



ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МЛУ/ШЛУ НА ИЗМЕНЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ИНТЕРВАЛА QT НА ЭКГ

Е. М. ЖУКОВА¹, Л. Г. ВОХМИНОВА¹, Д. А. КУДЛАЙ²

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, Москва, РФ

Цель исследования: оценить влияние современной химиотерапии на длительность интервала QT у больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя.

Материалы и методы. Наблюдалось 87 больных (впервые выявленных либо с рецидивом) деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ.

Результаты. В процессе проведения противотуберкулезной терапии по V режиму у 27,6% пациентов с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ установлено повышение продолжительности интервала QTc в диапазоне 450-500 мс, которое чаще всего регистрировалось в конце 12-й нед. химиотерапии. Увеличение длительности интервала QTc носило обратимый характер (у большинства пациентов QTc вернулся к исходным значениям), не сопровождалось клиническими проявлениями, ЭКГ-признаками желудочковых аритмий и не потребовало дополнительных лечебных мероприятий (ни в одном случае). Больным туберкулезом с МЛУ/ШЛУ при проведении ПТТ с включением бедаквилина и фторхинолонов необходимо регулярное ЭКГ исследование для динамического контроля за длительностью интервала QTc.

Ключевые слова: удлинение интервала QTc, химиотерапия туберкулеза, туберкулез с МЛУ/ШЛУ возбудителя, бедаквилин

Для цитирования: Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>

THE EFFECT OF THE CURRENT CHEMOTHERAPY OF MDR/XDR TUBERCULOSIS ON QT INTERVAL CHANGES IN ECG

E. M. ZHUKOVA¹, L. G. VOKHMINOVA¹, D. A. KUDLAY²

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The objective of the study: to assess the effect of current chemotherapy on QT interval length in tuberculosis patients suffering from multiple/extensive drug resistance (M/XDR).

Subjects and methods. 87 patients (new cases and relapses) with destructive pulmonary MDR/XDR tuberculosis were followed up.

Results. During anti-tuberculosis therapy with regime V, the prolongation of QTc interval in the range of 450-500 ms was observed in 27.6% of MDR/XDR tuberculosis patients, which was most often recorded at the end of the 12th week of chemotherapy. The prolongation of QTc interval was reversible (in the majority of patients, QTc returned to its original values), it was not accompanied by clinical manifestations and ECG signs of ventricular arrhythmias, and did not require additional therapeutic measures (not in a single case). MDR/XDR tuberculosis patients receiving treatment with bedaquiline and fluoroquinolones need regular ECG examination to monitor changes in the QTc interval prolongation.

Key words: prolongation of QTc interval, tuberculosis chemotherapy, tuberculosis, MDR/XDR tuberculosis, bedaquiline

For citations: Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, P. 19-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>

Интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ) – общепринятый и в то же время широко обсуждаемый показатель, отражающий электрическую систолу желудочков сердца. Измерение интервала QT имеет большое клиническое значение главным образом потому, что его удлинение может ассоциироваться с повышенным риском смерти, в том числе внезапной сердечной смерти [9-11], вследствие развития фатальных желудочковых аритмий, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии [желудочковой тахикардии типа «пируэт» – torsade de pointes, (TdP)]. Увеличение продолжительности интервала QT может быть как врожденным, связанным с мутациями генов, кодирующих структурные единицы мембранных каналов кардиомиоцитов, так и приобретенным.

Приобретенный синдром удлиненного интервала QT вызван воздействием различных причин: перенесенным мио- или перикардитом, атеросклеротическим и постинфарктным кардиосклерозом, пролапсом митрального клапана, синусовой брадикардией, атриовентрикулярной блокадой, нарушениями электролитного баланса. Длительность интервала QT может возрастать при приеме ряда лекарственных препаратов, как антиаритмических, так и «некардиальных». «Некардиальные» препараты могут быть причиной удлинения QT и, следовательно, развития TdP, если они способны блокировать или влиять на блокировку калиевых каналов путем взаимодействия с другими препаратами. Лекарственное удлинение QT может иметь генетический фон [7, 9].

Среди препаратов, используемых для лечения туберкулеза с множественной и широкой устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя, увеличение длительности интервала QT ассоциируется прежде всего с беквацилином и фторхинолонами [5]. В инструкции по применению беквацилина указано, что препарат следует назначать с осторожностью при удлинении интервала QT > 450 мс. При этом в большинстве исследований доказана высокая эффективность беквацилинсодержащих схем химиотерапии туберкулеза с МЛУ возбудителя [3, 4, 6]. С. Е. Борисов и др. (2019) отметили хорошую переносимость используемых режимов: серьезные нежелательные реакции (НР) отмечены только у 27,6% пациентов, причем вклад беквацилина в их развитие не являлся существенным. Установлено, что спектр НР практически не отличался от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов (ПТП) [1]. Своевременный мониторинг химиотерапии, выявление начальных проявлений НР и проведение профилактических мероприятий существенно влияют на эффективность лечения [8]. При современных схемах химиотерапии оценка кардиотоксического действия каждого ПТП, в том числе риска удлинения интервала QT при взаимодействии препаратов, является актуальной.

Цель исследования: оценить влияние современной химиотерапии на длительность интервала QT у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ.

Материалы и методы

На базе терапевтического отделения ФГБУ «ННИИТ» г. Новосибирска проведено одноцентровое открытое контролируемое проспективное когортное исследование. В исследование включено 87 пациентов в соответствии с критериями включения, которыми являлись: возраст от 18 до 60 лет; впервые выявленный туберкулез легких либо рецидив заболевания; доказанная МЛУ возбудителя с устойчивостью к фторхинолонам либо ШЛУ. Критериями исключения были: ВИЧ-инфекция; сопутствующая патология, препятствующая назначению адекватной противотуберкулезной терапии (ПТТ), беременность и кормление грудью.

Всем больным проводилась ПТТ по V режиму, включающая шесть ПТП. Наиболее часто (62/87; 71,2%) основой режима химиотерапии служило сочетание беквацилина, линезолида, фторхинолона (в основном левофлоксацина), капреомицина и циклосерина. Следует подчеркнуть, что у всех наблюдаемых пациентов было одновременное назначение двух ПТП (беквацилина и фторхинолона), потенциально способных привести к увеличению длительности интервала QT.

Всем больным проводили стандартную ЭКГ покоя до включения в ПТТ курса беквацилина, затем каждые 4 нед. (в конце 4, 8, 12, 16, 20, 24-й нед. лечения – по завершении курса беквацилина). В эти

сроки наблюдения определяли скорректированный интервал QTc, который вычисляли при RR менее 1 000 мс по формуле Базетта, при RR более 1 000 – по формуле Фредерика.

На момент начала исследования и до начала беквацилинсодержащей схемы 9/87 (10,3%) пациентов имели удлинённый интервал QTc (более 450 мс).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. При этом определяли такие статистические показатели, как средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (m), стандартная ошибка средней (σ). Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью w-критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Представление полученных результатов проводили с учетом стандартных рекомендаций [2].

Результаты исследования

Среди наблюдаемых преобладали (81/87; 93,1%) пациенты в возрасте до 50 лет (средний возраст $32,1 \pm 1,09$ года), мужчин было 47/87 (54%). Туберкулез легких впервые выявлен у большинства (62/87; 70,1%) больных, рецидив заболевания – в 29,9% (26/87) случаев. По клиническим формам туберкулеза легких состав больных был однородным, превалировал инфильтративный процесс (64/87; 73,6%). В большинстве случаев (48/87; 55,1%) процесс в легких был распространенным (более 3 сегментов), сопровождался распадом (61/87; 70,1%). У 19,5% (17/87) пациентов зарегистрирована ШЛУ МБТ, у 70/87 (80,5%) – МЛУ в сочетании с ЛУ к фторхинолонам.

У большинства (63/87; 72,4%) наблюдаемых пациентов длительность интервала QTc на фоне 24-недельной химиотерапии была менее 450 мс. У 24/87 (27,6%) пациентов во время лечения отмечено удлинение продолжительности интервала QTc более 450 мс. Частота пациентов с удлинением интервала QTc в различные сроки наблюдения представлена на рис. 1.

Отмечено статистически значимое (до 23,3%) увеличение частоты пациентов с удлинённым ин-

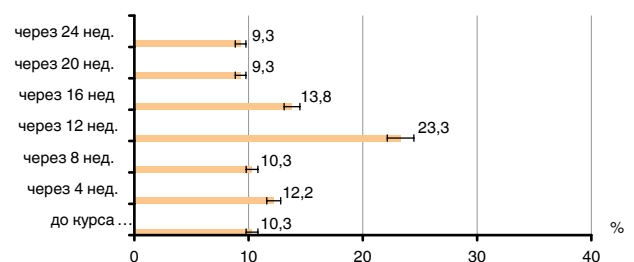


Рис. 1. Частота пациентов с удлинённым интервалом QT в разные сроки наблюдения

Fig. 1. Frequency of patients with QT interval prolongation at different follow-up periods

тервалом QTc в конце 12-й нед. (в сравнении с частотой таких пациентов на начало настоящего курса ПТТ). После окончания приема бедаквилина, то есть через 24 нед. химиотерапии, частота пациентов с удлинённым интервалом QTc практически достигла исходных величин.

Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 24 пациента, у которых длительность интервала QTc превысила 450 мс в один или более срок наблюдения; во 2-ю группу включено 63 пациента, у которых продолжительность интервала QTc во все сроки наблюдения была менее 450 мс.

Сопоставление пациентов 1-й и 2-й групп по полу, возрасту, клиническим характеристикам, уровню калия в крови продемонстрировало отличие лишь по половой принадлежности: в 1-й группе преобладали (17/24; 70,8%) женщины ($p < 0,05$). Средние значения содержания калия в крови у пациентов 1-й, 2-й групп значимо не менялись, были в диапазоне нормальных значений и составили до и по завершении приема бедаквилина $4,01 \pm 0,16$ и $3,85 \pm 0,07$ ммоль/л; $4,2 \pm 0,12$ и $4,06 \pm 0,16$ ммоль/л (соответственно 1-й и 2-й группам) ($p > 0,05$).

У 13/24 (54,2%) пациентов 1-й группы длительность QTc вернулась к нормальным значениям в течение 4-8 нед. У 8/24 (33,3%) увеличение интервала QTc более 450 мс носило стойкий характер, оно сохранялось преимущественно в течение 12 нед. Удлинения интервала QTc более 500 мс у пациентов 1-й группы не зарегистрировано ни в одном случае. Наибольшее значение интервала QTc среди наблюдаемых пациентов – 498 мс. При этом увеличение интервала QTc в диапазоне 450-500 мс у пациентов не сопровождалось клиническими проявлениями аритмии (головокружением, предобморочным состоянием, сердцебиением), ЭКГ-наличием желудочковых аритмий и не требовало лечебных мероприятий.

У пациентов 1-й группы длительность QTc в процессе химиотерапии значимо не изменилась и среднее значение показателя составило $433,9 \pm 5,8$ мс до включения в химиотерапию курса бедаквилина и $442,6 \pm 4,7$ мс по завершении курса бедаквилина ($p > 0,05$). Наибольшее увеличение среднего значения QTc в течение 24 нед. терапии наблюдалось в конце 8-й и 12-й нед. и составило $449,8 \pm 9,9$ и $445,8 \pm 4,0$ мс соответственно (рис. 2).

Средние значения длительности QTc у пациентов 2-й группы были меньше ($p < 0,01$) чем в 1-й группе, находились в диапазоне нормативных значений на всех сроках наблюдения, в процессе химиотерапии значимо не менялись и составили до и по заверше-

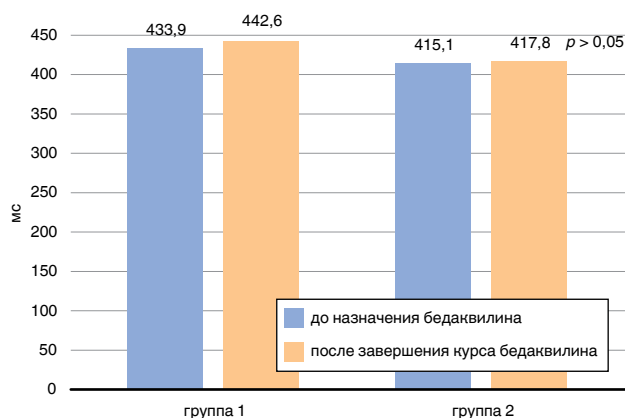


Рис. 2. Средняя длительность интервала QTc у пациентов с МЛУ туберкулезом в процессе химиотерапии по группам, мс

Fig. 2. The average length of QTc interval in MDR tuberculosis patients during chemotherapy, in groups, ms

нии курса бедаквилина $415,1 \pm 2,7$ и $417,8 \pm 3,4$ мс ($p > 0,05$).

При назначении препарата, который способствует увеличению длительности интервала QT, пациенты были предупреждены о необходимости оперативно сообщать лечащему врачу о любых симптомах, которые могут быть проявлениями TdP: обмороках, приступообразном, особенно вновь развившемся, сердцебиении и предобморочном состоянии, предобморочном состоянии без сердцебиения, а также интеркуррентных условиях или методах лечения, которые могут привести к гипокалиемии (например, гастроэнтерите или добавлении мочегонных средств).

Закключение

В процессе проведения ПТТ по V режиму у 27,6% больных ТБ с МЛУ/ШЛУ установлено повышение продолжительности интервала QTc в диапазоне 450-500 мс, которое чаще всего регистрировалось в конце 12-й нед. химиотерапии. Увеличение длительности интервала QTc носило обратимый характер (у большинства пациентов QTc вернулся к исходным значениям), не сопровождалось клиническими проявлениями, ЭКГ-признаками желудочковых аритмий и не потребовало дополнительных лечебных мероприятий (ни в одном случае).

Пациентам с ТБ с МЛУ/ШЛУ при проведении ПТТ с включением бедаквилина и фторхинолонов необходимо регулярное ЭКГ-исследование для динамического контроля за длительностью интервала QTc.

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

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 бедаквиллина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40.
2. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. – М.: Практическая медицина, 2011. – 39 с.
3. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквиллина в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 29-35.
4. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквиллина у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой устойчивостью возбудителя. Издание третье. – М., 2015. – 68 с.
6. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49. – P. 6.
7. Kannankeril P., Roden D. M., Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome // Pharmacol. Rev. – 2010. – Vol. 62, № 4. – P. 760-781.
8. Shovkun L., Kudlay D., Nikolenko N., Franchuk I. Accompanying therapy of patients with extensive drug-resistant (xdr) lung tuberculosis // Eur. Resp. J. – 2018. – Vol. 52. – PA4747.
9. van Noord C., Eijgelsheim M., Stricker B. H. Ch. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation // Brit. J. Clin. Pharmacology. – 2010. – Vol. 70, № 1. – P. 16-23.
10. Zhang Y., Post W. S., Blasco-Colmenares E. et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a metaanalysis // Epidemiology. – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 660-670.
11. Zhang Y., Post W. S., Dalal D. et al QT-Interval Duration and Mortality Rate. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171, № 19. – P. 1727-1733.
1. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.)
2. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Vizualizatsiya dannykh v prezentatsiyakh, otchetakh i issledovaniyakh*. [Data visualization in presentations, reports and trials]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011, 39 p.
3. Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)
4. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. 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.)
5. *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]. 3rd Edition, Moscow, 2015, 68 p.
6. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, pp. 6.
7. Kannankeril P., Roden D.M., Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. *Pharmacol. Rev.*, 2010, vol. 62, no. 4, pp. 760-781.
8. Shovkun L., Kudlay D., Nikolenko N., Franchuk I. Accompanying therapy of patients with extensive drug-resistant (xdr) lung tuberculosis. *Eur. Resp. J.*, 2018, vol. 52, pp. PA4747.
9. van Noord C., Eijgelsheim M., Stricker B.H. Ch. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Brit. J. Clin. Pharmacology*, 2010, vol. 70, no. 1, pp. 16-23.
10. Zhang Y., Post W.S., Blasco-Colmenares E. et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a metaanalysis. *Epidemiology*, 2011, vol. 22, no. 5, pp. 660-670.
11. Zhang Y., Post W.S., Dalal D. et al QT-Interval Duration and Mortality Rate. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.*, 2011, vol. 171, no. 19, pp. 1727-1733.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-83-57, 8 (383) 203-78-25, 203-83-65.

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-57, +7 (383) 203-78-25, 203-83-65.

Жукова Елена Михайловна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Elena M. Zhukova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
Email: zhukovaem@ngs.ru

Вохминова Людмила Геннадьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая отделением функциональной диагностики.
E-mail: nniit@sibnet.ru

Lyudmila G. Vokhminova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Functional Diagnostics Department.
Email: nniit@sibnet.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: 8 (499) 617-79-22.
E-mail: D624254@gmail.com

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory
of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71.
24, Kashirskoye Highway,
Moscow, 115522
Phone: +7 (499) 617-79-22.
Email: D624254@gmail.com