

# Динамика интервала QT при применении бедаквилина у пациентов с ВИЧ-инфекцией

А.М. Пантелеев<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8940-9758>, [alpanteleev@gmail.com](mailto:alpanteleev@gmail.com)

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>2</sup> Городской противотуберкулезный диспансер; 196142, Россия, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

## Резюме

**Введение.** Современной проблемой фтизиатрии является лечение пациентов с сочетанием лекарственно-устойчивого туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Одним из наиболее эффективных современных препаратов в лечении МЛУ-туберкулеза является бедаквилин. Однако данный лекарственный препарат обладает рядом нежелательных явлений, среди которых доминирующим является кардиотоксический эффект, проявляющийся в виде удлинения интервала QT. Риск кардиологических нежелательных явлений повышен у пациентов, получающих в комплексном лечении другие препараты, обладающие кардиотоксическим эффектом действия. К ним относятся фторхинолоны и ингибиторы протеазы, используемые для лечения ВИЧ-инфекции.

**Цель.** Проанализировать динамику интервала QT у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, получавших комплексную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию, и определить риски развития кардиологических осложнений.

**Материалы и методы.** Проведен анализ динамики значений интервала QTс у 91 пациента с сочетанием лекарственно-устойчивого туберкулеза и ВИЧ-инфекции, получавших в режиме химиотерапии туберкулеза бедаквилин. Критериями включения в исследование были: наличие ВИЧ-инфекции, впервые выявленный туберкулез, верифицированный бактериологическим методом с наличием множественной или широкой лекарственной устойчивости МБТ, применение бедаквилина в схеме лечения туберкулеза, применение антиретровирусной терапии в период проведения противотуберкулезной химиотерапии.

**Результаты.** При проведении комплексной терапии, включавшей бедаквилин и другие потенциально кардиотоксические препараты (фторхинолоны, ингибиторы протеазы) ни в одном случае не наблюдали развития клинически значимого события или изменения интервала QTс, потребовавшего приостановки лечения. Факторный анализ выявил потенциально значимое влияние на изменение интервала QTс левофлоксацина и моксифлоксацина в режимах химиотерапии туберкулеза.

**Заключение.** Бедаквилин является безопасным в отношении кардиотоксических реакций противотуберкулезным препаратом в комплексной терапии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и хорошо переносится без развития клинически значимых кардиотоксических реакций.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, противотуберкулезная терапия, антиретровирусная терапия, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, бедаквилин

**Для цитирования:** Пантелеев АМ. Динамика интервала QT при применении бедаквилина у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Медицинский совет.* 2024;18(20):153–159. <https://doi.org/10.21518/ms2024-505>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Changes in QT interval in HIV patients treated with bedaquiline

Alexander M. Panteleev<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8940-9758>, [alpanteleev@gmail.com](mailto:alpanteleev@gmail.com)

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup> City Anti-Tuberculosis Dispensary; 12, Zvezdnaya St., St Petersburg, 196142, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia

## Abstract

**Introduction.** A modern problem of phthisiology is the treatment of patients with a combination of drug-resistant tuberculosis and HIV infection. One of the most effective modern drugs in the treatment of MDR tuberculosis is bedaquiline. However, this drug has a number of adverse effects, among which the dominant one is the cardiotoxic effect, manifested in the form of prolongation of the QT interval. The risk of cardiac adverse events is increased in patients receiving other drugs with a cardiotoxic effect in combination therapy. These include fluoroquinolones and protease inhibitors used to treat HIV infection.

**Aim.** To analyze the dynamics of the QT interval in patients with a combination of tuberculosis and HIV infection who received complex anti-tuberculosis and antiretroviral therapy and determination of the risks of developing cardiac complications.

**Materials and methods.** The analysis of the dynamics of the QTc interval values was performed in 91 patients with a combination of drug-resistant tuberculosis and HIV infection who received bedaquiline in the tuberculosis chemotherapy regimen. The inclusion criteria for the study were the presence of HIV infection, newly diagnosed tuberculosis verified by a bacteriological method with the presence of multiple or extensive drug resistance of MBT, the use of bedaquiline in the tuberculosis treatment regimen, the use of antiretroviral therapy during anti-tuberculosis chemotherapy.

**Results.** During the complex therapy, which included bedaquiline and other potentially cardiotoxic drugs (fluoroquinolones, protease inhibitors), in no case was there a clinically significant event or change in the QTc interval that required treatment interruption. Factor analysis revealed a potentially significant effect on the change in the QTc interval of levofloxacin and moxifloxacin in tuberculosis chemotherapy regimens.

**Conclusion.** Bedaquiline is a safe anti-tuberculosis drug in terms of cardiotoxic reactions in the complex therapy of tuberculosis in patients with HIV infection and is well tolerated without the development of clinically significant cardiotoxic reactions.

**Keywords:** HIV infection, anti-tuberculosis therapy, antiretroviral therapy, multidrug-resistant tuberculosis, bedaquiline

**For citation:** Panteleev AM. Changes in QT interval in HIV patients treated with bedaquiline. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(20):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-505>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее значимых проблем современной отечественной фтизиатрии является лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией [1]. Улучшение социально-экономической обстановки в стране в последние годы привело к тому, что туберкулез стал чаще реализовываться как коморбидная патология преимущественно у лиц из групп социального и медицинского риска, среди которых существенную часть составляют лица с ВИЧ-инфекцией [2]. Известно, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией эффективность лечения туберкулеза существенно ниже, чем в общей популяции. В связи с этим большой интерес представляет вопрос эффективности и безопасности применения новых противотуберкулезных препаратов у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез.

Бедаквилин представляет собой препарат класса диарилхинолинов, предназначенный для лечения туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий (МБТ) [3]. Бактерицидное действие бедаквилаина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания МБТ. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки [4]. Начало применения бедаквилаина ознаменовалось существенным повышением эффективности лечения больных с резистентными формами заболевания [5, 6]. Однако одним из наиболее клинически значимых нежелательных эффектов действия бедаквилаина является кардиотоксический эффект, маркером развития которого является удлинение интервала QT [7–10]. В отечественной и зарубежной научной литературе ряд работ, посвященных анализу динамики интервала QT у лиц, получающих бедаквилин в схемах химиотерапии туберкулеза, продемонстрировал отсутствие выраженного негативного клинического влияния бедаквилаина на длительность интервала QT [9, 11]. Вместе с тем остается открытым вопрос о потенцировании нежелательного эффекта при

применении комплексной терапии препаратами с кардиотоксическим профилем нежелательных явлений [12–15].

Бедаквилин метаболизируется в печени цитохромом P450. В связи с этим препараты, ингибирующие данный печеночный цитохром, могут потенциально влиять на метаболизм бедаквилаина. Среди антиретровирусных препаратов максимальным воздействием на цитохром СУР3А4 обладают антиретровирусные препараты группы ингибиторов протеазы, среди которых наиболее значим эффект действия лопинавира/ритонавира, который значительно превышает эффект действия невирапина. В проведенных ранее исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что применение лопинавира, бустированного ритонавиром, привело к повышению концентрации бедаквилаина в три раза при совместном применении двух препаратов [16, 17]. В связи с этим замедление метаболизации бедаквилаина и его метаболита в присутствии антиретровирусных препаратов группы ингибиторов протеазы потенциально может привести к усилению кардиотоксического эффекта бедаквилаина. Однако большинство исследователей, занимавшихся этой проблемой, отмечают, что полной ясности в этом вопросе до сих пор нет.

Одними из ключевых препаратов, применяемых для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя наряду с бедаквилином, являются фторхинолоны, относимые ВОЗ к препаратам группы А как наиболее активные противотуберкулезные препараты. Кроме того, как и бедаквилин, фторхинолоны обладают кардиотоксическим эффектом, что ограничивает их совместное применение [12, 18–20].

При этом в последние годы в Российской Федерации остается проблема широкого распространения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Причем у пациентов с ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом отмечается более частое развитие туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ. В большинстве отечественных работ, посвященных безопасности применения бедаквилаина, наличие ВИЧ-инфекции являлось критерием исключения из исследования. Между тем исследований, посвященных

вопросу безопасности применения бедаквилина у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, в отечественной литературе крайне мало. Большинство работ по данной тематике демонстрируют единичные случаи наблюдения или анализ в малых группах [21–24]. Так, в работе Г.С. Баласанянц на малой выборке больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции показано отсутствие негативного эффекта бедаквилина на динамику интервала QT. При этом автор не анализировал влияние антиретровирусной терапии и применения различных вариантов фторхинолонов на динамику интервала QT [25].

Данные факты требуют детального изучения вопроса безопасности применения бедаквилина у этой категории больных, в том числе при применении с другими кардиотоксичными препаратами.

**Целью** настоящего исследования был анализ динамики интервала QT у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, получавших комплексную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию с применением множества потенциально кардиотоксических препаратов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 91 пациента с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, проходивших лечение в противотуберкулезных стационарах Санкт-Петербурга (СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2», СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер») в период с 2019 по 2023 год.

Критериями включения в настоящее исследование были: наличие ВИЧ-инфекции, впервые выявленный туберкулез, верифицированный бактериологическим методом с наличием множественной или широкой лекарственной устойчивости МБТ, применение бедаквилина в схеме лечения туберкулеза, применение антиретровирусной терапии в период проведения противотуберкулезной химиотерапии.

Группа была образована из 59 (64,8%) мужчин и 32 (35,2%) женщин, средний возраст которых составил  $37,6 \pm 0,7$  года. Большинство из них (66,7%) не имели постоянной занятости, 61,2% употребляли психоактивные вещества. Средняя давность от выявления ВИЧ-инфекции до развития туберкулеза составила  $8,6 \pm 1,2$  года. Средний уровень CD4-лимфоцитов в группе составил  $128,6 \pm 25,4$  кл/мкл. Большая часть (61 пациент, 67,0%) больных обследованной группы имели хронический вирусный гепатит. У 44 (47,8%) больных имелся генерализованный туберкулез, у 48 (52,2%) – локальные формы легочного туберкулеза, среди которых преобладали инфильтративный туберкулез легких (33,3%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких (25,0%) и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (18,7%) (таблица).

Всем пациентам проводили стандартную ЭКГ пока до включения в ПТТ курса бедаквилина, далее через 2 нед. от старта применения препарата, затем каждые 4 нед. (в конце 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й, 24-й нед. лечения – по завершении курса бедаквилина). В эти сроки наблюдения

определяли скорректированный интервал QTc, который вычисляли при RR менее 1 000 мсек по формуле Базетта.

При этом определяли такие статистические показатели, как средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (m), стандартная ошибка средней (a). Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью W-критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения отклонений от нормального значения QTc ни у одного пациента выявлено не было. Среднее значение этого показателя составило  $419,6 \pm 3,9$  мсек. Первое контрольное обследование через 2 нед. от начала применения бедаквилина не выявило достоверных изменений в уровне интервала QTc ( $419,5 \pm 3,7$  мсек). Дальнейший анализ динамики средних значений интервала QTc у пациентов исследуемой группы установил отсутствие достоверных изменений данного показателя в ходе применения комбинированной терапии, включавшей бедаквилин. Среднее значение интервала QTc на протяжении всего курса применения комплексной антиретровирусной и противотуберкулезной терапии оставалось в пределах терапевтического диапазона. Лишь в одном случае у пациента в конце 1-го мес. применения бедаквилина значение интервала QTc достигло 547 мсек, однако без коррекции терапии при контрольном исследовании данный показатель вернулся в нормальный диапазон, и прерывания проводимой терапии не потребовалось. При сравнении средних значений интервала QTc выявлено отсутствие достоверных изменений этого показателя на протяжении всего периода применения бедаквилина (рис. 1). Таким образом, существенных, клинически значимых изменений интервала QTc ни одному больному исследуемой группы не требовалось отменять или проводить коррекцию противотуберкулезной терапии в период лечения бедаквилином.

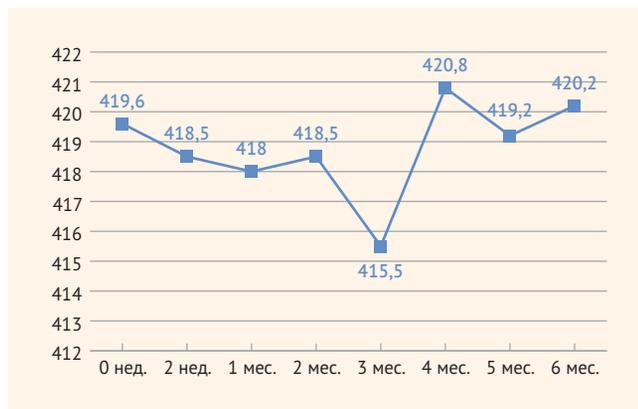
● **Таблица.** Структура форм туберкулеза у пациентов исследуемой группы

● **Table.** Pattern of TB clinical forms in patients of the study group

Форма туберкулеза	Количество случаев	
	Абс.	%
Генерализованный туберкулез	44	47,8
Легочный туберкулез, в т.ч.:	48	52,2
• очаговый туберкулез легких	1	2,1
• инфильтративный туберкулез легких	16	33,3
• диссеминированный туберкулез легких	8	16,7
• туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	9	18,7
• казеозная пневмония	2	4,2
• фиброзно-кавернозный туберкулез легких	12	25,0

● **Рисунок 1.** Динамика интервала QTc у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получавших комплексную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию с применением бедаквилина

● **Figure 1.** Changes in QTc interval in TB and HIV co-infected patients who received bedaquiline in complex anti-tuberculosis and antiretroviral treatment



Критерием, свидетельствующим о потенциальной кардиотоксичности лекарственных препаратов, является не только достижение порогового уровня интервала QTc в 500 мсек при их применении, но и удлинение интервала QT на 10–20 мсек. Наибольшее клиническое значение имеет удлинение интервала QTc более чем на 60 мсек по сравнению с предыдущим значением. Нами проанализирована данная динамика показателей у пациентов группы наблюдения.

Средняя разница между значениями интервала QTc до начала лечения и через 2 нед. составила –1,1 мсек. Только у одного пациента произошел прирост длительности интервала QTc на 80 мсек, клинического значения, однако, не имевший. Еще у 12 пациентов длительность интервала увеличилась в диапазоне от 10 до 50 мсек, однако также без клинических проявлений.

В период с 2 нед. до 1 мес. терапии увеличение интервала QTc на 10 и более мсек произошло у 24 пациентов (+29 сек) и только у двух из них – более чем на 60 мсек (+75,5 мсек). Ни в одном случае клинического значения изменения значений интервала не имели.

Среднее изменение значений интервала QTc в период 1–2 мес. лечения составило +0,5 мсек. Только у трех пациентов он превышал 60 мсек (+63,7 мсек), еще у 15 – более 10 мсек (средний прирост 34,3 мсек).

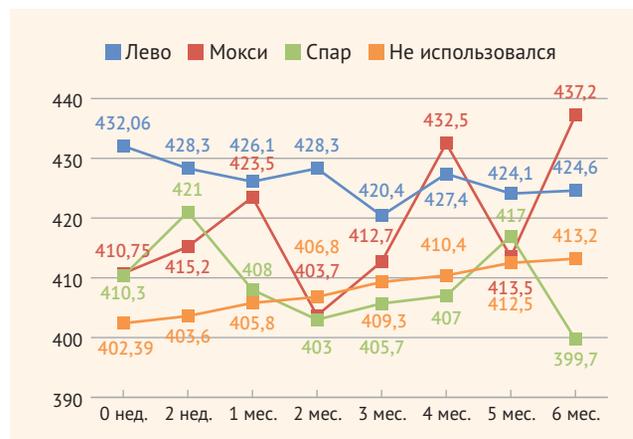
За 3-й мес. терапии среднее значение интервала QTc уменьшилось на 3,0 мсек. Повышение уровня интервала более чем на 10 мсек наблюдалось только у 13 пациентов (средний прирост +37,3 мсек).

К концу 4-го мес. лечения динамика наблюдаемого интервала составила +5,2 мсек (наибольший средний прирост за весь период наблюдения), увеличившись более чем на 10 мсек у 28 пациентов (в среднем на 32,4 мсек) и только у двоих пациентов более чем на 60 мсек, однако ни в одном случае не наблюдалось клинически значимых проявлений.

За 5-й мес. терапии среднее значение интервала QTc уменьшилось на 1,6 мсек. Прирост более чем на 10 мсек отмечен у 19 наблюдавшихся пациентов (в среднем

● **Рисунок 2.** Динамика уровня QTc у пациентов, получавших комплексную терапию туберкулеза и ВИЧ-инфекции, в зависимости от применяемого фторхинолона

● **Figure 2.** Changes in QTc level in patients who received complex anti-tuberculosis and antiretroviral treatment depending upon the use of fluoroquinolone



21,7 мсек). Ни у одного пациента увеличение длины интервала не превысило 60 мсек.

В конце 6-го мес. наблюдения динамика интервала QTc составила +1,0 мсек, увеличившись клинически незначимо у 24 человек со средним значением прироста +26,7 мсек без превышения порогового значения прироста более 60 мсек.

Нами проанализирована динамика интервала QTc у пациентов исследуемой группы в зависимости от наличия или отсутствия фторхинолона или его вида в схеме лечения туберкулеза. У четырех пациентов (4,4%) фторхинолоны не использовались в связи с наличием к ним резистентности МБТ, у 51 (56,0%) применялся левофлоксацин, у 33 (36,3%) – моксифлоксацин, еще у трех (3,3%) – спарфлоксацин (рис. 2).

До начала лечения наиболее высокие (достоверно отличавшиеся от других подгрупп,  $p < 0,05$ ) значения интервала QTc мсек отмечены у пациентов, которым назначен левофлоксацин ( $432,0 \pm 4,4$  мсек для группы левофлоксацина,  $402,4 \pm 7,0$  мсек для группы моксифлоксацина,  $410,3 \pm 5,8$  мсек для группы спарфлоксацина и  $410,7 \pm 11,0$  мсек для группы без фторхинолона). Наибольший прирост к концу 2 нед. лечения (достоверно не отличавшийся от других подгрупп) наблюдали в подгруппе спарфлоксацина (+10,6 мсек), тогда как в подгруппе левофлоксацина наблюдалось снижение среднего значения на 3,8 мсек, у больных подгруппы моксифлоксацина значение интервала QTc возросло на 1,1 мсек, в подгруппе же без фторхинолонов отметили прирост в среднем на 4,5 мсек.

К концу 1-го мес. лечения наибольший прирост составил +2,3 мсек в подгруппе моксифлоксацина. После 2 мес. лечения наибольший прирост (+2,2 мсек) наблюдался в подгруппе левофлоксацина, после 3 мес. – в подгруппе спарфлоксацина (+2,7 мсек). По окончании 4-го мес. лечения наибольшее увеличение значения интервала QTc наблюдали в подгруппе левофлоксацина (+7,0 мсек).

К концу 5-го мес. лечения наиболее высокие значения интервала QTc регистрировались в подгруппе

левофлоксацина ( $424,1 \pm 3,8$  мсек), тогда как максимальный прирост выявлен в подгруппе спарфлоксацина ( $+10,0$  мсек).

По окончании курса применения бемаквилина наиболее высокие значения интервала QTc оставались в подгруппе левофлоксацина ( $424,6 \pm 4,3$  мсек), а наиболее значительный (но не клинически значимый) пророст значения интервала QTc ( $+0,72$  мсек) отмечен в подгруппе моксифлоксацина.

Таким образом, фторхинолоны не оказывали негативного влияния на динамику интервала QTc у пациентов, получавших бемаквилин в режиме химиотерапии туберкулеза.

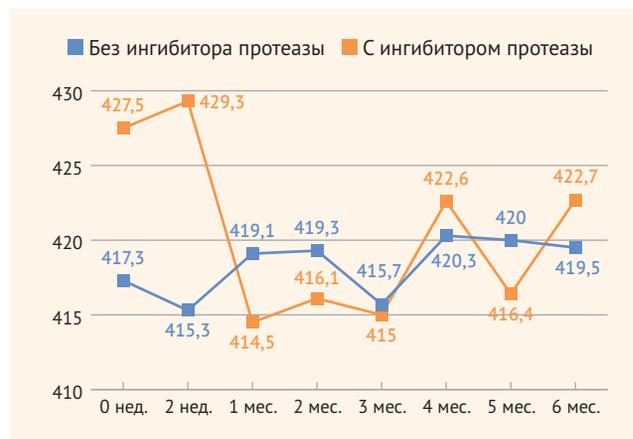
Важным компонентом лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции является антиретровирусная терапия (АРВТ). Известно, что ингибиторы протеазы обладают кардиотоксическим эффектом действия. Совместное их применение с бемаквилином может оказывать дополнительное негативное влияние на частоту и степень тяжести этого нежелательного явления. Нами проведен анализ динамики интервала QTc у пациентов исследуемой группы в зависимости от вида препаратов, входивших в режим антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции и применявшихся совместно с химиотерапией туберкулеза, включавшей бемаквилин. Большинство пациентов исследуемой группы получали комбинацию АРВТ, состоящую из двух нуклеозидных и одного ненуклеозидного ингибиторов обратной транскриптазы (61 пациент – 67,0%). У 21 (23,1%) пациента АРВТ состояла из комбинации двух ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибитора протеазы (ИП). У девяти больных (9,9%) – из двух ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибитора интегразы. Поскольку только ингибиторы протеазы обладают кардиотоксичностью, нами проведено сравнение 2 подгрупп пациентов: подгруппы из 21 пациента, получавшего ингибитор протеазы, и 70 пациентов, получавших другие препараты, входившие в схемы АРВТ.

Исходно в подгруппе пациентов, получавших ИП, уровень интервала QTc несколько выше, чем у пациентов, получавших другие классы АРВТ. Через 2 нед. от начала лечения достоверных изменений уровня интервала QTc в исследуемых подгруппах не произошло: в группе, получавшей ИП, значение интервала несколько увеличилось, в группе без ингибитора протеазы незначительно снизилось. В подгруппе с ИП среднее значение интервала QTc увеличилось на 1,8 мсек, у пациентов без ИП снизилось на 2,0 мсек. К концу 1-го мес. применения бемаквилина в подгруппе пациентов, получавших ингибитор протеазы, среднее значение интервала QTc снизилось на 14,8 мсек, а в подгруппе без ИП возросло на 3,8 мсек. Начиная с конца 1-го мес. лечения как в подгруппе с применением ИП, так и в подгруппе с применением других классов АРВТ достоверного прироста или превышения уровня интервала QTc более 500 мсек не наблюдали (рис. 3).

Для оценки влияния различных факторов на риск развития кардиотоксической реакции проведен факторный анализ с применением метода главных компонент.

● **Рисунок 2.** Динамика уровня QTc у пациентов, получавших комплексную терапию туберкулеза и ВИЧ-инфекции, в зависимости от применяемого фторхинолона

● **Figure 2.** Changes in QTc interval values in patients who received different antiretroviral therapy regimens in complex anti-tuberculosis and antiretroviral treatment



За значимое событие приняты любое повышение интервала QTc более 500 мсек или увеличение значения данного показателя более чем на 10 мсек по сравнению с предыдущим, случившееся хотя бы один раз за весь период 6 мес. применения бемаквилина. У 81 (89,0%) больного такое событие на протяжении комплексной терапии случалось. Поскольку наибольший риск развития кардиотоксического события встречается при превышении уровня интервала QTc более 500 мсек или повышении его значения более чем на 20 мсек по сравнению с предыдущим значением, проведен анализ частоты потенциально клинически значимого события в исследуемой группе. Установлено, что значимое событие развилось у 65 (71,4%) пациентов наблюдаемой группы. Факторный анализ с применением метода главных компонент установил, что на риск развития значимого события оказывало влияние наличие в схеме лечения левофлоксацина, моксифлоксацина. Спарфлоксацин и наличие в схеме антиретровирусной терапии ингибитора протеазы не оказывали влияния на риск развития кардиотоксической реакции значения интервала QTc.

## ВЫВОДЫ

Бемаквилин является безопасным в отношении кардиотоксических реакций противотуберкулезным препаратом в комплексной терапии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и хорошо переносится без развития клинически значимых кардиотоксических реакций. Потенциально более значимым риском развития кардиотоксических реакций является применение левофлоксацина и моксифлоксацина в схемах лечения туберкулеза у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, тогда как ингибиторы протеазы не оказывают потенциально значимого воздействия на длину интервала QTc. 

Поступила / Received 15.10.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 04.11.2024  
Принята в печать / Accepted 07.11.2024

## Список литературы / References

- Васильева ИА, Стерликов СА, Тестов ВВ, Михайлова ЮВ, Голубев НА, Кучерявая ДА, Пономарев СБ. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022–2023 гг. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2024. 95 с. Режим доступа: <https://tubdisp-bel.belzdrav.ru/upload/iblock/fd3/Ресурсы%20и%20деятельность.pdf>.
- Кулабухова ЕИ, Кравченко АВ, Зимина ВН, Покровская АВ, Суворова ЗК, Хохлова ОН и др. Факторы риска развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2022;12(3):71–77. <https://doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.71-77>.
- Kulabukhova EI, Kravchenko AV, Zimina VN, Pokrovskaya AV, Suvorova ZK, Khokhlova O.N et al. Risk factors for tuberculosis in patients with HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2022;12(3):71–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.71-77>.
- Zhurkin D, Gurbanova E, Campbell JR, Menzies D, Setkina S, Hurevich H et al. Safety of prolonged treatment with bedaquiline in programmatic conditions. *ERJ Open Res.* 2022;8(2):00685–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00685-2021>.
- Кудлай ДА. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2021;84(3):41–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- Kudlay DA. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Экспериментальная и Клиническая Фармакология.* 2021;84(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- Hatami H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, Abadi SSD, Mesgarpour B, Goudarzi H et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2022;48(2):e20210384. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210384>.
- Голубчиков ПН, Крук ЕА, Мишустин СП, Петренко ТИ, Кудлай ДА. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(8):38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
- Golubchikov PN, Kruk EA, Mishustin SP, Petrenko TI, Kudlay DA. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019;97(8):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
- Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F et al. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):975–983. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30770-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30770-2).
- Жукова ЕМ, Вохминова ЛГ, Кудлай ДА. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(11):19–22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
- Zhukova EM, Vokhminova LG, Kudlay DA. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019;97(11):19–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
- Можокина ГН, Самойлова АГ. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(4):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
- Mozhokina GN, Samoylova AG. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019;97(4):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
- Иванова ДА, Родина ОВ, Литвинова НВ, Борисов СЕ, Митрофанова ЮЮ. Факторы риска кардиотоксических нежелательных реакций при лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя. *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2023;11(3):39–48. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-3-39-48>.
- Ivanova DA, Rodina OV, Litvinova NV, Borisov SE, Mitrofanova YuYu. Risk factors for cardiotoxic adverse reactions in the treatment of tuberculosis patients with MDR and XDR of the pathogen. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases.* 2023;11(3):39–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-3-39-48>.
- Khoshnood S, Goudarzi M, Taki E, Darbandi A, Kouhsari E, Heidary M et al. Bedaquiline: Current status and future perspectives. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;25:48–59. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.017>.
- Черников АЮ, Бородинка ВН, Адамова АЗ, Медведева ЛЕ, Пономарева ПО. Удлинение интервала QT при проведении противотуберкулезной химиотерапии с использованием фторхинолонов. *Терапия.* 2023;9(8S):97. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/44439>.
- Chernikov AY, Borodkina VN, Adamova AE, Medvedeva LE, Ponomareva PO. Prolongation of the QT interval during anti-tuberculosis chemotherapy using fluoroquinolones. *Therapy.* 2023;9(8S):97. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/44439>.
- Морозова ТИ, Докторова НП, Отпущенникова ОН, Николенко НЮ. Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. *Медицинский совет.* 2022;16(4):90–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.
- Morozova TI, Doktorova NP, Otpushchennikova ON, Nikolenko NY. Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.
- Ставицкая НВ, Фелькер ИГ, Жукова ЕМ, Тлиф АИ, Докторова НП, Кудлай ДА. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(7):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
- Stavitskaya NV, Felker IG, Zhukova EM, Tlif AI, Doktorova NP, Kudlay DA. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
- Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Кривошеева ЖИ. Эффективность и безопасность применения препарата бедаквилин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике. *Туберкулез и болезни легких.* 2023;101(2):80–86. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>.
- Russkikh OE, Savintseva EV, Kudlay DA, Krivosheeva Zh I. Efficacy and safety of bedaquiline in treatment regimens in patients TB/HV co-infection in the Udmurt Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2023;101(2):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>.
- Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapin on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6406–6412. <https://doi.org/10.1128/AAC.03246-14>.
- Дегтярева СЮ, Зимина ВН, Покровская АВ, Коновалова АА, Волченков ГВ. Спектр нежелательных явлений при терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди лиц, получающих антиретровирусную терапию. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2021;11(2):100–105. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.100-5>.
- Degtyareva SYu, Zimina VN, Pokrovskaya AV, Konovalova AA, Volchenkov GV. The spectrum of adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis among people receiving antiretroviral therapy. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2021;11(2):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.100-5>.
- van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(9):2310–2318. <https://doi.org/10.1093/jac/dku171>.
- Можокина ГН, Зюзя ЮР, Петрова ЛЮ, Самойлова АГ, Васильева ИА. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулеза. *Антибиотики и Химиотерапия.* 2021;66(11–12):25–30. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>.
- Mozhokina GN, Zyuzya YuR, Petrova LYu, SamoiloVA AG, Vasilyeva IA. Toxicity of treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya.* 2021;66(11–12):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>.
- Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of Three Fluoroquinolones on QT Analysis After Standard Treatment Courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006;11(1):52–56. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00082.x>.
- Тихонова ЛЮ, Соколова ВВ, Тарасюк ИА, Екименко АМ, Черенкова МА, Кудлай ДА. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких.* 2018;96(6):45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
- Tikhonova LYu, Sokolova VV, Tarasyuk IA, Ekimenko AM, Cherenkova MA, Kudlay DA. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018;96(6):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
- Морозова ТИ, Отпущенникова ОН, Докторова НП, Данилов АН. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких.* 2016;94(2):29–35. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848>

- Morozova TI, Otpuschennikova ON, Doktorova NP, Danilov AN. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(2):29–35. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848>.
23. Галстян АС, Борисов СЕ, Синицын МВ. Применение бедаквилина у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2017;(4):53–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/dvooju>.
- Galstyan AS, Borisov SE, Sinitsyn MV. Use of bedaquiline in patients with HIV/tuberculosis co-infection. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2017;(4):53–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/dvooju>.
24. Пирогова ИД, Лешок СИ, Щипунова ЛВ, Белобородова ИГ. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(10):53–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
- Pirogova ND, Leshok SN, Schipunova LV, Beloborodova NG. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(10):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
25. Баласанянц ГС. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(9):49–54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.
- Balasanants GS. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(9):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.

### Информация об авторе:

**Пантелеев Александр Михайлович**, д.м.н., профессор кафедры социально значимых инфекций, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; главный врач, Городской противотуберкулезный диспансер»; 196142, Россия, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12; главный врач Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; [alpanteleev@gmail.com](mailto:alpanteleev@gmail.com)

### Information about the author:

**Alexander M. Panteleev**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Socially Significant Infections, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chief Medical Officer, City Anti-Tuberculosis Dispensary; 12, Zvezdnaya St., St Petersburg, 196142, Russia; Chief Physician, St Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; [alpanteleev@gmail.com](mailto:alpanteleev@gmail.com)