



КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФТОРХИНОЛОНОВ И БЕДАКВИЛИНА

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, РФ

В обзоре проанализированы данные литературы о влиянии фторхинолонов и бедаквилина на проводящую систему сердца. Представлена зависимость кардиотоксического действия фторхинолонов от их влияния на калиевые каналы кардиомиоцитов. Показана значимость сопутствующих факторов (уровня калия в крови, наличия заболевания сердца, генетически детерминированного количества HERG-рецепторов в миокарде, сопутствующей медикаментозной терапии) в развитии кардиотоксического действия фторхинолонов и бедаквилина.

Ключевые слова: кардиотоксичность, интервал QT, фторхинолоны, бедаквилин

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>

CARDIAC TOXICITY OF FLUOROQUINOLONES AND BEDAQUILINE

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The review analyzes data on the impact of fluoroquinolones and bedaquiline on the cardiac conduction system. The dependence of the cardiotoxic effect of fluoroquinolones on their influence on the potassium channels of cardiomyocytes is presented. The article demonstrates the importance of concomitant factors (potassium level in the blood, concurrent heart disorders, a genetically determined amount of HERG receptors in the myocardium, concomitant drug therapy) in the development of the cardiac toxicity caused by fluoroquinolones and bedaquiline.

Key words: cardiac toxicity, QT interval, fluoroquinolones, bedaquiline

For citations: Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 4, P. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>

В спектре нежелательных побочных реакций (НПР) при применении антимикробных препаратов одной из важных, и порой недооцененных, является их кардиотоксичность. В течение длительного времени считалось, что токсическое действие на проводящую систему сердца оказывают исключительно антиаритмические препараты IA и III классов (например, хинидин, соталол, амиодарон). Однако за последние 20 лет появилось множество свидетельств приобретенного изменения длительности интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) на фоне применения различных препаратов других фармакологических групп. Более 60% отзывов с фармацевтического рынка препаратов было связано с удлинением QT-интервала [3, 41, 52].

Интервал QT на ЭКГ характеризует длительность результирующей потенциалов действия кардиомиоцитов и отображает продолжительность электрической систолы сердца. В норме длительность интервала QT не является постоянной величиной и варьирует в зависимости от суточных ритмов. На длительность интервала QT влияют такие факторы, как пол, возраст, тонус вегетативной нервной системы [11, 13]. Длительность интервала QT в норме коррелирует с частотой сердечных сокращений (ЧСС), и поэтому при его оценке может использоваться коррекция [10]. Скорректированный QT (QTc) в норме для женщин составляет 340-450 мс, а для мужчин – 340-430 мс. QTc более 450 мс считается удлинённым.

Согласно регуляторным документам FDA (США), удлинение интервала QT на 10 мс имеет клиническое значение, на 20 мс – потенциальный проаритмогенный эффект, а в случаях превышения 500 мс (или удлинения интервала QT на > 60 мс по сравнению с исходным уровнем) настоятельно рекомендуется прекращение дальнейшего приема лекарственного препарата, «уличенного» в кардиотоксичности [29].

Существует два кардинально противоположных мнения о возможности развития негативных кардиологических событий у пациентов с удлинённым интервалом QT [3]. Большинство исследователей считают, что удлинение интервала QT на ЭКГ является причиной развития вентрикулярных аритмий, в том числе пируэтной – torsade de pointes (TdP), т. е. трепетания-мерцания (желудочков), выражающегося в удлинении интервала QTc на 40-100 мс и внезапной смерти пациента [12, 13, 24, 44].

Вторая группа исследователей [25-27] предполагает, что интервал QT не является чувствительным и специфическим предиктором негативных кардиологических событий, так как у большинства пациентов, получающих препараты, которые увеличивают интервал QT, не развиваются TdP, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков.

Однако, по данным исследования S. M. Straus et al. [48], включающем более 500 000 человек, за 8-летний период наблюдений выявлено 775 случаев внезапной смерти, в 320 случаях внезапная смерть

ассоциировалась с приемом лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT.

Удлинение интервала QT и развитие аритмии (TdP) встречаются на фоне применения фторхинолонов, макролидов, противогрибковых препаратов [36, 38].

В ряде публикаций [28, 50] удлинение интервала QT в настоящее время рассматривается как групповое свойство фторхинолонов. Из-за кардиотоксичности высокоэффективный препарат грейпафлоксацин был отозван с фармацевтического рынка компанией-производителем. Основанием послужили три сообщения о развитии сердечной аритмии по типу TdP без летального исхода и семь сообщений о смертях вследствие сердечных нарушений, связь которых с препаратом расценивалась как возможная [15, 28]. В экспериментах на животных установлено, что при быстром внутривенном введении фторхинолоны вызывали удлинение интервала QT, однако данный эффект существенно отличается у разных представителей [16, 17]. Наиболее выраженный эффект на проводящую систему сердца оказывает спарфлоксацин [16]. Клинические проявления кардиотоксичности также регистрировали при применении левофлоксацина, офлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина, цiproфлоксацина.

Причиной кардиотоксичности фторхинолонов могут являться нарушения реполяризации калиевых каналов. Описаны различные механизмы, посредством которых препараты могут вызывать удлинение электрической систолы сердца. Большинство препаратов оказывает действие на продолжительность электрической систолы сердца посредством влияния на быстрые калиевые каналы (IKr). Эта субпопуляция ионных каналов осуществляет перенос ионов калия через мембрану кардиомиоцита из клетки в фазу поздней быстрой реполяризации. Известно, что блокада потенциал-зависимых калиевых каналов в сердце пролонгирует реполяризацию и повышает риск желудочковых аритмий. Одну из субъединиц калиевых каналов, участвующую в переносе ионов ионизированного калия в кардиомиоцит, контролирует ген, названный *human ether-a-go-go-related*, или HERG [42]. Мутации в этом гене, врожденные или индуцированные лекарственными препаратами, приводят к замедлению формирования субъединиц калиевых каналов и, как следствие, к нарушению перемещения калия внутрь клетки и увеличению периода реполяризации, что электрокардиографически выглядит как удлинение QT, а клинически может приводить к желудочковой аритмии [30]. Кроме того, на функционирование калиевых каналов оказывает влияние содержание ионизированного магния, кальция, полиаминов и различных медиаторов, в частности ацетилхолина [49]. Для фторхинолонов изменение содержания ионов в эукариотических клетках не характерно, а влияние на калиевые каналы они оказывают, вероятнее всего, за счет воздействия на HERG.

Механизмы кардиотоксичности фторхинолонов наиболее полно изучены на примере спарфлоксацина [43]. Влияние спарфлоксацина на HERG аналогично таковому для специфического фармакологического ингибитора этих рецепторов, но менее выражено. В результате уменьшается перенос ионов калия по специфическим каналам, что наглядно видно при оценке ингибирования в процентах различных вольтажных точек потенциала действия. Можно сказать, что фторхинолоны угнетают калиевый ток за счет влияния на специфический ген, обеспечивающий формирование калиевых каналов и беспрепятственное прохождение по ним ионизированного калия. Вследствие нарушения калиевых токов и возникает явление, которое на ЭКГ визуализируется как удлинение интервала QT. В целом снижение спарфлоксацином интенсивности переноса калия внутрь кардиомиоцита в диапазоне высоких концентраций в клетках культуры здорового миокарда происходит всего на 3-5%, что не является критичным для пациента, не страдающего заболеваниями сердца.

Различные представители фторхинолонов обладают неодинаковой активностью в отношении IKr-каналов. Для уточнения клинико-фармакологических позиций определены так называемые значения IC50 HERG-зависимых калиевых каналов, т. е. концентраций препаратов, в которых они вызывают ингибирование данных каналов на 50%, и отношение IC50 к максимальной концентрации препарата в плазме крови. Чем меньше эта величина, тем выше активность препарата в отношении калиевых каналов. Так, для офлоксацина эта величина составила 163, для цiproфлоксацина – 97, для левофлоксацина – 76, для моксифлоксацина – 22 [31]. Наименьшую активность в отношении калиевых токов в сердце имеет офлоксацин, наибольшую – моксифлоксацин.

В клинической практике велика роль влияния сопутствующих факторов: уровня калия в крови, наличия заболевания сердца, генетически детерминированного количества HERG-рецепторов в миокарде, сопутствующей медикаментозной терапии, которая может вызвать изменения метаболизма лекарств [37]. Говоря о ятрогенном происхождении синдрома удлиненного интервала QT, следует упомянуть и возможные лекарственные взаимодействия, приводящие к созданию в плазме крови супратерапевтических концентраций препаратов, обладающих потенциальной кардиотоксичностью. Так, ингибиторы цитохрома P450 могут вызвать соответствующее замедление клиренса лекарственных субстанций, обладающих способностью удлинять интервал QT [22]. Риск возникновения фибрилляции желудочков возрастает при взаимодействии фторхинолонов с цитохромом P450 или сопутствующем лечении антиаритмическими препаратами Ia или III класса [36]. Среди фторхинолонов цiproфлоксацин является более мощным

ингибитором цитохрома P1A2 по сравнению с левофлоксацином и моксифлоксацином [45].

По данным авторов [19], увеличение интервала QT при применении моксифлоксацина возможно только при использовании больших доз препарата. В клиническом исследовании у здоровых добровольцев наблюдалось достоверное дозозависимое увеличение QT [21]. На основании результатов клинического исследования по изучению значения удлинения интервала QT при применении моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина в сравнении с плацебо Международный комитет по безопасности лекарственных препаратов сделал заключение, что увеличение интервала QT при лечении фторхинолонами не является основанием для прекращения антибактериальной терапии препаратами этой группы [34]. Аритмический синдром при применении моксифлоксацина не отмечался, но риск его возникновения существенно повышался при наличии следующих факторов: пожилой возраст, нарушение клиренса креатинина, диарея или интенсивная мочегонная терапия с утратой электролитов [47]. Данные предостережения распространяются на все фторхинолоны, несмотря на то что не установлено взаимосвязи между возникновением аритмий и химической структурой препаратов [20]. Также при использовании фторхинолонов отмечены дозозависимые (в диапазоне больших доз) изменения частоты сердечных сокращений (вначале – увеличение, затем – урежение, что потенцирует увеличение QT), снижение артериального давления, уменьшение инотропной функции миокарда [43]. Существуют опасения, что высокая пиковая концентрация в плазме, которая может быть достигнута при применении внутривенной формы моксифлоксацина, может явиться триггером фибрилляции желудочков или других сердечных событий [18], что диктует необходимость проведения длительной 60-минутной внутривенной инфузии при введении препарата.

Результаты применения фторхинолонов в клинической практике подтверждают низкую частоту проявлений кардиотоксичности в терапевтических дозах. По данным метаанализа 2006 г., из 13 578 пациентов, принимавших моксифлоксацин, различные нежелательные эффекты выявлены у 678 (5%) больных, но только в 25 случаях они были кардиологическими, причем фибрилляции желудочков не отмечалось [50]. По данным Росздравнадзора, среди 199 рапортов о НПР, поступивших за 2009 г., которые, по мнению врачей, были связаны с приемом фторхинолонов, не получено ни одного сообщения об их кардиотоксическом действии [2]. Тем не менее моксифлоксацин следует назначать с осторожностью пациентам с высоким риском возникновения аритмий, сопутствующей терапией антиаритмическими препаратами, пожилым женщинам с электролитными нарушениями, кардиологическими заболеваниями или наличием аритмий в анамнезе.

Рандомизированное исследование по изучению кардиотоксичности моксифлоксацина (400 мг) по сравнению с левофлоксацином (500 мг) при лечении внебольничной пневмонии у пожилых пациентов (старше 65 лет) путем ступенчатой терапии не показало статистически значимых различий между исследуемыми группами [14, 33]. Частота нарушений ЭКГ при холтеровском мониторировании составила 8,3% в группе моксифлоксацина и 5,1% в группе левофлоксацина. При применении моксифлоксацина в 1 случае из 195 возникла суправентрикулярная тахикардия. При применении левофлоксацина в 1 из 199 случаев зарегистрирована фибрилляция желудочков и в 3 случаях – суправентрикулярная тахикардия. Однако нежелательные явления, требовавшие лечения, чаще возникали в группе моксифлоксацина (84,1% по сравнению с 73,3% в группе левофлоксацина; $p = 0,01$) и были связаны с наличием сопутствующих кардиологических заболеваний. К пациентам высокого риска возникновения НПР при применении фторхинолонов были отнесены лица пожилого возраста, женщины, пациенты с низкой фракцией выброса, гипертрофией левого желудочка, ишемией, низкой ЧСС, электролитными нарушениями, такими как гипокалиемия и гипомagneмизм.

Особое значение в плане риска развития TdP-тахикардии при применении фторхинолонов имеет сопутствующая медикаментозная терапия, которая может вызвать изменения метаболизма лекарств. Описано наблюдение из практики, когда при добавлении левофлоксацина к имипрамину и флуоксетину у больной появилась опасная для жизни желудочковая аритмия, связанная с увеличением длительности реполяризации [35]. Развитие приобретенного синдрома удлиненного интервала QT с возникновением рецидивирующей крупноволновой фибрилляции желудочков по типу “torsade-de-pointes”, которые были спровоцированы комбинированной антибиотической терапией моксифлоксацином с пентамидином у пациентки с пневмоцистной пневмонией, описано коллективом авторов [5]. В отличие от моксифлоксацина, пентамидин обладает иным механизмом действия на интервал QT: вызывает угнетение экспрессии гена hERG на поверхности кардиомиоцитов, что вызывает снижение численности популяции IKr-каналов на мембране клетки. Возможно, различные механизмы влияния на интервал QT каждого из препаратов способствовали потенцированию их побочного эффекта, что привело к угрожающим жизни нарушениям ритма сердца.

Особая ситуация складывается при лечении больных туберкулезом с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя, так как в схемы химиотерапии входят фторхинолоны в комбинации с препаратами, тоже обладающими кардиотоксическим действием. По данным литературы, развитие TdP-тахикардии

отмечалось на фоне использования линезолида, ко-тримоксазола, кларитромицина [46].

Для нового противотуберкулезного препарата бедаквилина, зарегистрированного в РФ в 2013 г. и включенного в Федеральные клинические рекомендации по лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в 2014 г., удлинение интервала QT относится к часто встречающимся НПР. В аналитическом отчете Gregory J. Fox и Dick Menzies [23] сообщается о результатах 2-й фазы клинических испытаний бедаквилина. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях установлено увеличение QTc в среднем на 15,4 мс у пациентов, принимавших бедаквилин в течение 24 мес., и на 7,7 мс среди пациентов с плацебо. У 9 (3,9%) из 233 пациентов увеличение QTc было более 60 мс. Для 22,5% пациентов, принимавших бедаквилин, интервал QTc составлял от 450 до 500 мс и у 1 пациента превышал 500 мс. Увеличение QTc обычно происходило в течение первых 8 нед., но стабилизировалось к 24-й нед. В сравнительном исследовании показано, что среднее увеличение QTc было больше у пациентов, принимавших бедаквилин и клофазимин (увеличение на 32 мс), чем у принимавших один бедаквилин (12,3 мс). Однако эпизодов Torsades de points (TdP) не наблюдалось ни в одном из этих исследований, хотя одна смерть в группе пациентов, получавших бедаквилин, была вызвана инфарктом миокарда.

В обзоре [40] приведены данные о безопасности применения бедаквилина при лечении в течение 6 мес. туберкулеза с МЛУ возбудителя. Из 537 случаев развития нежелательных реакций наиболее частыми были желудочно-кишечные (14,0%). У 20% пациентов наблюдались тяжелые нежелательные реакции, среди которых кардиальные составили 16,7%. Принимая во внимание сообщения о кардиотоксичности бедаквилина, у пациентов тщательно контролировали удлинение QT, используя измерение QTcF (с учетом коэффициента Фредеричи). Наибольшее удлинение QTcF выше 500 мс произошло у 24 (4,7%) пациентов. Около 47% пациентов имели увеличение QTcF до 30 мс от исходного; у 33,7% – от 30 до 60 мс, а у 14,8% – более чем на 60 мс. В связи с ограниченными данными о применении бедаквилина более 6 мес. авторы не дают прогноза о влиянии более длительного приема препарата на удлинение QT.

В исследованиях [1, 6] проанализированы частота и характер нежелательных явлений при применении схем терапии больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя, включающих бедаквилин, в Узбекистане. Бедаквилин назначали 61 больному в первые 2 нед. ежедневно по 400 мг, в последующие 22 нед. 3 раза в неделю по 200 мг. На ЭКГ у 3 (4,9%) больных наблюдалось нарушение ритма в виде желудочковой экстрасистолы, 2 пациентам бедаквилин был отменен. У 25 (41%) больных зафиксированы на ЭКГ призна-

ки нарушения коронарного кровообращения верхушечной, перегородочной и задней стенки левого желудочка. Одна больная умерла на амбулаторном этапе лечения после выписки из стационара через 2 мес. от сердечного приступа, который расценили как осложнение от применения бедаквилина, так как кардиотоксичность бедаквилина сохраняется после его приема еще 6 мес. (кумулятивный эффект). В связи с этим авторы рекомендуют проводить ЭКГ еженедельно на 1-м мес. его применения, 2 раза в месяц – на 2-м мес. и затем ежемесячно в течение всего срока применения препарата.

В клиническом наблюдении, описанном Е. М. Жуковой [4], больной туберкулезом с ШЛУ возбудителя получал лечение по V режиму: левофлоксацин + бедаквилин + линезолид + пиразинамид + цикloserин + протионамид. Через 2 нед. лечения при проведении ЭКГ выявлены: единичная предсердная экстрасистола, эпизод миграции суправентрикулярного водителя ритма. На 3-6-й нед. лечения отметили синусовую аритмию с ЧСС 55-75 уд/мин, в последующем синусовый ритм восстановился. Изменения, регистрируемые на ЭКГ, не сопровождались клиническими проявлениями, жалобами больного. Однако удлинения интервала QT не было (диапазон показателя 0,40-0,42 мс).

В исследовании Л. Ю. Тихоновой [8] проведена оценка безопасности и эффективности режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у 23 больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя в Амурской области. При этом бедаквилин продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности, в том числе без проявления кардиотоксичности: отклонений в деятельности сердечно-сосудистой системы по ЭКГ не зафиксировано.

По опыту применения новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя в Республике Беларусь [7] частые и очень частые нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы включали изменения деятельности сердца (удлинение интервала QT, неспецифические изменения на ЭКГ, нарушения ритма сердца). Наблюдались единичные случаи инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой недостаточности. Частота удлинения интервала QTc встречалась у 47,8% пациентов, у большинства из них (87,9%) удлинение интервала QTc имело легкую степень тяжести (до 480 мс). Тяжелая степень (интервал больше 501 мс) была выявлена у 6,4% пациентов. У 2 пациентов развилось жизнеугрожающее состояние.

По результатам оценки соотношения пользы и риска применения фторхинолонов и бедаквилина экспертами Всемирной организации здравоохранения и Российского общества фтизиатров эти препараты признаны ключевыми для схем терапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и успешно используются в рутинной практике в ряде стран мира при соблюдении принципов мониторинга кардиотоксичности [9, 39].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Абулкасимов С. П., Пулатов Ж. А., Мухамедов Х. Х., Саидорипов К. А. Результаты применения бедаквилина в комплексном лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью // Молодой ученый. - 2017. - № 5 (2). - С. 4-5. - URL <https://moluch.ru/archive/139/39857/>
- Буданов С. В. Нежелательные эффекты фторхинолонов в клинической практике (результаты мониторинга нежелательных побочных эффектов) // Московский хирургический журнал. - 2010. - № 3. - С. 17-19.
- Галеева Ж. А., Зырянов С. К. Кардиотоксичность макролидных антибиотиков // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2015. - Т. 17, № 4. - С. 262-266.
- Жукова Е. М., Колпакова Т. А., Мышкова Е. П., Рейхруд Т. А. Опыт применения бедаквилина и линезолида в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 10. - С. 62-66.
- 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 удлиненной электрической систолы, развившимся в результате антибактериальной терапии // Гематология и трансфузиология. - 2015. - Т. 60, № 2. - С. 44-51.
- Парпиева Н. Н., Абулкасимов С. П., Пулатов Ж. А., Мухторов Ш. Н., Айтжанова А. У. Побочные нежелательные явления при применении бедаквилина в режиме лечения больных с ШЛУ ТБ // Молодой ученый. - 2018. - № 10 (1). - С. 31-33. - URL <https://moluch.ru/archive/196/49419/> (дата обращения: 02.10.2018).
- Скрягина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсмиевеева М. И. и др. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 8. - С. 5-15.
- Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М. и др. Опыт применения препарата бедаквилина у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 45-50.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. - М., 2015. - С. 14-28.
- Фурман Н. В., Шматова С. С. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9, № 3. - С. 311-315.
- Шилов А. М., Мельник М. В., Санодзе И. Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала. Методические рекомендации. - М., 2001.
- Algra A., Tijssen J. G., Roelandt J. R. et al. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest // Circulation. - 1991. - Vol. 83. - P. 1888-1894.
- Al-Khatib S. M., LaPointe N. M., Kramer J. M., Califf R. M. What clinicians should know about the QT interval // J. Am. Med. Assoc. 2003. - Vol. 289 (16). - P. 2120-2127.
- Anzueto A., Niederman M. S., Pearl J. et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy // Clin. Infect. Dis. - 2006. - Vol. 1. - P. 73-81.
- Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials // Drug Saf. - 1999. - Vol. 21. - P. 407-421.
- Ball P. Quinolone induced QT interval prolongation: a not unexpected class effect // J. Antimicrob. Chemother. - 2000. - Vol. 45. - P. 557-559.
- Conder M. L., Lawrence J. H., Levesque P. C., Blamar M. A. Inhibition of the HERG potassium ion channel by fluoroquinolone antibiotics: correlation with the risk for clinically significant QT interval prolongation (abstr.). Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000: 474.
- Dale K. M., Lertsburapa K., Kluger J et al. Moxifloxacin and torsade de pointes // Ann. Pharmacother. - 2007. - Vol. 41, № 2. - P. 336-340.
- Abulkasimov S.P., Pulatov Zh.A., Mukhamedov Kh.Kh., Saidoripov K.A. Outcomes of treatment with bedaquiline within comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Molodoy Ucheny*, 2017, no. 5 (2), pp. 4-5. (In Russ.) Available: <https://moluch.ru/archive/139/39857/>
- Budanov S.V. Adverse effects caused by fluoroquinolones in the clinical practice (results of adverse effects monitoring). *Moskovskiy Khirurgicheskiy Zhurnal*, 2010, no. 3, pp. 17-19. (In Russ.)
- Galeeva Zh.A., Zyryanov S.K. Cardiac toxicity of macrolide antibiotics. *Klin. Microbiol. Antimicrob. Khimioter.*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 262-266. (In Russ.)
- Zhukova E.M., Kolpakova T.A., Myshkova E.P., Reykhurd T.A. Experience of using bedaquiline and linezolid within comprehensive treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 62-66. (In Russ.)
- Model S.V., Kuzmina A.V., Galstyan G.M., Sokolov A.N., Troitskaya V.V. Management of ventricular tachycardia paroxysms of torsades-de-pointes in the female patient with the syndrome of extended electrical systole developed due to anti-bacterial therapy. *Gematologiya i Transfuziologiya*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 44-51. (In Russ.)
- Parpieva N.N., Abulkasimov S.P., Pulatov Zh.A., Mukhtorov Sh.N., Aytzhanova A.U. Adverse events caused by bedaquiline in the treatment of XDR TB patients. *Molodoy Ucheny*, 2018, no. 10 (1), pp. 31-33. (In Russ.) Available: <https://moluch.ru/archive/196/49419/> (Accessed as of 02.10.2018).
- Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikeeva M.I. et al. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5-15. (In Russ.)
- Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M. et al. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
- Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, 2015, pp. 14-28.
- Furman N.V., Shmatova S.S. Clinical value of QT and QTc intervals prolongation due to in-take drugs. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 311-315. (In Russ.)
- Shilov A.M., Melnik M.V., Sanodze I.D. *Diagnostika, profilaktika i lechenie sindroma удлинениy QT интервала. Metodicheskie rekomendatsii*. [Diagnostics, prevention and management of QT interval prolongation. Guidelines]. Moscow, 2001.
- Algra A., Tijssen J.G., Roelandt J.R. et al. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*, 1991, 83, pp. 1888-1894.
- Al-Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M., Califf R.M. What clinicians should know about the QT interval. *J. Am. Med. Assoc.*, 2003, vol. 289 (16), pp. 2120-2127.
- Anzueto A., Niederman M.S., Pearl J. et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 1, pp. 73-81.
- Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf.*, 1999, vol. 21, pp. 407-421.
- Ball P. Quinolone induced QT interval prolongation: a not unexpected class effect. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, vol. 45, pp. 557-559.
- Conder M.L., Lawrence J.H., Levesque P.C., Blamar M.A. Inhibition of the HERG potassium ion channel by fluoroquinolone antibiotics: correlation with the risk for clinically significant QT interval prolongation (abstr.). Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000. Washington DC, American Society for Microbiology, 2000, 474.
- Dale K.M., Lertsburapa K., Kluger J et al. Moxifloxacin and torsade de pointes. *Ann. Pharmacother.*, 2007, vol. 41, no. 2, pp. 336-340.

19. Demolis J. L., Kubitz D., Tenneze L., Funck-Brentano C. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2000. - Vol. 68, № 6. - P. 658-666.
20. Fenichel R., Malik M., Antzelevitch C. et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 475-495.
21. Ferguson J. Fluoroquinolone phototoxicity - moxifloxacin in context. // 1st Intern. Moxifloxacin Symp., Berlin, 1999 / Ed. Mandell L. Springer-Verlag. - 2000. - P. 134-137.
22. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers. 2011 // www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit.
23. Fox G. J., Menzies D. A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis // *Infect. Dis. Ther.* - 2013. - Vol. 2. - P. 123-144.
24. Hannibal G. B., Hasanien A. A., Pickham D. ECG Challenges: Measurement and Rate Correction of the QT Interval // *AACN Advanced Crit. Care.* - 2013. - Vol. 24, № 1. - P. 90-96.
25. Hondeghem L. M., Carlsson L., Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but APD prolongation is antiarrhythmic // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P. 2004-2013.
26. Hondeghem L. M. TRIad: foundation for proarrhythmia (triangulation, reverse use dependence and instability) // *Novartis Found Symp.* - 2005. - Vol. 266. - P. 235-244.
27. Hondeghem L. M. Use and abuse of QT and TRIad in cardiac safety research: importance of study design and conduct // *Eur. J. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 584. - P. 1-9.
28. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones // *BMJ.* - 2001. - Vol. 322. - P. 46.
29. International Conference on Harmonization. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs // www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129335.htm.
30. Kang J., Wang L., Chen X.-L. et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG // *Mol. Pharmacol.* - 2001. - Vol. 59. - P. 122-126.
31. Lipsky B. A., Baker C. A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents // *Clin. Infect. Dis.* - 1999. - Vol. 28, № 2. - P. 352-364.
32. Mandell L. A., Ball P., Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas // *Clin. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 32, № 1. - P. 72-79.
33. Morganroth J., Dimar J. P., Anzueto A. et al., A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia // *Chest.* - 2005. - Vol. 128, № 5. - P. 3398-3406.
34. Noel G. J., Natarajan J., Chien S. et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2003. - Vol. 73. - P. 292-303.
35. Nykamp D. L., Blackmon C. L., Schmidt P. E., Roberson A. G. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine and fluoxetine // *Ann. Pharmacother.* - 2005. - Vol. 39, № 3. - P. 543-546.
36. Owens R. C. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance // *Drugs.* - 2004. - Vol. 64, № 10. - P. 1091-1124.
37. Owens R. C. Jr., Ambrose P. G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones // *Clin. Infect. Dis.* - 2005. - Vol. 41, № 2. - P. 144-157.
38. Poluzzi E., Raschi E., Motola D., Moretti U., de Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System // *Drug. Saf.* - 2010. - Vol. 33, № 4. - P. 303-314.
39. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), 2018, WHO // http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_en.pdf.
40. Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report Prepared for: The World Health Organization MARCH 8, 2017.
41. Roden D. M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2000. - Vol. 11, № 8. - P. 938-940.
42. Sanguinetti M. C., Jiang C., Curran M. E., Keating M. T. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel // *Cell.* - 1995. - Vol. 81. - P. 299-307.
19. Demolis J. L., Kubitz D., Tenneze L., Funck-Brentano C. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000, vol. 68, no. 6, pp. 658-666.
20. Fenichel R., Malik M., Antzelevitch C. et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2004, vol. 15, pp. 475-495.
21. Ferguson J. Fluoroquinolone phototoxicity - moxifloxacin in context. 1st Intern. Moxifloxacin Symp., Berlin, 1999, Ed. Mandell L. Springer-Verlag. 2000, pp. 134-137.
22. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers. 2011. www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit.
23. Fox G.J., Menzies D. A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *Infect. Dis. Ther.*, 2013, vol. 2, pp. 123-144.
24. Hannibal G.B., Hasanien A.A., Pickham D. ECG Challenges: Measurement and Rate Correction of the QT Interval. *AACN Advanced Crit. Care*, 2013, vol. 24, no. 1, pp. 90-96.
25. Hondeghem L.M., Carlsson L., Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but APD prolongation is antiarrhythmic. *Circulation*, 2001, vol. 103, pp. 2004-2013.
26. Hondeghem L.M. TRIad: foundation for proarrhythmia (triangulation, reverse use dependence and instability). *Novartis Found Symp.*, 2005, vol. 266, pp. 235-244.
27. Hondeghem L.M. Use and abuse of QT and TRIad in cardiac safety research: importance of study design and conduct. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 584, pp. 1-9.
28. Iannini P. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ*, 2001, vol. 322, pp. 46.
29. International Conference on Harmonization. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129335.htm.
30. Kang J., Wang L., Chen X.-L. et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol. Pharmacol.*, 2001, vol. 59, pp. 122-126.
31. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, vol. 28, no. 2, pp. 352-364.
32. Mandell L.A., Ball P., Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, vol. 32, no. 1, pp. 72-79.
33. Morganroth J., Dimar J.P., Anzueto A. et al., A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*, 2005, vol. 128, no. 5, pp. 3398-3406.
34. Noel G.J., Natarajan J., Chien S. et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2003, vol. 73, pp. 292-303.
35. Nykamp D.L., Blackmon C.L., Schmidt P.E., Roberson A.G. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine and fluoxetine. *Ann. Pharmacother.*, 2005, vol. 39, no. 3, pp. 543-546.
36. Owens R.C. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs*, 2004, vol. 64, no. 10, pp. 1091-1124.
37. Owens R.C. Jr., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 41, no. 2, pp. 144-157.
38. Poluzzi E., Raschi E., Motola D., Moretti U., de Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug. Saf.*, 2010, vol. 33, no. 4, pp. 303-314.
39. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), 2018, WHO. http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_en.pdf.
40. Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report Prepared for: The World Health Organization MARCH 8, 2017.
41. Roden D.M. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000, vol. 11, no. 8, pp. 938-940.
42. Sanguinetti M.C., Jiang C., Curran M.E., Keating M.T. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*, 1995, vol. 81, pp. 299-307.

43. Satoh Y., Sugiyama A., Chiba K. et al. QT-prolonging effects of sparfloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, assessed in the in vivo canine model with monophasic action potential monitoring // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 510-515.
44. Sauer A. J., Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1684-1694.
45. Shakeri-Nejad K., Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 7, № 6. – P. 639-651.
46. Simkó J., Csilek A., Karászi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents // *Infection*. – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 194-206.
47. Stahlmann R., Lode H. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations // *Drugs. Aging*. – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 289-302.
48. Straus M., Sturkenboom M. C., Bleumink G. S. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2007-2012.
49. Tristani-Firouzi M., Chen J., Mitcheson J. S., Sanguinetti M. C. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias // *Am. J. Med.* – 2001. – Vol. 110, № 1. – P. 50-59.
50. Veyssier P., Voirot P., Begaud B. et al. Cardiac tolerance of moxifloxacin: Clinical experience from a large observational French study in usual medical practice (IMMEDIAT study) // *Med. Mal. Infect.* – 2006. – Vol. 36, № 10. – P. 505-512.
51. Waldo A. L., Camm A. J., deRuyter H. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with Oral d-Sotalol // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. – P. 7-12.
52. Zareba W. Drug induced QT prolongation // *Cardiol. J.* – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 523-533.
43. Satoh Y., Sugiyama A., Chiba K. et al. QT-prolonging effects of sparfloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, assessed in the in vivo canine model with monophasic action potential monitoring. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, vol. 36, no. 4, pp. 510-515.
44. Sauer A.J., Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. *Circulation*, 2012, vol. 125, pp. 1684-1694.
45. Shakeri-Nejad K., Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2006, vol. 7, no. 6, pp. 639-651.
46. Simkó J., Csilek A., Karászi J., Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*, 2008, vol. 36, no. 3, pp. 194-206.
47. Stahlmann R., Lode H. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations. *Drugs Aging*, 2003, vol. 20, no. 4, pp. 289-302.
48. Straus M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.*, 2005, vol. 26, pp. 2007-2012.
49. Tristani-Firouzi M., Chen J., Mitcheson J.S., Sanguinetti M.C. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am. J. Med.*, 2001, vol. 110, no. 1, pp. 50-59.
50. Veyssier P., Voirot P., Begaud B. et al. Cardiac tolerance of moxifloxacin: Clinical experience from a large observational French study in usual medical practice (IMMEDIAT study). *Med. Mal. Infect.*, 2006, vol. 36, no. 10, pp. 505-512.
51. Waldo A.L., Camm A.J., deRuyter H. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with Oral d-Sotalol. *Lancet*, 1996, vol. 348, pp. 7-12.
52. Zareba W. Drug induced QT prolongation. *Cardiol. J.*, 2007, vol. 14, no. 6, pp. 523-533.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»,
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории инфекционной иммунологии,
патологии и биотехнологии.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.
E-mail: mojokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по науке.
Тел.: 8 (495) 681-07-46.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory for Infectious Immunology,
Pathology and Biotechnology.
Phone: +7 (495) 688-41-85.
Email: mojokina@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone: +7 (495) 681-07-46.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Поступила 28.08.2018

Submitted as of 28.08.2018