.
 200. Roden D. Drug-induced prolongation of the QT interval / D. Roden // *N Engl J Med.* – 2004. – № 3511. – С. 1013-1022.
 201. Bisinov E. FACC Potassium and long QT syndrome / E. Bisinov, H. James, T. Craig // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – № 42. – С. 1783-1784.
 202. Prolongation of the QT interval in primary aldosteronism / K. Matsumura, K. Fujii, Y. Kansui, H. Arima, M. Iida [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2008. – С. 66-69.
 203. Vorchheimer D. What is QT interval prolongation? / D. Vorchheimer // *Journal of Family Practice.* – 2005. – № 6. – С. 84-89.
 204. *Аритмии сердца : в 3 т. / [ред. Мандела В. Дж.]. – Москва : “Медицина”, 1996.*
 205. Haigney M. Tissue magnesium levels and the arrhythmic substrate in humans / M. Haigney, R. Berger, S. Schulman // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 1997. – № 8. – С. 980-986.
 206. The QT interval / M. Bednar, E. Harrigan, R. Anziano, A. Camm, J. Ruskin [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2001. – С. 1-45.
 207. Surawicz B. Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: dispersion of repolarization or early afterdepolarization? / B. Surawicz // *J Am Coll Cardiol.* – 1989. – № 14. – С. 172-184.
 208. Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans / W. Schmeling, D. Wartier, D. McDonald, K. Madsen, J. Atlee, J. Kampine [et al.] // *Anesth Analg.* – 1991. – С. 137-144.
 209. The effects of volatile anesthetics on the QTc interval / N. Guler, I. Kati, C. Demirel, M. Bilge, B. Eryonucu, C. Topal [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2001. – С. 188-191.
 210. Anaesthesia and the QT interval in humans: effects of halothane and isoflurane in premedicated children / D. Michaloudis, O. Fraidakis, T. Lefaki, F. Kanakoudis, H. Askitopoulou [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 1998. – С. 623-628.
 211. Doig J. Drug-induced cardiac arrhythmias: incidence, prevention, and management / J. Doig // *Drug Saf.* – 1997. – № 17. – С. 265-275.
 212. Thomas S. Drugs, QT interval abnormalities and ventricular arrhythmias / S. Thomas // *Adverse Drug React Toxicol Rev.* – 1994. – № 13. – С. 77-7102.
 213. Viskin S. Long QT syndromes and torsades de pointes / S. Viskin // *Lancet.* – 1999. – № 354. – С. 1625-1633.
 214. Cardiac T. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction / T. Cardiac // *N Engl J Med.* – 1989. – № 321. – С. 406-412.
 215. Maghurabi R. Tambocor (flecainide) use experience / R. Maghurabi // *Drugs.* – 1987. – № 17. – С. 22-24.
 216. The proarrhythmic effects of flecainide / A. Nathan, K. Hellestrand, R. Bexton, R. Spurrell, A. Camm [et al.] // *Drugs.* – 1985. – С. 45-53.
 217. Compared effects of sotalol, flecainide and propafenone on ventricular repolarization in patients free of underlying structural heart disease / B. Sarubbi, V. Ducceschi, N. Briglia, M. Mayer, L. Santangelo, A. Iacono [et al.] // *Int J Cardiol.* – 1998. – С. 157-164.
 218. Day C. QT dispersion: an indication of arrhythmic risk in patients with long QT intervals / C. Day, J. McComb, R. Campbell // *Br Heart J.* – 1990. – № 63. – С. 342-344.
 219. Effect of flecainide on atrial and ventricular refractoriness and conduction in patients with normal left ventricle / D. Katritsis, E. Rowland, S. O’Nunain, C. Shakespeare, J. Poloniecki, A. Camm [et al.] // *Eur Heart J.* – 1995. – С. 1930-1935.
 220. Effects of carvedilol therapy on QT-interval dispersion in congestive heart failure: is there a difference in the elderly? / R. Rocha, G. Silva, E. Perin, A. Gerk, E. Gouvea, V. Santos, F. Filho, d. Albuquerque [et al.] // *Eur Heart J.* – 1997. – С. 460-463.
 221. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / F. Galetta, F. Franzoni, A. Magagna, F. Femia, F. Pentimone, G. Santoro, A. Carpi [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2005. – С. 15-19.
 222. Effects of metoprolol on QT interval and QT dispersion in Type 1 diabetic patients with abnormal albuminuria / E. Ebbehøj, H. Arildsen, K. Hansen, C. Mogensen, H. Molgaard, P. Poulsen [et al.] // *Diabetologia.* – 2004. – С. 1009-1015.
 223. Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes / S. Lee, N. Harris, R. Robinson, C. Davies, R. Ireland, I. Macdonald, S. Heller [et al.] // *Diabetologia.* – 2005. – С. 1269-1272.
 224. Effect of atenolol on QT interval and dispersion in patients with syndrome X / F. Leonardo, G. Fraggasso, G. Rosano, P. Pagnotta, S. Chierchia [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1997. – С. 789-790.
 225. Beta-blocker decreases the increase in QT dispersion and transmural dispersion of repolarization induced by bepridil / Y. Yoshiga, A. Shimizu, T. Yamagata, T. Hayano, T. Ueyama, M. Ohmura, K. Itagaki, M. Kimura, M. Matsuzaki [et al.] // *Circ J.* – 2002. – С. 1024-1028.
 226. Farhangi V. QTc prolongation due to propranolol overdose / V. Farhangi, R. Sansone // *Int J Psychiatry Med.* – 2003. – № 33. – С. 201-202.

227. Hohnloser S. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management / S. Hohnloser // *Am J Cardiol.* – 1997. – № 80. – С. 82-89.
228. Soyka L. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmia / L. Soyka, C. Wirtz, R. Spen-genburg // *Am J Cardiol.* – 1990. – № 65. – С. 74-81.
229. Hohnloser S. Incidence, type, and dose-dependence of proarrhythmic events during sotalol therapy in patients treated for sustained VT/VF / S. Hohnloser, W. Arendts, B. Quart // *Pacing Clin Electro-physiol.* – 1992. – № 15. – С. 173-173.
230. Sex differences in risk of torsades de pointes with d,l sotalol / M. Lehmann, S. Hardy, D. Archibald, B. Quart, D. MacNeil [et al.] // *Circulation.* – 1996. – С. 2534-2541.
231. Hohnloser S. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsades de pointes tachycardia / S. Hohnloser, T. Klingenheben, B. Singh // *Ann Intern Med.* – 1994. – № 121. – С. 529-535.
232. Jafari-Fesharaki M. Adverse effects of amiodarone / M. Jafari-Fesharaki, M. Scheinman // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1998. – № 21. – С. 108-120.
233. Howard P. Ibutilide: an antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation or flutter / P. How-ard // *Ann Pharmacother.* – 1999. – № 33. – С. 38-47.
234. Pedersen H. DIAMOND Study Group. Risk factors and predictors of Torsade de pointes ventricular tachycardia in patients with left ventricular systolic dysfunction receiving Dofetilide / H. Pedersen, H. Elming, M. Seibaek // *Am J Cardiol.* – 2007. – № 100. – С. 876-880.
235. Crouch . Drug-Related QT Interval Prolongation: Drugs Associated with QT Prolongation / . Crouch, . Limon, . Cassano // *Pharmacotherapy.* – 2003. – № 23. – С. 17-20.
236. HERG and KvLQT1/IsK, the cardiac K[+] channels involved in long QT syndromes, are targets for calcium channel blockers / C. Chouabe, M. Driel, G. Romey, J. Barhanin, M. Lazdunski [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 1998. – С. 695-703.
237. Electrocardiographic effects of probucol: a controlled prospective clinical trial / C. Dujovne, F. Atkins, B. Wong, S. DeCoursey, P. Krehbiel, S. Chernoff [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1984. – С. 735-739.
238. Prolongation of the QT interval induced by probucol: demonstration of a method for determining QT interval change induced by a drug / K. Browne, E. Prystowsky, J. Heger, B. Cerimele, N. Fineberg, D. Zipes [et al.] // *Am Heart J.* – 1984. – С. 680-684.
239. Crome P. Antidepressant overdose / P. Crome // *Drugs.* – 1982. – № 23. – С. 431-461.
240. Thorstrand C. Clinical features in poisonings with tricyclic antidepressants with special reference to the ECG / C. Thorstrand // *Acta Medica Scandinavica.* – 1976. – № 199. – С. 337-344.
241. Herrmann H. QT prolongation and torsades de pointes ventricular tachycardia produced by the tetra-cyclic antidepressant agent maprotiline / H. Herrmann, L. Kaplan, B. Bierer // *Am J Cardiol.* – 1983. – № 81. – С. 904-906.
242. Leonard H. Electrocardiographic changes during desipramine and clomipramine treatment in children and adolescents / H. Leonard, M. Meyer, S. Swedo // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 1995. – № 34. – С. 1460-1468.
243. Biederman J. A naturalistic study of 24-hour electrocardiographic findings in children and adolescents treated with desipramine / J. Biederman, R. Baldessarini, A. Goldblatt // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 1993. – № 32. – С. 805-813.
244. Riddle M. Another sudden death in a child with desipramine / M. Riddle, B. Geller, N. Ryan // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 1993. – № 32. – С. 792-797.
245. Baker B. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive dis-order / B. Baker, P. Dorian, P. Sandon // *J Clin Psychopharmacol.* – 1997. – № 17. – С. 15-21.
246. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline / A. Teschemacher, E. Seward, J. Hancox, H. Witchel [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 1999. – С. 479-485.
247. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects: is there any? / P. Pacher, Z. Ungvari, P. Nanasi, S. Furst, V. Keeskemeti [et al.] // *Curr Med Chem.* – 1999. – С. 469-480.
248. ECG changes after paroxetine: 3 case reports / A. Erfurth, M. Loew, P. Dobmeier, G. Wendler [et al.] // *Nervenarzt.* – 1998. – С. 629-631.
249. Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination / J. Hoehns, M. Fouts, M. Kelly, T. KB [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2001. – С. 862-866.
250. Beelen A. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone / A. Beelen, K. Yeo, L. Lewis // *Hum Exp Toxicol.* – 2001. – № 20. – С. 215-219.
251. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use / B. Monahan, C. Ferguson, E. Kil-leavy, B. Lloyd, J. Troy, L. Cantilena [et al.] // *JAMA.* – 1990. – С. 2788-2790.
252. Zimmermann M. Torsades de pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole / M. Zimmermann, H. Duruz, O. Guinand // *Eur Heart J.* – 1992. – № 13. – С. 1002-1003.
253. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with con-comitant administration of erythromycin / P. Honig, R. Woosley, K. Zamani, D. Conner, L. Cantilena [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 1992. – С. 231-238.
254. Clark A. Astemizole-induced ventricular arrhythmias: an unexpected case of convulsions / A. Clark, H. Love // *Int J Cardiol.* – 1991. – № 33. – С. 165-167.
255. Cardiotoxic effects of astemizole overdose in children / J. Wiley, M. Gelber, F. Henretig, C. Wiley, S. Sandhu, J. Loiselle [et al.] // *J Pediatr.* – 1992. – С. 799-802.
256. Berul C. Regulation of potassium channels by non-sedating antihistamines / C. Berul, M. Morad // *Cir-culation.* – 1995. – № 91. – С. 2220-2225.

257. Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose / W. Zareba, A. Moss, S. Rosero, R. Hajj-Ali, J. Konecki, M. Andrews [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1997. – C. 1168-1173.
258. Electro-physiological mechanisms in a canine model of erythromycin-associated long QT syndrome / M. Rubart, M. Pressler, H. Pride, D. Zipes [et al.] // *Circulation.* – 1993. – C. 1832-1844.
259. QTc-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature / S. Tschida, D. Guay, R. Straka, L. Hoey, R. Johannig, K. Vance-Bryan [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 1996. – C. 663-674.
260. A review of erythromycin-induced malignant tachyarrhythmia- torsades de pointes: a case report / K. Katapadi, G. Kostandy, M. Katapadi, K. Hussain, D. Schifter [et al.] // *Angiology.* – 1997. – C. 821-826.
261. Erythromycin-induced long QT syndrome: concordance with quinidine and underlying cellular electrophysiologic mechanism / S. Nattel, S. Ranger, M. Talajic, R. Lemery, D. Roy [et al.] // *Am J Med.* – 1990. – C. 235-238.
262. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de points / B. Darpo // *Eur Heart J.* – 2001. – № 3. – C. 70-80.
263. McComb J. Recurrent ventricular tachycardia associated with QT prolongation after mitral valve replacement and its association with intravenous administration of erythromycin / J. McComb, N. Campbell, J. Cleland // *Am J Cardiol.* – 1984. – № 54. – C. 922-923.
264. Rezkalla M. Erythromycin induced torsades de pointes: case report and review of the literature / M. Rezkalla, C. Pochop // *S D J Med.* – 1994. – № 47. – C. 161-164.
265. QT prolongation and recurrent 'torsades de pointes' during erythromycin administration / D. Guelon, B. Bedock, C. Chartier, J. Haberer [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1986. – C. 666-666.
266. Gitler B. Torsades de pointes induced by erythromycin / B. Gitler, L. Berger, S. Buffa // *Chest.* – 1994. – № 105. – C. 368-372.
267. Erythromycin-induced polymorphous ventricular tachycardia with normal QT interval / S. Chenareddy, M. Siddique, M. Karim, V. Kudesia [et al.] // *Am Heart J.* – 1996. – C. 691-694.
268. Cardiac actions of erythromycin: influence of female sex / M. Drici, B. Knollman, W. Wang, R. Woosley [et al.] // *JAMA.* – 1998. – C. 1774-1778.
269. QT prolongation and torsades de pointes associated with clarithromycin / K. Lee, M. Jim, S. Tang, Y. Tai [et al.] // *Am J Med.* – 1998. – C. 395-396.
270. QT prolonging drugs: mechanisms and clinical relevance of the arrhythmogenic hazards / M. Zehender, . Hohnloser, . S. H. Just [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1991. – C. 515-530.
271. Shaffer D. Macrolide antibiotics and torsades de pointes postmarketing analysis / D. Shaffer, S. Singer // *Telithromycin Advisory Committee.* – 2001. – № 1. – C. 15-17.
272. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG / J. Kang, L. Wang, X. Chen, D. Triggle, D. Rampe [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2001. – C. 122-126.
273. Balfour J. Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections / J. Balfour, H. Lamb // *Drugs.* – 2000. – № 59. – C. 115-139.
274. Sacks L. A review of the safety of moxifloxacin hydrochloride / L. Sacks // *Drugs.* – 2000. – № 24. – C. 59-63.
275. Dumaine R. Blockade of HERG and Kv1.5 by ketoconazole / R. Dumaine, M. Roy, A. Brown // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1998. – № 286. – C. 727-735.
276. Paserchia L. Effects of ketoconazole on QTc [abstr] / L. Paserchia, J. Hewett, R. Woosley // *Clin Pharmacol Ther.* – 1994. – № 55. – C. 146-146.
277. Fluconazole-induced torsades-de pointes / V. Tholakanahalli, A. Potti, J. Hanley, A. Merliss [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2001. – C. 432-434.
278. Wassman S. Long QT syndrome and torsades de pointes in a patient receiving fluconazole / S. Wassman, G. Nickenig, M. Bohm // *Ann Intern Med.* – 1999. – № 131. – C. 797-797.
279. Tie H. Inhibition of HERG potassium channels by the antimalarial agent halofantrine / H. Tie, B. Walker, C. Singleton // *Br J Pharmacol.* – 2000. – № 140. – C. 1967-1975.
280. Monlun E. Cardiac complications of halofantrine: a prospective study of 20 patients / E. Monlun, L. Metayer, S. Szwandt // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* – 1995. – № 89. – C. 430-433.
281. White N. Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria / N. White, S. Looareesuwan, D. Warrell // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1983. – № 5. – C. 173-175.
282. Martin E. Quinine may trigger torsades de pointes during astemizole therapy / E. Martin, K. Rogalski, J. Black // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1997. – № 20. – C. 2024-2025.
283. Effect of mefloquine on electrocardiographic changes in uncomplicated falciparum malaria patients / P. Laothavorn, J. Karbwang, N. Bangchang, D. Bunnag, T. Harinasuta [et al.] // *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* – 1992. – C. 51-54.
284. Nosten F. Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine / F. Nosten, F. Kuile, C. Luxemburger // *Lancet.* – 1993. – № 341. – C. 1054-1056.

© Кулик В.Л., Яблучанський М.І., 2009