

*Д.А. Герасимова, А.А. Левчук*  
**КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ КАК КЛИНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА В ЛЕЧЕНИИ  
ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

*Научный руководитель: ст. преп. Т.О. Апанасевич*  
*Кафедра пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и профпатологии с курсом  
повышения квалификации и переподготовки*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*D.A. Gerasimova, A.A. Levchuk*  
**CARDIOTOXICITY AS A CLINICAL PROBLEM IN THE TREATMENT OF  
PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT  
TUBERCULOSIS**

*Tutor: senior lecturer T.O. Apanasevich*  
*Department of Pulmonology, Phthisiology, Allergology and Occupational Pathology  
with Advanced Training and Retraining Course*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Кардиотоксичность противотуберкулезных препаратов представляет собой важную проблему, требующую внимательного мониторинга сердечно-сосудистой функции пациентов для предотвращения серьезных осложнений.

**Ключевые слова:** МЛУ-туберкулез, кардиотоксичность, бедаквилин.

**Resume.** Cardiotoxicity of antituberculosis drugs is an important problem that requires close monitoring of patients' cardiovascular function to prevent serious complications.

**Keywords:** MDR-tuberculosis, cardiotoxicity, bedaquiline.

**Актуальность.** За последние 10 лет Республика Беларусь добилась существенных успехов в снижении бремени туберкулеза. Отмечается снижение общей заболеваемости туберкулезом в 2.8 раза, смертности от туберкулеза – в 5 раз, уровня рецидивов – в 3.5 раза[3]. Несмотря на это, туберкулез сохраняет свои позиции среди серьезных проблем многих стран мира, в том числе Республики Беларусь по причине формирования множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя. Показатель «доля пациентов с МЛУ-ТБ, успешно закончивших полный курс лечения за 2016 – 2024 гг. увеличился на 12,5% с 67,9% до 80,4%[2]. МЛУ-ТБ, в свою очередь, требует индивидуального подбора комбинаций противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП). ПТЛП, как и любые другие лекарственные препараты, обладают рядом токсических эффектов. Противотуберкулезное лечение является длительным (от 4 до 18 месяцев в зависимости применяемой схемы химиотерапии) и кардиотоксичность можно наблюдать достаточно часто. Нежелательные явления (НЯ) приема ПТЛП и перерывы в лечении при терапии МЛУ-ТБ наблюдаются значительно чаще, чем при терапии туберкулеза без МЛУ. В среднем у одного больного, получающего лечение, отмечается 10,4 эпизода нежелательных явлений, включая серьезные НЯ (гепато-, нефротоксичность, кардиотоксичность) [1]. Это подчеркивает необходимость мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы пациентов на протяжении всего курса терапии.

Наиболее опасное кардиотоксическое явление, наблюдаемое у пациентов, получающих противотуберкулезное лечение – это удлинение интервала QTc. Интервал QTc – расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T. С точки зрения электрофизиологии отражает сумму процессов деполяризации и последующей реполяризации миокарда желудочков. Часто этот параметр называют электрической систолой сердца. Должные величины лежат в диапазоне 320-430 мс для мужчин и 320-450 мс для женщин. Патогенетической основой удлинения электрической систолы сердца являются нарушение функции или регуляции ионных каналов сердца (каналопатии), которые увеличивают длительность потенциала действия миоцитов желудочков. Удлинение интервала QTc отражает негетогенность процессов реполяризации миокарда желудочков и расценивается как независимый предиктор фатальных нарушений ритма, в том числе потенциально смертельной полиморфной желудочковой тахикардии, которая может самопроизвольно купироваться или трансформироваться в фибрилляцию желудочков. Риск пируэтной желудочковой тахикардии зависит от степени удлинения интервала QTc, особенно если он составляет > 500 мс. Для оценки степени применяется шкала Шварца, которая включает 3 степени.

**Табл. 1.** Шкала Шварца (для синдрома удлиненного интервала QT)

1 степень	QT 450-459 мс
2 степень	QT 460-479 мс
3 степень	QT ≥480 мс

К препаратам, основным побочным эффектом которых является удлинение интервала QTc относятся – фторхинолоны, клофазимин, бедаквилин, деламанид и претоманид [4]. Однако прием данных препаратов не говорит о 100% вероятности возникновения удлиненного интервала QT, только лишь о потенциальной возможности. Мы также должны учитывать ряд других факторов, о которых будет сказано позже.

**Цель:** изучить влияние противотуберкулезных лекарственных препаратов на сердечно-сосудистую систему (ССС) у пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, а также определить частоту и тяжесть НЯ на ССС.

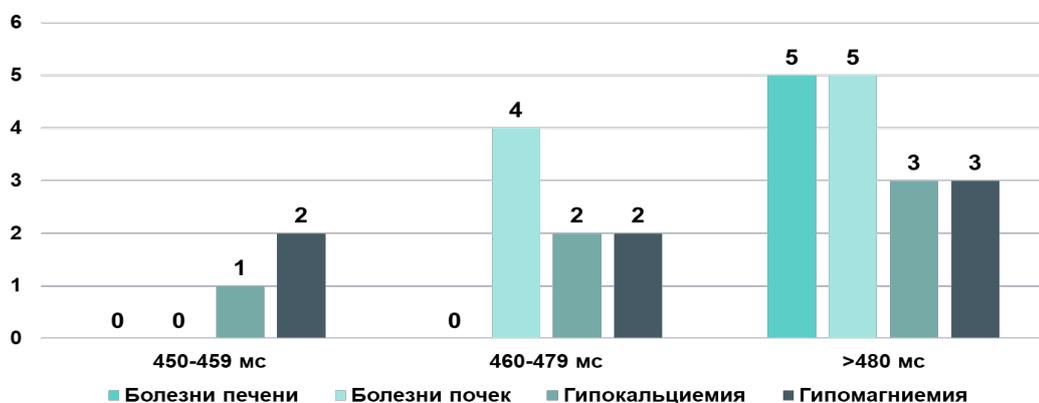
**Задачи:**

1. Оценить частоту и характер кардиотоксических реакций у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ), получающих противотуберкулезную терапию.
2. Исследовать взаимосвязь между типом противотуберкулезной терапии (короткая и стандартная схемы) и частотой возникновения кардиотоксических эффектов.
3. Выявить факторы риска развития кардиотоксичности у пациентов, проходящих лечение ПТЛП.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 48 пациентов, находившиеся на лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2022-2023 гг. Для исследования отобраны пациенты с удлиненным

интервалом QTс, в том числе преходящим. Использовались методы: анамнестический, клинико-рентгенологический. Формы туберкулеза, наблюдаемые в выборке: инфильтративный (n=22), диссеминированный (n=12), фиброзно-кавернозный (n=6) и другие (n=8). Необходимо отметить, что кардиологические НЯ связаны не только с непосредственным токсическим действием ПТЛП на миокард, а еще со скоростью их метаболизма и выведения из организма, а также наличия предрасполагающих факторов, таких как пол, возраст, электролитные нарушения. Поэтому в своей научной работе мы разделили пациентов на 2 группы, в зависимости от применяемой схемы лечения. Группа 1 - пациенты, получающие лечение по короткой схеме, группа 2 – по стандартной схеме. В каждой группе помимо применяемых препаратов мы анализировали: демографическую структуру (пол, возраст), степень удлинения интервала QTс, наличие заболеваний сердца, печени и почек, электролитных нарушения в виде гипокальциемии, гипомагниемии и гиперкалиемии.

**Результаты и их обсуждение.** Группа 1 включает 29 пациентов, из которых 58,6% составляют женщины (n=17) и 41,4% (n=12) – мужчины. Средний возраст в группе составляет 51,6 лет среди женщин и 55,4 среди мужчин. Препараты, назначаемые пациентам в группе: бедаквилин (Bdq), клофазимин (Cfz), левофлоксацин (Lfx), претоманид (Pa), линезолид (Lzd), моксифлоксацин (Mfx). Bdq получали 25 пациентов, из них Bdq + Cfz 18 человек, Bdq + Pa 7 человек. В терапию пациентов, не получающих Bdq (n=4), входили Lfx + Cfz. Пациенты, не имеющие заболеваний, которые могли каким-либо повлиять на метаболизм и выведение препаратов, то есть на предрасположенность к возникновению удлиненного QT, составили 3 человека. У остальных были болезни печени - хронический гепатит С, В (n=5), почек - хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз, ХБП С3а и С3б (n=9), сердечные заболевания - ИБС, в т.ч. с развитием кардиосклероза, пороки клапанов сердца, артериальная гипертензия (n=26). Электролитные нарушения имеют следующую структуру: гипокальциемия (n=6), гипомагниемия (n=7), гиперкалиемия (n=5). Структура группы по степеням удлинения QT: 1 степень – 8 человек, 2 степень – 11 человек, 3 степень – 10 человек.



**Диагр. 1** – Количественное распределение факторов риска в зависимости от степени удлинения интервала QT для группы 1

Данная диаграмма показывает, что в структуре группы с удлинённым интервалом QTс 2 и 3 степени высокая частота сопутствующих заболеваний печени и почек. То же можно сказать и в отношении электролитных нарушений: они зафиксированы у всех пациентов с 3 степенью удлинения, причем у последних наблюдаются большие отклонения биохимических показателей от нормы. Если при 2 степени удлинения минимальные значения кальция составляют 1,91 ммоль/л, а максимальные значения калия – 5,24 ммоль/л, то при 3 степени эти значения равны соответственно 1,79 ммоль/л и 5,80 ммоль/л.

Группа 2 включает 19 пациентов, из которых 89,5% (n=17) составляют мужчины, 10,5% (n=2). Средний возраст в группе составляет 49,9 лет среди женщин и 61,3 среди мужчин. Препараты, назначаемые пациентам в группе: Vdq, Lfx, Mfx, Cfz, Dlm, Cs. Vdq принимали 10 пациентов, из них Vdq + Cfz 4 человека, Vdq + Cfz + Dlm 4 человека. В терапию пациентов, не получающих Vdq (n=9), входили Cfz + Dlm/FQ. Болезни печени - хронический гепатит С, В (n=6), почек - кисты почек, ХБП С3а и С3б (n=6), сердечные заболевания - ИБС, кардиосклероз, пороки клапанов, артериальная гипертензия (n=18). Электролитные нарушения имеют следующую структуру: гипокальциемия (n=6), гипомагниемия (n=2), гиперкалиемия (n=5). Структура группы по степеням удлинения QT: 1 степень – 7 человек, 2 степень – 7 человек, 3 степень – 5 человек.



**Диагр. 2** – Количественное распределение факторов риска в зависимости от степени удлинения интервала Q для группы 2

В целом, на данной диаграмме можно отметить ту же зависимость, что и для группы 1. При 2 степени удлинения минимальные значения кальция составляют 1,92 ммоль/л, а максимальные значения калия - 5,20 ммоль/л, при 3 степени эти значения равны соответственно 1,78 ммоль/л и 5,82 ммоль/л.

Все пациенты, у которых был впервые зарегистрирован удлинённый интервал QTс, наблюдались у врача-кардиолога. Для коррекции данного состояния принимались следующие меры: исключение провоцирующего фактора (в данном конкретном случае это ПТЛП) – отмена препарата, снижение дозы, а также назначение бета-адреноблокаторов. На фоне лечения только у 1 пациента полностью отменены ПТЛП, у 1 – Vdq; у 2 – снижена доза Vdq (с 4-х таблеток на 2); у 3 – отменен Lfx. Другим назначался бисопролол 5 мг (n=5), метопролол 25 мг 2 раза в день (n=6). У остальных (n=30) никаких мер в отношении удлинённого интервала QTс не принималось, т.к. он являлся преходящим и при повторных ЭКГ было отмечено

нормальное значение длительности QTc. Все полученные нами данные дали нам возможность представить зависимость удлинения электрической систолы сердца от действия определенных факторов риска в виде таблицы.

**Табл. 2.** Зависимость степени удлинения интервала QTc от факторов риска

Фактор риска		1 степень	2 степень	3 степень
Пол		Преимущественно женщины	Чаще мужчины	Чаще мужчины
Возраст		Меньше 50	50 и старше	Старше 55
Препарат		Cfz+Dlm Cfz+Lfx	Bdq Bdq+Pa+Dlm	Bdq+Cfz Bdq+Cfz+Dlm
Форма туберкулеза		Не выявлено зависимости		
Заболевания печени и почек		Редко	Как правило, почки	Чаще печени
Электролитн. нарушения	Гипокальциемия	Норма или нижняя граница	1,91-2,05 ммоль/л	1,78-1,90 ммоль/л
	Гипомагниемия	Норма или нижняя граница	0,57-0,64 ммоль/л	0,43-0,56 ммоль/л
	Гиперкалиемия	Норма или нижняя граница	5,20-5,79 ммоль/л	5,80-6,39 ммоль/л

### Выводы:

1. Удлинение интервала QTc в 1.53 раза чаще наблюдается у мужчин.
2. Вероятность большего удлинения интервала QTc у пациентов с заболеваниями печени: частота в 1.46 раза выше, чем у пациентов без заболеваний печени.
3. Пациенты на коротких схемах лечения имели меньшую частоту удлинения QTc 3 степени: у 4 из 19 (21%), по сравнению с группой на стандартных схемах – у 12 из 29 (41%).
4. Вероятность увеличения длительности QTc более 480 мс (3 степень) при приеме Bdq составляет 45,7%, а его комбинации с Cfz и Dlm достоверно повышают эту вероятность до 57,7%.
5. После коррекции терапии и электролитных нарушений у 20 пациентов (68,9%) наблюдалось снижение QTc на  $\geq 30$  мс в течение первого месяца.

### Литература

1. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания. / Родина О.В., Борисов С.Е., Иванова Д.А. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2020 г. - 2: С. 44–54.
2. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу, формирование и интерпретация. / Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. // Туберкулез и болезни легких. - 2017 г. - 95: С. 7-16.
3. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. / Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. // Туберкулез и болезни легких. – 2017 г. - 95: С. 9-20.
4. How much should we still worry about QTc prolongation in rifampicin-resistant tuberculosis? ECG findings from TB-PRACTECAL clinical trial / Ilaria Motta, Martina Cusinato, Andrew J Ludman, Nathalie Lachenal // Antimicrob Agents Chemother – 2024 г. – С.5.