

***Кардиотоксичность химиотерапии  
противотуберкулёзными лекарственными  
средствами у пациентов лекарственно-  
устойчивым туберкулёзом***

**Авчинко В.П., Скрыгина Е.М.**

***ГУ «РНЦ пульмонологии и фтизиатрии»***

**Научная сессия БГМУ 2022**

**Минск, 25 января 2022 г.**



По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году во всем мире заболело туберкулезом (ТБ) около 10,0 миллионов. Согласно Global Tuberculosis Report 2021 общее число пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ), начавших лечение 2018-2019 годах, составило 333304 пациента, что соответствует 25% от 5-летнего целевого показателя в 1,5 миллиона человек. Пандемия COVID-19 угрожает обратить вспять недавний прогресс в снижении глобального бремени туберкулеза (ТБ). В Индии, Индонезии, на Филиппинах, в Южной Африке в четырёх странах, на которых приходится 44% случаев ТБ во всём мире значительно снизилось количество людей, у которых был диагностирован ТБ в период с января по июнь 2020 года, по сравнению с таким же 6-месячным периодом 2019 года.



В Республике Беларусь заболеваемость туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ-ТБ) за 2020 год составила 873 человек.

Для лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ начали применять режимы лечения с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС): с 2015 года – бедаквилин (Bdq), с 2016 года – деламанид (Dlm).

Согласно данным ранее проведенных исследований деламанид считается безопасным для использования у пациентов с М/ШЛУ-ТБ. Одним из наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) было удлинение интервала QTcF, которое было в основном легкой или умеренной степени тяжести и управляемым на программном уровне.



По данным литературы у 9-14% пациентов, получавших деламанид, было зарегистрировано удлинение QTсF, менее чем у 3% удлинение QTсF превышало 500 миллисекунд. В то же время имеется ограниченная информация о других НЯ со ССС, а также о безопасности лечения при одновременном применении Vdq и Dlm. В недавнем систематическом обзоре сообщается, что при комбинированном применении Vdq и Dlm эффективность лечения составила 71,4%, и только у 2,3% пациентов прием любого препарата был прекращен из-за НЯ .

### *Цель исследования*

Оценить частоту, степень тяжести, серьезность НЯ, со стороны сердечно-сосудистой системы.



## *Материалы и методы*

В исследование включены 125 пациентов с М/ШЛУ-ТБ (возраст  $\geq 18$  лет), получавшие лечение Dlm - содержащими режимами в период 2016 – 2018 на базе ГУ «РНПЦ Пульмонологии и фтизиатрии» и шести противотуберкулезных учреждениях. Материалом для исследования являются данные медицинской документации, данные регистра «Туберкулез». Для решения поставленных задач использовались общепринятые методы оценки клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ТБ. Все НЯ классифицировались согласно международному словарю MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Для оценки степени тяжести НЯ использовалась классификация СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Определение серьезности НЯ проводилось согласно дефинициям ICH (The international Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), исходы лечения – согласно клиническому руководству и рекомендациям ВОЗ.



## *Результаты*

Большинство пациентов составляли мужчины (90, 72%), а средний возраст (SD) составлял 43 года (12). У 44 (35%) пациентов в анамнезе было злоупотребление алкоголем, 79 (63%) – курили. В структуре клинических форм туберкулеза преобладали легочная форма ТБ - у 121 пациента (97%), сочетание легочного и внелегочного - у 4 пациентов (3%). Преобладали деструктивные формы туберкулеза - 60% (у 75 пациентов). Среди легочной формы ТБ преобладали инфильтративные формы туберкулеза (95, 76%). У 85 пациентов (68%) был диагностирован ШЛУ-ТБ, у 7 пациентов (6%) - преШЛУ(Fq), у 26 пациентов (21%) - преШЛУ(Inq), МЛУ-ТБ - у 7 пациентов (6%). Проанализированы коморбидные заболевания у пациентов с М/ШЛУ-ТБ.



Около 30% пациентов имели исходные отклонения ЭКГ (неспецифическое изменение сегмента ST, отклонение зубца T, перегрузка правого предсердия), при этом ни у одного из них не отмечалось исходное удлинение QTcF. Все обследованные пациенты получали противотуберкулезное лечение, содержащее Dlm, а 20 (16%) пациентов - и Dlm, и Bdq. Средняя продолжительность применения деламанида составляла 6 месяцев (IQR: 5,5-8,3; диапазон: 1,5-24 месяца). Почти половина (49%) пациентов получали Dlm более шести месяцев лечения.



## *Нежелательные явления.*

НЯ были зарегистрированы у всех пациентов (100%). Всего было зарегистрировано 831 НЯ. Наиболее распространенными были нарушения обмена веществ и метаболизма (193, 23%, IR:7,6 на 100 человеко-месяцев), сердечно-сосудистые НЯ (177, 21%, IR: 7,0 на 100 человеко-месяцев), НЯ со стороны системы кровотока и лимфатической системы (107, 13%, IR: 4,2 на 100 человеко-месяцев). Наибольшая частота сердечно-сосудистых НЯ регистрировалась в течение первого месяца лечения, с последующим снижением количества случаев (рис. 1). В структуре сердечно-сосудистых НЯ наиболее часто выявлялось удлинение QTcF (64/177, 36%), другие отклонения на ЭКГ регистрировались в 23%(40/177) (таблица 1). Всего у 91 из 125 пациентов (73%) были выявлены сердечно-сосудистые НЯ.





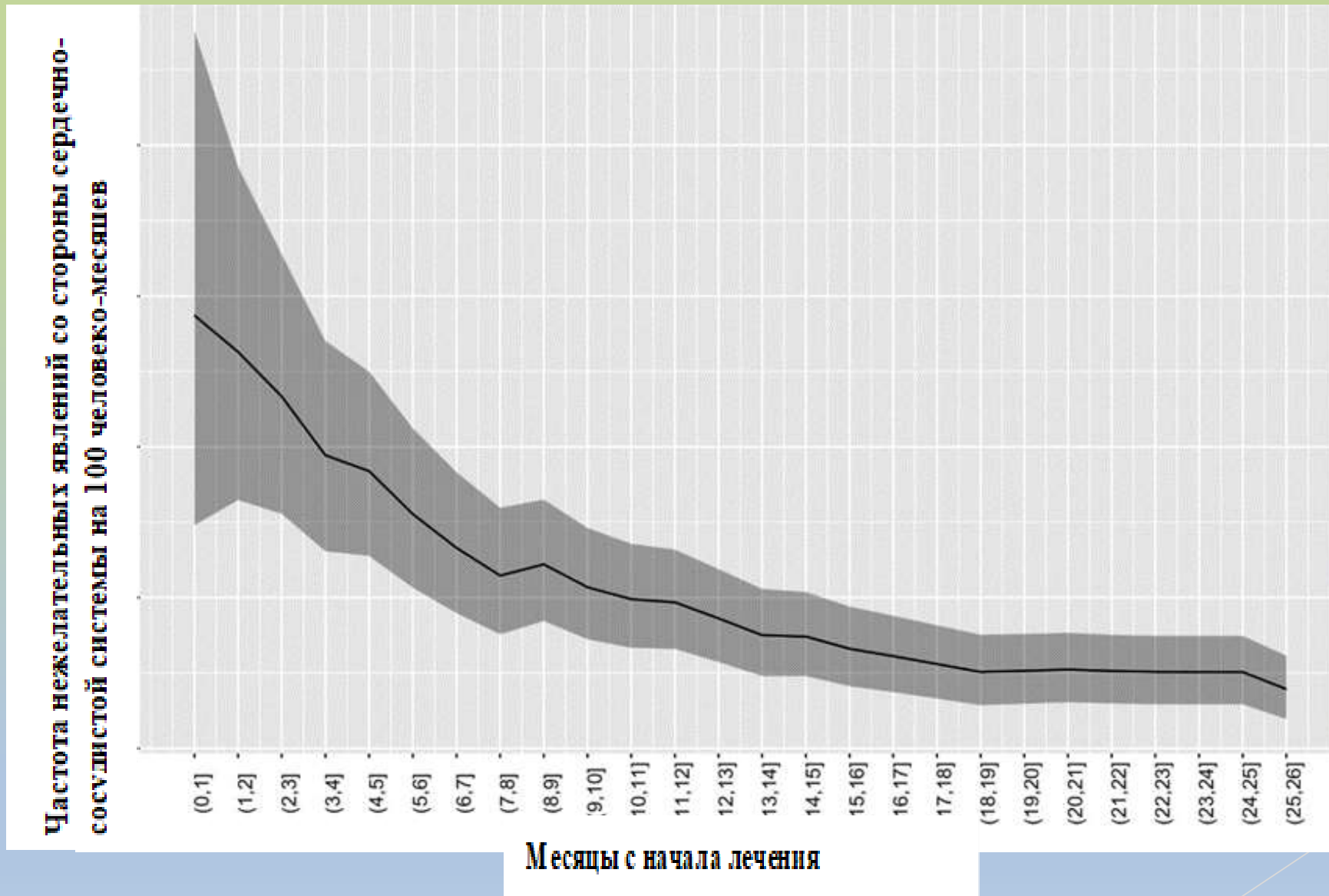


Рисунок 1 - Частота нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с М/ШЛУ-ТБ, получающих деламамид-содержащие режимы



Таблица 1- Структура и частота нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с М/ШЛУ-ТБ, получающих деламагид-содержащие режимы (N=125)

Нежелательное явление	Абсолютное число пациентов с нежелательными явлениями (N,%)	IR на 100 человеко-месяцев [95% CI]	Абсолютное число нежелательных явлений (N,%)	Степень тяжести нежелательных явлений				
				I	II	III	IV	V
Удлинение интервала QTcF	50 (40)	2.52 [1.94-3.22]	64 (36)	40	4	20	-	-
Наджелудочковые экстрасистолы	2 (2)	0.08 [0.01-0.28]	2 (1)	1	1	-	-	-
Желудочковые экстрасистолы	5 (4)	0.20 [0.06-0.46]	5 (3)	-	4	1	-	-
Атриовентрикулярные блокады	3(2)	0.12 [0.02-0.34]	3 (2)	2	1	-	-	-
Блокада ножек пучка Гиса	5 (4)	0.20 [0.06-0.46]	5 (3)	5	-	-	-	-
Синусовая аритмия	1 (1)	0.04 [0.00-0.22]	1 (1)	1	-	-	-	-
Синусовая брадикардия	19 (15)	0.90 [0.57-1.36]	23 (13)	22	1	-	-	-
Синусовая тахикардия	25 (20)	1.10 [0.73-1.59]	28 (16)	28	-	-	-	-
Артериальная гипертензия	2 (2)	0.08 [0.01-0.28]	2 (1)	-	2	-	-	-
Неспецифические изменения на ЭКГ	36 (29)	1.57 [1.12-2.14]	40 (23)	39	-	1	-	-
Прочее	4 (4)	0.16 [0.02-0.56]	4 (2)	2	-	-	-	2
Всего	91(73)	6.96 [5.98-8.07]	177 (100)	140	13	22	-	2



Большинство НЯ были легкой степени и не требовали корректировки дозы или отмены препарата (временного или постоянного). Было два серьезных сердечно-сосудистых НЯ с летальным исходом, не связанных с терапией Dlm. У одного пациента смерть наступила через семь месяцев после отмены Dlm, а у другого пациента была тяжелая форма туберкулезного менингита на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции. Большинство (90%) НЯ разрешились к концу лечения, средняя длительность проявления НЯ составило 72 (IQR: 31-105) дня.



## *Результаты лечения*

Конверсия мокроты через 6 месяцев лечения наблюдалась у 115 (92%), 110 (88%) пациентов успешно завершили лечение. В предыдущих исследованиях сообщалось, что конверсия мокроты за 6 месяцев составила 74–84%, а эффективность лечения - 61–81% [7,10,11,13,25]. Среднее время конверсии культуры составляло 1,1 (IQR: 1,0–2,1; диапазон 0,1–6,9) месяца. Неудачные исходы были зарегистрированы у 15 (12%) пациентов: 2% - смерть, 4% - неудача и 6% - потеря для последующего наблюдения. Через 6 месяцев после лечения рецидив был зарегистрирован у одного пациента (1/103, 1%), рецидив через 12 месяцев был зарегистрирован у двух пациентов (2/103, 2%). Не было статистически значимой разницы ( $p = 0,41$ ) в успехе лечения между когортой, получающей Dlm (94/105, 89%) и когортой, получающей Dlm плюс Bdq (16/20, 80%).

Среднее время конверсии культуры составило 1,1 (IQR: 1,0–2,1; диапазон 0,1–6,9) месяца



## *Выводы*

Лечение взрослых пациентов с М/ШЛУ-ТБ деламанид-содержащими режимами было эффективным и имело благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности. Почти девять из десяти пациентов имели успешные результаты лечения с низким уровнем рецидивов после лечения.

Несмотря на то, что у большинства пациентов наблюдались НЯ, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, большинство из них были легкой степени тяжести и легко управляемы.

