

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1604>

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЕЛАМАНИД-СОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И КОМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.П. Авчинко

ГУ «Республиканский научно-практический центр Пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь

УДК [616.24–002.5+616-01/09]-07: 615.281.8

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственная устойчивость, болезни системы кровообращения, деламанид-содержащие режимы, нежелательные явления.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** В.П. Авчинко. Эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1604–1610.

**Цель.** Изучить эффективность лечения деламанид-содержащими режимами у пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, оценить в данной группе пациентов частоту, структуру, степень тяжести нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Материалы и методы.** В исследование включены 125 взрослых пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, начавших лечение деламанид-содержащими режимами с июля 2016 г. по февраль 2018 г. в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии и шести областных противотуберкулезных учреждениях. В основную группу вошли пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, диагностированной до начала противотуберкулезного лечения (N = 46). В контрольную группу вошли пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (N = 79). Формулировка и кодирование диагноза (основного заболевания и коморбидных заболеваний (состояний)) соответствовало Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра. Нежелательные явления классифицировались согласно международному словарю MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Степень тяжести нежелательных явлений классификация CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Определение серьезности нежелательных явлений проводилось в соответствии с дефинициями 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 «Туберкулез». Конверсия культуры мокроты определялась как получение двух последовательных отрицательных результатов исследования. Исходы лечения были классифицированы как успешные и неуспешные. Для анализа нежелательных явлений рассматривали каждое событие как единицу анализа как в совокупности всех нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, так и в группах пациентов. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0.05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0.05$ .

**Результаты.** Эффективность лечения деламанид-содержащими режимами в группе пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией составила 88.0%, конверсия мокроты через 6 месяцев лечения (абациллирование по посеву) наблюдалась у 93.0% пациентов данной группы, при сравнении не было выявлено статистической разницы в эффективности лечения ( $p = 0.785$ ) пациентов основной группы и группы сравнения. При анализе отдаленных результатов только у одного пациента с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (3.0%) наблюдался рецидив туберкулеза в сроке более, чем через один год после успешного лечения.

У 78.0% пациентов основной группы исследования (с коморбидной сердечно-сосудистой патологией) и 70.0% группы сравнения в процессе лечения возникали нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее частым нежелательным явлением в обеих группах было удлинение интервала QTcF и регистрировалось у 37.0% пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и у 42.0% пациентов без сердечно-сосудистой патологии ( $p = 0.597$ ). Своевременная коррекция и тщательный мониторинг нежелательных явлений позволили избежать развития жизнеугрожающих состояний в обеих группах пациентов. В связи с этим не было зарегистрировано отмены противотуберкулезных препаратов из-за нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе, из-за удлинения интервала QTcF.

Наибольшая частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений была выявлена в течение первого месяца лечения пациентов, далее, на протяжении лечения она снижалась, что может косвенно указывать на отсутствие накопительного кардиотоксического эффекта деламанид-содержащих режимов лечения.

**Выводы.** Лечение деламанид-содержащими режимами взрослых пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией было эффективным и имело в целом благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, сопоставимый с результатами группы сравнения. Несмотря на большое количество нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, последние были управляемы на программном уровне (преобладали в начальные сроки лечения, имели легкую, среднюю или умеренную степень тяжести, подвергались купированию), что позволило завершить противотуберкулезное лечение деламанид-содержащими режимами.

# EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DELAMANID-CONTAINING REGIMENS IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES

V.P. Auchynka

Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

**Key words:** tuberculosis, drug resistance, cardiovascular diseases, delamanid-containing regimens, adverse events.

**FOR REFERENCES.** V.P. Auchynka. Effectiveness and safety of delamanid-containing regimens in patients with drug-resistant tuberculosis and cardiovascular comorbidities. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1604–1610.

**Aim.** To study the effectiveness of treatment with delamanid-containing regimens in patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis and comorbid cardiovascular diseases, to assess the frequency, structure, and severity of adverse events in the cardiovascular system in this group of patients.

**Materials and methods.** The study included 125 adult patients with multidrug and extensive drug resistance who started treatment with delamanid-containing regimens from July 2016 to February 2018 at the Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis and six regional anti-TB institutions. The main group included patients with multiple and extensive drug resistance and comorbid cardiovascular diseases (N = 46). The control group included patients with multiple and extensive drug resistance without comorbid cardiovascular diseases (N = 79). The formulation and coding of the diagnosis (the underlying disease and comorbid diseases (conditions)) corresponded to the International Classification of Diseases (ICD) of the 10th revision. Adverse events were classified according to the international dictionary MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). The severity of adverse events classification complied with CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). The severity of adverse events was determined in accordance with the definitions of ICH (The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), and the treatment outcomes were identified in accordance with clinical guidelines and WHO recommendations. The study materials were the data from the medical records of the patients in the E-Register "Tuberculosis". Sputum culture conversion was defined as two consecutive negative test results. Treatment outcomes were classified as successful and unsuccessful. For the analysis of adverse events, each event was considered as a unit of analysis both in the aggregate of all adverse events in the cardiovascular system and in groups of patients. Testing of statistical hypotheses was carried out at a critical level of significance  $p = 0.05$ , i.e. the difference was considered statistically significant if  $p < 0.05$ .

**Results.** The effectiveness of treatment with delamanid-containing regimens in the group of patients with comorbid cardiovascular diseases was 88.0%, sputum conversion after 6 months of treatment (abacillation by culture) was observed in 93.0% of patients in this group, when compared no statistical difference was present in the effectiveness of treatment ( $p = 0.785$ ) of the patients of the main group and those of the comparison group. In the analysis of long-term results, only one patient with cardiovascular comorbidity (3.0%) had a relapse of tuberculosis more than one year after successful treatment.

78.0% of patients of the main study group (with comorbid cardiovascular diseases) and 70.0% of the comparison group manifested cardiovascular adverse events during treatment. The most common adverse event in both groups was prolongation of the QTcF interval, which was recorded in 37.0% of patients with comorbid cardiovascular diseases and in 42.0% of patients without cardiovascular diseases ( $p = 0.597$ ). Timely correction and careful monitoring of adverse events made it possible to avoid the development of life-threatening conditions in both groups of patients. In this regard, no withdrawal of anti-tuberculosis drugs was registered due to cardiovascular adverse events, including those due to the prolongation of the QTcF interval.

The highest frequency of cardiovascular adverse events was detected during the first month of treatment of patients, then, in the course of treatment, it decreased, which may indirectly indicate the absence of a cumulative cardiotoxic effect of delamanid-containing treatment regimens.

**Conclusions.** Treatment with delamanid-containing regimens in adult patients with multidrug-resistant tuberculosis and comorbid cardiovascular disease was effective and had an overall favorable cardiovascular safety profile comparable to the comparison group. Despite a large number of cardiovascular adverse events, they were manageable at the program level (prevailing at the initial stages of treatment, having light, mild or moderate severity, having been relieved), which made it possible to complete anti-tuberculosis treatment with delamanid-containing regimens.

## Введение

По данным ВОЗ в 2020 году туберкулезом во всем мире заболело около 10 миллионов человек и около 15.0% умерли от него. Одной из проблем ликвидации туберкулеза, особенно в Европейском регионе ВОЗ, является эпидемия лекарственно-устойчивого туберкулеза. Согласно Global Tuberculosis Report 2021 общее число пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом, начавших лечение 2018–2019 гг., составило 333304 пациента, что соответствует 22.0% от 5-летнего целевого показателя в 1.5 миллиона человек. Только половина пациентов, начавших лечение, имели успех в лечении [1]. Низкие резуль-

таты в лечении связаны с наличием тяжелой сопутствующей коморбидной патологии, серьезными нежелательными явлениями противотуберкулезных лекарственных средств, длительными сроками химиотерапии, низкой приверженностью к лечению [2].

Новые противотуберкулезные препараты, такие как деламаид и бедаквилин, были одобрены ВОЗ для лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и начали использоваться в Республике Беларусь на программном уровне (бедаквилин – с июня 2015 года, деламаид – с декабря 2016 года) [3, 4]. По имеющимся данным, эффективность деламаид – содержащих режимов у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом составляет от 71.4 до 82.0% [5, 6, 7].

Деламанид считается безопасным в использовании [10]. По данным литературы одним из наиболее частых нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы является удлинение интервала QTcF, которое регистрируется у 9–14% пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получающих деламанид-содержащие режимы. Менее чем у 3.0% пациентов удлинение интервала QTcF превышает 500 миллисекунд [7, 11–14]. Большинство нежелательных явлений при приеме деламанид-содержащих режимов по степени тяжести являются легкими, средними либо умеренными, они управляемы на программном уровне [15].

Успешному проведению специфического лечения препятствует наличие коморбидной патологии, течение которой может усугубляться под влиянием противотуберкулезных препаратов [11, 12]. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у пациентов с туберкулезом составляет от 17.8 до 37.9% [8, 9].

Данные об эффективности и безопасности деламанид-содержащих режимов у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией имеются в ограниченном числе публикаций. В доступной научной литературе крайне мало информации о структуре, частоте, степени тяжести нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, а также об эффективности деламанид-содержащих режимов у данной группы пациентов. Поскольку использование эффективных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью является социально значимым, исследования по обоснованию возможности их применения у пациентов с распространенной коморбидной патологией (болезни системы кровообращения) является актуальным и практико-ориентированным.

### Цель исследования

Изучить эффективность лечения деламанид-содержащими режимами у пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, оценить в данной группе пациентов частоту, структуру, степень тяжести нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

### Материалы и методы

В исследование включены 125 взрослых пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, начавших лечение деламанид-содержащими режимами с июля 2016 г. по февраль 2018 г.

в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии и шести областных противотуберкулезных учреждениях. В основную группу вошли пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, диагностированной до начала противотуберкулезного лечения (N = 46). В контрольную группу вошли пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (N = 79). Формулировка и кодирование диагноза (основного заболевания и коморбидных заболеваний (состояний)) соответствовало Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра. Нежелательные явления классифицировались согласно международному словарю MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Степень тяжести нежелательных явлений классификация CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Определение серьезности нежелательных явлений проводилось в соответствии с дефиниций ICH (The international Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), исходы лечения – согласно клиническому руководству и рекомендациям ВОЗ. Удлинение интервала QT рассчитывалось по формуле Фредерика. Материалом для исследования служили данные медицинской документации пациентов, регистра «Туберкулез». Конверсия культуры мокроты определялась как получение двух последовательных отрицательных результатов исследования. Исходы лечения были классифицированы как успешные и неуспешные. Для анализа нежелательных явлений рассматривали каждое событие как единицу анализа как в совокупности всех нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, так и в группах пациентов. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0.05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0.05$ .

### Результаты и обсуждения

Основная группа исследования и группа сравнения были сопоставимы по социально-демографическим и клиническим показателям. В структуре обеих групп преобладали мужчины (80.0% против 67.0%,  $p = 0.11$ ), болеющие легочной формой туберкулеза (96.0% против 93.0%,  $p = 0.643$ ), около трети наблюдений составляли лица, злоупотребляющие алкоголем (32.0% против 37.0%,  $p = 0.644$ ). Средний возраст составил (49 против 40 лет). Курящие пациенты преобладали в группе пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (63.0% против 37.0%,  $p = 0.005$ ).

## Структура коморбидной сердечно-сосудистой патологии

В рамках исследования проанализирована структура коморбидной патологии у пациентов в соответствии с МКБ-10 (таблица 1).

## Нежелательные явления

Проанализированы нежелательные явления в течение длительной химиотерапии в основной группе и группе сравнения (таблица 2, 3). У 78.0% (36/46) пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом

| Наименование   | Количество пациентов с М/ШЛУ-ТБ и данной сердечно-сосудистой патологией, N <sub>1</sub> | Удельный вес пациентов с отдельными болезнями (синдромами) в структуре пациентов с М/ШЛУ-ТБ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (N = 46), N <sub>1</sub> /N (%) |
|--|---|--|
| <b>I05-I09</b> Хронические ревматические болезни сердца  |   |  |
| <b>I05</b> Ревматические болезни митрального клапана   | 1   | 1/46 (2)   |
| <b>I11.0</b> Гипертензивная [Гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца с (застойной) сердечной недостаточностью              | 10  | 10/46 (22)   |
| <b>I11.9</b> Гипертензивная [Гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточностью            | 10  | 10/46 (22)   |
| <b>I20-I25</b> Ишемическая болезнь сердца  |   |  |
| <b>I20</b> Стенокардия   | 6   | 6/46 (13)  |
| <b>I25</b> Хроническая ишемическая болезнь сердца:   |   |  |
| 1) <b>I25.0</b> атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь  | 18  | 18/46 (39)   |
| 2) <b>I25.1</b> перенесенный в прошлом инфаркт миокарда  | 3   | 3/46 (6,5)   |
| <b>I26-I28</b> Легочное сердце и нарушение легочного кровообращения  | 3   | 3/46 (6,5)   |
| <b>I30-I52</b> Другие болезни сердца   |   |  |
| <b>I34</b> Неревматические поражения митрального клапана   | 6   | 6/46 (13)  |
| <b>I35</b> Неревматические поражения аортального клапана   | 3   | 3/46 (6,5)   |
| <b>I36</b> Неревматические поражения трехстворчатого клапана   | 4   | 4/46 (9)   |
| <b>I37</b> Поражение клапана легочной артерии  | 3   | 3/46 (6,5)   |
| <b>I42</b> Кардиомиопатия  | 2   | 2/46 (4)   |
| <b>I44</b> Атриоventрикулярная блокада и блокада левой ножки пучка Гиса  | 2   | 2/46 (4)   |
| <b>I45</b> Другие нарушения проводимости (блокада правой ножки пучка Гиса, синдром преждевременного возбуждения и другие нарушения проводимости) | 9   | 9/46 (19,5)  |
| <b>I49</b> Другие нарушения сердечного ритма   | 12  | 12/46 (26)   |
| <b>I50</b> Сердечная недостаточность   | 10  | 10/46 (22)   |

Таблица 1. Структура коморбидной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (N = 46)

| Name  | Number of patients with M/XDR-TB and cardiovascular pathology, N <sub>1</sub> | Share of patients with certain diseases (syndromes) in the structure of patients with M/XDR-TB and comorbid cardiovascular pathology (N = 46), N <sub>1</sub> /N (%) |
|---|---|--|
| <b>I05-I09</b> Chronic rheumatic heart disease  |   |  |
| <b>I05</b> Rheumatic diseases of the mitral valve   | 1   | 1/46 (2)   |
| <b>I11.0</b> Hypertensive heart-predominant disease with (congestive) heart failure                                       | 10  | 10/46 (22)   |
| <b>I11.9</b> Hypertensive [Hypertension] disease with predominant heart involvement without (congestive) heart failure    | 10  | 10/46 (22)   |
| <b>I20-I25</b> Ischemic heart disease   |   |  |
| <b>I20</b> Angina pectoris  | 6   | 6/46 (13)  |
| <b>I25</b> Chronic ischemic heart disease:  |   |  |
| 1) <b>I25.0</b> atherosclerotic cardiovascular disease  | 18  | 18/46 (39)   |
| 2) <b>I25.1</b> previous myocardial infarction  | 3   | 3/46 (6,5)   |
| <b>I26-I28</b> Cor pulmonale and impaired pulmonary circulation   | 3   | 3/46 (6,5)   |
| <b>I30-I52</b> Other diseases of the heart  |   |  |
| <b>I34</b> Non-rheumatic disorders of the mitral valve  | 6   | 6/46 (13)  |
| <b>I35</b> Non-rheumatic disorders of aortic valve  | 3   | 3/46 (6,5)   |
| <b>I36</b> Non-rheumatic lesions of the tricuspid valve   | 4   | 4/46 (9)   |
| <b>I37</b> Pulmonary valve disease  | 3   | 3/46 (6,5)   |
| <b>I42</b> Cardiomyopathy   | 2   | 2/46 (4)   |
| <b>I44</b> Atrioventricular block and left bundle branch block  | 2   | 2/46 (4)   |
| <b>I45</b> Other conduction disorders (right bundle branch block, preexcitation syndrome, and other conduction disorders) | 9   | 9/46 (19,5)  |
| <b>I49</b> Other cardiac arrhythmias  | 12  | 12/46 (26)   |
| <b>I50</b> Heart failure  | 10  | 10/46 (22)   |

Table 1. Structure of comorbid cardiovascular pathology in patients with multidrug and extensive drug resistance (N = 46)

Таблица 2. Структура пациентов с нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, структура и тяжесть нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с М/ШЛУ-ТБ и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих деламамид-содержащие режимы (N = 46)

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

Table 2. Structure of patients with adverse events from the cardiovascular system, structure and severity of adverse events from the cardiovascular system in patients with M/XDR-TB and comorbid cardiovascular pathology receiving delamanid-containing regimens (N = 46)

| Adverse event                     | Number patients with adverse events (N <sub>1</sub> , (%)) | Cases of adverse events                         |                            |    |     |    |   |
|-----------------------------------|--|---|----------------------------|----|-----|----|---|
|                                   |  | Number of adverse events (N <sub>2</sub> , (%)) | Severity of adverse events |    |     |    |   |
|                                   |  |   | I                          | II | III | IV | V |
| Prolongation of the QTcF interval | 17 (37)  | 24 (27)   | 13                         | -  | 11  | -  | - |
| Supraventricular extrasystoles    | 1(2)   | 1(1)  | -                          | 1  | -   | -  | - |
| Ventricular extrasystoles         | 5 (11)   | 5 (6)   |                            | 4  | 1   | -  | - |
| Atrioventricular blocks           | 2(4)   | 2(2)  | 1                          | 1  | -   | -  | - |
| Bundle branch block               | 1 (2)  | 1(1)  | 1                          | -  | -   | -  | - |
| Sinus arrhythmia                  | 1 (2)  | 1 (1)   | 1                          | -  | -   | -  | - |
| Sinus bradycardia                 | 7 (15)   | 9 (10)  | 8                          | 1  | -   | -  | - |
| Sinus tachycardia                 | 16 (35)  | 19(21)  | 19                         | -  | -   | -  | - |
| Arterial hypertension             | 1(2)   | 1 (1)   | -                          | 1  | -   | -  | - |
| Nonspecific ECG changes           | 20 (43)  | 23 (26)   | 22                         | -  | 1   | -  | - |
| Other                             | 3(7)   | 3(3)  | 2                          |    |     |    | 1 |
| Total                             | 46 (100)*  | 89(100)*  | 67                         | 8  | 13  | -  | 1 |

Таблица 3. Структура пациентов с нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, структура и тяжесть нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с М/ШЛУ-ТБ без коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих деламамид-содержащие режимы (N = 79)

| Нежелательное явление            | Число пациентов с нежелательными явлениями (N <sub>1</sub> , (%)) | Случаи нежелательных явлений                       |                                       |    |     |    |   |
|----------------------------------|---|--|---------------------------------------|----|-----|----|---|
|                                  |   | Число нежелательных явлений (N <sub>2</sub> , (%)) | Степень тяжести нежелательных явлений |    |     |    |   |
|                                  |   |  | I                                     | II | III | IV | V |
| Удлинение интервала QTcF         | 33 (42)   | 40(45)   | 27                                    | 4  | 9   | -  | - |
| Наджелудочковые экстрасистолы    | 1(1)  | 1(1)   | 1                                     | -  | -   | -  | - |
| Желудочковые экстрасистолы       | -   | -  | -                                     | -  | -   | -  | - |
| Атриовентрикулярные блокады      | 1(1)  | 1(1)   | 1                                     | -  | -   | -  | - |
| Блокада ножки пучка Гиса         | 4(5)  | 4(5)   | 4                                     | -  | -   | -  | - |
| Синусовая аритмия                | -   | -  | -                                     | -  | -   | -  | - |
| Синусовая брадикардия            | 12 (15)   | 14 (16)  | 14                                    | -  | -   | -  | - |
| Синусовая тахикардия             | 9 (11)  | 9(10)  | 9                                     | -  | -   | -  | - |
| Артериальная гипертензия         | 1(1)  | 1 (1)  | -                                     | 1  | -   | -  | - |
| Неспецифические изменения на ЭКГ | 16(20)  | 17 (19)  | 17                                    | -  | -   | -  | - |
| Прочее                           | 1(1)  | 1(1)   | -                                     |    |     |    | 1 |
| Всего                            | 79 (100)*   | 88(100)*   | 73                                    | 5  | 9   | -  | 1 |

и коморбидной сердечно-сосудистой патологией возникали нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировались в 70.0% (55/79) случаев. В обеих группах одинаково часто возникали нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы ( $p = 0.296$ ).

Как указывалось ранее, деламамид-содержащие режимы для лечения лекарственно устойчивого туберкулеза были одобрены в мировой практике в 2013 г., в Республике Беларусь деламамид начал использоваться с 2016 г. [4]. Учитывая отсутствие данных о переносимости деламамид у пациентов с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, в когорту исследования не включались пациенты с тяжелыми проявлениями болезней системы кровообращения. Всем пациентам в течение длительной химиотерапии проводился тщательный клинический мониторинг в соответствии с действующими клиническими протоколами диагностики и лечения, при необходимости, назначалась сопроводительная терапия для коррекции нежелательных явлений, корректировались частота, дозировка, кратность приема противотуберкулезных лекарственных средств.

В структуре нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистых явлений в обеих группах наиболее часто выявлялось удлинение интервала QTcF. Частота удлинения интервала QTcF среди всех нежелательных явлений основной группе исследования составила 27.0% (24/89), в контрольной группе – 45.0% (40/88). Данное нежелательное явление регистрировалось у 37.0% (17/46) пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и у 42.0% (33/79) пациентов без сердечно-сосудистой патологии. По данным нашего исследования удлинение интервала QTcF регистрировалось с одинаковой частотой у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом без сопутствующей коморбидной сердечно-сосудистой патологии и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией ( $p = 0.597$ ). В то же время частота удлинения интервала QTcF в структуре среди всех нежелательных явлений преобладала у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом без сопутствующей коморбидной патологии ( $p = 0.011$ ).

Удлинение интервала QTcF было легкой, умеренной, средней степени тяжести. Своевременная коррекция и тщательный мониторинг нежелательных явлений позволили избежать развития жизнеугрожающих состояний в обеих группах пациентов. В связи с этим не было зарегистрировано отмены

противотуберкулезных препаратов из-за нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе, из-за удлинения интервала QTcF.

Другими наиболее частыми нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы в когорте пациентов регистрировались синусовая тахикардия и неспецифические изменения на ЭКГ. В когорте с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией данные изменения регистрировались у 16/46 (35.0%) и 20/46 (43.0%) пациентов соответственно. У пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии данные изменения регистрировались в 11.0% (9/79) и 20.0% (16/79) случаев соответственно. При сравнении групп исследования синусовая тахикардия ( $p = 0.002$ ) и неспецифические изменения на ЭКГ ( $p = 0.002$ ) чаще возникали у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Находящиеся по частоте на втором и третьем месте нежелательные явления были легкой, умеренной, средней степени тяжести и не требовали отмены противотуберкулезных лекарственных средств.

Наибольшая частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений была выявлена в течение первого месяца лечения пациентов, далее, на протяжении лечения она снижалась, что может косвенно указывать на отсутствие накопительного кардиотоксического эффекта деламанид-содержащих режимов лечения.

## Эффективность лечения

Эффективность лечения, оцененная по конверсии мокроты через 6 месяцев, была достигнута у 43/46 (93.0%) пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и у 72/79 (91.0%) пациентов группы сравнения ( $p = 0.643$ ).

В основной группе 40/46 (88.0%) пациентов успешно завершили лечение, в группе сравнения – 70/79 (89.0%) ( $p = 0.785$ ).

Более подробная информация об исходах и эффективности лечения пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, а также без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии представлена в таблицах 4, 5.

Таким образом, по критериям конверсии мокроты через 6 месяцев лечения деламанид-содержащими режимами и результатам лечения (успешности) обе группы были статистически сопоставимы.

При анализе отдаленных результатов лечения туберкулеза деламанид-содержащими режимами в основной группе пациентов рецидив после успешного лечения наблюдался у одного пациента (1/40, 3.0%), а в группе сравнения также у 1 пациента (1/70, 1.0%) ( $p = 0,686$ ) (таблица 4, 5).

Table 3. Structure of patients with adverse events from the cardiovascular system, structure and severity of adverse events from the cardiovascular system in patients with M/XDR-TB without comorbid cardiovascular pathology receiving delamanid-containing regimens (N = 79)

| Adverse event                     | Number patients with adverse events (N <sub>1</sub> , (%)) | Number of adverse events (N <sub>2</sub> , (%)) | Cases of adverse events |    |     |    |   |
|-----------------------------------|--|---|-------------------------|----|-----|----|---|
|                                   |  |   | I                       | II | III | IV | V |
| Prolongation of the QTcF interval | 33 (42)  | 40(45)  | 27                      | 4  | 9   | –  | – |
| Supraventricular extrasystoles    | 1(1)   | 1(1)  | 1                       | –  | –   | –  | – |
| Ventricular extrasystoles         | –  | –   | –                       | –  | –   | –  | – |
| Atrioventricular blocks           | 1(1)   | 1(1)  | 1                       | –  | –   | –  | – |
| Bundle branch block               | 4(5)   | 4(5)  | 4                       | –  | –   | –  | – |
| Sinus arrhythmia                  | –  | –   | –                       | –  | –   | –  | – |
| Sinus bradycardia                 | 12 (15)  | 14 (16)   | 14                      | –  | –   | –  | – |
| Sinus tachycardia                 | 9 (11)   | 9(10)   | 9                       | –  | –   | –  | – |
| Arterial hypertension             | 1(1)   | 1 (1)   | –                       | 1  | –   | –  | – |
| Nonspecific ECG changes           | 16(20)   | 17 (19)   | 17                      | –  | –   | –  | – |
| Other                             | 1(1)   | 1(1)  | –                       | –  | –   | –  | 1 |
| Total                             | 79 (100)*  | 88(100)*  | 73                      | 5  | 9   | –  | 1 |

| Характеристики   | n/N(%)      |
|--|-------------|
| Негативация посева мокроты через 6 месяцев                 | 43/46 (93%) |
| <i>Результаты лечения</i>                                  |             |
| Успешное лечение   |             |
| Излечен  | 40/46 (88%) |
| Лечение завершено  | –           |
| Неуспешное лечение   |             |
| Неудача в лечении  | 2/46(4%)    |
| Смерть   | 2/46(4%)    |
| Потеря от наблюдения                                       | 2/46(4%)    |
| Рецидив через 6 месяцев (после успешного лечения)          | –           |
| Рецидив через 12 месяцев (после успешного лечения, N = 40) | 1/40 (3%)   |

| Characteristics  | n/N(%)      |
|--|-------------|
| Negative sputum culture after 6 months                       | 43/46 (93%) |
| <i>Treatment results</i>                                     |             |
| Successful treatment   |             |
| Cured  | 40/46 (88%) |
| Treatment completed  | –           |
| Unsuccessful treatment                                       |             |
| Failure in treatment   | 2/46(4%)    |
| Death  | 2/46(4%)    |
| Loss of follow up  | 2/46(4%)    |
| Relapse after 6 months (after successful treatment, N = 40)  | –           |
| Relapse after 12 months (after successful treatment, N = 40) | 1/40 (3%)   |

| Характеристики                                     | n/N(%)      |
|--|-------------|
| Негативация посева мокроты через 6 месяцев         | 72/79 (91%) |
| <i>Результаты лечения</i>                          |             |
| Успешное лечение                                   |             |
| Излечен  | 70/79 (89%) |
| Лечение завершено                                  | –           |
| Неуспешное лечение                                 |             |
| Неудача в лечении                                  | 3/79 (4%)   |
| Смерть   | 3/79 (4%)   |
| Потеря от наблюдения                               | 3/79 (4%)   |
| Рецидив через 6 месяцев (после успешного лечения)  | –           |
| Рецидив через 12 месяцев (после успешного лечения) | 1/70 (1%)   |

Таблица 4. Эффективность лечения у пациентов с М/ШЛУ-ТБ и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих деламанид-содержащее лечение (N = 46)

Table 4. Efficacy of treatment in patients with M/XDR-TB and comorbid cardiovascular disease receiving delamanid-containing treatment (N = 46)

Таблица 5. Эффективность лечения у пациентов с М/ШЛУ-ТБ и коморбидной сердечно-сосудистой патологией, получающих деламанид-содержащее лечение (N = 79)

**Table 5.**  
Efficacy of treatment in patients with M/XDR-TB and comorbid cardiovascular disease receiving delamanid-containing treatment (N = 79)

| Characteristics  | n/N(%)      |
|--|-------------|
| Negative sputum culture after 6 months                       | 72/79 (91%) |
| <i>Treatment results</i>                                     |             |
| Successful treatment   |             |
| Cured  | 70/79 (89%) |
| Treatment completed  | –           |
| Unsuccessful treatment                                       |             |
| Failure in treatment   | 3/79 (4%)   |
| Death  | 3/79 (4%)   |
| Loss of follow up  | 3/79 (4%)   |
| Relapse after 6 months (after successful treatment, N = 40)  | –           |
| Relapse after 12 months (after successful treatment, N = 40) | 1/70 (1%)   |

## Выводы

Лечение взрослых пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидной сердечно-сосудистой патологией 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. При анализе отдаленных результатов лечения регистрируется низкая частота рецидивов после завершения лечения. Рецидив туберкулеза был выявлен у одного пациента с коморбидной сердечно-сосудистой патологией через год после успешного завершения лечения (1/40, 3.0%). Результаты лечения сопоставимы с аналогичными в группе пациентов, не имеющих коморбидную сердечно-сосудистую патологию на момент начала приема противотуберкулезных лекарственных средств (при сравнении конверсии мокроты через 6 месяцев лечения, получении успешных результатов лечения туберкулеза) ( $p > 0.05$ ).

## REFERENCES

- World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021* [electronic resource]. Geneva: WHO, 2021. 232 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. (accessed 07.09.2022).
- Halleux C.M., Falzon D., Merle C., Jaramillo E., Mirzayev F., Olliaro P., Weyer K. The world health organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2018, vol. 51(3), pp. 1701643. doi: 10.1183/13993003.01643-2017.
- World Health Organization. *Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment* [electronic resource]. Geneva: WHO, 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539517/>. (accessed 21.08.2022).
- Klimuk D., Skrahina A., Dziusmikeyeva M., Dankova A., Tyshko M., Ilyasova E., Akulov V., Skrahina A. Structure of the pool of patients with tuberculosis symptomatic treatment in the Republic of Belarus. *Recept*, 2020, vol. 23, no. 5, pp. 709-713. (in Russian).
- World Health Organization. *Position statement on the use of delamanid for multi-drug-resistant tuberculosis* [electronic resource]. Geneva: WHO, 2018. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2018/WHOPositionStatement-DelamanidUse.pdf?ua=1>.
- von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag Jr V., Ticona E., Segura P., Cadena 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(3), pp. 249-259. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30426-0.
- Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori G.B. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *Eur Respir J*, 2018, vol. 52(1), pp. 1800934. doi: 10.1183/13993003.00934-2018.
- Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Moiseyeva M.V., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Filipenko G.V., Samsunov K.Yu., Stativka E.A. Treatment for ischemic heart disease in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Rus. med. zhurnal*, 2021, vol. 29, no. 1, pp. 10-16. (in Russian).
- Ibragimova M.R., Bagisheva N.V., Ibragimova A.R. Cardiopulmonary comorbidity: effects of cardiovascular diseases on the course of chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis. *Sibirskiy med. zhurnal (g. Tomsk)*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 70-73. (in Russian).

Деламанид-содержащие режимы имеют относительно благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Частота нежелательных явлений у пациентов с туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией со стороны сердечно-сосудистой системы составляет 78.0% (36/46). В структуре всех нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто регистрировалось удлинение интервала QTcF (24/89, 27.0%), данное нежелательное явление было зарегистрировано у 37.0% (17/46) пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. По данным нашего исследования удлинение интервала QTcF регистрировалось с одинаковой частотой у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом без сопутствующей коморбидной сердечно-сосудистой патологии и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией ( $p = 0.597$ ).

Несмотря на большое количество нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, большинство из них были легкой степени тяжести и легко управляемы на программном уровне.

### Источники финансирования

Работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработать и внедрить комплексный метод лечения пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой системы» раздела научного обеспечения подпрограммы «Противодействие распространению туберкулеза» государственной программы «Здоровья народа и демографическая безопасность на 2021–2025 годы», № госрегистрации 20200292.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

- World Health Organization. *Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment* [electronic resource]. Geneva: WHO, 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539517/>. (accessed 21.08.2021).
- Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2018, vol. 18(5), pp. 536-544. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30100-2.
- Borisov S., Danila E., Maryandyshv A., Dalcolmo M., Miliuskas S., Kuksa L., Manga S., Skrahina A., Diktanas S., Codecasa L.R., et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*, 2019, vol. 54(6), pp. 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.
- Harausz E., Cox H., Rich M., et al. QTc prolongation and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015 vol. 19, pp. 385-391.
- Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des Devel Ther*, 2015, vol. 9, pp. 677-682.
- Gupta R., Geiter L.J., Hafkin J., et al. Delamanid and QT prolongation in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberc Lung Dis*, 2015, vol. 19, pp. 1261-1262.
- Diagnosis and treatment of patients with tuberculosis (adults, children): clinical protocol*. 2019. (in Russian).
- Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)* [electronic resource]. 2019. Available at: <https://www.meddra.org/>. (accessed: 23.11.2019).
- US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0*. [electronic resource] 2017. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* [electronic resource]. Available at: <https://www.ema.europa.eu>.

Поступила 14.09.2022