

Распространенность удлинения интервала QT у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию

© А.А. БЫКОВА¹, М.И. ЧАШКИНА¹, М.В. СЕРОВА¹, А.В. СИМОНОВ^{1,2}, Ф.Ю. КОПЫЛОВ¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²Медицинский проект CardioQVARK, д. Челобитьево, Московская обл., Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — выявить частоту удлинения интервала QT у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию.

Материал и методы. С мая 2016 г. по июнь 2017 г. в исследование включены 126 пациентов с активным туберкулезом, получавших противотуберкулезную химиотерапию. В среднем пациенты получали 4 препарата в составе противотуберкулезной химиотерапии (от 1 до 6). Всем больным регистрировались аннотированные, обезличенные, одноканальные электрокардиограммы длительностью 5 мин при помощи кардиомонитора CardioQVARK. Расчет скорректированного интервала QT (QTc) выполнялся по формуле Базетта (при ЧСС от 60 до 100) или по формуле Фредерика (при ЧСС менее 60 или более 100). За удлинение QT принималось значение QTc более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин.

Результаты. Удлинение интервала QT (476 мс (460,5; 489,5) было выявлено в 117 (12,2%) случаях из 958 ЭКГ у 41 (32,5%) пациента. В 116 (92%) случаях в терапию был включен хотя бы один препарат, влияющий на продолжительность интервала QT (антитуберкулезный или в рамках сопутствующей терапии). Среди средств были препараты с доказанным (81,7%) и возможным (25,4%) риском развития аритмии типа «пируэт». У пациентов с удлинением интервала QT чаще встречались случаи фиброзно-кавернозного туберкулеза и казеозной пневмонии ($p=0,018$), активного выделения возбудителя ($p=0,046$) и курения ($p=0,022$). Также пациенты с удлинением интервала QT принимали больше препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT ($p=0,005$), включая средства с доказанным ($p=0,015$) и возможным ($p=0,023$) риском желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Выводы. В исследовании выявлена широкая распространенность удлинения интервала QT у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию. Регулярное мониторирование ЭКГ необходимо для контроля безопасности лечения.

Ключевые слова: распространенность удлинения интервала QT, туберкулез, лекарственно-индуцированное удлинение QT, тахикардия типа «пируэт», безопасность лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А.А. Быкова — <https://orcid.org/0000-0002-2035-2340>

М.И. Чашкина — <https://orcid.org/0000-0002-9593-6148>

М.В. Серова — <https://orcid.org/0000-0003-0608-9205>

А.В. Симонов — <https://orcid.org/0000-0002-9059-859X>

Ф.Ю. Копылов — <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>

Автор, ответственный за переписку: Быкова А.А. — e-mail: aabykova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2035-2340>

КАК ЦИТИРОВАТЬ

Быкова А.А., Чашкина М.И., Серова М.В., Симонов А.В., Копылов Ф.Ю. Распространенность удлинения интервала QT у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(2):146-151. <https://doi.org/10.17116/kardio201912021146>

The incidence of QT interval prolongation in patients receiving antituberculous therapy

© А.А. БЫКОВА¹, М.И. ЧАШКИНА¹, М.В. СЕРОВА¹, А.В. СИМОНОВ^{1,2}, Ф.Ю. КОПЫЛОВ¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia;

²CardioQVARK Medical project, Chelobitievo, Moscow region, Russia

ABSTRACT

Aim — to determine the incidence of QT interval prolongation (QTP) in patients receiving antituberculous chemotherapy.

Material and methods. There were 126 patients with active tuberculosis for the period from May 2016 to June 2017 who received antituberculosis chemotherapy. Four drugs were administered within antituberculous medication on the average (range 1—6). Annotated impersonal single-channel electrocardiograms (duration 5 min) by using of CardioQVARK monitor were made in all patients. Corrected QT interval (QTc) was calculated according to the Bazett's formula (for heart rate 60—100) or to the Frederick's formula (heart rate less than 60 or more than 100). QTc over 450 ms for men and over 470 ms for women were considered as QTP.

Results. The QTP (476 ms (460,5; 489,5) was revealed in 117 (12,2%) cases from 958 ECGs among 41 (32.5%) patients. In 116 (92%) cases, at least one drug affecting QT interval duration was included in the therapy (anti-tuberculosis or concomitant). Among them there were drugs with known (in 81.7%) and possible (in 25.4%) risk of torsades de pointes (TdP). In patients with QTP, there were more frequent cases of fibro-cavernous tuberculosis and caseous pneumonia ($p=0.018$), active bacteria discharge ($p=0.046$) and smoking ($p=0.022$). Also, patients with QTP took more drugs affecting QT interval duration ($p=0.005$) including medicines

with known ($p=0.015$) and possible ($p=0.023$) risk of TdP.

Conclusion. Widespread QTP was observed in patients receiving antituberculous chemotherapy. Regular ECG monitoring is necessary to control the safety of treatment.

Keywords: prevalence of QT interval prolongation, tuberculosis, drug-induced QT prolongation, torsades de pointes, safety of treatment.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

A.A. Bykova — e-mail: aabykova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2035-2340>

M.I. Chashkina — <https://orcid.org/0000-0002-9593-6148>

M.V. Serova — <https://orcid.org/0000-0003-0608-9205>

A.V. Simonov — <https://orcid.org/0000-0002-9059-859X>

F.Yu. Kopylov — <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>

Corresponding author: Bykova A.A. — e-mail: aabykova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2035-2340>

TO CITE THIS ARTICLE

Bykova AA, Chashkina MI, Serova MV, Simonov AV, Kopylov FYu. The incidence of QT interval prolongation in patients receiving antituberculous therapy. *Russ Jour Card and Cardiovasc Surg=Kard i serd-sosud khir.* 2019;12(2):146-151. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio201912021146>

Остановка сердца вследствие полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (torsades de pointes) — относительно редкое, но грозное осложнение применения некоторых лекарственных средств (ЛС). Полиморфная ЖТ может вызывать жалобы на сердцебиение и обмороки. Пароксизм тахикардии типа «пируэт» часто переходит в фибрилляцию желудочков — состояние, которое требует неотложной помощи и нередко является причиной внезапной сердечной смерти (ВСС). Способность индуцировать полиморфную ЖТ (проаритмическое действие) явилась причиной изъятия с рынка ряда лекарственных препаратов (антибиотики, антигистаминные средства, прокинетики, антипсихотические препараты) [1].

Считается, что полиморфная ЖТ развивается у 4 человек из 100 тыс. в течение 1 года, большую частоту этого осложнения можно ожидать среди пациентов с факторами риска [2]. Кроме того, ЭКГ редко бывает доступна в случаях ВСС и, таким образом, сложно оценить истинную частоту развития полиморфной ЖТ.

ЖТ типа «пируэт» обычно связана с удлинением интервала QT на ЭКГ. Удлинение интервала QT может быть врожденным (описано 13 генетически детерминированных форм) и приобретенным. Причинами приобретенного удлинения QT наиболее часто являются электролитные расстройства и применение ЛС [3]. Перечень ЛС, удлиняющих интервал QT, непрерывно пополняется и доступен на сайте организации AZCERT, Inc. (www.crediblemeds.org) [4]. Согласно этому ресурсу, все ЛС, удлиняющие интервал QT, разделены на три группы: ЛС с известным риском развития полиморфной ЖТ, ЛС с вероятным риском и ЛС, которые могут удлинять QT и быть причиной тахикардии типа «пируэт» при определенных условиях (передозировка, потребность в длительном приеме, лекарственное взаимодействие).

Удлинение интервала QT на ЭКГ отражает удлинение потенциала действия кардиомиоцита, вызываемое различными препаратами. Существует 2 основных механизма действия этих ЛС: прямая блокада калиевых каналов, ответственных за отсроченную деполяризацию кардиомиоцита, и ингибирование доставки калиевых каналов на мембрану кардиомиоцита с уменьшением их количества. Тра-

диционно подобный механизм действия был описан для антиаритмических препаратов III класса, однако впоследствии оказалось, что подобным действием (в меньшей степени) обладают и другие лекарственные вещества [5, 6].

Таким образом, контроль ЭКГ при назначении препаратов, удлиняющих интервал QT, является неотъемлемой частью лечебного процесса. По данным отечественных авторов [7, 8], распространенность удлинения QT колеблется от 7,5 (среди больных терапевтических и реанимационных отделений стационара) до 9,2% (при анализе амбулаторных карт поликлинических больных с различной патологией). При этом согласно 6-летнему анализу переводов больных в отделение интенсивной терапии, частота развития тахикардии типа «пируэт» у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT не превышает 0,1% в год [9]. Несмотря на это, в одном исследовании [10] показано, что смертность среди мужчин с продолжительностью скорректированного интервала QT (QTc) более 410 мс в 1,6 раза выше по сравнению с мужчинами с более низкими значениями QTc.

Заболеваемость населения туберкулезом является серьезной проблемой во всем мире. В России в 2016 г. показатель общей заболеваемости туберкулезом (ТБ) составил 53,3 случая на 100 тыс., распространенность ТБ — 121,3 на 100 тыс. В 2016 г. от всех форм ТБ в РФ умерли 11 373 человека (7,8 на 100 тыс.). В структуре общей смертности доля ТБ составляет 0,6% [11, 12].

Особенностями терапии туберкулеза является использование комбинаций из 3–6 лекарственных препаратов, продолжительность лечения не менее 6 мес, высокая токсичность применяемых ЛС. В традиционных схемах (I–III режимы) противотуберкулезной химиотерапии нет препаратов, удлиняющих интервал QT.

В течение последних десятилетий появились штаммы микобактерий, устойчивые к лекарственным препаратам. Так, в 2016 г. заболеваемость туберкулезом, вызванным микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью, составила 5,6 случая на 100 тыс. [11, 12]. Для лечения туберкулеза с множественной и/или широкой лекарственной устойчивостью используются препараты, часть из которых способна удлинять интервал QT (офлок-

сацин, моксифлоксацин, кларитромицин, бедаквилин и т.д.) [13, 14].

Цель исследования — выявить частоту удлинения интервала QT у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию.

Материал и методы

С мая 2016 г. по июнь 2017 г. в исследование включены 126 пациентов с активным туберкулезом, получавших противотуберкулезную химиотерапию. Общее клиническое описание больных и характеристика специфического процесса приведены в табл. 1 и 2.

В среднем пациенты получали 4 препарата в составе противотуберкулезной химиотерапии (от 1 до 6). Использовались следующие ЛС: изониазид ($n=66$, 53,4%), метагид ($n=5$, 5,4%), рифампицин ($n=43$, 34,1%), рифабутин ($n=4$, 3,2%), пипразинамид ($n=72$, 57,1%), этамбутол ($n=60$, 47,6%), канамицин ($n=16$, 12,7%), амикацин ($n=2$, 1,6%), протионамид ($n=33$, 26,2%), левофлоксацин ($n=27$, 21,4%), моксифлоксацин ($n=67$, 53,2%), циклосерин ($n=25$, 19,8%), теризидон ($n=16$, 12,7%), аминосалициловая кислота ($n=15$, 11,9%), линезолид ($n=42$, 33,3%), кларитромицин ($n=2$, 1,6%), азитромицин ($n=19$, 15,1%), бедаквилин ($n=32$, 25,4%), дорипенем/имепенем ($n=9$, 7,1%).

У 116 (92%) пациентов в состав терапии (противотуберкулезной или сопутствующей) входил хотя бы 1 препарат, влияющий на продолжительность интервала QT. Большая часть пациентов (81,7%) получали препараты с известным риском развития полиморфной желудочковой тахикардии (левофлоксацин, моксифлоксацин, азитромицин, кларитромицин, или их комбинацию): 1 ЛС — 89 (70,6%) больных, 2 ЛС — 14 (11,1%) больных. 32 (25,4%) пациента принимали бедаквилин — лекарство с возможным риском развития ЖТ типа «пируэт».

Таблица 1. Общая характеристика больных

Table 1. Characteristics of patients

Показатель	Значение
Возраст, годы	41±15 (17–78)
Пол, абс. (%):	
Мужчины	65 (51,6)
Женщины	61 (48,4)
Курение, n (%)	67 (53,2)
ИМТ, кг/м ²	22±3,4 (14,8–34,4)
Сопутствующие заболевания:	
ГБ, абс. (%)	21 (16,7)
ИБС, абс. (%)	8 (6,3)
ФП/ТП, абс. (%)	2 (1,6)
СД, абс. (%)	7 (5,6)
ХОБЛ, абс. (%)	34 (27)

Примечание. Здесь и в табл. 3: ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Всем пациентам регистрировались аннотированные, обезличенные, одноканальные электрокардиограммы длительностью 5 мин при помощи кардиомонитора CardioQVARK. Устройство CardioQVARK представляет собой портативный электрокардиограф в форме чехла для смартфона, регистрирующий данные о биоэлектрической активности сердца в I стандартном отведении с возможностью передачи данных на удаленный сервер.

Устройство использовалось в качестве инструмента ежедневного стационарного врачебного обхода. Данные автоматически обрабатывались на внешнем сервере. В режиме онлайн врач стационара (фтизиатр) получал результат обработки на приложение смартфона, контролирующий врач (кардиолог) — в приложение для врача на планшетном компьютере.

Таблица 2. Характеристика туберкулезного процесса

Table 2. Characteristics of tuberculosis

Показатель	Значение
Течение туберкулеза:	
впервые выявленный, абс. (%)	96 (76,2)
хронический, абс. (%)	27 (21,4)
рецидив, абс. (%)	3 (2,4)
Локализация специфического процесса	
органы дыхания, абс. (%)	120 (95)
внутригрудные лимфоузлы, абс. (%)	3 (2,4)
туберкулезный менингит, n (%)	1 (0,8)
хронический туберкулез кожи, n (%)	1 (0,8)
Формы туберкулеза легких ($n=124$)	
фиброзно-кавернозный, абс. (%)	13 (10,5)
инфильтративный, абс. (%)	66 (53,2)
диссеминированный, абс. (%)	25 (20,2)
туберкулема легких, абс. (%)	6 (4,8)
туберкулез внутригрудных лимфоузлов, абс. (%)	3 (2,4)
очаговый, абс. (%)	1 (0,8)
туберкулезный плеврит, абс. (%)	1 (0,8)
казеозная пневмония, абс. (%)	9 (7,3)
Бактериовыделение:	
МБТ+, абс. (%)	82 (65,1)
МБТ–, абс. (%)	44 (34,9)

Все ЭКГ анализировались автоматически и расшифровывались врачами-кардиологами. Расчет скорректированного интервала QT (QTc) выполнялся по формуле Базетта (при ЧСС от 60 до 100 в минуту) или по формуле Фредерика (при ЧСС менее 60 или более 100 в минуту). За удлинение QT принималось значение QTc более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин [15].

Данные представлены в виде $M \pm SD$ (M — среднее значение, SD — стандартное отклонение), медианы и межквартильного интервала [25; 75].

Результаты

Всего проанализировано 958 ЭКГ. В среднем у одного пациента регистрировали 5 ЭКГ (1–59). Удлинение QTc выявлено на 117 (12,2%) ЭКГ, удлинение QTc более 500 мс — на 21 (2,2%).

У 41 (32,5%) пациента выявлено удлинение интервала QTc — 476 мс (460,5; 489,5). В среднем удлинение QT выявлялось на 2 (1; 4) ЭКГ, что составляло 29% (18,5; 60,5) из всех ЭКГ, зарегистрированных у больного. При сравнении этих пациентов (табл. 3) с остальными выявлено, что среди них чаще встречались больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом и казеозной пневмонией ($p=0,018$), активные бактериовыделители ($p=0,046$), курильщики ($p=0,022$). Также пациенты с удлиненным интервалом QT принимали больше препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT ($p=0,005$), ЛС с известным ($p=0,015$) и возможным ($p=0,023$) риском развития полиморфной ЖТ. Пациенты с выявленным удлинением интервала QT в 2,5 раза чаще (19,5% против 7,1%) получали комбинацию из 2 ЛС с известным риском развития полиморфной ЖТ (комбинацию фторхинолона с азитромином/макролидом).

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с удлинением интервала QT и без него на фоне противотуберкулезной химиотерапии

Table 3. Comparison of patients with and without QTc prolongation on the background of antituberculous chemotherapy

Показатель	Пациенты с удлинением интервала QT на фоне терапии ($n=41$)	Пациенты с нормальной продолжительностью QT ($n=85$)	p
QTc, мсек	476 [460,5; 489,5]	424 [409; 438,5]	<0,0001
Количество ЭКГ, зарегистрированных на 1 пациента, абс.	6 [5; 8]	5 [5; 7]	0,202
Возраст, годы	42±14	41±15	0,708
Пол:			
мужчины, абс. (%)	23 (56,1)	42 (49,4)	0,367
женщины, абс. (%)	18 (43,9)	43 (50,6)	
Курение, абс. (%)	28 (68,3)	39 (45,9)	0,022
ИМТ, кг/м ²	22,4±3,8	21,8±3,2	
Сопутствующие заболевания			
ГБ, абс. (%)	4 (14,6)	15 (17,8)	0,801
СД, абс. (%)	4 (9,8)	3 (3,5)	0,213
хроническая обструктивная болезнь легких, абс. (%)	15 (36,6)	19 (22,4)	0,133
Течение туберкулеза			
впервые выявленный, абс. (%)	28 (68,3)	68 (80)	0,085
хронический, абс. (%)	13 (31,7)	14 (16,5)	
рецидив, абс. (%)	—	3 (3,5)	
Формы туберкулеза легких			
фиброзно-кавернозный, абс. (%)	9 (22)	4 (4,7)	
инфильтративный, n (%)	19 (46,3)	49 (57,7)	
диссеминированный, абс. (%)	5 (12,2)	20 (23,5)	
туберкулема легких, абс. (%)	2 (4,9)	4 (4,7)	0,018
туберкулез внутригрудных лимфоузлов, абс. (%)	—	3 (3,5)	
очаговый, абс. (%)	1 (2,4)	—	
туберкулезный плеврит, абс. (%)	—	1 (1,2)	
казеозная пневмония, абс. (%)	5 (12,2)	4 (4,7)	
Бактериовыделение:			
МБТ+, абс. (%)	32 (78)	50 (58,8)	0,046
МБТ–, абс. (%)	9 (22)	35 (41,2)	
Количество препаратов в схеме противотуберкулезной химиотерапии	5 (4; 5)	4 (4; 5)	0,316
Препараты, влияющие на продолжительность интервала QT в схеме лечения, абс. (%)	40 (97,6)	76 (89,4)	0,005
Препараты с известным риском индукции полиморфной ЖТ, абс. (%)	37 (90,2)	66 (76,6)	0,015
1, абс. (%)	29 (70,7)	60 (70,6)	
2, абс. (%)	8 (19,5)	6 (7,1)	
Препараты с возможным риском индукции полиморфной ЖТ, абс. (%)	16 (39)	17 (20)	0,023

Также обращала на себя внимание несколько более широкая распространенность ХОБЛ (36,6% против 22,4%) и большая доля больных с хроническим туберкулезом легких (31,7% против 16,5%) среди пациентов с удлинением интервала QT, данные различия не достигали статистической достоверности ($p=0,133$ и $p=0,085$ соответственно).

У 7 (5,6%) больных выявлено удлинение QTc более 500 мс ($515,9 \pm 11,4$ мс). В среднем удлинение интервала QT выявлялось на 3 (1; 5) ЭКГ, что составляло 22 (33%) из 48 всех ЭКГ, зарегистрированных у пациента. При сравнении этих пациентов с остальными выявлено, что среди них чаще встречались больные с казеозной пневмонией ($p=0,041$) и активные курильщики ($p=0,014$). Также пациенты с QTc более 500 мс принимали больше препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT ($p=0,024$).

За время исследования жизнеугрожающих нарушений ритма у больных не зарегистрировано.

Обсуждение

Удлинение интервала QT — известный побочный эффект многих ЛС. Контроль ЭКГ перед назначением препаратов, удлиняющих QT (для выявления пациентов с наследственными формами синдрома удлиненного интервала QT), и мониторинг ЭКГ на фоне применения этих ЛС являются ключевыми аспектами безопасности.

К особенностям обследованной группы пациентов следует отнести молодой возраст и небольшую распространенность нелегочной (в частности, сердечно-сосудистой) сопутствующей патологии. Тем не менее рассчитанная частота выявления удлинения интервала QT (32,5%) существенно превышает данные литературы. Вероятно, это связано с частым назначением препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT (92% пациентов), в том

числе и с известным и/или возможным риском индукции полиморфной ЖТ (81,7 и 25,4% соответственно).

Также показано, что удлинение интервала QT выявляется не на всех ЭКГ, зарегистрированных у пациента. В среднем удлинение QT зафиксировано на 30% ЭКГ.

За время нашего исследования жизнеугрожающих нарушений ритма сердца зарегистрировано не было. Выявлена потенциально опасная комбинация ЛС, входящих в схемы противотуберкулезной химиотерапии: сочетание фторхинолона (как правило, лево- или офлоксацина) с макролидом или азитромином.

К ограничениям исследования относятся небольшая выборка пациентов, отсутствие длительного наблюдения за больными и данных ЭКГ до начала противотуберкулезной химиотерапии и после его завершения. Таким образом, исследование следует рассматривать как пилотное. Задачами последующих работ должны стать выявление влияния удлинения интервала QT на исходы лечения у больных туберкулезом и определение частоты развития жизнеугрожающих нарушений ритма (полиморфной ЖТ, фибрилляции желудочков) у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Быкова А.А., Копылов Ф.Ю.

Сбор и обработка материала — Серова М.В., Симонов А.В. Статистическая обработка данных — Быкова А.А., Чашкина М.И.

Написание текста — Быкова А.А., Чашкина М.И.

Редактирование — Копылов Ф.Ю.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демидова О.А., Ших Е.В., Исмагилов А.Д., Сизова Ж.М. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(3):117-125.
2. Demidova OA, Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM. Clinical-pharmacological aspects of the safe use of medicines, causing prolongation of QT interval. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2017;5(3):117-125. (In Russ.).
3. Darpo V. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J*. 2001;3:K70-K80.
4. Фурман Н.В., Шматова С.С. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(3):311-315.
5. Furman NV, Shmatova SS. Clinical significance of drug-induced intervals QT and QTc prolongation. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(3):311-315. (In Russ.).
6. Combined list of drugs that prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP). Accessed 25.10.18. <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>
7. Cubeddu L. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Current Cardiology Reviews*. 2016;12(2):141-154. <https://doi.org/10.2174/1573403x12666160301120217>
8. Uvelin A, Pejaković J, Mijatović V. Acquired prolongation of QT interval as a risk factor for torsade de pointes ventricular tachycardia: a narrative review for the anesthesiologist and intensivist. *Journal of Anesthesia*. 2017;31(3):413-423. <https://doi.org/10.1007/s00540-017-2314-6>
9. Удовикова О.И., Иванишкина Е.В., Короткова Е.А., Дорошенко Е.Г., Богданова В.Н., Николаева Е.И. Диагностическое значение оценки продолжительности интервала QT электрокардиограммы в клинической практике. *Земский врач*. 2016;3-4(31-32):5-8.
10. Udovikova OI, Ivanishkina EV, Korotkova EA, Doroshchenko EG, Bogdanova VN, Nikolaeva EI. Diagnostic significance of measurement of QT interval on the electrocardiogram for clinical practice. *Zemskiy vrach*. 2016;3-4(31-32):5-8. (In Russ.).
11. Исмагилов А.Д., Ших Е.В., Сизова Ж.М., Выжигина М.А. Пути повышения безопасности комбинации лекарственных средств, оказывающих влияние на интервал QT, в амбулаторно-поликлинической практике. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(5):59-65.
12. Ismagilov AD, Shikh EV, Sizova ZhM, Vyzhigina MA. The ways to enhance safety of combinations of drugs prolonging QT interval in the out-patient and polyclinic practice. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(5):59-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-5-59-65>

9. Michels G, Kochanek M, Pfister R. Life-threatening cardiac arrhythmias due to drug-induced QT prolongation : A retrospective study over 6 years from a medical intensive care unit. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016 May;111(4):302-309. <https://doi.org/10.1007/s00063-015-0071-6>
10. Федорев В.Н., Дульский В.А., Мозерова Е.М., Козлов К.Л. Выживаемость мужчин пожилого возраста в зависимости от продолжительности скорректированного интервала QT. *Успехи геронтологии*. 2012;25(1):162-165. Fedorets VN, Dulskiy VA, Mozerova EM, Kozlov KL. Survival rate of older men in dependence of QT corrected interval duration. *Advances in Gerontology*. 2012;25(1):162-165. (In Russ.).
11. ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ. *Ситуация по туберкулезу в 2016 г.* Ссылка активна на 25.10.18. Federal research institute for Health organization and informatics of Ministry of Health of the Russian Federation. *Situatsiya po tuberkulezu v 2016 g.* Accessed 25.10.18. (In Russ.). <http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016tb.pdf>
12. *Российский статистический ежегодник. 2016. Статистический сборник. Росстат.* М. 2016. *Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik. 2016. Stat.sb. Rosstat.* М. 2016. (In Russ.).
13. Модел С.В., Кузьмина А.В., Галстян Г.М., Соколов А.Н., Троицкая В.В. Лечение пароксизмов желудочковой тахикардии TORSADES-DE-POINTES у больной с синдромом удлинённой электрической систолы, развившимся в результате антибактериальной терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(2):44-51. Model SV, Kuzmina AV, Galstyan GM, Sokolov AN, Troitskaya VV. Therapy of ventricular tachycardia paroxysms «TORSADES-DE-POINTES» in a patient with long QT syndrome developed as a result of antibacterial therapy. *Hematology and transfusiology*, 2015;60(2):44-51. (In Russ.).
14. Баласанянц Г.С. Опыт использования бемаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(9):49-54. Balasanyants GS. Experience of using bedaquiline in the multimodal therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(9):49-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>
15. CPMP/986/96. The Assessment of the Potential for QT Interval Prolongation by Non-Cardiovascular Medicinal Products. London: Committee for Proprietary Medicinal Products; 1997.

Поступила 25.10.2018

Received 25.10.2018

Принята в печать 13.11.2018

Accepted 13.11.2018