

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-78-80

УДК 616.24-002.5:615.23-06:616.12

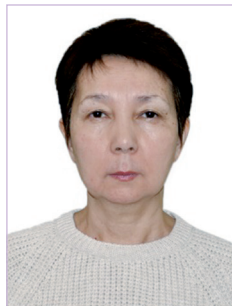
К ПРОБЛЕМЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ. СЛУЧАЙ УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT (клинический случай)

А.Ж. ДАРЫБАЕВА^{1,2}, А.С. КЕРИМКУЛОВА³

¹РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, г. Астана, Республика Казахстан,

²Центр по фармаконадзору и мониторингу побочных действий лекарственных средств и медицинских изделий, г. Астана, Республика Казахстан,

³АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан



Дарыбаева А. Ж.

В этом клиническом случае представлены данные по результатам проведения экспертной оценки причинно-следственной связи между развитием побочного действия «синдром удлинения интервала QT» при применении противотуберкулезных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, капреомицин, левофлоксацин, побочное действие.

Для цитирования: Дарыбаева А.Ж., Керимкулова А.С. К проблеме кардиотоксичности противотуберкулезных препаратов. Случай удлинения интервала QT // Медицина (Алматы). – 2018. - №12 (198). – С. 78-80.

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ КАРДИОУЫТТЫЛЫҒЫ МӘСЕЛЕСІНЕ QT АРАЛЫҒЫНЫҢ ҰЗАРУ СИНДРОМЫ (клиникалық жағдай)

А.Ж. ДӘРІБАЕВА^{1,2}, А.С. КЕРІМҚҰЛОВА³

¹ҚР ДСМ «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК, Астана қ., Қазақстан Республикасы,

²Дәрілік заттарды және медициналық бұйымдарды фармакологиялық қадағалау және жағымсыз әсерлерін мониторингілеу орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы,

³«Астана Медицина Университеті» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы

Бұл клиникалық жағдайда туберкулезге қарсы дәрілік препараттарды қолдану кезінде "QT интервалының ұзару синдромы" жағымсыз әсерінің дамуы арасындағы себеп-салдарлық байланысты сараптамалық бағалау жүргізу нәтижелері жөніндегі деректер ұсынылған.

Негізгі сөздер: көп реттік дәрілік төзімділікпен өкпе туберкулезы, капреомицин, левофлоксацин, жағымсыз әсер.

S U M M A R Y

TO THE PROBLEM OF CARDIOTOXICITY OF THE ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS. THE CASE OF THE «LONG QT SYNDROME" (clinical case)

AZh DARYBAYEVA^{1,2}, AS KERIMKULOVA³

¹«National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment» of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, Astana c.,

²Center for Pharmacovigilance and Monitoring of Adverse Drug Reactions and Medical Devices, Astana c., Republic of Kazakhstan,

³Astana Medical University, Astana c., Republic of Kazakhstan

The data on the results of conducted an expert assessment of the cause-effect relationship between the development of the adverse drug reaction "Long QT Syndrome" in the use of antituberculous drugs was demonstrated in this clinical case.

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis, capreomycin, levofloxacin, adverse drug reaction.

For reference: Darybayeva AZh, Kerimkulova AC. To the problem of cardiotoxicity of the antituberculous drugs. The case of the «Long QT Syndrome». *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018; 12(198):78-80 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-78-80

Контакты: Дарыбаева Айша Жумахановна, главный эксперт Центра по фармаконадзору и мониторингу побочных действий лекарственных средств и медицинских изделий РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, г. Астана, пр. Мангилик ел, 20, индекс 010017. E-mail: darisha.a@mail.ru

Contacts: Aisha Zh Darybayeva, Chief Expert of the Center for Pharmacovigilance and Monitoring of Adverse drug Reactions and Medical Devices, «National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices, and Medical Equipment» of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, Astana c., Mangilik el av., 20, index 010017. E-mail: darisha.a@mail.ru

Поступила 11.10.2018

Туберкулез является распространенным инфекционным заболеванием во всем мире и по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

«...занимает девятое место среди ведущих причин смертности в мире и является ведущей причиной смерти от какого-либо одного возбудителя инфекции ...» [1]. Возбуди-

телем туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) «... инфицирована треть всего мирового населения, но заболевает лишь каждый десятый из них» [2].

В глобальной базе данных ВОЗ представлена информация по эпидемиологической обстановке по туберкулезу в разных регионах и странах. Данные по распространенности и заболеваемости туберкулезом в Казахстане за 2017 г., также представлены в глобальной базе данных [3].

В настоящее время актуальной проблемой являются лекарственно-устойчивые формы заболевания: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. Длительная, непрерывная, комбинированная полихимиотерапия с фиксированными дозами является высокоэффективной при туберкулезе, но то же время чревата рядом токсических осложнений. Некоторые противотуберкулезные препараты, в том числе фторхинолоны, рекомендуемые для лечения туберкулеза у взрослых с лекарственной устойчивостью, как известно, могут вызвать удлинение интервала QT на электрограмме (ЭКГ) и представляют угрозу развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade de pointes») [4]. Существует значительное количество лекарственных препаратов, способных вызвать лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT [6]. Факторами риска развития индуцированного лекарственными препаратами удлинения интервала QT являются пожилой возраст, женский пол, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия и др.

Представляем результаты экспертной оценки причинно-следственной связи между побочным действием «синдром удлинения интервала QT» (спонтанное сообщение о побочной реакции лекарственного препарата) при применении противотуберкулезного лекарственного средства капреомицина-порошок для приготовления раствора для инъекций, 1,0 г, в составе полихимиотерапии.

Клинический случай: пациент И., 56 лет, находился на стационарном лечении. *Диагноз основной:* Инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада. МБТ (+), 4 категория, I В. Множественная лекарственная устойчивость. Новый случай. *Сопутствующий диагноз:* Артериальная гипертензия III, риск IV. ХСН ФК I. Сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, инсулинозависимая стадия.

Из анамнеза заболевания: ухудшение состояния за 3-4 месяца до поступления в стационар. В амбулаторных условиях по месту жительства назначена неспецифическая антибактериальная терапия. После контрольной рентгенографии легких, анализа мокроты и консультации фтизиатра пациент был направлен на стационарное лечение.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) подтверждена молекулярно-генетическим методом (Хайн-тест). Рентгенография и томография легких, *заключение:* Инфильтративный туберкулез верхней доли слева в фазе распада. При обследовании не выявлено нарушения фильтрационной функции почек.

В стационаре проводилось лечение на основании соответствующего клинического протокола. По стандартной схеме назначены антибактериальные препараты: капрео-

мицин, протионамид, циклосерин, левофлоксацин, пирозинамид, этамбутол, аминосалициловая кислота. Кроме того, инсулин короткого действия под контролем сахара крови, патогенетическая и симптоматическая терапия. В качестве гипотензивных препаратов: лизиноприл, индапамид. Через 3 месяца, на фоне достигнутой конверсии мазка мокроты методом бактериоскопии, рентгенологически слабopожительной динамики, решением лечебно-контрольной комиссии, с целью предупреждения нозокомиального заражения, пациент был переведен в другое легочное терапевтическое отделение.

Примерно через 3,5 месяца интенсивной фазы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ) по стандартной схеме, при контрольном исследовании на ЭКГ обнаружено удлинение интервала QT до 512 мс. В среднем, нормальные значения скорректированного QT: для мужчин 320-430 мс и для женщин 320-450 мс. Обращает внимание содержание калия в сыворотке крови. Так, за месяц до регистрации на ЭКГ удлинения интервала QT имела место гипокалиемия, до 2,0 ммоль/л и тенденция к снижению уровня магния до 0,6 ммоль/л.

Лечащим врачом одновременно были отменены капреомицин в дозе 1000 мг и левофлоксацин 1000 мг/сутки. С целью коррекции уровня электролитов в плазме крови назначены внутривенно капельно на физиологическом растворе хлорид калия 4% 20,0 мл, магния сульфат 5,0 мл. Кардиологом рекомендовано: контроль ЭКГ, электролитов крови и гипотензивная терапия под контролем артериального давления.

На фоне коррекции электролитных нарушений, отмены капреомицина и левофлоксацина, по данным ЭКГ, отмечена в течение 13 дней тенденция к уменьшению интервала QT: 512 мс - 448 мс - 480 мс.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Капреомицин назначен в составе комбинированной терапии: протионамид, циклосерин, левофлоксацин, пирозинамид, этамбутол, аминосалициловая кислота.

Сопутствующий препарат левофлоксацин может также вызывать удлинение интервала QT у пациентов, у которых существуют известные факторы риска удлинения интервала QT, в частности, при применении лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT, нескорректированное нарушение баланса электролитов (например, гипокалиемия, гипомагниемия) и др.

Среди осложнений инъекционных противотуберкулезных препаратов, в частности капреомицина, следует выделить повышенную экскрецию электролитов почками [5]. Капреомицин и левофлоксацин выводятся в основном почками. Капреомицин выводится через почки в неизменном виде и около 50% от введенной дозы 1 г в течение 12 ч. У левофлоксацина период полувыведения 6-8 ч. Более 85% от введенной дозы выводится почками.

Кроме терапевтического синергизма действий имеет место и вероятность усиления побочных действий лекарственных средств, развитие тубулопатии, сопровождающейся при длительном приеме препаратов, выраженной гипокалиемией, являющейся фактором риска приобретенного синдрома удлинения QT. Удлинение QT индуцирова-

но лекарственными препаратами на фоне электролитных нарушений и структурных изменений сердца, обусловленных артериальной гипертензией и ХСН, ФК I.

Таким образом, причинно-следственная связь между побочным действием «синдром удлинения интервала QT» и приемом подозреваемого лекарственного средства капреомицин, по классификации Всемирной организации здравоохранения, следует считать сомнительной по следующим причинам:

1) капреомицин назначен в составе полихимиотерапии в сочетании с левофлоксацином, который обладает также потенциальным риском удлинения интервала QT на фоне развития гипокалиемии, структурных изменений миокарда, электрической нестабильности миоцитов у пациента И., страдающего артериальной гипертензией III, риск IV. ХСН. ФК I. Сахарный диабет 2 типа, инсулинпотребная стадия;

2) с учетом основного, почечного пути выведения как капреомицина, так и левофлоксацина, способствуют развитию медикаментозной тубулопатии с нарушением транспорта электролитов.

ВЫВОДЫ

Представленный анализ и оценка причинно-следственной связи между побочным действием «синдром удлинения интервала QT» при применении лекарственных средств капреомицин и левофлоксацин в составе полихимиотерапии у пациента с ТБ МЛУ свидетельствуют о том, что в данном клиническом случае, при взаимодействии

лекарственных препаратов имели место как синергизм в отношении терапевтического эффекта, так и усиление побочных действий, приведшие к медикаментозно-индуцированному удлинению интервала QT на ЭКГ с высоким риском развития внезапной сердечной смерти вследствие развития желудочковой тахикардии.

Приведенный клинический случай указывает на необходимость мониторинга электролитов в сыворотке крови и регулярного контроля интервала QT на ЭКГ, проведение эхокардиографии, особенно у пациентов пожилого возраста, с сопутствующей сердечной, эндокринной и заболеваниями мочевыделительной систем с тубулопатией, что позволит избежать кардиоваскулярных осложнений с серьезными нарушениями ритма сердца, представляющими угрозу для жизни человека, а также рассмотреть возможность назначения альтернативного противотуберкулезного лекарственного препарата.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- ВОЗ. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2017 год. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_ru.pdf?ua=
- ВОЗ. Информационный бюллетень. Копенгаген, март 2017 г. Туберкулез в Европейском регионе ВОЗ. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/334808/FS-WTBD-ru.pdf?ua=1.
- ВОЗ. Обзор по туберкулезу по странам. <https://www.who.int/tb/country/data/profiles/ru/>
- Гульельметти Л. и др. Пролонгация QT и сердечная токсичность новых туберкулезных препаратов в Европе: исследование Европейской триал-группы по туберкулезу (TBnet) // Европейский респираторный журнал. - 2018. - №52. - С. 1800537
- Руководство ВОЗ по программному управлению лекарственно-устойчивым туберкулезом. Глава 11. Фармаконадзор и управление побочными эффектами. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247402/>
- Senthil Nachimuthu и др. Лекарственное удлинение интервала QT: механизмы и клиническое управление // Ther Adv Drug Saf. - 2012. - Vol. 3(5). - P. 241-253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110870/>

REFERENCES

- WHO. Global tuberculosis report 2017. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_ru.pdf?ua=1
- WHO. News bulletin. Copenhagen, March 2017. Tuberculosis in the European Region of the WHO. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/334808/FS-WTBD-ru.pdf?ua=1.
- WHO. Tuberculosis country profiles. Available from: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>
- Guglielmetti L, et al. QT prolongation and cardiac toxicity of new tuberculosis drugs in Europe: A Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBnet) study. *Eur. Respir. J.* 2018;52(2):1800537.
- Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. 11 Management of adverse effects and pharmacovigilance. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247402/>
- Senthil Nachimuthu. et al. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(5):241-53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110870/>