

ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МЛУ И ШЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Д.А. Иванова^{1,2}, О.В. Родина¹, Н.В. Литвинова¹, С.Е. Борисов^{1,2}, Ю.Ю. Митрофанова¹

Современные режимы лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя предусматривают назначение одновременно нескольких препаратов с доказанным кардиотоксическим эффектом в виде удлинения интервала QTc и провокации жизнеопасных аритмий. В условиях распространения сердечно-сосудистой и другой коморбидной патологии важно оценить риск кардиотоксических реакций и обеспечить безопасность пациентов в течение всего курса лечения. Цель исследования – оценка степени и риска удлинения интервала QTc у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, в том числе с сопутствующей кардиологической патологией, на фоне режимов лечения с включением бедаквилина.

Материалы и методы исследования. В ретроспективное исследование включены 185 больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя: 70 чел. с сердечно-сосудистой патологией (кроме декомпенсации сердечной недостаточности, брадиаритмий, желудочковых аритмий и удлинения QTc в анамнезе) и 115 чел. без таковой, получавшие химиотерапию с включением бедаквилина и фторхинолонов. Оценивали динамику клинических симптомов и ЭКГ на фоне лечения. Факторы риска кардиотоксических реакций определяли с помощью метода множественной логистической регрессии.

Результаты исследования. Удлинение интервала QTc отмечено у 58 чел. (31,4%, 95% ДИ 25,1–38,4%), клинически значимое (более 500 мсек, на 60 мсек и более от исходного, с желудочковой аритмией) – у 4,3%; брадикардия – у 3,8%, кардиалгический синдром – у 8,1%. Факторами риска удлинения интервала QTc являлись наличие любого сердечно-сосудистого заболевания (ОШ 2,33, 95%ДИ 1,23–4,41), одновременный прием трех и более препаратов, способных приводить к удлинению QTc (ОШ = 3,31, 95%ДИ 1,73–6,32), прием кларитромицина (ОШ = 4,01, 95%ДИ 1,47–10,97), число баллов по шкале Tisdale более 6 (ОШ = 3,42, 95%ДИ 1,78–6,62).

Заключение. Удлинение интервала QTc является частой нежелательной реакцией при лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя, клинически значимой в 4,3% случаев. Оправдано применение стандартной схемы мониторинга ЭКГ; следует избегать назначения трех и более препаратов, влияющих на интервал QTc, пациентам с любой сердечно-сосудистой патологией, с оценкой по шкале Tisdale более 6 баллов.

Ключевые слова: лечение туберкулеза, бедаквилин, интервал QT, кардиотоксические реакции, факторы риска

RISK FACTORS FOR CARDIOTOXIC ADVERSE REACTIONS IN THE TREATMENT OF MDR AND XDR TUBERCULOSIS PATIENTS

D.A. Ivanova, O.V. Rodina, N.V. Litvinova, S.E. Borisov, Yu.Yu. Mitrofanova

Modern treatment regimens for tuberculosis with multiple and broad drug resistance (MDR/XDR) of the pathogen provide for the simultaneous administration of several drugs with a proven cardiotoxic effect in the form of prolongation of the QTc interval and provocation of life-threatening arrhythmias. In conditions of the spread of cardiovascular and other comorbid pathology, it is important to assess the risk of cardiotoxic reactions and ensure the safety of patients during the entire course of treatment. The aim of the study was to assess the degree and risk of prolongation of the QTc interval in tuberculosis patients with MDR/XDR pathogen, including concomitant cardiological pathology, against the background of treatment regimens with the inclusion of bedaquiline.

Materials and methods of research. The retrospective study included 185 tuberculosis patients with MDR/XDR of the causative agent: 70 people with cardiovascular pathology (except decompensation of heart failure, bradyarrhythmias, ventricular arrhythmias and QTc prolongation in the anamnesis) and 115 people without it, who received chemotherapy with the inclusion of bedaquiline and fluoroquinolones. The dynamics of clinical symptoms and ECG were evaluated against the background of treatment. Risk factors for cardiotoxic reactions were determined using the method of multiple logistic regression.

The results of the study. Prolongation of the QTc interval was observed in 58 people (31.4%, 95% CI 25.1–38.4%), clinically significant (more than 500 ms, 60 ms or more from the baseline, with ventricular arrhythmia) – 4.3%; bradycardia – 3.8%, cardialgic syndrome – 8.1%. Risk factors for prolongation of the QTc interval were the presence of any cardiovascular disease (OR 2.33, 95% CI 1.23–4.41), simultaneous administration of three or more drugs that can lead to QTc prolongation (OR = 3.31, 95% CI 1.73–6.32), clarithromycin administration (OR = 4.01, 95%CI 1.47–10.97), the number of points on the Tisdale scale is more than 6 (OR = 3.42, 95% CI 1.78–6.62).

Conclusion. Prolongation of the QTc interval is a common adverse reaction in the treatment of tuberculosis with MDR /XDR pathogen, clinically significant in 4.3% of cases. The use of a standard ECG monitoring scheme is justified; it is necessary to avoid prescribing three or more drugs that affect the QTc interval to patients with any cardiovascular pathology with a Tisdale score of more than 6 points.

Keywords: tuberculosis treatment, bedaquiline, QT interval, cardiotoxic reactions, risk factors

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии.

Актуальность исследования

В настоящее время происходит смена парадигмы этиотропного лечения больных туберкулезом (ТБ). С 2019 г. декларируются ВОЗ, с 2020 г. – включены в российские федеральные клинические рекомендации новые принципы лечения больных ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя, согласно которым «ядро» режима этиотропной химиотерапии формируют с использованием наиболее эффективных препаратов (так называемой группы А) – бекваквина, линезолида и фторхинолонов. Данные по безопасности и переносимости длительного совместного применения этих препаратов продолжают накапливаться. Показано, что спектр нежелательных реакций (НР) при использовании новых режимов несколько отличается от привычных схем лечения МЛУ-ТБ с включением традиционных препаратов резервного ряда: в частности, отмечена более высокая частота кардиотоксических НР в виде удлинения интервала QTc (до 56%, согласно метаанализам, до 27% при исследовании в условиях реальной клинической практики [1, 12]). По-видимому, этот факт связан с применением у абсолютного большинства больных одновременно двух препаратов (бекваквина и фторхинолона), для которых удлинение QTc является класс-специфическим эффектом [2, 4]. Аналогичный эффект характерен для даламанеда и клофазимина, которые были зарегистрированы для применения в России и стали доступны на российском фармацевтическом рынке в 2021 и 2023 гг. По данным ряда клинических исследований и метаанализов, включение даламанеда в режим лечения больных МЛУ-ТБ в качестве одного из основных препаратов, параллельно назначению фторхинолонов и бекваквина, не приводит к значимому нарастанию частоты кардиотоксических эффектов; данные о применении в условиях реальной клинической практики накапливаются с декабря 2021 г. [6, 20].

Интервал QT на ЭКГ отражает процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, соответствует длительности электрической систолы сердца. Удлинение интервала означает, что клетки миокарда долго находятся в состоянии возбуждения и могут не успеть «подготовиться» к приходу очередного электрического импульса. В этом случае возникают предпосылки для повторной циркуляции волны возбуждения в одном и том же участке миокарда (re-entry), что клинически выражается в развитии жизнеопасных желудочковых аритмий (частой желудочковой экстрасистолии, желудочковой тахикардии по типу *torsades de pointes* с переходом в фибрилляцию желудочков).

Механизмом, лежащим в основе удлинения электрической систолы, является нарушение работы потенциал-зависимых быстрых калиевых каналов на мембране кардиомиоцита, обеспечивающих оптимальное соотношение вне- и внутриклеточной концентрации ионов калия в процессе реполяри-

зации. Ряд лекарственных препаратов, в том числе бекваквина, фторхинолоны, даламанид и макролиды ингибируют ген, отвечающий за работу этих каналов (*human ether-a-go-go-related-gene*, сокращенно HERG), что приводит к замедлению мембранного тока ионов калия и удлинению реполяризации со всеми вытекающими последствиями. Степень ингибирующего влияния на HERG у разных препаратов варьирует, убывая по направлению даламанид – бекваквин – азитромицин – кларитромицин – спарфлоксацин – моксифлоксацин – левофлоксацин [4]; соответственно, степень удлинения интервала QTc при использовании этих препаратов будет различаться.

Кроме лекарственных препаратов, на длительность интервала оказывают влияние различные факторы, в том числе наследственный полиморфизм гена HERG, пол и возраст, электролитные нарушения (гипокалиемия), тонус вегетативной нервной системы, наличие структурной патологии сердца, гипотиреоза, заболевания печени и/или почек, ВИЧ-инфекции; лекарственные взаимодействия (использование одновременно двух QT-удлиняющих лекарственных средств и более, препаратов с QT-удлиняющим действием в комбинации с препаратами, замедляющими их метаболизм и/или нарушающими электролитный обмен, и/или нарушающими функцию печени/почек) [2, 4, 10, 15, 16].

Длительность интервала меняется в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС), в связи с чем при его оценке используют специальные формулы коррекции с учетом ЧСС, рассчитывая длительность так называемого скорректированного QT, или QTc. Удлинение QTc более 500 мсек, или на 60 мсек от исходного, является клинически значимым и ассоциируется с более высоким риском развития желудочковых аритмий, синкопе и внезапной смерти.

Данные масштабных клинических исследований показали, что, несмотря на относительно высокую частоту удлинения QTc на фоне бекваквин-содержащих режимов, частота клинически значимых событий, связанных с этим удлинением, оказалась низкой (менее 1%): опасения, связанные с риском внезапной смерти у таких пациентов, оказались напрасными и преждевременными, что позволило сравнить их с «бурей в стакане воды» [13].

Следует отметить, что в этих исследованиях или использовали строгие критерии отбора, исключавшие назначение препаратов пациентам с любой сердечно-сосудистой патологией, или не указывали частоту и спектр этой патологии в исследуемой выборке [3, 7, 14, 18]. В то же время в условиях повседневной клинической практики до 25–35% больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ имеют сердечно-сосудистые заболевания различного спектра и тяжести, в том числе формально не препятствующие назначению новых препаратов и режимов химиотерапии [1, 5]. Кроме того, длительность приема бекваквина в этих работах не превышала 6 месяцев, в то время как

Фактор риска • Risk Factor	Баллы • Points
Возраст старше 68 лет • Age over 68 years	1
Женский пол • Female gender	1
Петлевые диуретики • Loop diuretics	1
Калий сыворотки $\leq 3,5$ ммоль/л • Serum potassium ≤ 3.5 mmol/l	2
Исходное удлинение QTc ≥ 450 мсек • Initial QTc elongation = 450 msec	2
Инфаркт миокарда • Myocardial infarction	2
≥ 2 препаратов, удлиняющих QTc • ≥ 2 drugs prolonging QTc	3
Сепсис • Sepsis	3
Сердечная недостаточность • Heart failure	3
Один препарат, удлиняющий QTc • One drug that lengthens QTc	3
Максимальное количество баллов The maximum number of points	21
Степень риска развития лекарственно-индуцированного удлинения QT The degree of risk of drug-induced QT prolongation	
Низкий риск • Low risk	≤ 6
Средний риск • Average risk	7-10
Высокий риск • High risk	≥ 10

Рис. 1. Шкала риска лекарственно-индуцированного удлинения интервала QTc (J.E. Tisdale et al. [16])

Fig. 1. Risk scale of drug-induced prolongation of the QTc interval (J.E. Tisdale et al. [16])

в настоящее время активно практикуется пролонгирование курса до года и более по жизненным показаниям.

Риск удлинения QTc и тактика ЭКГ-мониторинга у больных с нетяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы (при отсутствии абсолютных противопоказаний к назначению бедаквилина и фторхинолонов) в условиях длительного применения бедаквилина остаются неясными. В 2013 г. J.E. Tisdale et al. предложена шкала [16], позволяющая оценивать риск удлинения интервала QTc у госпитализированных пациентов, с учетом ряда факторов – пола, возраста, наличия исходного удлинения интервала QT, инфаркта миокарда, сепсиса, сердечной недостаточности, применения петлевых диуретиков, двух и более препаратов с QT-удлиняющим действием (рис. 1).

Данная шкала успешно валидирована, рекомендована в том числе при лечении пациентов с COVID-19 (на фоне назначения гидроксихлорохина и азитромицина в первые месяцы пандемии); ее возможности для прогнозирования кардиотоксических реакций при лечении больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя остаются неясными.

Цель исследования

Оценка степени и риска удлинения интервала QTc у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, в том числе с сопутствующей кардиологической патологией, на фоне новых режимов противотуберкулезной терапии, включающих бедаквилин.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное когортное исследование включены 185 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ

возбудителя, 115 мужчин и 70 женщин в возрасте 18–82 лет (медиана 36 лет), получавших химиотерапию (ХТ) с включением бедаквилина в 2014–2019 гг. на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Решение о назначении пациенту режима ХТ, включающего бедаквилин, составе этого режима и тактике ведения принимала центральная врачебная комиссия ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», руководствуясь следующими принципами: 1) максимальное соответствие Федеральным клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза в актуальной редакции; 2) назначение комбинации, состоящей не менее чем из четырех препаратов с высоковероятной эффективностью у конкретного пациента; 3) приоритет назначения ранее не применявшихся у пациента препаратов; 4) учет данных о спектре лекарственной устойчивости и непереносимости лечения. В исследование не включали пациентов, имеющих серьезные отклонения в клиническом и биохимическом анализе крови, ВИЧ-инфицированных, а также лиц с документированной сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации (III–IV функциональный класс по NYHA), гипотиреозом, брадиаритмией, имеющие личный или семейный анамнез врожденного удлинения интервала QTc и желудочковых аритмий.

Все пациенты были разделены на две когорты. Первую составили 70 человек с различной сердечно-сосудистой патологией (не вошедшей в критерии невключения), вторую – 115 человек без сердечно-сосудистой патологии. Клинико-демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики 185 пациентов, включенных в исследование*

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of 185 patients included in the study

Показатель Indicator	Все пациенты All patients (n = 185)	Группа с наличием ССЗ The group with the presence of CVD (n = 70)	Группа без ССЗ Group without CVD (n = 115)	p*
Мужской пол • Male	115 (62,2%)	48 (68,6%)	67 (58,3%)	0,21
Возраст, лет • Age, years	36 (ИКР • IQR 28-50)	47 (ИКР • IQR 35-59,2)	32 (ИКР • IQR 26-41)	0,01
Ранее неэффективный курс лечения Previously ineffective course of treatment	83 (44,9%)	33 (47,1%)	50 (43,5%)	0,81
Фиброзно-кавернозный туберкулез Fibrous-cavernous tuberculosis	41 (22,2%)	18 (25,7%)	23 (20,0%)	0,20
Наличие полости деструкции The presence of a destruction cavity	140 (75,7%)	56 (80,0%)	84 (73,0%)	0,38
Поражение обоих легких Defeat of both lungs	103 (55,7%)	21 (35,6%)	33 (37,5%)	0,86
Широкая лекарственная устойчивость возбудителя Broad drug resistance of the pathogen	78 (42,2%)	30 (42,9%)	48 (41,7%)	0,88
Сопутствующие заболевания, в том числе: Concomitant diseases, including:	181 (97,8%)	70 (100%)	111 (96,5%)	0,30
- хроническая болезнь почек 1–3-й стадии*** - chronic kidney disease stage 1–3***	20 (10,8%)	9 (12,9%)	11 (9,6%)	0,48
- заболевания печени - liver diseases	30 (16,2%)	9 (13,0%)	21 (18,3%)	0,33
Осложнения химиотерапии в анамнезе Complications of chemotherapy in the anamnesis	67 (36,2%)	29 (41,4%)	38 (33,0%)	0,27

* – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР) для количественных показателей.

* – values of indicators are presented in the form of absolute number and proportion of patients (in %) or in the form of median and interquartile range (IQR) for quantitative indicators.

** – по точному критерию Фишера.

** – according to Fisher's exact criterion.

*** – по критериям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012 г.

*** – by criteria Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012 г.

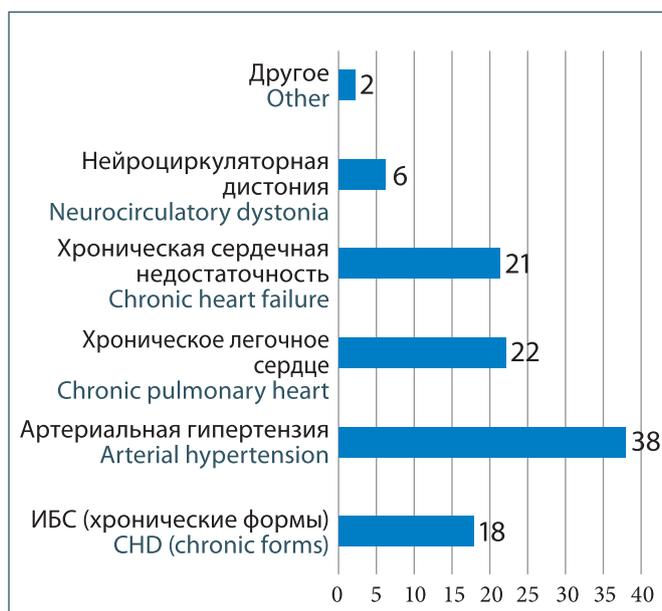


Рис. 2. Спектр сердечно-сосудистых заболеваний в первой группе (n = 70). ИБС – ишемическая болезнь сердца

Fig. 2. The spectrum of cardiovascular diseases in the first group (n = 70). CHD – coronary heart disease

Группы были сопоставимы по большинству параметров; среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией закономерно преобладали лица более старшего возраста, что было учтено при статистическом анализе.

В обеих группах очевидно преобладание пациентов с наиболее неблагоприятными особенностями туберкулезного процесса (распространенными фиброзными и деструктивными изменениями легочной ткани, широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, неудачами и осложнениями предыдущих курсов ХТ), разнообразной коморбидной патологией. Спектр сердечно-сосудистой патологии у пациентов первой группы представлен на рисунке 2; наиболее распространенным заболеванием являлась артериальная гипертензия (52,9%). Нарушения ритма в анамнезе имели место только у двух пациентов (в виде пароксизмальной формы фибрилляции предсердий и редкой суправентрикулярной экстрасистолии). У 21 пациента (30%) следствием заболевания сердца являлись клинические или инструментальные признаки синдрома хронической сердечной недостаточности (I–II функционального класса по NYHA).

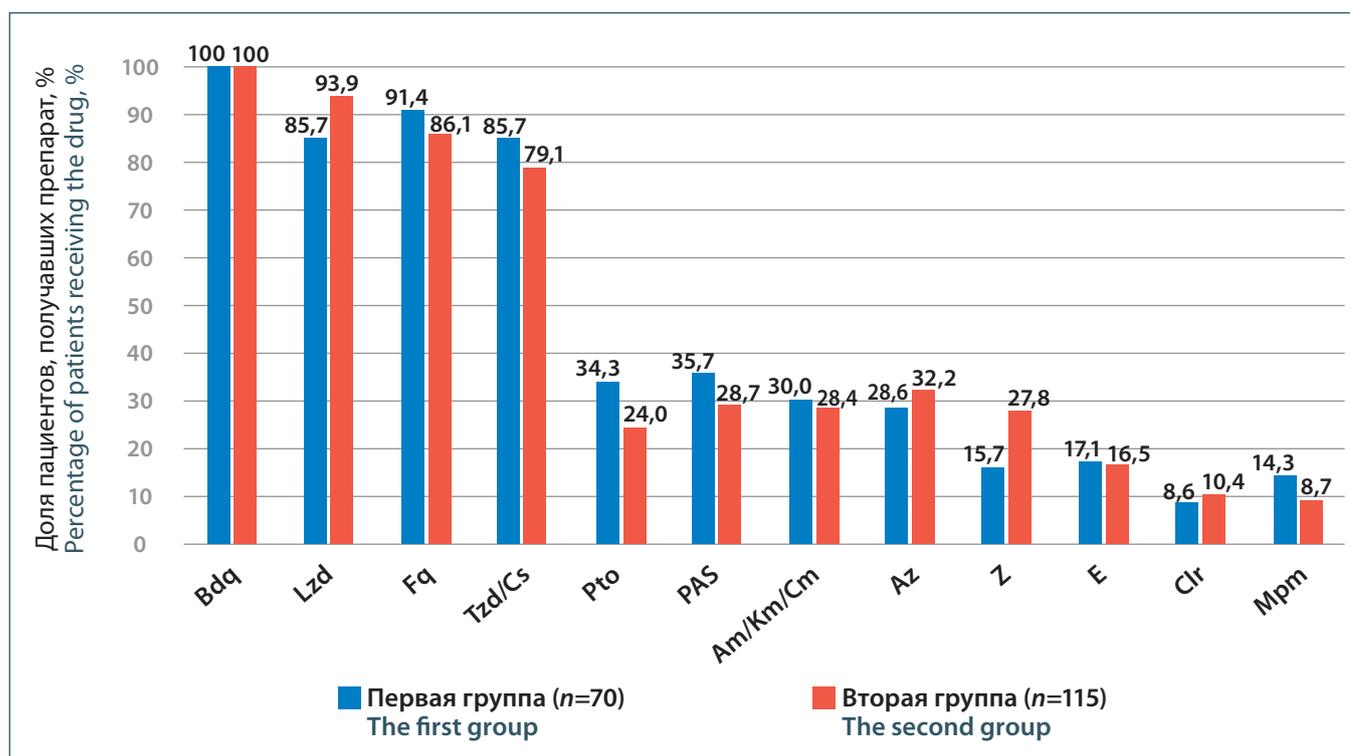


Рис. 3. Частота назначения отдельных противотуберкулезных препаратов в исследуемых группах

Fig. 3. Frequency of administration of individual anti-tuberculosis drugs in the study groups

Все пациенты получали этиотропную терапию, включающую от 4 до 6 противотуберкулезных препаратов, и терапию сопровождения, направленную на коррекцию сопутствующих заболеваний и состояний; межгрупповых различий по частоте назначения отдельных препаратов не отмечено (рис. 3).

Препараты из терапии сопровождения с потенциальным воздействием на интервал QTc включали противогрибковые средства – производные триазола (флуконазол, вориконазол, итраконазол, назначенные 28,6% и 19,1% пациентов в первой и второй группах соответственно, $p = 0,15$), амитриптилин (2,9% и 1,7%, $p > 0,05$) и тиоридазин (0 и 2,6%, $p > 0,05$). Большинство пациентов (180 чел., 97,2%) одновременно получали два и более препарата, удлиняющих QTc, из них 52 (28,1%) – три препарата, 17 (9,2%) – четыре препарата с таким действием. Прием бемаквилина после 24 недель лечения по сформированному режиму был продлен у 94 пациентов (50,8%); 75 чел. получили препарат в течение 36 недель, 62 – в течение 48 недель и более.

Все пациенты получали лечение в условиях круглосуточного стационара с регулярным клинико-лабораторным мониторингом. Перед назначением терапии с включением бемаквилина пациенты были осмотрены терапевтом (при необходимости – кардиологом), им были выполнены ЭКГ и эхокардиография (ЭхоКГ), оценка показателей общего и биохимического анализов крови (включая электролиты), тиреотропного гормона (ТТГ). На фоне химиотерапии контроль ЭКГ

осуществляли на 2-й и 4-й неделях лечения, далее не реже одного раза в 4 недели. Длительность интервала QT оценивали во II или V5 отведении, QTc рассчитывали по формуле Базетта (при ЧСС 60–100 уд/мин) или Фредерика (при ЧСС менее 60 уд/мин или более 100 уд/мин) [15].

При появлении жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма, боли в сердце, предобморочных или обморочных состояний, появлении/нарастании симптомов сердечной недостаточности) и/или выявлении нарушений при очередном ЭКГ-контроле исследование проводили еженедельно или чаще (по требованию). При необходимости (подозрение на аритмию, синкопе и пресинкопе, боли в сердце, удлинение интервала QTc более 500 мсек) пациента направляли на суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Удлинение QTc более 450 мсек являлось показанием для внепланового контроля и коррекции электролитов крови, показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС), по показаниям – ТТГ. В случае удлинения интервала более 500 мсек, появления желудочковых аритмий на ЭКГ, развития синкопе отменяли все препараты, удлиняющие QT. При нормализации интервала у части пациентов повторно назначали бемаквилин под контролем ЭКГ, другие препараты с QT-удлиняющим действием в режим не возвращали.

Участие пациента в исследовании прекращали при развитии НР, требующих полного прекращения приема бемаквилина или всех остальных препаратов, при отказе от продолжения

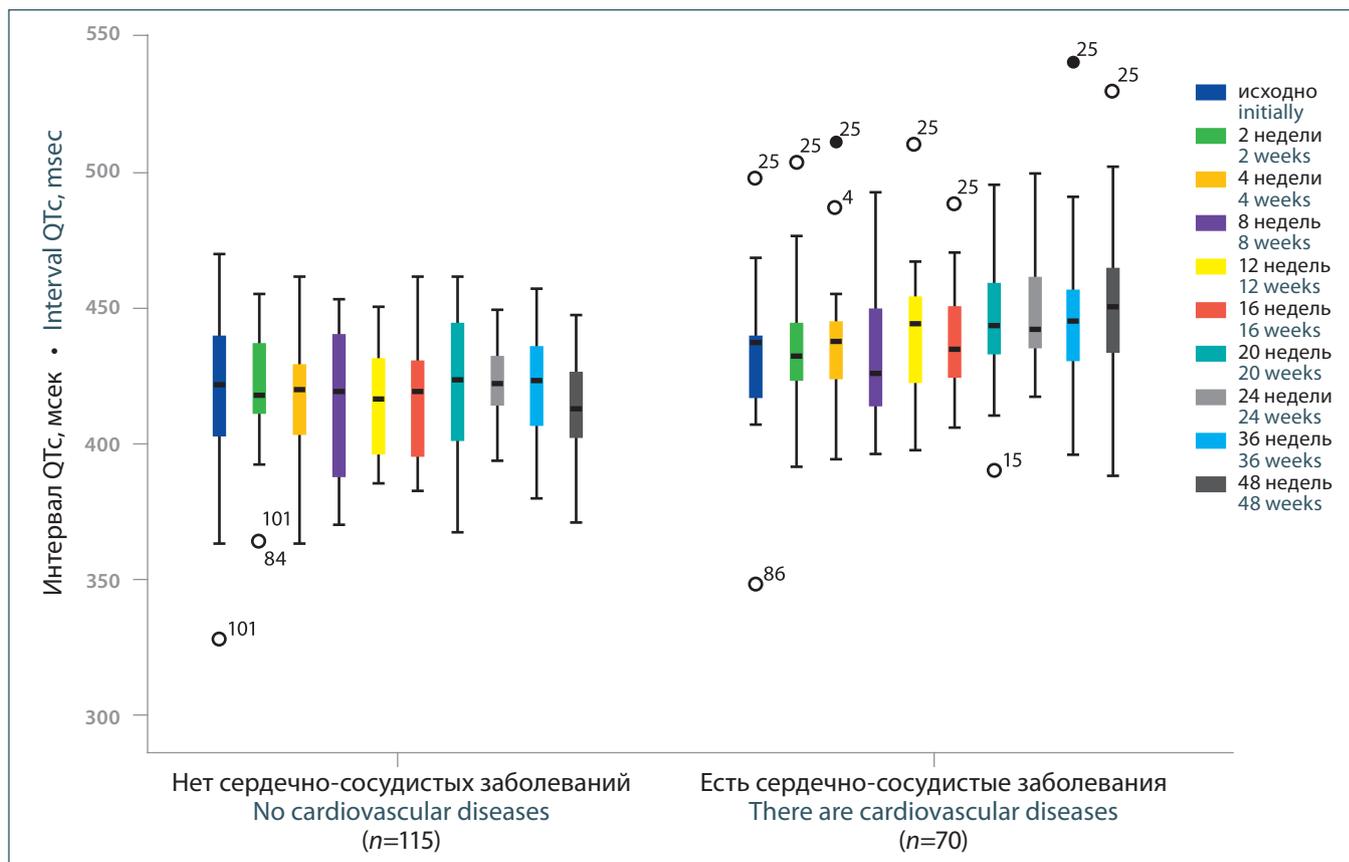


Рис. 4. Динамика значений интервала QTc в процессе химиотерапии у пациентов с наличием и отсутствием сердечно-сосудистой патологии (диаграмма box-plot)

Fig. 4. Dynamics of QTc interval values during chemotherapy in patients with and without cardiovascular pathology (box-plot diagram)

лечения или решении врачебной комиссии о нецелесообразности дальнейшего лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0. Для сравнительного анализа использовали критерии χ^2 (для качественных признаков) и Манна – Уитни (для количественных). Проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту удлинения интервала QTc, с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Удлинение интервала QTc в пределах 450–480 мсек до начала химиотерапии зарегистрировано у 13 пациентов, 9 (14,3%) в первой группе и 4 (4,1%) во второй ($p = 0,04$); медиана длительности QTc на старте терапии в первой группе была значимо больше: 431 мсек (ИКР 414–443 мсек) по сравнению с 416 мсек (ИКР 400–435 мсек) во второй группе ($p = 0,003$). В процессе химиотерапии у 12 из 13 пациентов с исходным удлинением QTc отмечено уменьшение данного показателя; только у одного из них, пациента первой группы (страдающего артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией, хронической болезнью почек 3-й стадии)

зарегистрировано нарастание интервала с 469 до 486 мсек на 4-й неделе наблюдения с последующим снижением и стабилизацией в пределах 450–460 мсек до завершения интенсивной фазы ХТ. Удлинение QTc на старте химиотерапии в исследуемой выборке не оказывало статистически значимого влияния на вероятность кардиотоксических эффектов при дальнейшем наблюдении.

В целом удлинение QTc на фоне лечения отмечено у 58 чел. (31,4%, 95%ДИ 25,1–38,4%), чаще у пациентов первой группы (30 чел., 42,9%) по сравнению со второй (28 чел., 24,3%, $p = 0,014$ по точному критерию Фишера). Динамика значений QTc в процессе химиотерапии в каждой из групп представлена на рисунке 4; у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечены более высокие цифры QTc на каждом из этапов наблюдения ($p < 0,01$). Медиана максимального значения QTc составила 448 мсек (ИКР 429–464 в первой группе и 433 мсек (ИКР 417–453) во второй. Удлинение QTc более 500 мсек отмечено у 5 (2,7%) пациентов, удлинение более 60 мсек от исходных значений – также у 5 пациентов (2,7%), без значимых межгрупповых различий.

Нарушения ритма развились у трех пациентов (1,6%) в виде единичной желудочковой экстрасистолии (у двух на фоне сердечно-сосудистого заболевания). Случаев желудочковой

Таблица 2. Факторы риска удлинения интервала QTc на фоне противотуберкулезной химиотерапии по новым режимам
Table 2. Risk factors for prolongation of the QTc interval against the background of anti-tuberculosis chemotherapy according to new regimens

Фактор Factor	Частота удлинения QTc QTc Extension Frequency				Одномерный анализ One-dimensional analysis	
	в группе риска at risk		в группе без фактора риска in the group without a risk factor		ОШ OR	95% ДИ 95% CI
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%		
Наличие любого сердечно-сосудистого заболевания* The presence of any cardiovascular disease*	30/70	42,9	28/115	24,3	2,33	1,23-4,41
Прием ≥ 3 препаратов, удлиняющих интервал QT Taking ≥ 3 drugs that lengthen the QT interval	36/78	46,2	22/107	20,6	3,31	1,73-6,32
Прием кларитромицина Taking clarithromycin	11/18	61,1	47/167	28,1	4,01	1,47-10,97
Число баллов по шкале Tisdale > 6 The number of points on the Tisdale scale > 6	40/90	44,4	18/95	18,9	3,42	1,78-6,62

* Не являющегося абсолютным противопоказанием для назначения бедаквилина и фторхинолонов.

* Not being an absolute contraindication for the appointment of bedaquiline and fluoroquinolones.

тахикардии, синкопальных состояний не отмечено. В целом клинически значимым удлинением QTc можно было назвать у 8 пациентов (4,3%), 5,7% в первой и 3,5% во второй группах, без существенных статистических различий ($p > 0,05$).

Часть пациентов (15 (8,1%) чел., 11,4% в первой группе и 6,1% во второй, $p > 0,05$) впервые пожаловались на кардиалгии (в том числе ангинозноподобного характера); у 10 чел. (5,4%, без значимых межгрупповых различий) болевой синдром сопровождался появлением неспецифических изменений конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца T) на ЭКГ. Только у двух из них был установлен диагноз ишемической болезни сердца (гемодинамически значимый атеросклероз коронарных артерий), приступы стенокардии ранее не отмечались.

Синусовая брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин) в период бодрствования зарегистрирована у 26 чел. (14,1%), 8 (11,4%) в первой группе и 18 (15,7%) во второй ($p = 0,52$); клинически значимая брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин) зарегистрирована у 7 пациентов (3,8%), двух пациентов первой группы (2,9%) и 5 (4,3%) во второй ($p > 0,05$), вне связи с электролитными нарушениями и наличием гипотиреоза.

Наличие любого сердечно-сосудистого заболевания являлось фактором риска удлинения QTc: относительный риск удлинения QTc при наличии данного фактора составил 1,76 (95%ДИ 1,16–2,68), отношение шансов – 2,33 (95%ДИ 1,23–4,41). Другим значимым фактором риска являлся одновременный прием двух и более препаратов, удлиняющих QTc, особенно кларитромицина (табл. 2). Выбор фторхинолона (мокси-, лево- или спарфлоксацин), включение в схему лечения азитромицина, прием противогрибковых и других QT-удлиняющих препаратов не влияли на частоту и степень увеличения интервала QTc.

При подсчете баллов по шкале Tisdale в общей выборке 95 пациентов (51,4%) имели низкий риск (≤ 6 баллов), 84 (45,4%) – средний риск (7–10 баллов), 6 (3,2%) – высокий риск (10 баллов). У пациентов с количеством баллов более 6, соответствующим среднему и высокому риску, шансы удлинения интервала QTc в ходе химиотерапии были максимальными (ОШ = 3,42, 95%ДИ 1,78–6,62).

Из факторов риска удлинения QTc в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией основное значение сохраняло одновременное назначение трех и более препаратов с потенциальным влиянием на интервал QT; среди них наиболее значимым было включение кларитромицина (табл. 3): удлинение QTc отмечено у всех пациентов, получавших этот препарат. Факторов, влияющих на риск клинически значимого удлинения QTc и кардиотоксических реакций в целом, не обнаружено.

В данной группе использование шкалы Tisdale не позволяло прогнозировать удлинение QTc: число баллов не коррелировало с фактом и степенью удлинения интервала. Кроме того, использование шкалы в данной выборке не позволяло предсказывать клинически значимое удлинение QTc, в том числе сопровождающееся появлением желудочковой экстрасистолии. Таким образом, шкала Tisdale может быть использована у больных туберкулезом для оценки риска любого удлинения интервала QTc при использовании новых режимов химиотерапии, независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии; необходимо дальнейшее изучение ее возможностей.

Обсуждение

Проведенное исследование является пилотным в отношении прогнозирования кардиотоксических реакций на фоне «новых» режимов лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя. При оценке частоты и степени тяжести этих

Таблица 3. Факторы риска удлинения интервала QTc на фоне противотуберкулезной химиотерапии по новым режимам у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Table 3. Risk factors for prolongation of the QTc interval against the background of anti-tuberculosis chemotherapy according to new regimens in patients with cardiovascular pathology

Фактор Factor	Частота удлинения QTc QTc Extension Frequency				Одномерный анализ One-dimensional analysis	
	в группе риска at risk		в группе без фактора риска in the group without a risk factor		ОШ OR	95% ДИ 95% CI
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%		
Прием трех и более препаратов, удлиняющих интервал QTc Taking three or more drugs that lengthen the QTc interval	19/32	59,4	11/38	28,9	3,59	1,33-9,70
Прием кларитромицина Taking clarithromycin	6/6	100,0	24/64	37,5	1,25	1,05-1,50

реакций подтвержден ранее цитируемый тезис о «буре в стакане воды» [13]: удлинение интервала QTc на фоне новых режимов встречается часто (31,4%, 95%ДИ 25,1–38,4%), но редко бывает клинически значимым (удлинение более 500 мсек, более чем на 60 мсек от исходного, желудочковые аритмии отмечены только у 1,6% пациентов). Выделены ведущие факторы, связанные с более высокой вероятностью данной реакции у пациента. В частности, фактор наличия сердечно-сосудистых заболеваний (любых, исключая те, которые являются абсолютными противопоказаниями для применения бедаквилина и фторхинолонов) известен в общей клинической практике. Важно, что ни одно из этих заболеваний само по себе не влияло на риск удлинения QT, в том числе наличие сердечной недостаточности и артериальной гипертензии (например, в работах S. Isralls et al., T. Kusmiati et al., 2021, артериальная гипертензия была ассоциирована с меньшей вероятностью удлинения QTc [8, 11]). Сам факт наличия любого кардиологического диагноза свидетельствует о предрасположенности к удлинению QTc в процессе химиотерапии и необходимости более внимательного отношения к таким пациентам.

Другим значимым фактором риска являлось назначение трех и более препаратов с потенциальным влиянием на интервал QT. В разных исследованиях, оценивающих риск лекарственно-индуцированного удлинения интервала, фигурирует сочетание двух и более таких препаратов. В нашей выборке почти 100% пациентов уже получали сочетание двух препаратов – бедаквилина и фторхинолонов, в соответствии с принципами формирования режима; значимым было добавление третьего и последующих лекарств с суммацией QT-удлиняющего потенциала. Среди этих лекарств лидирующее положение по степени влияния на риск занимал кларитромицин – за счет угнетения активности цитохрома CYP3A4, участвующего в метаболизме бедаквилина, а также влияния на «быстрые» калиевые каналы. Примечательно, что прием азитромицина, препарата с более выраженным ингибирующим влиянием на HERG, не приводил к учащению данной нежелательной реак-

ции. По-видимому, для кларитромицина ведущим является именно его фармакокинетическое взаимодействие с бедаквилином, приводящее к повышению сывороточной концентрации последнего и усугублению токсических эффектов. Несомненно, полученные данные могут быть рассмотрены как повод к ограниченному назначению кларитромицина у больных туберкулезом, получающих бедаквилин и фторхинолоны, особенно при наличии других факторов риска, в частности, сердечно-сосудистой патологии.

В работе впервые рассмотрена возможность применения шкалы Тисдейла при лечении больных туберкулезом. Показано, что число баллов более 6 (средний и высокий риск по данной шкале) ассоциируется с более чем двукратным увеличением риска удлинения QTc в общей выборке больных туберкулезом. К сожалению, не выявлено признаков, позволяющих прогнозировать клинически значимые события, связанные с удлинением QTc; возможно, необходимые данные могут быть получены в более масштабном исследовании.

Важно, что минимальное удлинение базового интервала QTc не влияло на риск и степень его удлинения в дальнейшем, в том числе с поправкой на гендерные различия. В процессе химиотерапии отмечалась постепенная нормализация ЭКГ, что свидетельствует о возможной роли недоучтенных факторов, влияющих на длительность интервала и состояние миокарда – наличие и выраженность интоксикации, параспецифического повреждения кардиомиоцитов, «пороговых» нарушений электролитного и кислотно-основного баланса и т.п.

Ограничениями проведенного исследования являются относительно небольшой размер выборки, ретроспективный характер сбора данных и особенности схемы мониторинга ЭКГ (ежемесячный контроль), которые не позволяют исключить риск «пропуска патологии» в отличие, например, от еженедельной регистрации ЭКГ в рамках проспективного исследования. Тем не менее пребывание всех участников исследования в круглосуточном стационаре с тщательной фиксацией всех симптомов в истории болезни позволяет

надеяться на полноценный сбор максимального объема данных. Полученные результаты позволяют сделать вывод об отсутствии необходимости более частого мониторинга в рутинных клинических ситуациях.

Заключение

Удлинение QTc является частой нежелательной реакцией при назначении новых режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с включением бедаквилина (31,4%, 95%ДИ 25,1–38,4%); клинически значимые кардиотоксические реакции (удлинение QTc более 500 мсек, на 60 мсек и более от исходного значения, желудочковые аритмии, брадикардия менее 50 уд/мин) встречаются только у 4,3% пациентов.

Факторами риска удлинения интервала QTc служат наличие любого сердечно-сосудистого заболевания (ОШ 2,33, 95%ДИ 1,23–4,41), одновременный прием трех и более препаратов, способных приводить к удлинению QTc (ОШ = 3,31, 95%ДИ 1,73–6,32), включение в схему лечения кларитромицина (ОШ = 4,01, 95%ДИ 1,47–10,97).

Шкала Tisdale может быть использована для оценки риска удлинения QTc перед назначением химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ по новым режимам; число баллов более 6 по данной шкале повышает шансы удлинения интервала QTc у пациента в 3,42 раза (ОШ = 3,42, 95%ДИ 1,78–6,62).

Следует избегать совместного назначения кларитромицина и бедаквилина, особенно пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Для контроля кардиотоксических реакций на фоне «новых» режимов химиотерапии оправдано применение стандартной схемы мониторинга ЭКГ.

Литература

1. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 4. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
3. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 45-50. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
4. Dooley K.E., Rosencrantz S.L., Conradie F. et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in patients with rifampicin-resistant-tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial // *Lancet Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21. – N. 7. – P. 975-983. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30770-2/
5. Guglielmetti L., Tiberi S., Burman M., Kunst H., Wejse C., Togonidze T., Bothamley G., Lange C.; TBnet; of the TBnet QTc survey. QT prolongation and cardiac toxicity of new tuberculosis drugs in Europe: a Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBnet) study // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – N. 2:1800537. doi: 10.1183/13993003.00537-2018.
6. Isralls S., Baisley K., Ngam E., Grant A.D., Millard J. QT interval prolongation in people treated with bedaquiline for drug-resistant tuberculosis under programmatic conditions: a retrospective cohort study // *Open Forum Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 8. – N. 8, ofab413. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab413>.
7. Brust J.C.M., Gandhi N., Wasserman S. et al. Effectiveness and cardiac safety of bedaquiline-based therapy for drug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 73. – N. 11. – P. 2083-2092. doi: 10.1093/cid/ciab335.
8. Kannankeril P., Roden D.M., Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. // *Pharmacol. Rev.* – 2010. – Vol. 62. – N. 4. – P. 760-781. doi: 10.1124/pr.110.003723.
9. Kusmiati T., Suci Y.D., Dewi K.P., Soedarsono. QTc interval prolongation in drug resistant-tuberculosis patients treated with shorter treatment regimen // *Medico-legal Update*. – 2021. – Vol. 21. – N. 2. – P. 1208–1215.
10. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P. et al. Collaborative Group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8. – N. 4. – P. 383-394.
11. Monedero-Recuero I., Hernando-Marrupe L., Sánchez-Montalvá A. et al. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22. – N. 12. – P. 1411-1421. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.
12. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S. et al. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50. – N. 5. – 1701462. doi: 10.1183/13993003.01462-2017.
13. Postema P.G., Wilde A.A. The measurement of the QT interval // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2014. – Vol. 10. – P. 287–294.
14. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R. et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients [published correction appears in *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2013 Nov;6(6):e57] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2013. – Vol. 6. – N. 4. – P. 479-487. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152.

15. von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial // *Lancet Respir. Med.* – 2019. – Vol. 7. – N. 3. – P. 249-259.
16. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence. WHO/HTM/TB/2017.01. – 2017. – p. 52.
17. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. – Geneva: World Health Organization, 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2020. – p. 132.

Об авторах

Иванова Диана Александровна – ученый секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт Городского клинико-диагностического центра ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (499) 269-14-10

e-mail: d-ivanova@list.ru

Родина Ольга Викторовна – заведующая туберкулезным легочным отделением № 3 Клиники № 2, научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, к. 11

Тел. +7 (903) 748-05-70

e-mail: o.v.rodina179@mail.ru

Литвинова Наталья Витальевна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (499) 269-14-10

e-mail: natali.litwinowa2015@yandex.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (903) 777-06-56

e-mail: sebarsik@gmail.com

Митрофанова Юлия Юрьевна – редактор отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (499) 269-14-10

e-mail: yuyumit@yandex.ru