Колоцей Л.В., Снежицкий В.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Kalatsei L., Snezhitskiy V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Молекулярно-генетические аспекты лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT

Molecular Genetic Aspects of Drug-Induced Long QT Syndrome

Резюме

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) может быть как врожденным, так и приобретенным, причем последний наиболее часто вызывается воздействием лекарственных препаратов. Клинические наблюдения показывают, что прием одних и тех же доз препаратов по-разному отражается на продолжительности интервала QT и риске возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» у разных пациентов. Согласно концепции «резерва реполяризации» у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT существует генетически запрограммированный низкий резерв реполяризации, т. е. набор мутаций в генах ионных транспортеров, который не проявляется клинически до контакта с триггерным лекарственным препаратом. В течение последнего десятилетия идентифицирован ряд подобных «латентных» мутаций в генах врожденного СУИ QT и обнаружены функциональные полиморфизмы в тех же или иных генах, связанные с повышенной восприимчивостью к заболеванию. Методики полноэкзомного секвенирования и полногеномного поиска ассоциаций позволили оценить широкий спектр однонуклеотидных полиморфизмов в пределах всего экзема, а также определить взаимосвязь между геномными вариантами и клиническими фенотипами. В настоящем обзоре отражены основные достижения в области молекулярно-генетического направления диагностики лекарственно-индуцированного СУИ QT и дальнейшие перспективы исследований в данной области.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT, однонуклеотидный полиморфизм, миссенс-мутация, секвенирование экзема, полногеномный поиск ассоциаций.

Abstract

Long QT syndrome (LQTS) can be both congenital and acquired. The latter one is most often caused by the effects of drugs. Clinical observations show that taking the same doses of drugs has different effects on the duration of the QT interval and the risk of torsades de pointes in different patients. According to the “repolarization reserve” concept, patients with drug-induced LQTS have a genetically programmed low repolarization reserve, i.e. a set of mutations in the genes of ionic transporters that do not manifest clinically prior to the contact with the trigger drug. During the last decade, a number of “latent” mutations in the genes of the congenital LQTS have been identified and functional polymorphisms in the same genes associated with increased susceptibility to the disease have been found. The methods of the whole exome sequencing and genome-wide association

studies let to evaluate a wide range of single nucleotide polymorphisms within the entire exome and to investigate the relationship between genomic variants and certain phenotypes. The present review reflects the main advances in the molecular genetic direction of diagnostics of drug-induced LQTS and further prospects for research in this area.

Keywords: drug-induced long QT interval syndrome, single nucleotide polymorphism, missense mutation, whole exome sequencing, genome-wide association studies.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) – это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной ЭКГ, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». В его основе лежит асинхронность реполяризации различных участков миокарда желудочков и, как следствие, увеличение ее общей продолжительности [1]. СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным.

В основе врожденных вариантов синдрома лежат редкие высокопептированные мутации, возникающие в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов (натриевых, калиевых и кальциевых) либо их регуляторные белки. К настоящему времени обнаружено около 600 мутаций в 20 различных генах, около 80–85% приходится на первые три варианта (LQTS1-3) (табл. 1) [2]. На долю всех остальных вариантов, по разным

Таблица 1
Генетические варианты синдрома удлиненного интервала QT

Вариант	Ген	Белок	Частота
LQTS1	KCNQ1	Kv7.1	30–35%
LQTS2	KCNH2	Kv11.1	25–40%
LQTS3	SCN5A	Nav1.5	5–10%
LQTS4	ANK2	Анкирин-B	<2%
LQTS5	KCNE1	Mink	<2%
LQTS6	KCNE2	Mirp1	<2%
LQTS7	KCNJ2	Kir2.1	<2%
LQTS8	CACNA1C	Cav1.2	<1%
LQTS9	CAV3	Кавеолин	<1%
LQTS10	SCN4B	Navβ4	<1%
LQTS11	AKAP9	Yotiao	<1%
LQTS12	SNTA1	α-синтрофин	<1%
LQTS13	KCNJ5	Kir3.4	<1%
LQTS14	RYR2	Рецептор рианоина 2	<1%
LQTS15	CALM1	Кальмодулин 1	<1%
LQTS16	CALM2	Кальмодулин 2	<1%
LQTS17	SCN1B	Navβ1b	<1%
LQTS18	CALM3	Кальмодулин 3	<1%
LQTS19	TRDN	Триадин	<1%
LQTS20	TRPM4	Катионный канал рецепторного потенциала, член 4	<1%

Table 1
Genetic variants of long QT syndrome

Variant	Gene	Protein	Frequency
LQTS1	KCNQ1	Kv7.1	30–35%
LQTS2	KCNH2	Kv11.1	25–40%
LQTS3	SCN5A	Nav1.5	5–10%
LQTS4	ANK2	Ankyrin B	<2%
LQTS5	KCNE1	Mink	<2%
LQTS6	KCNE2	Mirp1	<2%
LQTS7	KCNJ2	Kir2.1	<2%
LQTS8	CACNA1C	Cav1.2	<1%
LQTS9	CAV3	Caveolin-3	<1%
LQTS10	SCN4B	Navβ4	<1%
LQTS11	AKAP9	Yotiao	<1%
LQTS12	SNTA1	Syntrophin-alpha 1	<1%
LQTS13	KCNJ5	Kir3.4	<1%
LQTS14	RYR2	Ryanodine receptor 2	<1%
LQTS15	CALM1	Calmodulin 1	<1%
LQTS16	CALM2	Calmodulin 2	<1%
LQTS17	SCN1B	Navβ1b	<1%
LQTS18	CALM3	Calmodulin 3	<1%
LQTS19	TRDN	Triadin	<1%
LQTS20	TRPM4	Transient receptor potential cation channel member 4	<1%

данным, суммарно приходится от 2 до 5% случаев, следовательно, 10–15% пациентов с врожденным СУИ QT остаются без подтвержденного генетического диагноза.

Приобретенная форма СУИ QT связана с приемом удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов (антиаритмики, антибиотики, антидепрессанты, антигистаминные, противоопухолевые препараты и др.) либо иными состояниями, такими как электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagnesемия, гипокальциемия), медленные сердечные ритмы, заболевания нервной, эндокринной системы, гипотермия, системные воспалительные процессы, а также аутоиммунные заболевания, ассоциированные с наличием антител Anti-Ro SSA и др. [3–5].

Частота синдрома приобретенного интервала QT в общей популяции довольно трудно поддается оценке. В одном из исследований сообщается о том, что от 5% до 7% случаев фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти в действительности вызваны пароксизмами желудочковой тахикардии типа «пируэт» (TdP), ассоциированной с приобретенным СУИ QT [6]. Согласно данным европейских центров фармаконадзора, расположенных в Швеции, Германии и Италии, ежегодный уровень лекарственно-индуцированного синдрома приобретенного интервала QT составляет от 0,8 до 1,2 на миллион человеко-лет [6]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Германии, оценивает частоту приобретенного СУИ QT как 2,5 случая на миллион среди мужчин и 4,0 случая на миллион среди женщин, причем 60% приходится на лекарственно-индуцированный вариант [7]. Согласно сведениям Центра мониторинга ВОЗ в Упсале, наиболее часто возникновение лекарственно-ассоциированного СУИ QT связано с употреблением антиаритмических препаратов, в частности хинидина (до 8,8% пациентов), соталола (до 4,8%) и амиодарона (до 1,5%) [8].

По всей вероятности, лекарственно-индуцированный СУИ QT лежал в основе синкопе, связанных с внутривенным введением хинидина у пациентов с фибрилляцией предсердий, описанных еще в 1923 г. [9]. Спустя 40 лет после этого, в 1964 г. Selzer и Wray опубликовали данные об удлинении интервала QT и развитии пароксизма фибрилляции желудочков в ответ на попытку восстановления синусового ритма хинидином у 8 пациентов с фибрилляцией предсердий [10]. Два года спустя Dessertenne описал полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» у женщины с полной АВ-блокадой и частыми эпизодами синкопе [11].

Наиболее полный перечень лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и имеющих потенциал возникновения пируэтной желудочковой тахикардии, размещен на сайте Центра образования и исследований по терапии Аризоны (AZCERT) www.crediblemeds.org [3]. Данные препараты дополнительно подразделены на четыре основные категории риска (табл. 2).

Таблица 2

Категории риска лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT и индуцирующих пароксизмы тахикардии типа «пируэт»

Категория	Описание	Примеры лекарственных препаратов
Препараты с подтвержденным риском TdP	Вызывают удлинение интервала QT и возникновение TdP при приеме в терапевтических дозах	Амиодарон, соталол, дофетилид, прокаинамид, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, цiproфлоксацин, гидроксихлорохин
Препараты с вероятным риском TdP	Вызывают удлинение интервала QT, но не вызывают возникновение TdP при приеме в терапевтических дозах	Норфлоксацин, офлоксацин, клозапин, мапротилин, венлафаксин, такролимус
Препараты с условным риском TdP	Могут вызывать удлинение интервала QT и возникновение TdP при определенных условиях (превышении дозы препарата, сопутствующих электролитных нарушениях)	Гидрохлортиазид, индапамид, ивабрадин, ранолазин, ингибиторы протонной помпы, амфотерицин В, амитриптилин
Препараты, приема которых следует избегать при врожденном СУИ QT	Предыдущие три категории, а также препараты, самостоятельно не удлиняющие интервал QT, но обладающие особым риском из-за других эффектов	Сальбутамол, фенотерол, допамин, добутамин, оксиметазолин

Table 2

Risk categories for drugs that prolong QT interval and induce torsades de pointes

Risk category	Description	Examples of drugs
drugs with the known risk of TdP	these drugs prolong the QT interval and are clearly associated with the known risk of TdP, even when taken in therapeutic doses	amiodarone, sotalol, dofetilide, procainamide, azithromycin, clarithromycin, levofloxacin, ciprofloxacin, hydroxychloroquine
drugs with possible risk of TdP	these drugs can cause QT interval prolongation, but there is the lack of evidence for the risk of TdP when taken in therapeutic doses	norfloxacin, ofloxacin, clozapine, maprotiline, venlafaxine, tacrolimus
drugs with conditional risk of TdP	these drugs are associated with QT interval prolongation and the risk of TdP only under certain conditions (e.g. excessive dose or concomitant electrolyte disorders)	hydrochlorothiazide, indapamide, ivabradine, ranolazine, proton-pump inhibitors, amphotericin B, amitriptyline
drugs to avoid in congenital Long QT Syndrome	these drugs include all those in the above three categories and additional drugs that don't prolong QT interval, but have a special risk because of their other actions	salbutamol, fenoterol, dopamine, dobutamine, oxymetazoline

Хотя в большинстве случаев приобретенного СУИ QT интервал QT возвращается к норме после отмены препарата или устранения триггерного фактора, в некоторых случаях он остается удлиненным и в покое. Клинические наблюдения показали, что у тех пациентов, у которых развивается лекарственно-обусловленная пируэтная тахикардия, корригированный интервал QT в покое удлиннен по сравнению с пациентами, переносящими прием препаратов без побочных эффектов [12]. Кроме того, при развитии атриовентрикулярной блокады у пациентов с приобретенным СУИ QT отмечается более значительное удлинение интервала QT, что проявляется тем отчетливее, чем ниже ЧСС [13].

На основании всех этих наблюдений в 1982 г. Moss и Schwartz высказали предположение, что приобретенный СУИ QT имеет определенный наследственный компонент и может иметь общую генетическую основу с врожденным. Употребив термин «forme-fruste», ученые имели в виду такую форму врожденного СУИ QT, при которой мутация в одном из генов ионных транспортеров не проявляется клинически до контакта с триггерным лекарственным препаратом [14].

В дальнейшем эта концепция была разработана Roden и получила название «резерв реполяризации» [15]. Согласно ей у каждого человека существует определенный генетически запрограммированный резерв реполяризации, компенсирующий те факторы (лекарственные препараты, электролитные нарушения и др.), которые могут приводить к ускорению деполяризации либо замедлению реполяризации. Люди с исходно низким резервом реполяризации сильнее подвержены риску удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии при воздействии любых причинных факторов.

Открытие в 1995 г. Keating генетической природы врожденного СУИ QT и описание первых причинных генетических мутаций оказало значительное влияние на развитие аритмологии в целом и создало предпосылки для поиска взаимосвязи между лекарственно-обусловленными синкопе, пароксизмами TdP и нарушениями генетического аппарата.

Более того, позднее было установлено, что и сама продолжительность интервала QT является наследуемым признаком, ассоциированным, предположительно, с концом короткого плеча 3-й хромосомы (максимальная LOD-оценка 3.0) [16]. Данная область сцепления также содержит гены калиевых и натриевых ионных каналов, включая ген SCN5A, который вызывает одну из форм врожденного синдрома удлиненного интервала QT (третий тип) и синдрома Бругада (первый тип). Наследуемость продолжительности интервала QT в общей популяции (за исключением пациентов с врожденным СУИ QT) оценивается примерно в 35% [17] и не подчиняется менделевскому наследованию, являясь мультифакториальной.

Одним из ключевых для взаимосвязи врожденного и приобретенного СУИ QT стал тот факт, что второй по частоте вариант врожденного СУИ QT (LQTS2) связан с мутацией в гене hERG (human ether-a-go-go-related gene), который кодирует альфа-субъединицу быстрого калиевого ионного канала, вызывая чрезмерно быстрое закрытие калиевых каналов и нарушая нормальный ток калия из клетки. Это совпадает с механизмами патогенеза приобретенного СУИ QT, при котором быстрые калиевые каналы блокируются лекарственными препаратами либо напрямую, либо

за счет уменьшения количества каналов в клеточной мембране. Эти изменения приводят к замедлению реполяризации, удлинению потенциала действия и последующей ранней активации натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа, что в свою очередь ведет к «триггерным» ранним постдеполяризациям, желудочковым нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти [18].

В 2002 г. была впервые описана субклиническая мутация Y315C в гене SCN5A у 70-летней пациентки с документально подтвержденным удлинением интервала QT и повторными пароксизмами *torsades de pointes* на фоне приема прокинетики цизаприда [19]. Ее исходный интервал QT был нормальным (от 430 до 437 мс), но на фоне приема цизаприда увеличился до 590 мс и полностью нормализовался после отмены препарата. Мутации в данном гене связывают в том числе с 3-м типом врожденного СУИ QT, но при дальнейшем обследовании данной пациентки не было выявлено таких характерных для 3-го типа признаков, как укорочение интервала QT при физической нагрузке (во время стресс-теста) и на фоне приема мексилетина.

В последующие годы с приобретенным СУИ QT была обнаружена ассоциация нескольких однонуклеотидных полиморфизмов. Abbott et al. идентифицировали в гене KCNE2, кодирующем β -субъединицу калиевого канала, полиморфизм T8A (замена треонина на аланин), который присутствует у 1,6% населения и связан с пароксизмами TdP, индуцированными хинидином и сульфаметоксазолом/триметопримом [20]. Splawski et al. также обнаружили гетерозиготный полиморфизм, включающий замену серина на тирозин (S1102Y) в гене натриевого канала SCN5A у афроамериканцев, который увеличивает риск лекарственно-индуцированных эпизодов TdP. Полиморфизм присутствовал у 13 из 23 пациентов (56,5%) с аритмическими эпизодами, но только у 13,2% участников контрольной группы [21].

В небольшом исследовании Н. Itoh среди 20 пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT по итогам генетического скрининга на свойственные для врожденного СУИ QT мутации было выявлено 8 гетерозиготных вариантов миссенс-мутаций (40%) (2 в гене KCNQ1, 5 – в KCNH2 и 1 – в SCN5A). Интересно, что 6 из 8 обнаруженных вариантов связаны с нетрансмембранными белками, что принято ассоциировать с доброкачественными клиническими фенотипами [22].

В исследовании А.Н. Ramirez et al. генетический скрининг производился не только на поиск мутаций, ассоциированных с врожденным СУИ QT (13 генов), но и с другими врожденными аритмиями, такими как синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (всего 9 генов), а также в 57 других генах, связанных с регуляцией сердечного ритма. У 20 из 31 пациента (64,5%), имеющего в анамнезе лекарственно-индуцированный СУИ QT и хотя бы один эпизод TdP, были обнаружены генетические нарушения. Из них 3 миссенс-мутации ранее описаны для врожденного СУИ QT, 10 новых мутаций обнаружено в генах, ассоциированных с иными врожденными аритмиями, и 14 новых мутаций обнаружено в регуляторных генах. У 5 пациентов было выявлено две и более мутации [23].

Новой и наиболее перспективной методикой в диагностике СУИ QT стало полное секвенирование экзона. Преимущество полноэкзомного секвенирования заключается в возможности проводить массовый

скрининг генов и выявлять не только определенные единичные полиморфизмы, но обширный набор полиморфизмов в пределах всего экзома.

В 2014 г. Weeke et al. провели полноэкзомное секвенирование у 65 пациентов с приобретенным СУИ QT и 148 участников группы контроля, подвергавшихся воздействию удлиняющих интервал QT лекарственных препаратов [24]. В общей сложности у 37% пациентов с СУИ QT и у 21% участников контрольной группы была одна или более редких последовательностей кодирования аминокислот в наборе из 7 генов, ассоциированных с синдромом врожденного синдрома удлиненного интервала QT. При дальнейшем исследовании были идентифицированы два основных гена, мутации в которых являются факторами риска манифестирования приобретенного СУИ QT – KCNE1 (2 редкие миссенс-мутации, выявленные у 7 пациентов и 1 контрольного субъекта) и ACN9 (2 редкие миссенс-мутации, выявленные у 10 пациентов и 4 контрольных субъектов). Следует отметить, что у пациентов с СУИ QT имелось в два раза больше редких вариантов кодирования аминокислот в калиевых каналах по сравнению с участниками группы контроля, и это соотношение не изменилось после исключения гена KCNE1.

В исследовании S. Kaab et al. полноэкзомное секвенирование было проведено среди 176 пациентов европейского происхождения, имеющих в анамнезе документированные эпизоды пируэтной тахикардии, 207 пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT без TdP и 837 участников контрольной группы [25]. Все участники были генотипированы по 1424 однонуклеотидным полиморфизмам в 18 генах, ассоциированных с врожденными каналопатиями. Полиморфизм D85N (rs1805128, A/G) в гене KCNE1 имел самую выраженную ассоциацию с развитием тахикардии типа «пируэт» (отношение шансов 9.0). Вариантный аллель присутствовал в 8,6% случаев в группе TdP, в 2,9% случаев в группе СУИ QT без TdP и в 1,8% случаев в контрольной группе. Это подтверждается сведениями о том, что коэкспрессия KCNE1-D85N с генами, кодирующими порообразующие субъединицы калиевых каналов (KCNQ1 и KCNH2), нарушает калиевый ток как в быстрых, так и в медленных калиевых каналах и предположительно имеет значение в этиологии врожденного синдрома удлиненного интервала QT [26].

По данным одного из последних многоцентровых исследований (2016 г.), включавшего 188 пациентов с приобретенным СУИ QT, был выявлен 51 носитель единичных миссенс-мутаций и 2 носителя сложных гетерозиготных вариантов в разных генах (KCNQ1/KCNH2) или в одном и том же гене (KCNH2/KCNH2) [27]. Из них 13 мутаций были обнаружены в гене KCNQ1, 29 – в KCNH2, 3 – в SCN5A, 1 – в KCNE1 и 1 – в KCNE2. Девять мутаций были выявлены впервые. Мутации были обнаружены независимо от этнической принадлежности, пола или триггерных факторов. При этом продолжительность скорректированного интервала QT у 53 носителей мутаций была значительно длиннее, чем у 135 пациентов, не имеющих мутаций (469 ± 36 мс против 447 ± 38 мс, $P < 0,001$).

Еще одной разновидностью генетических нарушений у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT является индивидуальный генетический ответ на лекарственный препарат, который может иметь отношение как к фармакокинетическим, так и к фармакодинамическим свойствам [28].

Известно, что многие препараты метаболизируются в печени с помощью цитохрома P450 (CYP). Так, миссенс-мутация в гене CYP2C19 описана как предрасполагающий фактор для удлинения интервала QT у пациентов, принимающих макролиды [29], а в гене CYP2D6 – у постоянно принимающих антипсихотики рисперидон и илоперидон [30]. Транс-мембранный белок гликопротеин P, влияющий на биодоступность некоторых препаратов, кодируется геном ABCB1, имеющим три наиболее часто исследуемых полиморфизма. В исследовании с участием 66 больных шизофренией, принимавших рисперидон, интервал QT был значительно длиннее у пациентов, несущих аллель T полиморфизма C3435T, чем у гомозиготных носителей аллеля C [31, 32].

Еще одной перспективной методикой для диагностики приобретенного СУИ QT является полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). Данный метод связан с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и определенными фенотипами, определением набора однонуклеотидных полиморфизмов и выявлением степени их корреляции с заболеванием. Геномы пациентов сравниваются с геномами контрольной группы, включающей в себя аналогичных по возрасту, полу и иным признакам здоровых людей, а полиморфизмы идентифицируются с помощью геномных баз, содержащих около 30 миллионов полиморфизмов и включающих как распространенные, так и более редкие варианты. Недавние исследования GWAS выявили более 60 распространенных генетических вариантов, которые по отдельности оказывают небольшое влияние на продолжительность интервала QT (удлинение около 1–3 мс), но в совокупности могут иметь более значительный эффект [33].

Полногеномный поиск ассоциаций, проведенный среди 216 пациентов с эпизодами TdP, индуцированными амиодароном, соталолом и хинидином, и 771 здорового участника контрольной группы, не выявил значимых ассоциаций в масштабе всего генома. В другом исследовании GWAS с участием 738 пациентов, включенных в рандомизированное клиническое исследование с использованием примерно 600 000 полиморфизмов, была обнаружена ассоциация между полиморфизмом rs4959235 (гомозиготный вариант T/T) в гене SLC22A23 и индуцированным антипсихотиками (в частности кветиапином) удлинением интервала QT [34]. Полиморфизм rs3924426 (гомозиготный вариант T/T) в гене SLC03A1, принадлежащему к тому же семейству, был связан с удлинением интервала QT, вызванным илоперидоном, у 183 пациентов, включенных в исследование [35]. Трансэтнический полногеномный поиск ассоциаций, проведенный среди 1860 пациентов с удлинением интервала QT, вызванным приемом трициклических антидепрессантов, и более 70 тысяч контрольных субъектов, выявил ассоциацию полиморфизма rs2291477 в гене TGFB3 (гомозиготный вариант G/G) с удлинением интервала QT у пациентов европейского и латиноамериканского происхождения [36].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о существенных результатах в диагностике наследственного компонента приобретенного синдрома удлиненного интервала QT. Достижения в области технологии секвенирования экзома и иных методов молекулярной

биологии значительно расширили способность идентифицировать генетические нарушения, лежащие в основе как моногенных, так и более сложных заболеваний, таких как СУИ QT. В результате дальнейшего использования этих методик можно будет получить подробное описание генетических нарушений, лежащих в основе как врожденного, так и приобретенного СУИ QT, что улучшит стратификацию риска и потенциально приведет к разработке индивидуализированной терапии на основе генотипа.

Вклад авторов: Колоцей Л.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Снежицкий В.А. – редактирование текста статьи.

Authors' contribution: Kalatsei L. – review of publications on the topic of the article, writing the text of the article; Snezhitskiy V. – editing the text of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kolocej L.V., Snezhickij V.A. (2018) Sindrom udlinennogo intervala QT. Chast' 1 [Long QT interval syndrome. Part 1]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, vol. 16, no 4, pp. 388–393. Available at: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-4-388-393>
- Nakano Y., Shimizu W. (2016) Genetics of long-QT syndrome. *Journal of human genetics*, vol. 61, no 1, pp. 51–55. Available at: <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.74>
- CredibleMeds [Electronic resource]. Available at: <https://crediblemeds.org>. (accessed 19.08.2020).
- Etchegoyen C.V., Keller G.A., Mrad S. (2017) Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit. *Current clinical pharmacology*, vol. 12, no 4, pp. 210–222. Available at: <https://doi.org/10.2174/1574884713666180223123947>
- Isbister G.K. (2015) Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Australian prescriber*, vol. 38 no 1, pp. 20–24. Available at: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.003>
- Molokhia M., Pathak A., Lapeyre-Mestre M. (2008) Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *British journal of clinical pharmacology*, vol. 66, no 3, pp. 386–395. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x>
- Sarganas G., Garbe E., Klimpel A. (2014) Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Europace*, vol. 16, no 1, pp. 101–108. Available at: <https://doi.org/10.1093/europace/eut214>
- Shenthar J., Rachaiah J.M., Pillai V. (2017) Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian heart journal*, vol. 69, no 6, pp. 707–713. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.05.024>
- Clark-Kennedy A.E. (1923) Discussion on the action of quinidine in cases of cardiac disease. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. 16 (Ther Pharmacol Sect), pp. 32–38.
- Selzer A., Wray H.W. (1964) Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*, vol. 30, pp. 17–26.
- Dessertenne F. (1966) La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables [Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, vol. 59 no 2, pp. 263–272.
- Roden D. M. (1998) Taking the «idio» out of «idiosyncratic»: predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol: PACE*, vol. 21 no 5, pp. 1029–1034. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb00148.x>
- Subbiah R.N., Gollob M.H., Gula L.J. (2010) Torsades de pointes during complete atrioventricular block: Genetic factors and electrocardiogram correlates. *The Canadian journal of cardiology*, vol. 26, no 4, pp. 208–212. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(10\)70369-x](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(10)70369-x)
- Schwartz P.J., Moss A.J. (1982) QT interval prolongation. What does it mean? *J Cardiovasc Med*, vol. 7, pp. 1317–30.
- Roden D.M. (2004) Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*, vol. 350, pp. 1013–22. doi:10.1056/NEJMra032426
- Newton-Cheh C., Larson M.G., Corey D.C. (2005). QT interval is a heritable quantitative trait with evidence of linkage to chromosome 3 in a genome-wide linkage analysis: The Framingham Heart Study. *Heart Rhythm*, vol. 2, no 3, pp. 277–284. doi:10.1016/j.hrthm.2004.11.009
- Hong Y., Rautaharju P.M., Hopkins P.N. (2001) Familial aggregation of QT-interval variability in a general population: results from the NHLBI Family Heart Study. *Clin Genet*, vol. 59, pp. 171–7. Available at: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.590305.x>
- Cubeddu L.X. (2016). Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Current cardiology reviews*, vol. 12, no 2, pp. 141–154. Available at: <https://doi.org/10.2174/1573403x12666160301120217>
- Napolitano C., Schwartz P.J., Brown A.M. (2000). Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 11, pp. 691–6. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2000.tb00033.x>
- Sesti F., Abbott G.W., Wei J. (2000) A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 97, no 19, pp. 10613–10618. doi:10.1073/pnas.180223197

21. Splawski I., Timothy K.W., Tateyama M. (2002) Variants of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science*, vol. 297, no 5885, pp. 1333–1336. doi:10.1126/science.1073569
22. Itoh H., Sakaguchi T., Ding W.G. (2009) Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 2 no 5, pp. 511–523. doi:10.1161/CIRCEP.109.862649
23. Ramirez A.H., Shaffer C.M., Delaney J.T. (2013) Novel rare variants in congenital cardiac arrhythmia genes are frequent in drug-induced torsades de pointes. *Pharmacogenomics J*, vol. 3, no 4, pp. 325–329. doi:10.1038/tpj.2012.14
24. Weeke P., Mosley J.D., Hanna D. (2014) Exome sequencing implicates an increased burden of rare potassium channel variants in the risk of drug-induced long QT interval syndrome. *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no 14, pp. 1430–1437. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.031
25. Kääh S., Crawford D.C., Sinner M.F. (2012) A large candidate gene survey identifies the KCNE1 D85N polymorphism as a possible modulator of drug-induced torsades de pointes. *Circ Cardiovasc Genet*, vol. 5, no 1, pp. 91–99. doi:10.1161/CIRC GENETICS.111.960930
26. Nishio Y., Makiyama T., Itoh H. (2009) D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long qt syndrome. *J Am Coll Cardiol*, vol. 54, pp. 812–819. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.005>
27. Itoh H., Crotti L., Aiba T. (2016) The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J*, vol. 37, no 18, pp. 1456–1464. doi:10.1093/eurheartj/ehv695
28. Zhang G., Nebert D.W. (2017) Personalized medicine: Genetic risk prediction of drug response. *Pharmacology & therapeutics*, vol. 175, pp. 75–90. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.036>
29. Owens R.C. (2004) QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs*, vol. 64, no 10, pp. 1091–1124. doi: 10.2165/00003495-200464100-00005.
30. Cartwright A.L., Wilby K.J., Corrigan S. (2013). Pharmacogenetics of risperidone: a systematic review of the clinical effects of CYP2D6 polymorphisms. *Ann Pharmacother*, vol. 47, no 3, pp. 350–360. doi: 10.1345/aph.1R333
31. Suzuki Y., Tsuneyama N., Fukui N. (2014). Effect of risperidone metabolism and P-glycoprotein gene polymorphism on QT interval in patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J*, vol. 14, no 5, pp. 452–456. doi: 10.1038/tpj.2014.6
32. Niemeijer M.N., van den Berg M.E., Eijgelsheim M. (2015). Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug safety*, vol. 38, no 10, pp. 855–867. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0316-6>
33. Strauss, D.G., Vicente, J., Johannesen, L. (2017). Common Genetic Variant Risk Score Is Associated With Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes Risk: A Pilot Study. *Circulation*, vol. 135, no 14, pp. 1300–1310. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023980>
34. Aberg K., Adkins D.E., Liu Y. (2012). Genome-wide association study of antipsychotic-induced QTc interval prolongation. *Pharmacogenomics J*, vol. 12 no 2, pp. 165–172. doi: 10.1038/tpj.2010.76
35. Volpi S., Heaton C., Mack K. (2009). Whole genome association study identifies polymorphisms associated with QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, vol. 14, no 11, pp. 1024–1031. doi: 10.1038/mp.2008.52.
36. Noordam R., Sitlani C.M., Avery C.L. (2017). A genome-wide interaction analysis of tricyclic/tetracyclic antidepressants and RR and QT intervals: a pharmacogenomics study from the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) consortium. *Journal of medical genetics*, vol. 54, no 5, pp. 313–323. Available at: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104112>

Подана/Submitted: 30.09.2020

Принята/Accepted: 16.08.2021

Контакты/Contacts: Ikolotsey@mail.ru, vsnezh@mail.ru