

Алгоритм лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулёзом и синдромом удлинения интервала QT

В.П.Авчинко¹

**Научная сессия УО «БГМУ»,
Минск, 26 января 2023**

Актуальность

Согласно литературным данным синдром удлинения интервала QT является одним из наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ), получающих новые и перепрофилированные противотуберкулёзные лекарственные препараты (ПТЛП). Синдром удлинения интервала QT является в основном легкой степени тяжести и управляемым на программном уровне при своевременном выявлении. Примерно у 9-14% пациентов, получавших ПТЛП, было зарегистрировано удлинение QT, менее чем у 3% пациентов удлинение интервала QT превышало

500

миллисекунд.



Цель исследования: Изучить структуру и частоту НЯ со стороны ССС у пациентов с ЛУ-ТБ и коморбидной сердечно-сосудистой патологией (ССП). Разработать алгоритм лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания и синдромом удлинения интервала QT.



Материалы и методы: Объектом исследования являлись взрослые пациенты с ЛУ-ТБ и коморбидной СПП, получавшие химиотерапию ПТЛП (N=46), в том числе и деламанид. В контрольную группу вошли пациенты с ЛУ-ТБ без сопутствующей СПП (N=79). Классифицировались НЯ согласно международному словарю MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Степень тяжести НЯ – согласно СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Определение серьезности НЯ проводилось в соответствии дефиниций ICH (The international Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), исходы лечения – согласно клиническому руководству и рекомендациям ВОЗ.

Материалом для исследования служили данные медицинской документации пациентов, регистра «Туберкулёз». Конверсия культуры мокроты определялась как получение двух последовательных отрицательных результатов исследования. Исходы лечения были классифицированы как успешные и неуспешные. Для анализа НЯ рассматривали каждое событие как единицу анализа как в совокупности всех НЯ со стороны ССС, так и в группах пациентов. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым во всех анализах.

Результаты:

Основная группа исследования и группа сравнения были сопоставимы по социально-демографическим и клиническим показателям: преобладали мужчины (80,0 % против 67,0%, $\chi^2 = 2.569$, $p > 0.05$), злоупотребляющие алкоголем (32,0% против 37,0 %, $\chi^2 = 0.214$, $p > 0.05$), болеющие легочной формой туберкулёза (96,0% против 93,0%, $\chi^2 = 0.472$, $p > 0.05$). Средний возраст составил (49 против 40 лет). Курящие пациенты преобладали в группе пациентов с коморбидной ССП (63,0 % против 37,0%, $\chi^2 = 8.107$, $p < 0,01$). Проанализированы НЯ в течении длительной химиотерапии в основной группе (таблица 1) и группе сравнения. У 78,0% (36/46, $p < 0,05$) пациентов с ЛУ-ТБ и коморбидной ССП возникали НЯ со стороны ССС . У пациентов без сопутствующей ССП НЯ со стороны ССС регистрировались в 70,0% (55/79, $p < 0,05$) случаев. В обеих группах одинаково часто возникали НЯ со стороны ССС ($\chi^2 = 1.096$, $p > 0.05$, $p = 0.296$).

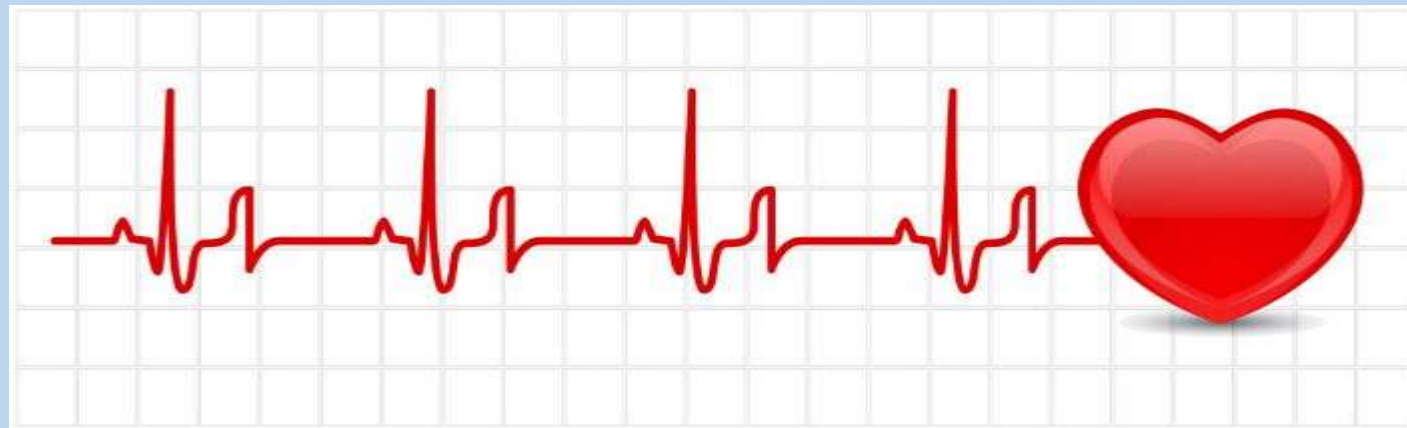


Таблица 1 - Структура и частота НЯ со стороны ССС у пациентов с ЛУ-ТБ и коморбидной ССП, получающих деламамид-содержащие режимы (N=46)

<u>Нежелательное явление</u>	<u>Абсолютное число пациентов с нежелательными явлениями (N,%)</u>	<u>Абсолютное число нежелательных явлений (N,%)</u>	<u>Степень тяжести нежелательных явлений</u>				
			I	II	III	IV	V
<u>Удлинение интервала QTcF</u>	17 (37)	24 (27)	13	-	11	-	-
<u>Наджелудочковые экстрасистолы</u>	1(2)	1(1)	-	1	-	-	-
<u>Желудочковые экстрасистолы</u>	5 (11)	5 (6)		4	1	-	-
<u>Атриовентрикулярные блокады</u>	2(4)	2(2)	1	1	-	-	-
<u>Блокада ножек пучка Гиса</u>	1 (2)	1(1)	1	-	-	-	-
<u>Синусовая аритмия</u>	1 (2)	1 (1)	1	-	-	-	-
<u>Синусовая брадикардия</u>	7 (15)	9 (10)	8	1	-	-	-
<u>Синусовая тахикардия</u>	16 (35)	19(21)	19	-	-	-	-
<u>Артериальная гипертензия</u>	1(2)	1 (1)	-	1	-	-	-
<u>Неспецифические изменения на ЭКГ</u>	20 (43)	23 (26)	22	-	1	-	-
<u>Прочее</u>	3(7)	3(3)	2				1
<u>Всего</u>	46 (100)*	89(100)*	67	8	13	-	1

В структуре НЯ со стороны ССС в обеих группах наиболее часто выявлялся синдром удлинения интервала QT. Частота удлинения интервала QT среди всех НЯ в основной группе исследования составила (24/89, 27,0%), в контрольной группе – 40/88 (45,0%). Данное НЯ регистрировалось у 37,0% (17/46) пациентов с коморбидной ССП и у 42,0% (33/79) пациентов без ССП. По данным нашего исследования удлинение интервала QT регистрировалось с одинаковой частотой у пациентов с ЛУ-ТБ без сопутствующей коморбидной ССП и с сопутствующей ССП ($\chi^2 = 0.281$, $p > 0.05$, $p = 0.597$). В тоже время частота удлинения интервала QT в структуре среди всех НЯ преобладала у пациентов с ЛУ-ТБ без сопутствующей коморбидной ССП ($\chi^2 = 6.552$, $p < 0.05$, $p = 0.011$).

Удлинение интервала QT было легкой, умеренной, средней степени тяжести. Своевременная коррекция и тщательный мониторинг НЯ позволили избежать развития жизнеугрожающих состояний в обеих группах пациентов. В связи с этим не было зарегистрировано отмены ПТЛП из-за НЯ со стороны ССС, в том числе, из-за синдрома удлинения интервала QT.



Разработан алгоритм лечения пациентов с туберкулёзом органов дыхания и синдромом удлинения интервала QT.

Схема лечения пациентов с ЛУ-ТБ составляется путем последовательного включения ПТЛП в соответствии с действующим клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)». При выборе схемы противотуберкулезного лечения пациента с синдромом удлинения интервала QT предпочтительным является назначение левофлоксацина (Lfx) по сравнению с моксифлоксацином (Mfx).

При возможности включения в режим лечения других основных эффективных ПТЛП предпочтительно избегать назначения клофазимина (Cfz). При назначении бедаквилина (Bdq), который считается основным лекарственным препаратом в схеме лечения по возможности необходимо избегать применения всех прочих препаратов, удлиняющих интервал QT.



При удлинении интервала QT (501мс и более), в том числе с симптомами серьезных (желудочковые экстрасистолы 3-5 степени по Лауну и др.)/ жизнеугрожающих (полиморфная желудочковая тахикардия, развитие аритмий по типу "Torsade de pointes" и другие) аритмий не назначать ПТЛП, нормализовать электролитный баланс, назначить пациенту лечение в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения болезней системы кровообращения. К назначению ПТЛП приступить по достижении длительности интервала QT не более 481-500 мс (2 степень удлинения интервала QT) при отсутствия серьезных /жизнеугрожающих аритмий.

Схему, режим и длительность приема ПТЛП определяет врачебный консилиум.



Алгоритм ведения пациентов с удлинением интервала QT представлен на рисунке 1.

Рисунок 1 - Алгоритм ведения пациентов с М/ШЛУ-ТБ и удлинением интервалом QT.



СТСАЕ- Международная классификация степени тяжести НР (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 2016)
QTcF-интервал QT скорректированный по Фредерику ХТ-химиотерапии

При назначении химиотерапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие ПТЛП с основными лекарственными препаратами фармакологической подгруппы анатомо-терапевтическо-химической классификационной системы лекарственных препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему. Оценка взаимодействия – динамичный процесс, систематически обновляется и проводится с помощью базы данных Medscape <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.



Выводы:

- 1. Лечение взрослых пациентов с ЛУ-ТБ и коморбидной ССП деламанид-содержащими режимами является эффективным (конверсия мокроты через 6 месяцев наблюдалась у 72/79 (91,0%) пациентов, успешно завершили лечение 70/79 (89,0%) пациентов.**
- 2. В структуре всех НЯ со стороны ССС наиболее часто регистрировался синдром удлинения интервала QT (24/89, 27,0%, $p < 0,05$), данное НЯ было зарегистрировано у 37,0% (17/46 $p < 0,05$,) пациентов с коморбидной ССП .**
- 3. По данным нашего исследования удлинение интервала QT регистрировалось с одинаковой частотой у пациентов с ЛУ-ТБ без сопутствующей коморбидной ССП и с сопутствующей ССП ($\chi^2 = 0.281$, $p > 0.05$, $p = 0.597$).**
- 4. Применение разработанного алгоритма ведения пациентов с удлиненным интервалом QT позволяет провести эффективный курс лечения пациентов с ЛУ-ТБ и удлиненным интервалом QT, своевременно назначить индивидуальную схему лечения с использованием ПТЛП, своевременно корректировать НЯ у данной группы пациентов, что способствует повышению эффективности лечения.**