



Настанови щодо моніторингу інтервалу QTc та ведення хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз, які приймають препарати, що викликають пролонгацію інтервалу QT



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ



KNCV
TUBERCULOSIS FOUNDATION

CHALLENGE TB

Зміст

Подяки	3
Скорочення	4
Загальна інформація	5
Мета цього документа	5
Основи ЕКГ	6
Інтервал QT	6
Що таке інтервал QT?	6
Чому інтервал QT необхідно коригувати?	6
Що таке нормальне значення QTc?	6
В чому полягає важливість QTc?	7
Які причини пролонгації QTc?	7
Таблиця 1. Фактори ризику медикаментозно-індукованої пролонгації QTc	7
Які є способи визначення скоригованого інтервалу QT (QTc)?	8
Коли QTcF є пролонгованим і які дії рекомендується?	14
Додатки	18
Додаток 1 – Перелік препаратів, що подовжують інтервал QT	18
Додаток 2 – Шум на ЕКГ: поширені типи	22
Додаток 3 – Калібрування електрокардіографа	23
Додаток 4 – Електролітна замісна терапія	24
Додаток 4А – Замісна терапія з використанням калію	24
Додаток 4В – Замісна терапія з використанням магнію	24
Додаток 4С – Замісна терапія з використанням кальцію	25
Додаток 5 – Клінічне ведення гіпотиреозу за ступенем важкості	26
Додаток 6 – Вправа з визначення QTcF на ритмограмі ЕКГ	28
Бібліографія	31

Подяки

Ці настанови є оновленою версією документа від 2017 року, підготовленого Мамель Келапіо (Mamel Quelapio) та Марією Ідрісовою (Maria Idrissova), у співпраці з Гунтою Дравнієце (Gunta Dravniece), Селестою Едвардс (Celeste Edwards), Агнес Гебхард (Agnes Gebhard), Інґе Коппелаар (Inge Koppelaar), Марселою Томмасі (Marcela Tommasi) та Фрейзером Беарсом (Fraser Wares) (Фонд протидії туберкульозу KNCV).

Створення макета: Тристан Байли (Tristan Bayly) (Фонд протидії туберкульозу KNCV).

KNCV визнає внесок, наданий колегами з Женевського Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (BOOЗ) (Ernesto Jaramillo, Oyere Onuma), організацій «The Union» (Alberto Piubello, Valerie Schwoebel), PATH (Ольга Павлова) і Агенції з міжнародного розвитку Сполучених Штатів Америки (USAID) (Алекс Голубков, YaDiul Mukadi, і Edmund Rutta) в розробку цих настанов.

Цей документ був розроблений в рамках проекту «Виклик ТБ» за технічної підтримки Фонду протидії туберкульозу KNCV, і використовує елементи Довіднику-додатку до Настанов BOOЗ із програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу, 2014 р., а також Клінічної і програмної настанови з ведення пацієнтів з використанням нових протитуберкульозних препаратів проекту «Покласти край ТБ», версія 4.0, січень 2018 р.

Версія: 0.5

Дата: 5 грудня 2018 р.

Фінансування: USAID/CTB (Проект «Виклик туберкульозу»)

Технічна підтримка: Фонд протидії туберкульозу KNCV

Глобальне бюро охорони здоров'я, відділ охорони здоров'я, інфекційних захворювань і харчування (HIDN) USAID, надає фінансову підтримку цим настановам через проект «Виклик ТБ» відповідно до умов Угоди N°AID-OAA-A-14-00029. Розробка цих настанов стала можливою завдяки щедрій підтримці американського народу, наданій через USAID. Його зміст є предметом відповідальності проекту «Виклик ТБ» і не обов'язково відображає точку зору USAID або уряду Сполучених Штатів.

Скорочення

Bdq	Бедаквілін
Cfz	Клофазимін
CTB	«Виклик ТБ»
Dlm	Деламанід
Lfx	Левовфлоксацин
Mfx	Моксіфлоксацин
QT	Нескоригований QT інтервал
QTc	Скоригований QT інтервал
QTcF	Скоригований за формулою Фредеріція (або Фрідеріція) QT інтервал
QTcFr	Скоригований за формулою Фрамінгема QT інтервал
TdP	Поліморфна пірует-тахікардія (Torsades de pointes)
BP	Відомий ризик
ЕКГ	Електрокардіографія
КСЛ	Коротка схема лікування ЛС-ТБ
ХР ТБ	Хіміорезистентний ТБ
МР	Можливий ризик
мс або мсек	мілісекунда
Риф-ТБ	Рифампіцин-резистентний ТБ
с або сек	секунда
уд./хв.	ударів за хвилину
УР	Умовний ризик
ЧСС	Частота серцевих скорочень

Загальна інформація

Поява нових лікарських засобів та препаратів зі зміненим призначенням для лікування хіміорезистентного туберкульозу (ХР ТБ) відкрила позитивні альтернативи для пацієнтів, які не реагують належним чином на звичайні протитуберкульозні препарати або не переносять їх. Проте, препарати зі зміненим призначенням для лікування ХР ТБ, такі як моксіфлоксацин (Mfx) і, меншою мірою, левофлоксацин (Lfx), клофазимін (Cfz), а також нові препарати для лікування ХР ТБ, такі як бедаквілін (Bdq) і деламанід (Dlm), можуть подовжувати інтервал QT на електрокардіограмі (ЕКГ), що може призвести до небезпечних для життя аритмій, таких як поліморфна пірует-тахікардія (TdP), якщо вчасно не звернути на це увагу.

Мета цього документа

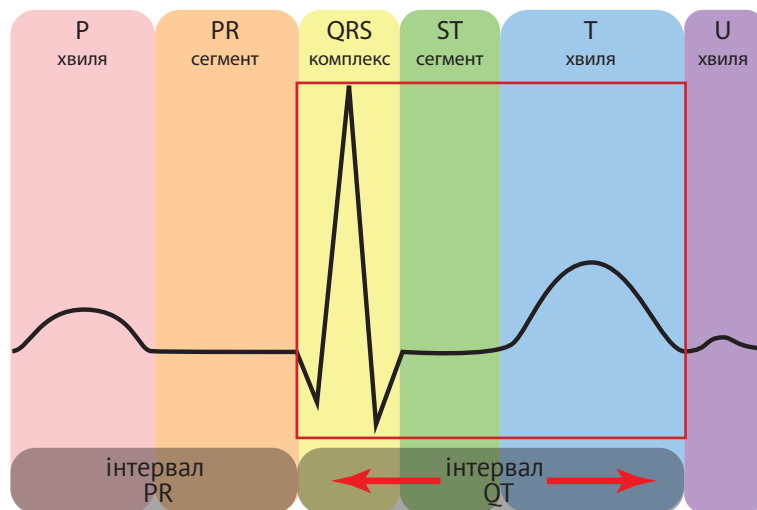
Цей документ описує кроки, необхідні для визначення скоригованого інтервалу QT (QTc) в ході моніторингу ЕКГ пацієнтів, які отримують препарати для лікування ХР ТБ, що викликають пролонгацію інтервалу QT. Він також надає рекомендації щодо ведення випадків пролонгації QTc.

Основи ЕКГ

ЕКГ є неінвазивним процесом запису електричної активності серця протягом певного періоду часу. ЕКГ виявляє крихітні електричні зміни, що виникають при скороченні м'язів серця.

Кожне биття серця (**Малюнок 1**) дотримується стандартної схеми електричної активності по всьому серцеві, при якій серце має зарядити себе до наступного скорочення через цикл шлуночкової деполяризації і реполяризації. На малюнку нижче показаний один електрофізіологічний цикл (серцебиття), який включає в себе інтервал PR (що містить зубець P і сегмент PR) та **інтервал QT**, виділений в квадраті, що містить шлуночковий комплекс QRS, сегмент ST і зубець T.

Малюнок 1. Схема одного електрофізіологічного циклу серця або одного серцебиття



Інтервал QT

Що таке інтервал QT?

Інтервал QT являє собою ту частину ЕКГ, яка починається на початку комплексу QRS і закінчується в кінці зубця T (Малюнок 1). Інтервал QT є важливим, оскільки він виражає час, необхідний для деполяризації і реполяризації міокарда шлуночків, або час, необхідний для перезарядження серцевого м'яза між ударами. Він вимірюється в секундах (с) або мілісекундах (мс).

Чому інтервал QT необхідно коригувати?

На QT інтервал впливає частота серцевих скорочень (ЧСС). Він скорочується при швидкій ЧСС і подовжується при більш повільній ЧСС; отже, інтервал QT необхідно коригувати. Для отримання скоригованого QT або QTc необхідна формула коригування, яка оцінює інтервал QT при ЧСС, що становить 60 ударів в хвилину (уд./хв.). Це робить можливим порівняння значень QT на ЕКГ, зафіксованих в різний час.

Що таке нормальне значення QTc?

QTc вважається нормальним на рівні <450 мс у чоловіків (Ч) і <470 мс у жінок (Ж). Він може варіюватися до 75 мс в одній особі в різний час протягом одного дня. Через це для моніторингу QTc рекомендується проводити ЕКГ більш-менш в однаковий час дня. Інтервал QTc має циркадний профіль з добовою мінливістю, що демонструє значне збільшення QTc в ранкові години (коли зазвичай вимірюється QTc) і послідовне зниження до базового рівня.

У версії цих настанов від 2017 року збільшення QTc на 60 мс від вихідного рівня вважалося за пролонгацію. Однак, враховуючи природу інтервалу QTc, збільшення на 60 мс від вихідного рівня не може бути надійним підґрунтям пролонгації QTc. Проте збільшення на 60 мс може свідчити про необхідність більш ретельного спостереження, особливо коли ЕКГ проводилася приблизно в той самий час дня в різні дні.

В чому полягає важливість QTc?

Пролонгація QTc означає, що відновлення заряду серцевого м'язу між скороченнями займає більше часу, ніж зазвичай. Якщо у людини пролонгований QTc, це означає, що вона наражається на ризик аритмій, які, у важких випадках, можуть призвести до синкопального стану, зупинки серця або раптової смерті.

Які причини пролонгації QTc?

Хоча деякі протитуберкульозні препарати пов'язуються з пролонгацією QTc, вона не завжди викликається дією препаратів. Існують докази, які припускають, що пацієнти мали принаймні один фактор ризику перед виникненням медикаментозно-індукованої пролонгації QTc; у 70% випадків були присутні два фактори ризику. Отже, дуже важливо провести ретельну оцінку хворих на ХР ТБ, перш ніж приписувати пролонгацію QTc лише протитуберкульозним препаратам.

В **Таблиці 1** наведені незмінювані і потенційно змінювані фактори ризику медикаментозно-індукованої пролонгації QT і TdP. Прикладами незмінюваних факторів ризику є жіноча стать (присутня у 70% випадків), збільшення віку (лінійно підвищений ризик після 60 років), генетична схильність, попередня медикаментозно-індукована пролонгація QTc, структурна хвороба серця / дисфункція лівого шлуночка і порушення виведення з організму лікарських засобів через захворювання нирок або печінки. Потенційно змінювані фактори ризику включають дисбаланс електролітів (гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія), гіпотиреоз, структурні та функціональні проблеми з серцем, взаємодія препаратів, низький індекс маси тіла (ІМТ), передозування лікарськими засобами або швидке внутрішньовенне введення препаратів. Серед пацієнтів з ХР ТБ існують також загальні стани, які збільшують ризик пролонгації QTc. До них відносяться: ВІЛ-інфекція через потенційні додаткові клінічні фактори ризику, особливо на пізній стадії захворювання і через велику кількість препаратів, недостатнє харчування, голодування; сильна блювота та діарея, які можуть призвести до гіпокаліємії.

Таблиця 1. Фактори ризику медикаментозно-індукованої пролонгації QTc

Незмінювані фактори ризику	Потенційно змінювані фактори ризику (набуті фактори ризику)
• Жіноча стать • Збільшення віку • Генетична схильність - Вроджений синдром пролонгованого QT інтервалу - Раптова смерть у сімейному анамнезі • Медикаментозно-індукована пролонгація QTc в анамнезі • Структурна хвороба серця / дисфункція лівого шлуночка • Порушення виведення з організму лікарських засобів через захворювання нирок або печінки	• Електролітний дисбаланс - Гіпокаліємія - Важка гіпомагніємія - Гіпокальціємія • Гіпотиреоз • Структурні та функціональні проблеми з серцем - Нещодавній перехід від фібриляції передсердь (абсолютна або відносна брадикардія) - Ішемічна та застійна хвороба серця Ішемічна кардіоміопатія - Розширена або гіпертрофічна застійна хвороба серця - Застійна серцева недостатність • Фармакологічна взаємодія препаратів - >1 препарату, що викликає пролонгацію QT - Лікарські засоби, які пригнічують метаболізм іншого препарату, що викликає пролонгацію QT - Лікарські засоби, що викликають порушення електролітного балансу або порушення функції нирок або печінки • Низький ІМТ: голодування, синдром виснаження або ожиріння • Високі концентрації препарату, що зумовлюють передозування, або швидке внутрішньовенне введення препаратів

У **Додатку 1** перераховані препарати з відомим ризиком (BP), можливим ризиком (MP) та умовним ризиком (UP) щодо TdP.

У цьому списку фторхінолони (ФХ) підпадають під лікарські засоби з BP, в той час як Cfz і нові препарати, Bdq і Dlm, підпадають під MP. Лікарські препарати, які не є протитуберкульозними, з BP, які можуть застосовуватися при несприятливих подіях або супутніх захворюваннях серед пацієнтів з ХР ТБ, включають антиеметики (ондансетрон і домперидон), антипсихотики (галоперидол, хлорпромазин), антибіотики (еритроміцин і кларитроміцин), протигрибкові препарати (флуконазол), метадон тощо <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/>. Отже, важливо зробити огляд переліку медикаментів, які приймають пацієнти під час лікування ХР ТБ.

Які є способи визначення скоригованого інтервалу QT (QTc)?

При виконанні ЕКГ пацієнта:

- Переконайтеся, що пацієнт перебуває в розслабленому стані, аби уникнути артефактів або «шуму» ЕКГ. За необхідності очистіть шкіру пацієнта, щоб забезпечити хороший контакт з електродом. В Додатку 2 описуються та ілюструються типи значних шумів на ЕКГ, які можуть викликати проблеми при обробці та аналізі даних; в цьому випадку ЕКГ слід повторити.
- Переконайтеся, що електрокардіограф відкалібрований, швидкість протягування паперової стрічки встановлена на рівні 25 мм/с, що є стандартною швидкістю. Зубці ЕКГ записуються на спеціальному міліметровому папері, розділеному на сіткові клітини площею 1 мм². Кожна клітина (1 мм) відповідає 0,04 с (40 мс), більш жирні лінії утворюють великі клітини, які включають п'ять малих клітин і, отже, являють собою інтервали 0,20 с (200 мс). У Додатку 3 наведено більш детальну інформацію про калібрування ЕКГ.

Визначення значення QTc

Значення QTc може автоматично генеруватися електрокардіографом або отримуватися шляхом зроблених вручну вимірювань на ЕКГ. Як при автоматичному, так і при ручному обчислюванні QTc визначається за допомогою будь-якої з чотирьох формул, серед яких формула Фредеріція (QTcF) (іноді пишеться «Фрідеріція») і формула Фрамінгема (QTcFr) вважаються як такі, що забезпечують оптимальне коригування. Проте, формулі Фредеріція надається перевага при вимірюванні QTc у пацієнтів, які приймають протитуберкульозні препарати, що викликають пролонгацію QT, особливо нові препарати для лікування ХР ТБ, оскільки ця формула застосовувалася під час фази II досліджень Bdq і Dlm і під час дослідження STREAM.

А. Автоматичне генерування QTc

Більшість електрокардіографів наразі автоматично генерують значення QT і QTc, використовуючи формулу корекції. Рекомендуються апарати, що генерують QTcF (QTc за формулою Фредеріція). Однак, в той час як автоматичне генерування QTc заощаджує час і зусилля персоналу, автоматично згенеровані значення QTc мають можливі помилки через неузгодженість між виробниками апаратів ЕКГ щодо алгоритму, який використовується для обчислювання. Крім того, існує механічна складність визначення зубців T і U, коли вони накладаються один на одного. Зубці U зазвичай спостерігаються при гіпокаліємії, яка часто зустрічається у пацієнтів з ХР ТБ, тому дуже важливо розпізнавати ці зубці вручну і знати, коли вони повинні враховуватися як частина інтервалу QT.

З цих причин рекомендується доповнювати автоматичне генерування QTc ручним читанням. Якщо недоцільно виконувати читання вручну в усіх випадках, це слід робити, принаймні, у тих пацієнтів, які мають граничний QTcF і вище (>450 мс для Ч і >470 мс для Ж), і у тих, в кого зубці T і U накладаються один на одного або з'єднуються.

Якщо між автоматично згенерованим QTcF і отриманими вручну читаннями існує розбіжність у 30 мс, доцільно проконсультуватися з кардіологом для подальшої оцінки.

В. Визначення QTc вручну

Для визначення QTc вручну: а) виміряйте нескоригований інтервал QT (QT) і б) виміряйте інтервал RR (або ЧСС, у випадку деяких додатків).

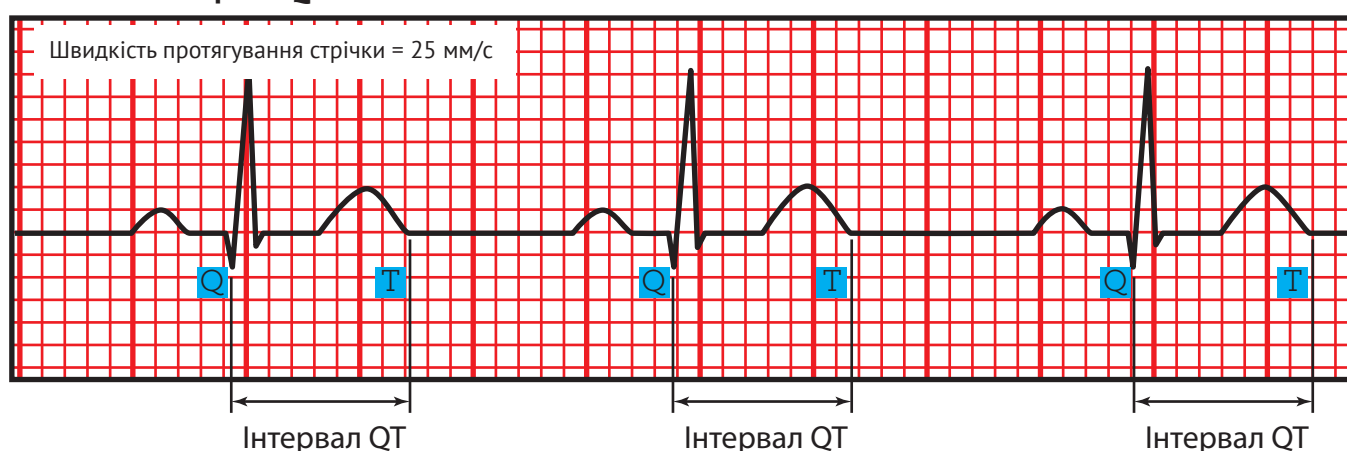
Етапи ручного визначення QTc:

1. Вимірювання нескоригованого інтервалу QT (QT)

На ритмограмі ЕКГ оберіть відведення II, V5 або V6, де кінець зубця Т зазвичай чіткий. Проте, якщо кінець зубця Т видно нечітко, слід прийняти правильне рішення, аби оцінити, яке відведення найкращим чином показує кінець зубця Т.

Виміряйте інтервал QT принаймні трьох послідовних ударів і виберіть удар з максимальним інтервалом. Якщо ритм нерегулярний, то середній інтервал QT становить 3-5 ударів.

Малюнок 2. Інтервал QT



Інтервал QT: позначки на Q і T визначені на малюнку вище.

- На практиці проведіть уявну вертикальну лінію через Q і T на обраному відведенні.
- Підрахуйте кількість маленьких клітин між Q і T. Якщо початок зубця Q або кінець зубця T потрапляє в середину маленької клітини, оцініть його до найближчої ¼ клітини. Інтервал QT на Малюнку 2 охоплює 8 малих клітин.
- Помножте кількість маленьких клітин на одиницю часу на клітину (0,04 с). (При швидкості протягування стрічки 25 мм/с маленька клітина розміром 1 мм дорівнює 0,04 с.)
- Використовуючи Малюнок 2 як приклад:

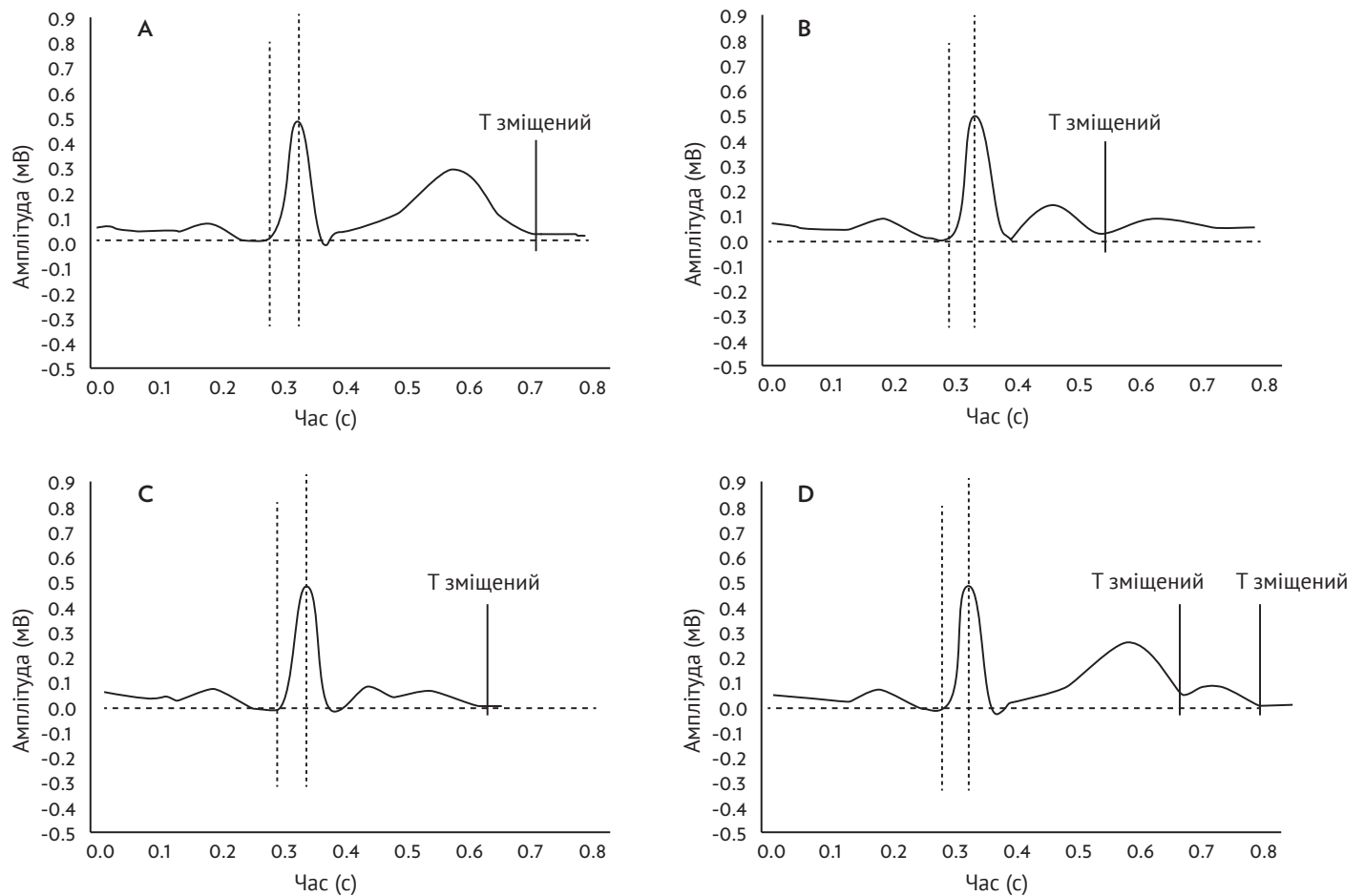
$$QT = 8 \text{ маленьких клітин} \times 0,04 \text{ с} = 0,32 \text{ с (320 мс)}$$

Примітка: якщо швидкість становить 50 мм/с, то 1 мм буде 0,02 с або 20 мс, де QT = 0,16 с (160 мс)

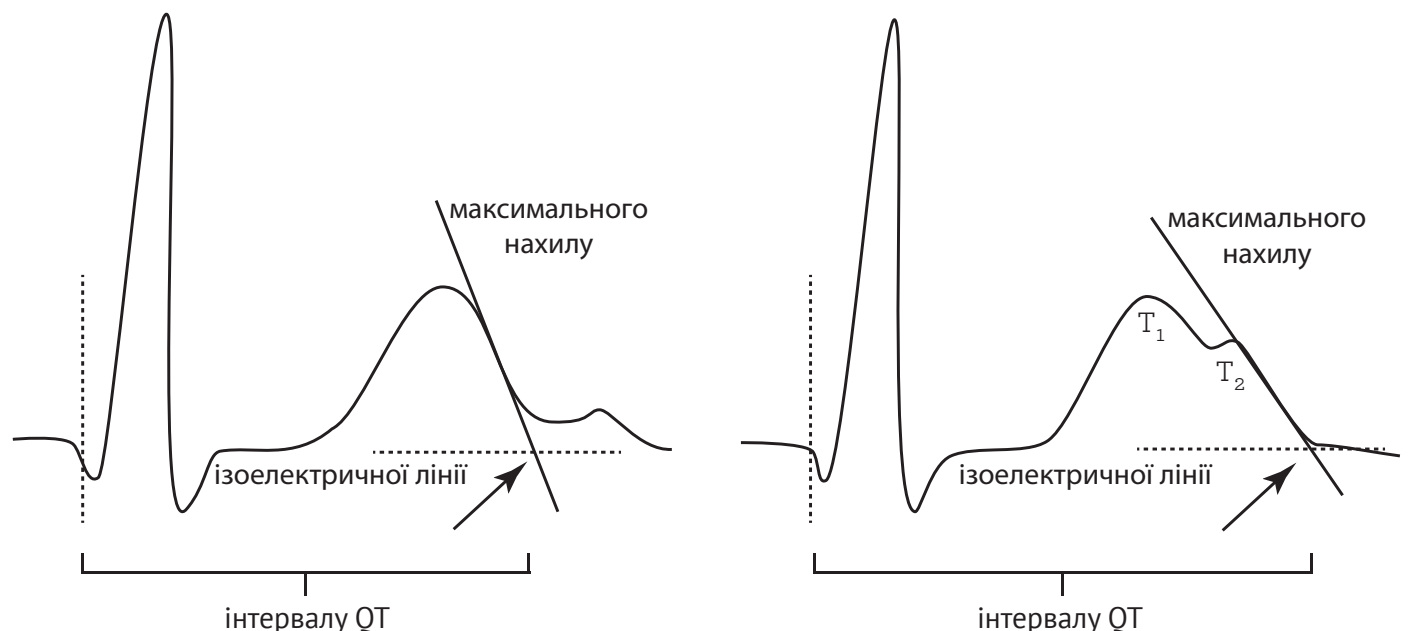
Іноді труднощі полягають у правильному визначенні точки, де катакрота зубця Т перетинається з ізоелектричною лінією, особливо коли зубці Т і U знаходяться близько один до одного. Приклади наведені на Малюнку 3.

- Великі зубці U (>1мм), які зливаються із зубцем Т, повинні бути включені у вимірювання QT, тоді як менші зубці U і зубці, які є окремими від зубця Т, повинні бути виключені.

Малюнок 3. Ілюстрації морфології зубця Т і зубців U



Малюнок 4. Визначення кінця зубця Т з використанням методу перехоплення максимального нахилу



QT інтервал зліва: Метод перехоплення максимального нахилу визначає кінець зубця Т як перехоплення ізоелектричної лінії з тангенціальною, проведеною через максимальний нахил зубця Т.

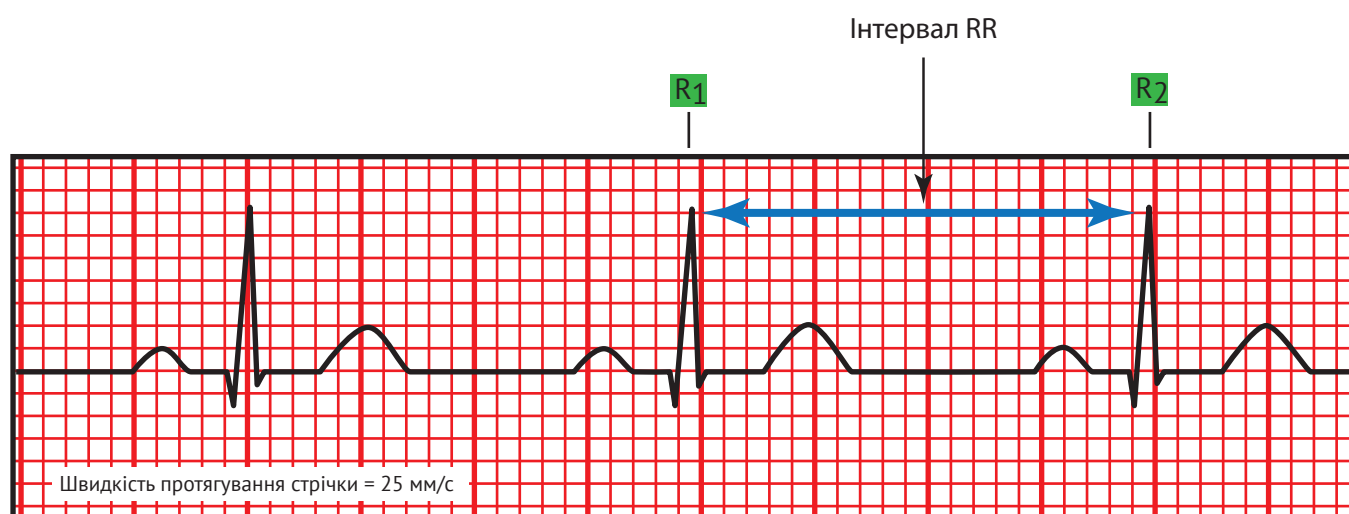
QT інтервал справа: Коли на кардіограмі присутні зазубрені зубці Т, інтервал QT вимірюється від початку комплексу QRS з продовженням до точки перетину ізоелектричної лінії з тангенціальною, проведеною через максимальний нахил другої зазубрини зубця, Т2. У разі сумніву слід вимірювати більш довгий інтервал QT.

2. Вимірювання інтервалу RR або ЧСС

2а. Вимірювання інтервалу RR

- Інтервал RR – це область між двома сусідніми зубцями R комплексу QRS на ритмограмі ЕКГ, як показано на **Малюнку 5**. Визначаються дві позначки на 2-х зубцях R.

Малюнок 5. RR інтервал



- Використовуючи ритмограму, де на попередньому етапі визначався інтервал QT, проведіть дві уявні лінії на двох сусідніх зубцях R.
- Підрахуйте кількість маленьких клітин між двома зубцями R. Інтервал RR на **Малюнку 5** охоплює 20 малих клітин.
- Помножте кількість маленьких клітин на одиницю часу на клітину (0,04 с). Як і вище, припускаючи, що швидкість протягування стрічки становить 25 мм/с, кожна маленька клітина = 0,04 с
- Використовуючи **Малюнок 5** як приклад,

$$RR = 20 \text{ маленьких клітин} \times 0,04 \text{ с} = 0,80 \text{ с (800 мс)}$$

2б. Вимірювання ЧСС

Існують додатки, які для обчислення QTc потребують ЧСС замість інтервалу RR.

- Для вимірювання ЧСС в ударах в хвилину (уд./хв.) використовуйте наступну формулу:

$$\text{ЧСС} = 60/RR$$

- Таким чином, використовуючи **Малюнок 5** як приклад:

$$\text{ЧСС} = 60 / 0,80 \text{ с}$$

$$\text{ЧСС} = 75 \text{ уд./хв.}$$

3. Визначення QTc (скоригованого QT)

Метод ручного визначення QTc може використовуватися разом з будь-яким з наступних методів, які застосовують формулу коригування QT Фредеріція: а) за допомогою ручного калькулятора, або б) за допомогою програми, завантаженої на смартфон, яка зветься QxMD, або с) за допомогою номограми QTcF, або d) за допомогою електронного калькулятора, завантаженого з веб-сайту <https://www.medcalc.org/clinical/corrected-qt-interval-qtc.php>

а) Використання ручного калькулятора:

Формула Фредеріція є наступною:

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Де:

QTcF = інтервал QT, скоригований за допомогою формули Фредеріція

QT = час від початку комплексу QRS до кінця зубця T

RR = час від початку одного комплексу QRS до початку наступного комплексу QRS

При застосуванні формули Фредеріція у наведеному вище прикладі, де обчислений інтервал QT становив 320 мс (**Малюнок 2**), а інтервал RR становив 0,80 (**Малюнок 5**), значення QTcF становило б 345 мс. Майте на увазі одиниці виміру (с або мс), що використовуються у розрахунку.

$$QT_{cF} = \frac{320}{\sqrt[3]{0.80}}$$

$$= 344.71 \text{ мс (або 345 мс)}$$

Дивіться у Додатку 6 вправу для розрахунку QTcF з ритмограми ЕКГ реального пацієнта.

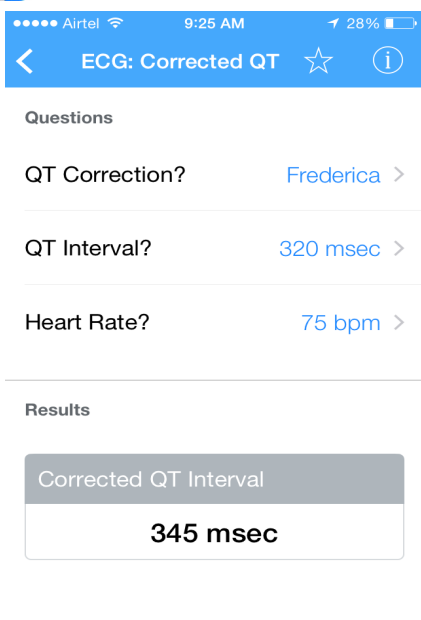
АБО

б) Застосування додатку QxMD на смартфоні (Малюнок 6)

Малюнок 6. Визначення QTcF за допомогою додатка QxMD на смартфоні (Медичний калькулятор)



Calculate (Medical Calculator) By
QxMD Medical Software



Цей метод потребує значення інтервалу QT і ЧСС.

1. Відкрийте завантажений додаток QxMD
2. В розділі Cardiology («Кардіологія») перейдіть до ECG («ЕКГ»)
 - ECG: («ЕКГ») Corrected QT («Скоригований QT»)
 - QT Correction? («Коригування QT?»)
 - Виберіть «Fredericia»
 - Введіть підрахований вручну інтервал QT (320 мс на Малюнку 2).
 - Введіть ЧСС (75 уд./хв. на 2b).
 - Натисніть на «calculate» («обчислити»).
 - Ви отримаєте «**Corrected QT Interval**» («Скоригований інтервал QT»). **Це і є QTcF.**

с) Використання номограми QTcF (Малюнок 7)

Крайній лівий стовпець Номограми QTcF показує нескоригований QT інтервал; перший рядок – це ЧСС, а другий – інтервал RR. Використовуючи раніше отриманий інтервал QT, 320 мс (Малюнок 2), і інтервал RR, 0,80 с (Малюнок 5), або ЧСС 75 уд./хв., в номограмі QTcF можна отримати перехоплення, яке є значенням QTcF. У цьому випадку це 345 мс.

Дивіться у Додатку 6 вправу для розрахунку QTcF з ритмограми ЕКГ реального пацієнта.

Figure 7: QTcF determination using the QTcF Nomogram

частоти сердечних скорочень (уд./хв.)		45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
Інтервал RR (с)		1.33	1.20	1.09	1.00	0.92	0.86	0.80	0.75	0.71	0.67	0.63	0.60	0.57	0.55	0.52	0.50	0.48	0.46	0.44	0.43	0.41	0.40
Інтервал QT (мс)	300	273	282	291	300	308	316	323	330	337	343	350	356	362	367	373	378	383	388	393	398	403	407
	310	282	292	301	310	318	326	334	341	348	355	361	368	374	379	385	391	396	401	406	411	416	421
	320	291	301	311	320	329	337	345	352	359	366	373	379	386	392	397	403	409	414	419	424	429	434
	330	300	311	321	330	339	347	355	363	371	378	385	391	398	404	410	416	421	427	432	438	443	448
	340	309	320	330	340	349	358	366	374	382	389	396	403	410	416	422	428	434	440	446	451	456	461
	350	318	329	340	350	359	368	377	385	393	401	408	415	422	428	435	441	447	453	459	464	470	475
	360	327	339	350	360	370	379	388	396	404	412	420	427	434	441	447	454	460	466	472	477	483	489
	370	336	348	359	370	380	390	399	407	416	424	431	439	446	453	460	466	473	479	485	491	497	502
	380	345	358	369	380	390	400	409	418	427	435	443	451	458	465	472	479	485	492	498	504	510	516
	390	354	367	379	390	401	411	420	429	438	446	455	462	470	477	484	491	498	505	511	517	523	529
	400	363	376	389	400	411	421	431	440	449	458	466	474	482	490	497	504	511	518	524	531	537	543
	410	373	386	398	410	421	432	442	451	460	469	478	486	494	502	509	517	524	531	537	544	550	556
	420	382	395	408	420	431	442	452	462	472	481	490	498	506	514	522	529	536	543	550	557	564	570
	430	391	405	418	430	442	453	463	473	483	492	501	510	518	526	534	542	549	556	563	570	577	584
	440	400	414	427	440	452	463	474	484	494	504	513	522	530	539	547	554	562	569	577	584	590	597
	450	409	423	437	450	462	474	485	495	505	515	524	534	542	551	559	567	575	582	590	597	604	611
	460	418	433	447	460	472	484	496	506	517	527	536	545	554	563	571	580	588	595	603	610	617	624
	470	427	442	457	470	483	495	506	517	528	538	548	557	566	575	584	592	600	608	616	623	631	638
	480	436	452	466	480	493	505	517	528	539	549	559	569	578	587	596	605	613	621	629	637	644	651
	490	445	461	476	490	503	516	528	539	550	561	571	581	590	600	609	617	626	634	642	650	658	665
	500	454	471	486	500	514	526	539	550	562	572	583	593	603	612	621	630	639	647	655	663	671	679
	510	463	480	495	510	524	537	549	561	573	584	594	605	615	624	634	643	651	660	668	676	684	692
	520	472	489	505	520	534	547	560	572	584	595	606	617	623	636	646	655	664	673	681	690	698	706
	530	482	499	515	530	544	558	571	583	595	607	618	628	639	649	658	668	677	686	694	703	711	719
	540	491	508	525	540	555	568	582	594	606	618	629	640	651	661	671	680	690	699	708	716	725	733
	550	500	518	534	550	565	579	592	605	618	630	641	652	663	673	683	693	702	712	721	729	738	746
	560	509	527	544	560	575	590	603	616	629	641	653	664	675	685	696	706	715	725	734	743	751	760
	570	518	536	554	570	585	600	614	627	640	652	664	676	687	698	708	718	728	738	747	756	765	774
	580	527	546	563	580	596	611	625	638	651	664	676	688	699	710	720	731	741	751	760	769	778	787
	590	536	555	573	590	606	621	636	649	663	675	688	700	711	722	733	743	754	763	773	783	792	801
	600	545	565	583	600	616	632	646	660	674	687	699	711	723	734	745	756	766	776	786	796	805	814

d) Використання електронного калькулятора, завантаженого з веб-сайту (Малюнок 8)

<https://www.medcalc.org/clinicalc/corrected-qt-interval-qtc.php>

Малюнок 8. Визначення QTcF з використанням електронного калькулятора з веб-сайту

MEDCALC®
easy-to-use statistical software

HOME FEATURES DOWNLOAD

Corrected QT Interval (QTc)

QT:

RR:

QTc Bazett ^[1] :	357.771 sec
QTc Fredericia ^[2] :	344.71 sec
QTc Framingham ^[3] :	320.031 sec
QTc Hodges ^[4] :	320.026 sec

- Введіть підрахований вручну інтервал QT (320 мс на Малюнку 2).
- Введіть інтервал RR (0,8 мс на Малюнку 5)
- Натисніть на «calculate» («обчислити»). На екрані з'являться чотири значення QTc, отримані з використанням чотирьох різних формул
- **Виберіть QTc Fredericia. Це і є QTcF.**

Примітка: Всі результати QTc, отримані з використанням ручного калькулятора, додатку на смартфоні (QxMD), номограми Фредеріція і електронного калькулятора, мають однакове значення QTcF. Порівняйте його з QTcF, автоматично згенерованим електрокардіографом. Як згадувалося раніше, якщо між автоматично згенерованим значенням і ручним читанням є **різниця в 30 мс**, рекомендується проконсультуватися з кардіологом.

Коли QTcF є пролонгованим і які дії рекомендується?

QTcF вважається пролонгованим, коли він становить ≥ 450 мс у чоловіків і ≥ 470 мс у жінок. Він вважається небезпечним, коли становить > 500 мс як у чоловіків, так і у жінок. Рекомендовані дії для цих аномальних значень QTcF наведені в алгоритмах нижче і в таблиці зі шкалою градації важкості і відповідним веденням таких випадків.

При QTcF > 500 мс (**Малюнок 9А**) прийом протитуберкульозних препаратів, що подовжують QT, необхідно повністю припинити, якщо спостерігаються ознаки та симптоми (прискорене серцебиття, тахікардія, запаморочення, непритомність, синкопальний стан, біль у грудях, втрата свідомості). Госпіталізація рекомендується переважно до закладу, який може вести випадки TdP. Необхідно вести інші супутні захворювання і проводити моніторинг ЕКГ. У безсимптомних пацієнтів з QTcF > 500 мс прийом препаратів, що подовжують QT, має бути припинений послідовно, починаючи з допоміжних препаратів і протитуберкульозних препаратів, які мають найкоротший період напіввиведення (ФХ), за якими слідує Cfz, Dlm, а потім Bdq. Ці препарати мають наступний період напіввиведення: Mfx: 15-16 годин; Lfx: 6-8 годин; Cfz: 25 днів; Dlm: 38 годин; Bdq: 5,5 місяців. Розгляньте можливість госпіталізації, забезпечте ведення інших станів і моніторинг ЕКГ.

При QTcF < 500 мс, але > 450 мс (Ч) і > 470 мс (Ж) (**Малюнок 9В**) розгляньте можливість припинення спочатку прийому допоміжних засобів, що подовжують QT, із забезпеченням ведення інших супутніх станів і моніторингу ЕКГ.

Малюнок 9А – Алгоритм моніторингу та ведення пролонгації QTcF (QTcF >500 мс) серед хворих на ЛС-ТБ

QTc >500 мс, підтверджений повторними ЕКГ, виконаними з інтервалом ≥ 30 хв.
Примітка: Розрахуйте QTcF вручну, дотримуючись рекомендованої процедури.

Безсимптомний

- ✓ Розглянути можливість госпіталізації
- ✓ Перевірити рівень електролітів (К, Mg і Са) і вести відповідним чином (Додаток 4).
- ✓ Відмінити препарати, що подовжують інтервал QT, послідовно починаючи з допоміжних препаратів* та ПТП із найкоротшим періодом напіввиведення (Mfx/Lfx), потім Cfz, Dlm, а потім Bdq.**
- ✓ **Повторити ЕКГ через ≥ 24 годин, але <48 годин.**

Ознаки / симптоми наявні: наприклад, прискорене серцебиття, тахікардія, запаморочення, непритомність, синкопальний стан, біль у грудях, втрата свідомості

- ✓ Госпіталізація.
- ✓ Перевірити рівень електролітів (К, Mg і Са) і вести відповідним чином (Додаток 4).
- ✓ Відмінити **ВСІ** препарати, що подовжують QT.
- ✓ **Повторити ЕКГ через ≥ 24 годин, але <48 годин.**

QTcF залишається на рівні >500 мс і все ще немає симптомів

- ✓ Перевірити ТТГ і вести відповідним чином (Додаток 5).
- ✓ Перевірити гемоглобін і розглянути можливість переливання крові, за необхідності.
- ✓ Звернутися до ЦЛКК за необхідності.
- ✓ **ЕКГ принаймні раз на тиждень до нормалізації.**

QTcF залишається на рівні >500 мс і все ще є ознаки / симптоми

- ✓ Перевірити ТТГ і вести відповідним чином (Додаток 5).
- ✓ Перевірити гемоглобін і розглянути можливість переливання крові, за необхідності.
- ✓ Звернутися до ЦЛКК за необхідності.
- ✓ **ЕКГ принаймні раз на тиждень до нормалізації.**

QTcF <450 мс (Ч) / <470 мс (Ж); пацієнт стабільний

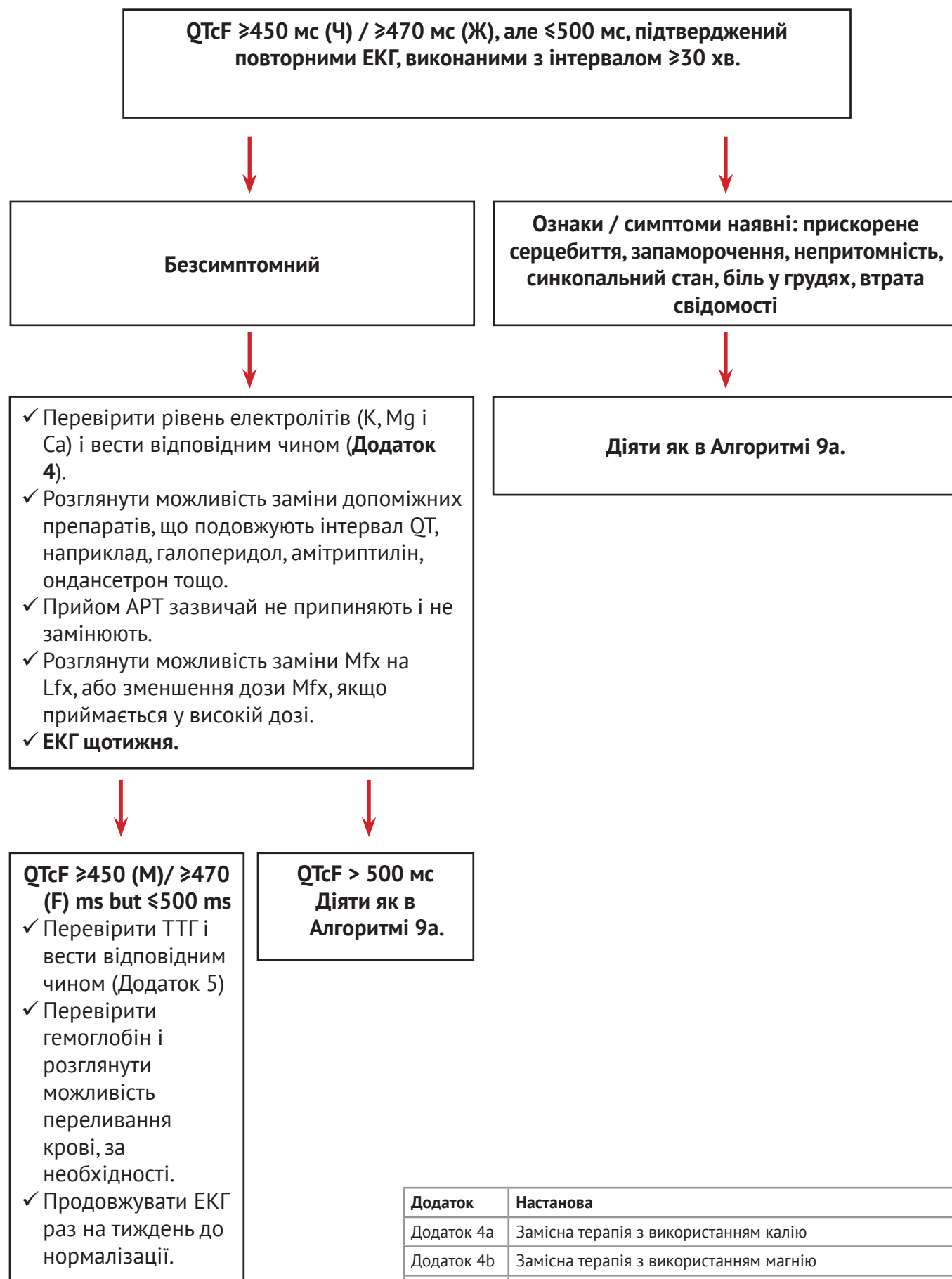
- ✓ **Можна відновити прийом критичних препаратів, що подовжують QT.**
- ✓ Майте на увазі наступні корективи за консультацій з ЦЛКК:
 - Застосовуйте Lfx, якщо попередньо застосовувався Mfx і ТМЧ підтверджує чутливість.
 - Відновіть застосування Bdq/Dlm, якщо пацієнт приймав їх раніше (коли призупинений прийом решти препаратів, що подовжують інтервал QT)
 - Відмініть Cfz повністю (якщо він не є критичним)
- ✓ **ЕКГ щотижня і залежно від ситуації, до стабілізації**

* Перелік препаратів, що подовжують QT: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/> (Додаток 1)

** Період напіввиведення препаратів: Mfx: 15-16 годин; Lfx: 6-8 годин; Cfz: 25 днів; Dlm: 38 годин; Bdq: 5,5 місяців

Примітка: Через довгий період напіввиведення Bdq, якщо QTcF подовжений, навіть якщо застосування препарату вже припинено, продовжуйте моніторинг ЕКГ до нормалізації QTcF.

Малюнок 9b. Алгоритм моніторингу та ведення пролонгації QTcF (QTcF ≥ 450 мс (Ч) / ≥ 470 мс (Ж), але ≤ 500 мс) серед хворих на ЛС-ТБ



Додаток	Настанова
Додаток 4а	Замісна терапія з використанням калію
Додаток 4b	Замісна терапія з використанням магнію
Додаток 4с	Замісна терапія з використанням кальцію
Додаток 5	Градація ступенів важкості та клінічне ведення гіпотиреозу

Таблиця 2. Шкала градації важкості пролонгації інтервалу QT та її ведення

Подовжений інтервал QT Можливі причини через застосування ПТП: Mfx, Cfz, Bdq, Dlm Інші причини: Гіпокаліємія, гіпотиреоз, інші препарати (наприклад, кларитроміцин, хінідин, флуконазол; антипсихотики: галоперидол, хлорпромазин; антиеметики: ондансетрон і домперидон тощо). Див. https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/				
Нормальні значення	Ступінь 1 Легкий	Ступінь 2 Помірний	Ступінь 3 Тяжкий	Ступінь 4 Потенційна загроза життю
Чоловіки (Ч): < 450 Жінки (Ж): < 470	Ч: QTcF 450– 480 мс Ж: QTcF 470– 480 мс	QTcF 481– 500 мс	> 500 мс на принаймні двох окремих ЕКГ (з інтервалом >30 хв.) без ознак і симптомів аритмії	> 500 мс та наслідки, що загрожують життю (піруетна тахікардія або поліморфна шлуночкова тахікардія (TdP) або ознаки / симптоми серйозної аритмії)
Action	- Контроль електролітів та відновлення балансу за необхідності. - Контроль ТТГ і гемоглобіну і ведення відповідним чином. - Більш ретельний моніторинг ЕКГ; щонайменше раз на тиждень, доки QTcF не повернеться до ступеню <1.	- Контроль електролітів та відновлення балансу за необхідності. - Контроль ТТГ і гемоглобіну і ведення відповідним чином. - Більш ретельний моніторинг ЕКГ; щонайменше раз на тиждень, доки QTcF не повернеться до ступеню 1 або нижче.	- Госпіталізація та відновлення балансу електролітів за необхідності. - Послідовна відміна препаратів, що викликали подовження QT, починаючи з допоміжних препаратів, ПТП із найкоротшим періодом напіввиведення: Mfx/Lfx, потім Cfz, Dlm, потім Bdq. - Контроль ТТГ і гемоглобіну і ведення відповідним чином. - Повторити ЕКГ через 24 годин, але <48 годин. відповідним чином.	- Госпіталізація, відновлення балансу електролітів за необхідності. - Відмінити всі препарати, що ймовірно викликали подовження QT. - Контроль ТТГ і гемоглобіну і ведення відповідним чином. - Повторити ЕКГ через 24 годин, але <48 годин.

Адаптовано з «Клінічної і програмної настанови з ведення пацієнтів з використанням нових протитуберкульозних препаратів» проекту «Покласти край ТБ», версія 4.0, січень 2018 р.

Додатки

Додаток 1 – Перелік препаратів, що подовжують інтервал QT

Непатентована назва	Торгова назва
Abarelix (PR)	Plenaxis
Aclarubicin (KR)	Aclacin and others
Alfuzosin (PR)	Uroxatral
Amantadine (CR)	Symmetrel and others
Amiodarone (KR)	Cordarone and others
Amisulpride (CR)	Solian and others
Amitriptyline (CR)	Elavil (Discontinued 6/13) and others
Amphotericin B (CR)	Fungilin and others
Amsacrine (acridinyl anisidide) (CR)	Amsidine
Anagrelide (KR)	Agrylin and others
Apalutamide (PR)	Erleada
Apomorphine (PR)	Apokyn and others
Aripiprazole (PR)	Abilify and others
Arsenic trioxide (KR)	Trisenox
Artemether + Lumefantrine (PR)	Coartem
Artemimol+piperazine (PR)	Eurartesim
Asenapine (PR)	Saphris and others
Astemizole (KR)	Hismanal
Atazanavir (CR)	Reyataz and others
Atomoxetine (PR)	Strattera
Azithromycin (KR)	Zithromax and others
Bedaquiline (PR)	Sirturo
Bendamustine (PR)	Treanda and others
Bendroflumethiazide or bendrofluazide (CR)	Aprinox and others
Benperidol (PR)	Anquil and others
Bepidil (KR)	Vascor
Betrixaban (PR)	Bevyxxa
Bortezomib (PR)	Velcade and others
Bosutinib (PR)	Bosulif
Buprenorphine (PR)	Butrans and others
Cabozantinib (PR)	Cometriq
Capecitabine (PR)	Xeloda
Ceritinib (PR)	Zykadia

Непатентована назва	Торгова назва
Chloral hydrate (CR)	Aquachloral and others
Chloroquine (KR)	Aralen
Chlorpromazine (KR)	Thorazine and others
Cilostazol (KR)	Pletal
Cimetidine (CR)	Tagamet and others
Ciprofloxacin (KR)	Cipro and others
Cisapride (KR)	Propulsid
Citalopram (KR)	Celexa and others
Clarithromycin (KR)	Biaxin and others
Clofazimine (PR)	Lamprone
Clomipramine (PR)	Anafranil
Clotiapine (PR)	Entumine
Clozapine (PR)	Clozaril and others
Cocaine (KR)	Cocaine
Crizotinib (PR)	Xalkori
Cyamemazine (cyamepromazine) (PR)	Tercian
Dabrafenib (PR)	Tafinlar
Dasatinib (PR)	Sprycel
Degarelix (PR)	Firmagon and others
Delamanid (PR)	Deltyba
Desipramine (PR)	Pertofrane and others
Deutetrabenazine (PR)	Austedo
Dexmedetomidine (PR)	Precedex and others
Dextromethorphan/Quinidine (PR)	Nuedexta
Diphenhydramine (CR)	Benadryl and others
Disopyramide (KR)	Norpace
Dofetilide (KR)	Tikosyn
Dolasetron (PR)	Anzemet
Domperidone (KR)	Motilium and others

Умовні позначення

Код	Ризик TdP
KR	Відомий ризик
PR	Можливий ризик
CR	Умовний ризик

Непатентована назва	Торгова назва
Donepezil (KR)	Aricept
Doxepin (CR)	Sinequan and others
Dronedarone (KR)	Multaq
Droperidol (KR)	Inapsine and others
Efavirenz (PR)	Sustiva and others
Eliglustat (PR)	Cerdelga
Encorafenib (PR)	Braftovi
Eperisone (CR)	Myonal and others
Eribulin mesylate (PR)	Halaven
Erythromycin (KR)	E.E.S. and others
Escitalopram (KR)	Ciprallex and others
Esomeprazole (CR)	Nexium and others
Ezogabine (Retigabine) (PR)	Potiga and others
Famotidine (CR)	Pepcid and others
Felbamate (PR)	Felbatol
Fingolimod (PR)	Gilenya
Flecainide (KR)	Tambocor and others
Fluconazole (KR)	Diffucan and others
Fluorouracil (5-FU) (PR)	Adrucil and others
Fluoxetine (CR)	Prozac and others
Flupentixol (PR)	Depixol and others
Fluvoxamine (CR)	Faverin and others
Furosemide (frusemide) (CR)	Lasix and others
Galantamine (CR)	Reminyl and others
Garenoxacin (CR)	Geninax
Gatifloxacin (KR)	Tequin
Gemifloxacin (PR)	Factive
Granisetron (PR)	Kytril and others
Grepafloxacin (KR)	Raxar
Halofantrine (KR)	Halfan
Haloperidol (KR)	Haldol (US & UK) and others
Hydrochlorothiazide (CR)	Apo-Hydro and others
Hydrocodone - ER (PR)	Hysingla ER and others
Hydroxychloroquine (CR)	Plaquenil and others
Hydroxyzine (CR)	Atarax and others
Ibogaine (KR)	None

Непатентована назва	Торгова назва
Ibutilide (KR)	Corvert
Iloperidone (PR)	Fanapt and others
Imipramine (melipramine) (PR)	Tofranil
Indapamide (CR)	Lozol and others
Inotuzumab ozogamicin (PR)	Besponsa
Isradipine (PR)	Dynacirc
Itraconazole (CR)	Sporanox and others
Ivabradine (CR)	Procoralan and others
Ketanserin (PR)	Sufrexal
Ketoconazole (CR)	Nizoral and others
Lacidipine (PR)	Lacipil and others
Lansoprazole (CR)	Prevacid
Lapatinib (PR)	Tykerb and others
Lenvatinib (PR)	Lenvima
Leuprolide (PR)	Lupron and others
Levofloxacin (KR)	Levaquin and others
Levomepromazine (methotrimeprazine) (KR)	Nosinan and others
Levomethadyl acetate (KR)	Orlaam
Levosulpiride (KR)	Lesuride and others
Lithium (PR)	Eskalith and others
Loperamide (CR)	Imodium and many other OTC and Rx brands
Lopinavir and ritonavir (PR)	Kaletra and others
Maprotiline (PR)	Ludiomil and others
Melperone (PR)	Bunil and others
Memantine (PR)	Namenda XR and many others
Mesoridazine (KR)	Serentil
Methadone (KR)	Dolophine and others

Умовні позначення	
Код	Ризик TdP
KR	Відомий ризик
PR	Можливий ризик
CR	Умовний ризик

Непатентована назва	Торгова назва
Metoclopramide (CR)	Reglan and others
Metolazone (CR)	Zytanix and others
Metronidazole (CR)	Flagyl and many others
Midostaurin (PR)	Rydapt
Mifepristone (PR)	Korlym and others
Mirabegron (PR)	Myrbetriq
Mirtazapine (PR)	Remeron
Moexipril/HCTZ (PR)	Uniretic and others
Moxifloxacin (KR)	Avelox and others
Necitumumab (PR)	Portrazza
Nelfinavir (CR)	Viracept
Nicardipine (PR)	Cardene
Nilotinib (PR)	Tasigna
Norfloxacin (PR)	Noroxin and others
Nortriptyline (PR)	Pamelor and others
Nusinersen (PR)	Spinraza
Ofloxacin (PR)	Floxin
Olanzapine (CR)	Zyprexa and others
Omeprazole (CR)	Losec and others
Ondansetron (KR)	Zofran and others
Osimertinib (PR)	Tagrisso
Oxaliplatin (KR)	Eloxatin
Oxytocin (PR)	Pitocin and others
Paliperidone (PR)	Invega and others
Palonosetron (PR)	Aloxi
Panobinostat (PR)	Farydak
Pantoprazole (CR)	Protonix and others
Papaverine HCl (Intra-coronary) (KR)	None
Paroxetine (CR)	Paxil and others
Pasireotide (PR)	Signifor
Pazopanib (PR)	Votrient
Pentamidine (KR)	Pentam
Perflutren lipid microspheres (PR)	Definity and others
Perphenazine (PR)	Trilafon and others
Pilsicainide (PR)	Sunrhythm
Pimavanserin (PR)	Nuplazid
Pimozide (KR)	Orap
Pipamperone (PR)	Dipiperon (E.U) and others

Непатентована назва	Торгова назва
Piperacillin/Tazobactam (CR)	Tazosyn and Zosyn
Posaconazole (CR)	Noxafil and others
Primaquine phosphate (PR)	
Probucol (KR)	Lorelco
Procainamide (KR)	Pronestyl and others
Promethazine (PR)	Phenergan
Propafenone (CR)	Rythmol SR and others
Propofol (KR)	Diprivan and others
Prothipendyl (PR)	Dominal and others
Quetiapine (CR)	Seroquel
Quinidine (KR)	Quinaglute and others
Quinine sulfate (CR)	Qualaquin
Ranolazine (CR)	Ranexa and others
Ribociclib (PR)	Kisqali
Rilpivirine (PR)	Edurant and others
Risperidone (PR)	Risperdal
Romidepsin (PR)	Istodax
Roxithromycin (KR)	Rulide and others
Saquinavir (PR)	Invirase(combo)
Sertindole (PR)	Serdolect and others
Sertraline (CR)	Zoloft and others
Sevoflurane (KR)	Ultane and others
Solifenacin (CR)	Vesicare
Sorafenib (PR)	Nexavar
Sotalol (KR)	Betapace and others
Sparfloxacin (KR)	Zagam
Sulpiride (KR)	Dogmatil and others
Sultopride (KR)	Barnetil and others
Sunitinib (PR)	Sutent
Tacrolimus (PR)	Prograf and others
Tamoxifen (PR)	Nolvadex (discontinued 6/13) and others

Умовні позначення	
Код	Ризик TdP
KR	Відомий ризик
PR	Можливий ризик
CR	Умовний ризик

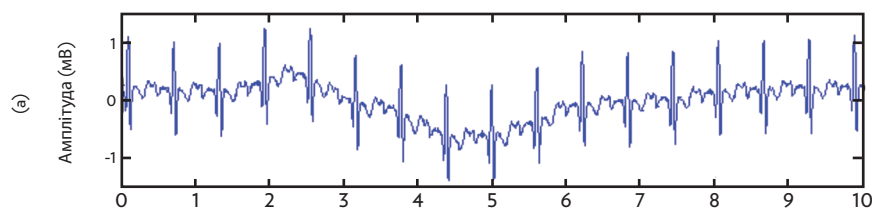
Непатентована назва	Торгова назва
Telaprevir (CR)	Incivo and others
Telavancin (PR)	Vibativ
Telithromycin (PR)	Ketek
Terfenadine (KR)	Seldane
Terlipressin (KR)	Teripress and others
Terodiline (KR)	Micturin and others
Tetrabenazine (PR)	Nitoman and others
Thioridazine (KR)	Mellaril and others
Tiapride (PR)	Tiapridal and others
Tipiracil and Trifluridine (PR)	Lonsurf
Tizanidine (PR)	Zanaflex and others
Tolterodine (PR)	Detrol and others
Toremifene (PR)	Fareston
Torsemide (torasemide) (CR)	Demadex and others
Tramadol (PR)	Crispin and others
Trazodone (CR)	Desyrel (discontinued 6/13) and others
Trimipramine (PR)	Surmontil and others
Tropisetron (PR)	Navoban and others
Valbenazine (PR)	Ingrezza
Vandetanib (KR)	Caprelsa
Vardenafil (PR)	Levitra
Vemurafenib (PR)	Zelboraf
Venlafaxine (PR)	Effexor and others
Voriconazole (CR)	VFend
Vorinostat (PR)	Zolinza
Ziprasidone (CR)	Geodon and others
Zotepine (PR)	Losizopilon and others
Zuclopenthixol, Zuclopentixol (PR)	Cisordinol and others

Умовні позначення	
Код	Ризик TdP
KR	Відомий ризик
PR	Можливий ризик
CR	Умовний ризик

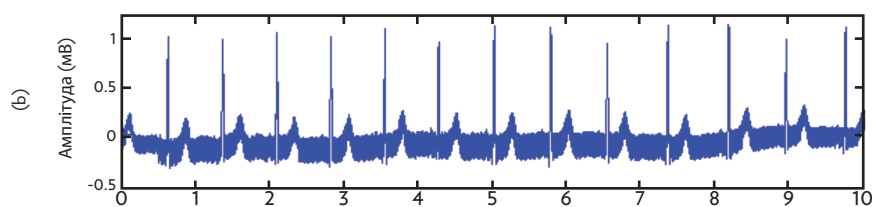
Джерело: <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/> (станом на 10 жовтня 2018 р.).
Відвідайте веб-сайт для отримання більш оновленого списку

Додаток 2 – Шум на ЕКГ: поширені типи

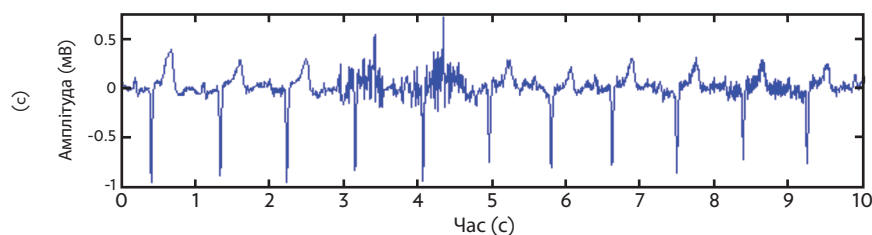
Перш ніж розпочати визначення значення QT_c , слід оцінити рівень шуму на ЕКГ і звести його до мінімуму, якщо не уникнути повністю. Шум проявляється у вигляді артефактів, які можуть викликатися через: а) базові відхилення (дихання і рух тіла пацієнта), б) завади від лінії електропередачі (електромагнітне поле прилеглих машин, вплив петель в кабелі, неправильне заземлення пацієнта або електрокардіографа); с) електроміографічний шум (електрична активність м'яза), d) шум через спротив електродного контакту (втрата контакту між електродом і шкірою), е) поганий стан каналу і f) артефакти руху. Деякі типи зображені нижче.



а) Базові відхилення



б) Завади від лінії електропередачі



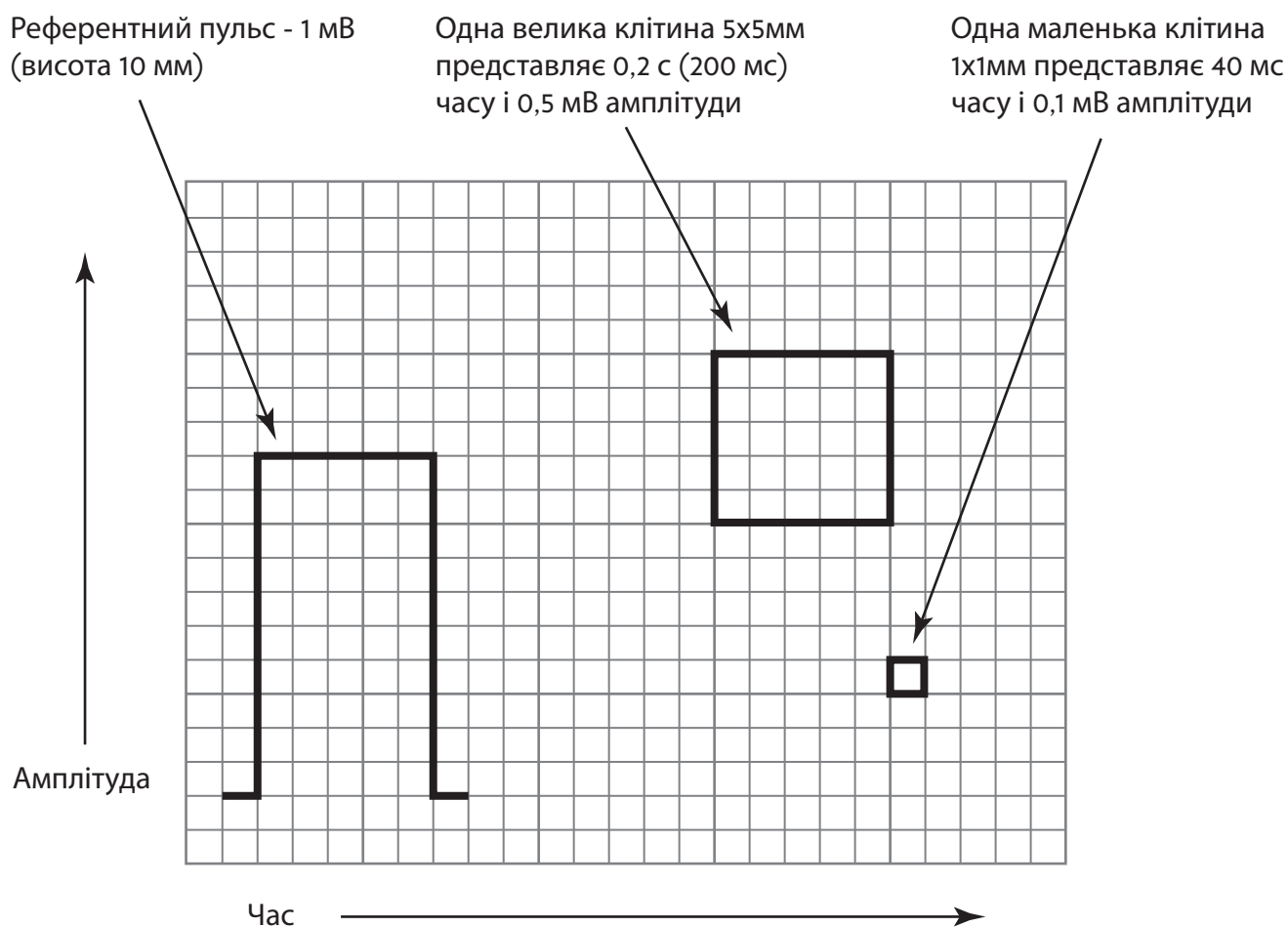
с) Електроміографічний шум

Додаток 3 – Калібрування електрокардіографа

Стандартне калібрування ЕКГ становить 10 мм/мілівольт (мВ) і швидкість реєстрації ЕКГ на паперовому носії – 25 мм/с, причому очікується, що калібрувальний сигнал 1 мВ забезпечить отримання на ритмограмі ЕКГ прямокутника висотою 10 мм і шириною 5 мм, як показано на **Малюнку** нижче. По вертикалі графік ЕКГ вимірює висоту (амплітуду) заданого зубця або відхилення, оскільки 10 мм (10 маленьких клітин) дорівнює 1 мВ за стандартним калібруванням.

При стандартному калібруванні (швидкість протягування стрічки = 25 мм/с): одна маленька клітина становить 40 мс (або 0,04 с) часу і 0,1 амплітуди.

Вимірювання на стрічках ЕКГ з відкаліброваного електрокардіографа



Якщо швидкість запису ЕКГ налаштована на 50 мм/с, очікується, що калібрувальний сигнал 1 мВ дасть ідеальний квадрат з висотою 10 мм і шириною 10 мм. Калібрування, налаштоване на швидкість протягування стрічки 50 мм/с, призведе до того, що ЧСС відображатиме половину від того, що було записано зі швидкістю 25 мм/с, і всі інтервали ЕКГ будуть вдвічі довші.

При налаштованому калібруванні (швидкість протягування стрічки = 50 мм/с): один великий квадрат становить 20 мс (або 0,02 с) часу і 0,5 мВ амплітуди.

В окремих випадках, особливо коли коливання сигналу малі, використовується подвійний стандарт (20 мм дорівнює 1 мВ). З іншого боку, коли коливання сигналу дуже великі, може використовуватися половина стандарту (5 мм дорівнює 1 мВ). Швидкість запису і напруга зазвичай друкуються в нижній частині стрічки ЕКГ.

Додаток 4 – Електролітна замісна терапія

Додаток 4А – Замісна терапія з використанням калію

Примітка: Пацієнти, які вживають засоби, що подовжують інтервал QT, повинні підтримувати рівень калію в сироватці крові на рівні, **щонайменше, 4 мекв на л (4 ммоль на л)**. Ретельний моніторинг під час лікування є важливим, оскільки надлишковий калій може бути поширеною причиною гіперкаліємії.

Якщо рівень К у сироватці низький, завжди перевіряйте рівень магнію та іонізованого кальцію і відновлюйте його за необхідності (Додаток 4В та Додаток 4С).

Рівень калію (ммоль/л)	Дозування	Частота моніторингу
3,3 - 3,4	40 ммоль перорально, 2-3 розділеними дозами щодня	Щодня або кілька разів на день, за клінічними показаннями
2,9 - 3,2	60-80 ммоль перорально, 3-ма розділеними дозами щодня	
2,7 - 2,8	60 ммоль перорально, кожні вісім годин	
2,5 - 2,6	80 ммоль перорально, кожні вісім годин	
< 2,5	10 ммоль/годину в/в і 80 ммоль перорально кожні 6-8 годин	Через годину після інфузії – кожні 6 годин із заміною в/в

Примітка: Нормальний інфузійний препарат хлориду калію становить 40 ммоль (3 ампули) на 1л NaCl 0,9%, що вводиться протягом 4 годин. Не перевищуйте швидкість інфузії 10 ммоль/годину (250 мл/годину). Ампули хлориду калію 10% (100 мг/мл) = 1 г на ампулу = 13,4 ммоль. Таблетки хлориду калію з контрольованим вивільненням 600 мг = 8 ммоль / таблетка.

Джерела: Довідник-додаток до Настанов ВООЗ з програмного ведення туберкульозу з лікарською стійкістю, 2014 р.; Консорціум «Покласти край ТБ». Клінічна і програмна настанова з ведення пацієнтів з використанням нових протитуберкульозних препаратів. Версія 4.0; січень 2018 р.

Додаток 4В – Замісна терапія з використанням магнію

Рівень магнію	Загальна добова доза	Частота моніторингу*
2,0 або більше	Немає	Щомісяця
1,5 - 1,9	1000 мг - 1200 мг	Щомісяця
1,0 - 1,4	2000 мг	Від одного до семи днів
< 1,0	3000 мг - 6000 мг	Щодня

* Частіше, за клінічними показаннями

Примітка: Об'єми, що перевищують 2000 мг, зазвичай даються в/в або внутрішньом'язово (в/м). Нормальний препарат – сульфат магнію 2 г на 100 мл або 4 г на 250 мл 5% декстрази або фізіологічного розчину. Не перевищуйте швидкість інфузії 150 мг/хв (2 г на 100 мл, вводиться протягом однієї-двох годин, 4 г на 250 мл, вводиться протягом двох-чотирьох годин).

Джерело: Довідник-додаток до Настанов ВООЗ з програмного ведення туберкульозу з лікарською стійкістю, 2014 р.

Додаток 4С – Замісна терапія з використанням кальцію

Рівень кальцію (загальне значення неіонізованого кальцію з поправкою на низький альбумін) **	Дозування	Частота моніторингу*
>8,5 мг/дл (>4,2 мекв/л)	Немає	
7,5 – 8,4	500 мг тричі на день	Щомісяця
7,0 – 7,4	1000 мг тричі на день	Від одного до двох тижнів
< 7,0	В/в і поступово зменшуйте дозу до 1000 мг тричі на день	Від одного до чотирьох днів

*Частіше, за клінічними показаннями

Примітка: Нормальний препарат кальцію – 8,5-10,3 мг/дл (2,12 - 2,57 ммоль/л).

** Для поправки на низький альбумін в неіонізованих значеннях кальцію використовуйте наступну формулу: Кальцій з поправкою = $0,8 \times (4,0 - \text{виміряний альбумін}) + \text{фактичний кальцій}$. Якщо досліджується іонізований кальцій, він не потребує поправки на низький альбумін, а нормальне значення становить 4,5 - 5,6 мг/дл (1,11 - 1,30 ммоль/л).

Джерело: Довідник-додаток до Настанов ВООЗ з програмного ведення туберкульозу з лікарською стійкістю, 2014 р.

Додаток 5 – Клінічне ведення гіпотиреозу за ступенем важкості

Гіпотиреоз

Можливі ПТП: Eto/Pto/ПАСК

Ступінь 1 Легкий	Ступінь 2 Помірний	Ступінь 3 Тяжкий	Ступінь 4 Загроза життю
Субклінічний гіпотиреоз (ТТГ 6-10 мМО/л, Т4 вільний, нормальний)	Простий гіпотиреоз, без ускладнень. Потрібне лікування (ТТГ > 10 мМО/л)	Важкий гіпотиреоз з клінічними симптомами. Термінове лікування	Мікседематозна кома

Нормальне значення ТТГ: <5 мМО/л

Починайте лікування, коли **ТТГ > 10 мМО/л (Ступінь 2)**. Проте вагітним жінкам і дітям рекомендується починати прийом левотироксину при **субклінічному гіпотиреозі 1-го ступеня (ТТГ 6 мМО/л - 10 мМО/л)**, щоб уникнути когнітивних порушень / кретинізму. Діти виводять тироксин швидше, ніж дорослі, тому щоденні замісні дози вищі.

Настанови щодо дозування левотироксину натрію

Діти

Вік	
0-3 місяці	10-15 мкг/кг/день
3-6 місяців	8-10 мкг/кг/день
6-12 місяців	6-8 мкг/кг/день
1-5 років	5-6 мкг/кг/день
6-12 років	4-5 мкг/кг/день
>12 років, але зростання і статеве дозрівання не завершені	2-3 мкг/кг/день
Зростання і статеве дозрівання завершені	1,6 мкг/кг/день
Регулюйте дозу на основі клінічної відповіді та лабораторних параметрів.	

Дорослі

Ступінь гіпотиреозу	Початкова доза	Поправка
Легкий гіпотиреоз: 1,7 мкг/кг або 100-125 мкг перорально/день; не перевищувати 300 мкг/день		
>50 років (або <50 років із ССЗ)	25-50 мкг перорально/день	Можна регулювати дозу на 12,5-25 мкг кожні 6-8 тижнів
>50 років із ССЗ	12,5-25 мкг перорально/день	Можна регулювати дозу на 12,5-25 мкг кожні 4-6 тижнів, доки еутиреоїдна і сироваткова концентрація ТТГ у пацієнта не нормалізується; також проводиться коригування кожні 6-8 тижнів Діапазон дозування: 100-125 мкг перорально/день
Важкий гіпотиреоз	12,5-25 мкг перорально/день	Регулюйте дозу на 25 мкг/день кожні 2-4 тижні, за необхідності

Субклінічний гіпотиреоз

1 мкг/кг перорально/день, АБО, якщо замісна терапія не розпочата, перевіряйте клінічний статус пацієнта щорічно

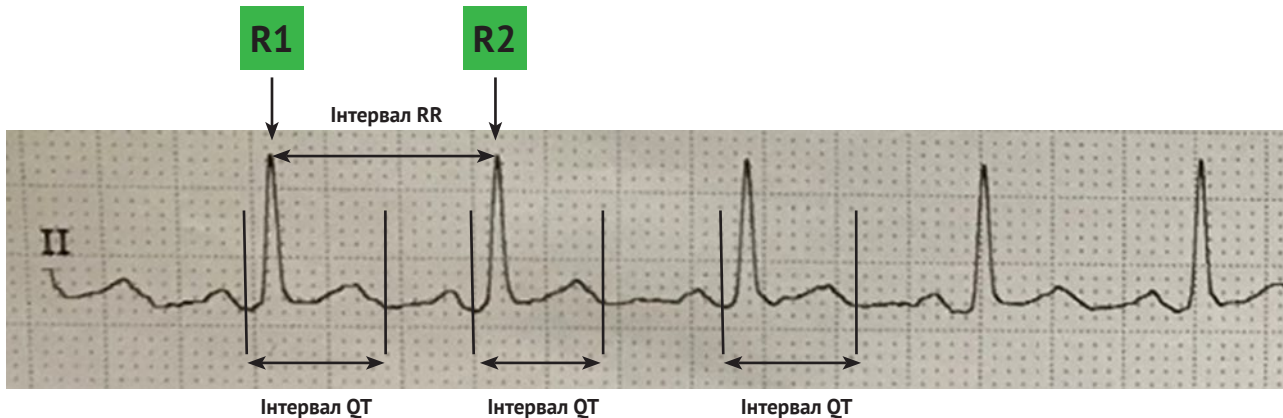
Джерело: <https://reference.medscape.com/drug/synthroid-levoxyl-levothyroxine-342732>

Контролюйте ТТГ щомісяця і збільшуйте дозу на 25 мкг, доки рівень ТТГ не нормалізується (ТТГ <5 мМО/л). Регулюйте дозу повільніше у людей похилого віку та у пацієнтів із серцевими захворюваннями.

Дисфункція щитовидної залози усувається після припинення прийому препарату, що її спричиняє (Ето/Рто, ПАСК). Замісна гормональна терапія повинна тривати не менше 2-3 місяців після завершення лікування ЛС-ТБ.

Додаток 6 – Вправа з визначення QTcF на ритмограмі ЕКГ

Нижче наведена ритмограма ЕКГ 45-річного хворого на МРТБ. Розрахуйте QTcF.



Етап 1: Вимірювання інтервалу QT.

QT = 9 маленьких клітин
= 9 X 0,04 = 0,36 с (360 мс)

Етап 2: Вимірювання інтервалу RR.

RR = 16 маленьких клітин
= 16 X 0,04 = 0,64 с (640 мс)

Вимірювання ЧСС = 60/RR
= 60/0,64 = 93,75 або 94 уд./хв.

Етап 3: Визначення QTcF з використанням різних методів.

А. Ручний калькулятор

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

$$QT_{cF} = \frac{360}{\sqrt[3]{0.64}}$$

QT_{cF} = 417,7 мс або 418 мс

В. Номограма QTcF

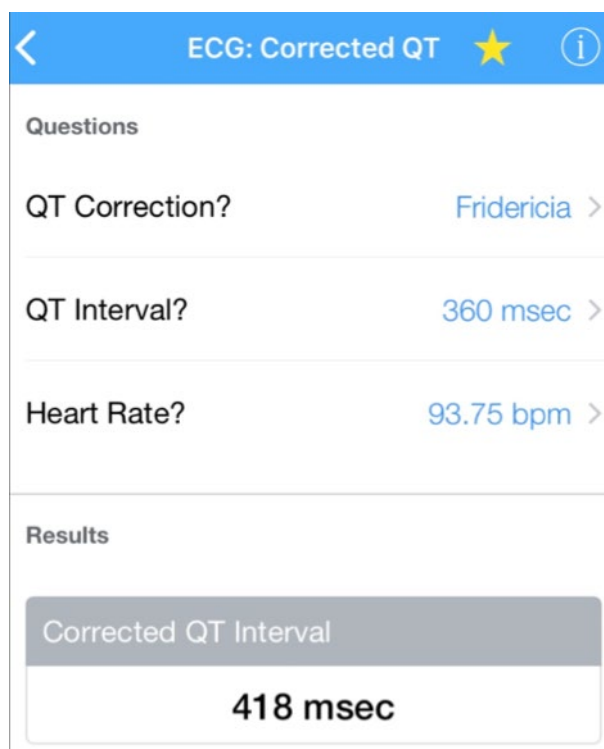
Використовуючи наведену нижче номограму QTcF, зверніть увагу на те, що отриманий QTcF не точно співпадає із заданими числами у таблиці номограми. Це пояснюється тим, що RR і ЧСС знаходяться між заданими значеннями. У цьому випадку, якщо потрібне точне значення QTcF, скористайтеся іншими методами, описаними в цьому документі, наприклад, додатком на смартфоні (QxMD) або ручним чи електронним калькулятором на веб-сайті.

В інших випадках, коли RR і ЧСС знаходяться точно на заданих значеннях в таблиці номограми, буде отриманий точний QTcF.

QTcF Nomogram

ЧСС (уд./хв.)		45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
RR интервал (сек)		1.33	1.20	1.09	1.00	0.92	0.86	0.80	0.75	0.71	0.67	0.63	0.60	0.57	0.55	0.52	0.50	0.48	0.46	0.44	0.43	0.41	0.40
QT интервал (мсек)	300	273	282	291	300	308	316	323	330	337	343	350	356	362	367	373	378	383	388	393	398	403	407
	310	282	292	301	310	318	326	334	341	348	355	361	368	374	379	385	391	396	401	406	411	416	421
	320	291	301	311	320	329	337	345	352	359	366	373	379	386	392	397	403	409	414	419	424	429	434
	330	300	311	321	330	339	347	355	363	371	378	385	391	398	404	410	416	421	427	432	438	443	448
	340	309	320	330	340	349	358	366	374	382	389	396	403	410	416	422	428	434	440	446	451	456	461
	350	318	329	340	350	359	368	377	385	393	401	408	415	422	428	435	441	447	453	459	464	470	475
	360	327	339	350	360	370	379	388	396	404	412	420	427	434	441	447	454	460	466	472	477	483	489
	370	336	348	359	370	380	390	399	407	416	424	431	439	446	453	460	466	473	479	485	491	497	502
	380	345	358	369	380	390	400	409	418	427	435	443	451	458	465	472	479	485	492	498	504	510	516
	390	354	367	379	390	401	411	420	429	438	446	455	462	470	477	484	491	498	505	511	517	523	529
	400	363	376	389	400	411	421	431	440	449	458	466	474	482	490	497	504	511	518	524	531	537	543
	410	373	386	398	410	421	432	442	451	460	469	478	486	494	502	509	517	524	531	537	544	550	556
	420	382	395	408	420	431	442	452	462	472	481	490	498	506	514	522	529	536	543	550	557	564	570
	430	391	405	418	430	442	453	463	473	483	492	501	510	518	526	534	542	549	556	563	570	577	584
	440	400	414	427	440	452	463	474	484	494	504	513	522	530	539	547	554	562	569	577	584	590	597
	450	409	423	437	450	462	474	485	495	505	515	524	534	542	551	559	567	575	582	590	597	604	611
	460	418	433	447	460	472	484	496	506	517	527	536	545	554	563	571	580	588	595	603	610	617	624
	470	427	442	457	470	483	495	506	517	528	538	548	557	566	575	584	592	600	608	616	623	631	638
	480	436	452	466	480	493	505	517	528	539	549	559	569	578	587	596	605	613	621	629	637	644	651
	490	445	461	476	490	503	516	528	539	550	561	571	581	590	600	609	617	626	634	642	650	658	665
	500	454	471	486	500	514	526	539	550	562	572	583	593	603	612	621	630	639	647	655	663	671	679
	510	463	480	495	510	524	537	549	561	573	584	594	605	615	624	634	643	651	660	668	676	684	692
	520	472	489	505	520	534	547	560	572	584	595	606	617	623	636	646	655	664	673	681	690	698	706
	530	482	499	515	530	544	558	571	583	595	607	618	628	639	649	658	668	677	686	694	703	711	719
	540	491	508	525	540	555	568	582	594	606	618	629	640	651	661	671	680	690	699	708	716	725	733
	550	500	518	534	550	565	579	592	605	618	630	641	652	663	673	683	693	702	712	721	729	738	746
	560	509	527	544	560	575	590	603	616	629	641	653	664	675	685	696	706	715	725	734	743	751	760
	570	518	536	554	570	585	600	614	627	640	652	664	676	687	698	708	718	728	738	747	756	765	774
	580	527	546	563	580	596	611	625	638	651	664	676	688	699	710	720	731	741	751	760	769	778	787
	590	536	555	573	590	606	621	636	649	663	675	688	700	711	722	733	743	754	763	773	783	792	801
	600	545	565	583	600	616	632	646	660	674	687	699	711	723	734	745	756	766	776	786	796	805	814

C. Додаток на смартфоні (QxMD)



Бібліографія

Al – S, LaPointe NA, Kramer J, et. al. What Clinicians Should Know About the QT Interval. JAMA. Khatib 2003;289(16):2120-2127. doi:10.1001/jama.289.16.2120 <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1357296?apId=scweb>

Alpaslan M. Calibration of the ECG. <http://www.metealpaslan.com/ecg/nek4en.htm> Accessed 11 April 2017

Bonnemeier H; Wiegand UK, Braasch W, et. al. Circadian Profile Of QT Interval And QT Interval Variability In 172 Healthy Volunteers. Pacing And Clinical Electrophysiology, Volume 26, Supplement 1, January 2003: 377-382

Challenge TB (25 April 2017). Guidance on requirements for QTc measurement in ECG monitoring when introducing new drugs and shorter regimens for the treatment of Drug-resistant Tuberculosis available at: https://www.challengetb.org/publications/tools/pmdt/Guidance_on_ECG_monitoring_in_NDR.pdf

<https://crediblemeds.org/> (accessed 11\ November 2018)

ECG rhythm strips available from: http://www.mauvila.com/ECG/ecg_fundamentals.htm (Accessed 10 Mar 2017)

endTB Consortium. endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs. Version 4.0; January 2018.

Full prescribing information of Lamprone https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019500s013lbl.pdf

Goldenberg I, Moss A, and Zareba W. QT interval: How to measure it and what is “normal.” J Cardiovasc Electrophysiol. Vol. 17, pp. 333-336, Mar 2006

LS F. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. Acta Medica Scandinavica. 1920(53):469–86.

Luo S, and Michler K. A comparison of commonly used QT correction formulae: The effect of heart rate on QTc of normal ECGs. J Pediatr. 2015 April ; 166(4): 960–964.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2014. 12.037

Maggio AC, Laciari E, Bonomini MP, Arini PD. Quantification of Ventricular Repolarization Dispersion Using Digital Processing of the Surface ECG. <https://www.researchgate.net/publication/221923119> (accessed 10 October 2018)

Monedero-Recuero I, Hernando-Marrupe, L, Sánchez-Montalvá, A, et.al. “QTc and TB drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment proposal” (in press)

Natalie K. Cox. QT interval: how long is too long? <http://www.omnimedicalsupply.com/QRS/The%20QT%20interval.pdf> Accessed 11 August 2017

New Zealand medicines and medical devices (December 2010) Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes - the facts. Available at: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/DrugInducedQTProLongation.htm> (accessed 14 Aug 2017)

Paulussen DC, and Aerssens J. Risk factors for drug-induced long-QT syndrome. Netherlands Heart Journal, Volume 13, Number 2, February 2005

Postema PG and Wilde A. The measurement of the QT interval. Current Cardiology Reviews 2014, 10, 287-294

Sagie A, Larson M, Goldberg J. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1992;70(7):797-801.

Macdonald JE, Struthers AD. What Is the Optimal Serum Potassium Level in Cardiovascular Patients? Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 2, 2004

Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, et. al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? PhD- J Am Heart Assoc. 2016;5:e003264 doi: 10.1161/JAHA.116.003264

Viera AJ, and Wouk N. Potassium disorders: Hypokalemia and hyperkalemia. Am Fam Physician. 2015 Sep 15;92(6):487-495. <https://www.aafp.org/afp/2015/0915/p487.html#afp20150915p487-b15> (accessed 2 November 2018)

Viskin S, Uri R, Sands A, et. al. In accurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when then see one. Heart Rhythm 2005; 2:569-574

World Health Organization (2014) Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

<http://www.drugs.com/pro/levothyroxine.html> (accessed 15 October 2018)

<https://reference.medscape.com/drug/synthroid-levoxyl-levothyroxine-342732> (accessed 15 October 2018)

