

Удлинение интервала QT при лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза

А. В. КУКУРИКА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

QT-Interval Prolongation in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis

ANASTASIIA V. KUKURIKA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре проанализированы научные статьи, руководства и результаты клинических испытаний о влиянии фторхинолонов, бедаквилина, нитроимидазолов и клофазимина на удлинение интервала QT. Представлена значимость своевременного и регулярного мониторинга кардиотоксичности и важность продолжения клинических испытаний для открытия противотуберкулёзных препаратов с удовлетворительным профилем безопасности.

Ключевые слова: кардиотоксичность; удлинение интервала QTc; химиотерапия туберкулёза; МЛУ/ШЛУ-ТБ

Для цитирования: Кукурика А. В. Удлинение интервала QT при лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (11–12): 67–74. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-67-74>.

Abstract

The review analyzes the research articles, guidelines, and clinical trial results on the effect of fluoroquinolones, bedaquiline, nitroimidazoles, and clofazimine on QTc prolongation. The importance of timely and regular monitoring of cardiotoxicity and the importance of continuing clinical trials for the discovery of anti-tuberculosis drugs with a satisfactory safety profile are presented.

Keywords: cardiac toxicity; prolongation of QTc interval; tuberculosis chemotherapy; MDR/XDR-TB

For citation: Kukurika A. V. QT-interval prolongation in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68 (11–12): 67–74. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-67-74>.

Введение

Среди нежелательных побочных реакций (НПР), возникающих при лечении больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ), одним из серьёзных осложнений является синдром удлинённого интервала QT (СУИ QT). Несмотря на высокий риск респираторно-кардиальной коморбидности у больных туберкулёзом [1, 2], СУИ QT имеет большое клиническое значение, поскольку ассоциирован с внезапной сердечной смертью (ВСС) вследствие развития фатальных желудочковых аритмий, в том числе, полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт», получившей название torsade de pointes (TdP) [3–6]. На длительность интервала QT влияют множество факторов, среди которых особое внимание уделяется приёму лекарственных средств (ЛС) [7–11].

Длительность интервала QT в норме коррелирует с частотой сердечных сокращений (ЧСС), что вызывает необходимость его коррекции. В рамках внедрения новых ЛС и коротких режимов химиотерапии МЛУ/ШЛУ-ТБ для расчёта скорректированного QT (QTc) рекомендуется формула Fredericia (QTcF). В руководствах [12, 13] отмечается, что значения QTcF более 450 мс у мужчин и 470 мс у женщин или одномоментное увеличение интервала на >60 мс от базового значения (Δ QTc) обуславливает необходимость контроля электролитного баланса и более частого мониторинга ЭКГ. Удлинение QTcF более 500 мс считается жизнеугрожающим, поэтому рекомендуется прекращение дальнейшего приёма ЛС, провоцирующих СУИ QT.

Среди ЛС для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ кардиотоксическими свойствами обладают фторхинолоны — левофлоксацин (Lfx) и моксифлоксацин (Mfx); диарилхинолон бедаквилин (Bdq),

© А. В. Кукурика, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Достоевского, д. 4., НМИЦФИЗ, Москва, Россия, 127473.
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

© A. V. Kukurika, 2023

*Correspondence to: 4 Dostoyevskogo st., National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, 127473 Russia. E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

нитроимидазолы деламанад (Dlm) и претома-
нид (Pa), липофильный риминофеназин (проти-
волепрозный препарат) клофазимин (Cfz).

Цель обзора — обобщение данных литера-
туры о влиянии химиотерапии МЛУ/ШЛУ-ТБ на
развитие СУИ QT.

Фторхинолоны

Фторхинолоны используются для лечения ту-
беркулёза с 90-х гг., поэтому об их влиянии на QT
известно давно. Представители данного класса
удлиняют интервал QT, блокируя потенциал-
управляемые калиевые каналы (КК), особенно
«быстрый» компонент задержанного выпрями-
тельного тока калия I_{Kr} , экспрессируемый геном
human ether-a-go-go-related (HERG) [14]. При ис-
следованиях фторхинолонов на предмет способ-
ности взаимодействовать с КК HERG [15], наибо-
лее активным был спарфлоксацин, наименее —
офлоксацин. Между ними в порядке убывания ак-
тивности расположились грепафлоксацин, мок-
сифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин,
ципрофлоксацин. Эти результаты объясняют ме-
ханизм удлинения интервала QT, наблюдаемый
клинически при использовании спарфлоксацина
и некоторых других фторхинолонов, поскольку
уровень этих препаратов в плазме после терапев-
тических доз приближается к концентрациям, ин-
гибирующим токи канала HERG. У здоровых субъ-
ектов Mfx удлиняет интервал QTc, связываясь с
ароматическим остатком Tyr652 в поровом домене
S6 КК HERG. В случае левофлоксацина, ципроф-
локсацина и офлоксацина ингибирование HERG
происходит при концентрациях, намного превы-
шающих терапевтические [16]. В другом исследо-
вании ципрофлоксацин и левофлоксацин не по-
казали повышенного риска развития TdP, а Mfx
хотя и демонстрировал удлинение QTc, не способ-
ствовал кардиотоксичности [17].

Согласно данным авторов [18–20], Mfx в боль-
шей мере влияет на удлинение интервала QTc,
чем Lfx и другие используемые в клинической
практике фторхинолоны, а кардиотоксичность
является дозозависимым показателем. В тера-
певтических дозах Mfx удлиняет QTc, однако
риски TdP являются минимальными [21–24]. В
исследованиях разработана модель SLOPE, свя-
зывающая увеличение QT как линейную функ-
цию от концентрации, которая обеспечивала
лучшее описание фармакодинамического эф-
фекта Mfx [25]. Максимальный эффект Mfx про-
являлся во временном окне между 1 и 4 часами
после введения дозы [26]. Онлайн-база данных
CredibleMeds классифицирует Lfx и Mfx как
TdP (!), согласно алгоритму кардиологического
риска, препараты удлиняют интервал QT и свя-
заны с известным риском TdP [27].

В 64 рандомизированных плацеборегулируе-
мых исследованиях 21 298 пациентов получали
пероральную и внутривенную терапию Mfx, ча-
стота возникновения НПР со стороны сердца
была аналогичной пациентам в группе сравне-
ния. Возникшие в связи с лечением кардиоток-
сические реакции были редки, при лечении Mfx
умер лишь 1 пациент [28].

Значительная пролонгация QT (30–60 мс) и
ЖТ TdP были зарегистрированы при наличии
факторов риска, связанных с пациентом: пожи-
лой возраст, женский пол, низкая фракция вы-
броса, гипертрофия левого желудочка, ишемия,
брадикардия, гипотермия, гипокалиемия и гипо-
магниемия [29–31]. Согласно авторам [32–34], раз-
личные паттерны реполяризации после введения
Lfx и Mfx предполагают половую разницу, которая
может быть связана с ингибирующими свой-
ствами I_{Kr} Mfx по сравнению с Lfx. Эквипотенци-
альное ингибирование I_{Kr} и I_{Ks} выражено у жен-
щин больше, чем у мужчин, что обусловлено
влиянием половых гормонов на экспрессию сер-
дечных ионных каналов и различия в продолжи-
тельности интервала QT.

Согласно данным литературы, опасность
развития ЖТ типа TdP при применении фторхи-
нолонов может возрастать в отношении больных
старших возрастных групп, женщин, при сопут-
ствующей кардиологической патологии, при
применении ЛС, увеличивающих длительность
QT или замедляющих сердечный ритм, ведущих
к нарушению электролитного баланса, а также
при сочетании препаратов, конкурирующих на
путях метаболизма и изменяющих концентрации
друг друга. При лечении Q следует учитывать вы-
шеперечисленные факторы и вести электрокар-
диографический мониторинг.

Бедаквилин

Бедаквилин был одобрен FDA в конце 2012 г.,
зарегистрирован в РФ — в 2013 г. Патогенез удли-
нения QTc связан с ингибированием КК HERG.
Несмотря на высокую эффективность лечения
МЛУ/ШЛУ ТБ, особое внимание уделяется во-
просу актуальных режимов химиотерапии, вклю-
чающих другие кардиотоксические препа-
раты [35–38]. По данным ВОЗ [39], более чем у двух
третей больных не наблюдается удлинение QTc
на фоне лечения Bdq. Примерно у 20% пациентов
зарегистрирован QTc между 450–480 мс, у 5,1% —
между 481–500 мс, у 4,7% — более 500 мс.

G. J. Fox и D. A. Menzies [40] провели монито-
ринг фазы II клинических испытаний Bdq, кото-
рый выявил среднее удлинение QTc на 15,4 мс в
течение первых 24 нед. (QTc составлял от 450 мс
до 500 мс у 22,5%) и на 7,7 мс среди пациентов,
принимавших плацебо (у 6,7%), в первом и вто-

ром исследованиях. В третьем исследовании у одного пациента, принимавшего Bdq, QTc превышал 500 мс, а у 9 из 233 пациентов (3,9%) отмечено одномоментное увеличение QTc более чем на 60 мс. В анализе подгрупп в третьем исследовании по истечении 24 нед. медиана пролонгации QTc была больше у пациентов, принимавших Bdq и Cfz (32 мс), чем у пациентов, принимавших только Bdq (12,3 мс). Удлинение QTc обычно происходило в течение первых 8 нед. и стабилизировалось к 24-м неделям в объединённых данных двух исследований фазы II. Ни в одном из трёх исследований на сегодняшний день не наблюдалось эпизодов TdP, хотя одна смерть в группе принимающих Bdq была вызвана инфарктом миокарда.

А. Н. Diacon и соавт. [41] в исследовании фазы IIb сообщают, что на 24-й неделе среднее удлинение QTcF по сравнению с исходным уровнем составило 15,4 мс в группе Bdq и 3,3 мс в группе плацебо. Только у 1 пациента в группе Bdq было удлинение QTcF более чем на 500 мс по сравнению с отсутствием таковых в группе плацебо. Не наблюдалось прямой связи между концентрацией Bdq или метаболита бедаквилаина (M2) в плазме и соответствующими абсолютными значениями QTcF или изменениями QTcF. Сообщений о клинически значимой ЖТ во время исследования не поступало. В 14-дневном исследовании бактерицидной активности Bdq ни у одного пациента не было зарегистрировано одномоментных отклонений QTcF от исходного уровня >60 мс или QTc >500 мс [42].

Согласно исследованиям L. Guglielmetti и соавт. [43], у 11% больных из 40, получающих Bdq, наблюдалось удлинение QTcF >500 мс, у 3 пациентов препарат был отменён безвозвратно. Среди 1044 пациентов, пролеченных Bdq, и 220 пациентов, получавших Dlm, не наблюдалось ни одного смертельного случая вследствие кардиотоксичности [44]. У 10 пациентов при одновременном использовании Bdq и Dlm более 24 нед., переносимость была удовлетворительной, QTcF >500 мс был зарегистрирован в двух случаях одновременного приёма нескольких препаратов, удлиняющих интервал QT, однако в целом кардиологическая безопасность у этих пациентов была хорошей [45].

М. Tadolini и соавт. [46, 47] сообщают об удлинении QTc в течение недели лечения у больного ШЛУ ТБ, принимающего схему Bdq+Dlm+Cfz. Эксперты TB Consilium сочли Bdq виновником кардиотоксичности и рекомендовали прекратить его приём, поскольку Cfz требуется несколько недель для пролонгации QTc из-за его специфической фармакокинетики. У пациента наблюдалась гипокалиемия, которая также могла усиливать кардиотоксический эффект. После электролитной коррекции удлинение интервала QT оставалось

в допустимых пределах (менее 500 мс), поэтому Bdq был возобновлён в сочетании с 40 мг верапамила три раза в день.

Е. Pontali и соавт. [48] провели анализ результатов различных исследований, где принимали участие 1303 больных, получавших Bdq. Удлинение QTc более 500 мс наблюдалось у 3,2% больных, у 0,6% препарат отменён по причине кардиотоксичности. По данным N. Ndjeka и соавт. [49], среди 91 больного, получавшего Bdq, удлинение QTcF >500 мс наблюдалось у 3 человек, у 1 препарат отменён после фибрилляции предсердий.

Согласно отечественным авторам [50–53], Bdq имеет удовлетворительный профиль безопасности и позиционируется как ключевой препарат в схемах лечения МЛУ/ШЛУ ТБ.

Также в недавних исследованиях [54–56] сообщается о соединении TBAJ-876 — 3,5-диалкоксипиридиновом аналоге Bdq, которое вступило в I фазу клинических испытаний с первым субъектом, получившим дозу 8 июня 2020 г. В моделях на животных диарилхинолон нового поколения оказался более эффективным и сильнодействующим в отношении микобактерии туберкулёза (МБТ) в минимальных клинических дозах, имел более низкий кардиотоксический потенциал за счёт меньшего ингибирования КК HERG.

Нитроимидазолы

Деламанид стал вторым противотуберкулёзным препаратом после бедаквилаина, открытым за 40 лет. В 2014 г. впервые получил одобрение регулирующих органов в Японии и Европе для лечения взрослых пациентов с МЛУ-ТБ в рамках схем комбинированного лечения. В 2014 г. ВОЗ опубликовала временное руководство по использованию Dlm [57], а в 2015 г. препарат добавлен в перечень основных лекарственных средств. Dlm метаболизируется альбумином плазмы, механизм удлинения QTc связан с влиянием метаболита DM-6705 на клетки HEK-293 и CHO-K1, которые экспрессируют КК HERG [58]. ВОЗ сообщает о лекарственном взаимодействии с другими ЛС, особенно с фторхинолонами, Bdq, Cfz, ритонавиром, поэтому основное внимание при лечении Dlm необходимо уделять мониторингу ЭКГ и электролитного баланса [59].

По данным А. Н. Diacon и соавт. [60], в 14-дневном исследовании, где принимали участие 48 пациентов, только у одного больного зарегистрирован QTc 463 мс при суточной дозе Dlm 200 мг в сутки. В 6-месячном исследовании из 53 больных у 3 отмечался СУИ QTc [61]. В Южной Корее из 32 пациентов у 3 выявлено удлинение QTcF >500 мс [62].

В исследовании М. Т. Gler и соавт. [63] Dlm тестировался в дозах 100 или 200 мг дважды в день у 481 больного. Частота удлинения интервала QTc

была выше в группе, получавшей 200 мг два раза в день (13,1%), чем в группе, получавшей 100 мг два раза в день (9,9%), и оба показателя были выше, чем в группа плацебо (3,8%). Были выявлены сопутствующие состояния, которые усугубляют кардиотоксичность, в частности гипокалиемия, которая возникала в результате использования инъекционных ПТП.

Н. А. Blair и соавт. [64] сообщают в своём исследовании о результатах клинических испытаний фазы II с участием взрослых пациентов с МЛУ-ТБ, принимавших Dlm в дозе 100 мг два раза в день в течение 2 и 6 мес. Частота удлинения интервала QTc была выше по сравнению с другими ПТП, однако тяжёлых НПР не наблюдалось.

R. Gupta и соавт. [65] исследовали влияние Dlm в комбинации с другими препаратами второго ряда на QTcF. Пик удлинения QTcF достигался на 8-й неделе и снижался в течение 4 нед. после окончания лечения. Совместное применение с фторхинолонами и/или Cfz не оказывало значительного влияния на QTcF. Сделаны выводы, что удлинение QTcF было допустимым и хорошо контролируемым.

Согласно данным J. Hafkin и соавт. [66], среди 78 испытуемых у 3 (3,8%) больных, получавших Dlm в дозе 50 мг дважды в день, наблюдалось удлинение QTc > 500 мс. Все три пациента получали Cfz, один пациент — Bdq, у двух пациентов была сопутствующая гипокалиемия. У всех трёх пациентов удлинение интервала QT разрешилось без дальнейших клинических последствий, двое завершили 24-недельный курс лечения.

Е. Mohr и соавт. [67] сообщают о 7 случаях удлинения QTcF выше нормы среди 103 больных, 2 из которых превышали 500 мс, что привело к отмене Dlm у одного из больных. В этом же исследовании зарегистрировано 14 случаев удлинения QTcF > 60 мс по сравнению с базовым значением, однако ни один из них не превышал 500 мс, 8 пациентов принимали другие кардиотоксические ПТП (Bdq, Cfz).

G. Ferlazzo и соавт. [68], S. F. K. Lee и соавт. [69], G. B. Migliori и соавт. [70] изучили комбинацию Bdq с Dlm. По мнению авторов, существуют опасения при использовании схем с обеими препаратами, однако исследования не выявили аддитивных или синергических эффектов удлинения QTcF.

Также некоторые авторы [71] сообщают об отсутствии удлинения QTc на фоне лечения Dlm. Среди 19 больных в Латвии за 6 мес. лечения ни у одного QTcF не превышал 500 мс, что было реже ожидаемых результатов. В обзорах [72, 73] описывается хорошая переносимость и отсутствие кардиотоксического влияния Dlm. Изучено лекарственное взаимодействие Dlm с тенофовиром, эфавиренцем, лопиновином/ритонавиром, клинически значимых изменений на ЭКГ выявлено не было [74].

Схемы с Dlm используются в отечественной практике. А. О. Марьяндышев и др. [75] описывают результаты применения Dlm в Чеченской Республике и Архангельской области. Среди 48 пациентов у 12 выявлено удлинение QTc, только у 1 превышающее 500 мс, отмена препарата не производилась. В статье А. О. Марьяндышева с зарубежными соавторами [76] сообщается о 5 больных, принимавших Bdq с Dlm. У 2 пациентов отмечалось удлинение QT без аритмий. А. Г. Наумов и А. В. Павлушин [77] исследовали профиль кардиологической безопасности Dlm, по данным обзора, удлинению QTc способствовали схемы с высокой дозой Dlm и другими кардиотоксическими препаратами, особенно Bdq.

Претоманид стал третьим новым ПТП за 4 десятилетия, вторым представителем класса нитроимидазолов, утверждённым Food and Drug Administration в 2019 г. [78] и прошедшим предварительную квалификацию ВОЗ в 2020 г. Открытие Pa способствовало активизации клинических испытаний, а регулирующие органы утвердили не только сам препарат, но и схему BPaL (бедаквилин+претоманид+лизезолид). Учитывая исследуемые комбинации Pa с Bdq, Mfx и Cfz, изучением профиля кардиологической безопасности занимаются многие учёные [79–84].

M. Li и соавт. [85] изучили влияние монотерапии Pa (400 и 1000 мг) и комбинации Pa (400 мг) с Mfx (400 мг) на интервал QTc у 74 субъектов. Моксифлоксацин не влиял на фармакокинетику Pa, а действие комбинации препаратов соответствовало эффекту одного Mfx. Супратерапевтическая доза Pa по сравнению с рекомендуемой в настоящее время имела благоприятный профиль сердечной безопасности. Однако по данным H. Li и соавт. [86] на фоне лечения BPaL из-за дополнительного воздействия метаболита бедаквилина M2 отмечено увеличение QTc от 13,6 мс до 15,0 мс.

В 6-месячном исследовании NiX-ТВ (BPaL) из 109 больных у 6 пациентов наблюдалось QTc (5 лёгкой степени тяжести, 1 — средней). Один пациент пережил обморок. Ни у одного пациента QTcF не превышал 480 мс. У 1 (0,9%) пациента отмечено увеличение QTcF более чем на 60 мс от исходного уровня. Все больные завершили полный курс лечения [87].

А. Н. Diason и соавт. [88] сообщают о 14-дневном исследовании семи параллельных групп по 15 человек, где изучались схемы BPaZ (бедаквилин + претоманид + пипразинамид), BPaZC (бедаквилин + претоманид + пипразинамид + клофазимин), BPaC (бедаквилин + претоманид + клофазимин). QTcF увеличивался во всех группах, однако не превышал 500 мс. Увеличение QTcF по сравнению с исходным уровнем более 60 мс было зарегистрировано у 4 пациентов (26,7%) в группе BPaC.

Данные литературы свидетельствуют, что нитроимидазолы могут способствовать удлинению QTс, в частности, при лечении комбинированными схемами с Bdq, Cfz, фторхинолонами. Руководства рекомендуют вести мониторинг ЭКГ и электролитного баланса.

Клофазимин

Клофазимин изначально разрабатывался для лечения туберкулеза, однако неутешительный профиль безопасности послужил сдерживающим фактором для клинического применения, с 1962 г. широко используется для лечения лепры. Подобно другим ЛС, Cfz является мощным ингибитором передачи сигналов по K_K HERG, практически полное подавление которого происходит при субтерапевтических концентрациях [89]. Выявлена потенциальная неблагоприятная протромботическая активность Cfz, которая может предрасполагать пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ к развитию сердечной дисфункции [90].

S. H. Choudhri и соавт. [91] впервые сообщают в своём исследовании о случае удлинения QTс на 60 мс и развития ЖТ типа TdP у 66-летнего больного, который лечился от рецидивирующей узловой лепрозной эритемы Cfz в дозе 300 мг в сутки. Авторы связывают кардиотоксическую реакцию с электролитным нарушением — гипомagneмией, которая была купирована лидокаином и сульфатом магния.

Согласно данным A. H. Diacon и соавт. [42], 105 пациентов с лекарственно-чувствительным (ЛЧ) ТБ лечились в течение 2 нед. одним из семи препаратов или схем, четыре из которых включали Cfz в дозе 100 мг в день. К 14-у дню интервал QTс у пациентов, получавших монотерапию Cfz, увеличился в среднем на 17 мс по сравнению с исходным уровнем. У пациентов, получавших схемы, содержащие как Cfz, так и Bdq, наблюдалось увеличение на 21 мс.

В работе B. Dannemann и соавт. [92] сообщается о 233 пациентах с лекарственно-устойчивым (ЛУ) ТБ, которые получали лечение Bdq в течение 24 нед. в сочетании с индивидуализированной фоновой схемой лечения, включая Cfz. К 24-й неделе их среднее значение QTсF увеличилось на 41,5 мс по сравнению с исходным уровнем. У пациентов, чей фоновый режим не включал Cfz, QTсF увеличивался всего на 12,9 мс.

По данным M. Tadolini и соавт. [46], 39-летняя пациентка с ШЛУ-ТБ получала лечение по схеме Dlm+Bdq+Cfz+Tzd+Mpm. Учитывая довольно внезапный рост QTс в течение недели после начала курса, эксперты TB Consilium сочли Bdq причиной кардиотоксичности. Наблюдалась гипокалиемия, которая могла увеличивать эффект удлинения интервала QT. После электролитной коррекции

удлинение интервала QT оставалось в допустимых пределах, поэтому Bdq был назначен повторно в сочетании с верапамилом 40 мг три раза в день. Однако из-за стойкого удлинения QTс и его прогрессирующего ухудшения до 508 мс на 5-й неделе Cfz отменён. После первоначального снижения менее 500 мс на 10-й неделе, QTс снова постепенно увеличивался на 12-й неделе и достигал уровней до 520 мс. До 17-й недели QTс оставался выше 500 мс. После этого QTс самопроизвольно вернулся к уровню ниже 500 мс, что предполагает роль Cfz в удлинении интервала QT.

H. Y. Yoon и соавт. [93] изучили результаты лечения 373 пациентов с МЛУ-ТБ и нетуберкулёзными микобактериозами (НТМ), получавших Cfz, Mfx, Bdq, Dlm, азитромицин и кларитромицин, медиана продолжительности лечения составила 68 нед. Были зарегистрированы 3 неблагоприятных сердечных события: фибрилляция предсердий, тампонада сердца из-за туберкулёзного перикардита и остановка сердца, не связанная с лечением. Изменения QTсF >500 мс или увеличение >60 мс наблюдались у 10 пациентов. Эти данные показывают, что клинически значимое удлинение QTсF минимально, препараты можно безопасно использовать для лечения МЛУ-ТБ или НТМ.

Учитывая синергизм пролонгации QTс Cfz с Bdq и Dlm, некоторые исследователи выразили обеспокоенность по поводу их одновременного применения, утверждая, что безопасность данных схем может быть существенно повышена с исключением Cfz [94]. Однако другие авторы утверждают, что Cfz достаточно безопасен и может использоваться в составе стандартизованных и индивидуализированных схем [95].

Профиль кардиологической безопасности новых и перепрофилированных ПТП изучен недостаточно в силу малого опыта применения, особенно в отечественной практике. Комбинации препаратов, удлиняющих интервал QTс, априори предрасположены к нежелательным явлениям, связанным не только с ЛС, но и с имеющимися факторами риска у больных. Соотношение рисков и пользы доказывает, что новые ЛС обладают большими перспективами при лечении МЛУ/ШЛУ-ТБ. К задачам последующих исследований необходимо отнести изучение влияния удлинения интервала QTс на исходы лечения у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ и определение частоты развития угрожающих жизни нарушений ритма. Разработка новых противотуберкулёзных препаратов с удовлетворительным профилем безопасности может изменить стратегию лечения и решить проблему удлинения интервала QTс.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Литература/References

1. Chung W. S., Lin C. L., Hung C. T., Chu Y. H., Sung F. C., Kao C. H. et al. Tuberculosis increases the subsequent risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18 (1): 79–83. doi: 10.5588/ijtld.13.0288.
2. Huaman M. A., Kryscio R. J., Fichtenbaum C. J., Henson D., Salt E., Sterling T. R. et al. Tuberculosis and risk of acute myocardial infarction: a propensity score-matched analysis. *Epidemiol Infect.* 2017; 145 (7): 1363–1367. doi: 10.1017/S0950268817000279.
3. Головина Г. А., Зафираки В. К., Космачева Е. В. Медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT. Вестник аритмологии. 2020; 27 (3): 42–52. doi: <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>. [Golovina G. A., Zaphiraki V. K., Kosmacheva E. D. Drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology.* 2020; 27 (3): 42–52. doi: <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>. (in Russian)]
4. Gintant G., Sager P. T., Stockbridge N. Evolution of strategies to improve preclinical cardiac safety testing. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15 (7): 457–471. doi: 10.1038/nrd.2015.34.
5. Goldenberg I., Moss A. J. Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (24): 2291–300. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.068.
6. Tisdale J. E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention, and management. *Can Pharm J (Ott).* 2016; 149 (3): 139–152. doi: 10.1177/1715163516641136.
7. Быкова А. А., Чашкина М. И., Серова М. В., Симонов А. В., Копылов Ф. Ю. Распространённость удлинения интервала QT у пациентов, получающих противотуберкулёзную химиотерапию. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 12 (2): 146–151. doi: <https://doi.org/10.17116/kardio201912021146>. [Bykova A. A., Chashkina M. I., Serova M. V., Simonov A. V., Kopylov F. Yu. The incidence of QT interval prolongation in patients receiving antituberculous therapy. *Jour Card and Cardiovasc Surg.* 2019; 12 (2): 146–151. doi: <https://doi.org/10.17116/kardio201912021146>. (in Russian)]
8. Johnson J. N., Ackerman M. J. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med.* 2009; 43 (9): 657–662. doi: 10.1136/bjsm.2008.054734.
9. Kannankeril P., Roden D. M., Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev.* 2010; 62 (4): 760–781. doi: 10.1124/pr.110.003723.
10. Schwartz P. J., Woosley R. L. Predicting the unpredictable: drug-Induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (13): 1639–50. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
11. Van Noord C., Eijgelshem M., Stricker B. H. Ch. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Brit. J. Clin. Pharmacology*, 2010, vol. 70, № 1, pp. 16–23. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x
12. Guidance for Industry. International Conference on Harmonization. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic Drugs. U.S. Food and Drug Administration, HHS, 2005.
13. Guidance on requirements for QTc measurement in ECG monitoring when introducing new drugs and shorter regimens for the treatment of Drug-resistant Tuberculosis. USAID/Challenge TB, 2017.
14. Briasoulis A., Agarwal V., Pierce W. J. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology.* 2011; 120: 103–110. doi: 10.1159/000334441.
15. Kang J., Wang L., Chen X.-L. et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol Pharmacol.* 2001; 59 (1): 122–126. doi: 10.1124/mol.59.1.122.
16. Oliaro P. L., Merle C., Mthiyane T., Bah B., Kassa F., Amukoye E., Diaye A., Perronne C., Lienhardt C., McIlleron H., Fielding K. Effects on the QT interval of a gatifloxacin-containing regimen versus standard treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (7): 1834–1816. doi: 10.1128/AAC.01834-16.
17. Tsikouris J. P., Peeters M. J., Cox C. D., Meyerrose G. E., Seifert C. F. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006; 11 (1): 52–6. doi: 10.1111/j.1542-474X.2006.00082.x.
18. Bloomfield D., Kost J., Ghosh K., Hreniuk D., Hickey L., Guitierrez M., Gottesdiener K., Wagner J. The effect of moxifloxacin on QTc and implications for the design of thorough QT studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84 (4): 475–480. doi: 10.1038/clpt.2008.33.
19. Noel G. J., Goodman D. B., Chien S., Solanki B., Padmanabhan M., Natarajan J. Measuring the effects of supratherapeutic doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44 (5): 464–73. doi: 10.1177/0091270004264643.
20. Taubel J., Naseem A., Harada T., Wang D., Arezina R., Lorch U., Camm A. J. Levofloxacin can be used effectively as a positive control in thorough QT/QTc studies in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 69 (4): 391–400. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03595.x.
21. Ball P. Quinolone induced QT interval prolongation: a not unexpected class effect. *J. Antimicrob Chemother.* 2000; 45 (5): 557–559. doi: 10.1093/jac/45.5.557.
22. Chen X., Cass J. D., Bradley J. A. et al. QT prolongation and proarrhythmia by moxifloxacin: concordance of preclinical models in relation to clinical outcome. *Br J Pharmacol.* 2005; 146 (6): 792–799. doi: 10.1038/sj.bjp.0706389.
23. Morganroth J., Dimarco J. P., Anzueto A., Niederman M. S., Choudhri S. CAPRIE Study Group. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2005; 128 (5): 3398–3406. doi: 10.1378/chest.128.5.3398.
24. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2018.
25. Grosjean P., Urien S. Re-evaluation of moxifloxacin pharmacokinetics and their direct effect on the QT interval. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52 (3): 329–338. doi: 10.1177/0091270011398361.
26. Yan L. K., Zhang J., Ng M. J., Dang Q. Statistical characteristics of moxifloxacin-induced QTc effect. *J Biopharm Stat.* 2010; 20 (3): 497–507. doi: 10.1080/10543400903581945.
27. Haverkamp W., Kruesmann F., Fritsch A., van Veenhuyzen D., Arvis P. Update on the cardiac safety of moxifloxacin. *Curr Drug Saf.* 2012; 7 (2): 149–163. doi: 10.2174/157488612802715735.
28. Le Berre M. A., Stass H., Choudri S. H., Arvis P. Relationship of plasma concentration and changes in the QTc interval in hospitalized patients receiving intravenous moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP). *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2007; 2069.
29. Badshah A., Janjua M., Younas E., Halabi A. R., Cotant J. F. Moxifloxacin-induced QT prolongation and torsades: an uncommon effect of a common drug. *Am J Med Sci.* 2009; 338 (2): 164–166. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181a3c2c9.
30. Khan F., Ismail M., Khan Q., Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17 (10): 1029–1039. doi: 10.1080/14740338.2018.1520837.
31. Stylianou A., Roger J., Stephens K. A statistical assessment of QT data following placebo and moxifloxacin dosing in thorough QT studies. *J Biopharm Stat.* 2008; 18 (3): 502–516. doi: 10.1080/10543400801995460.
32. Florian J. A., Tormoe C. W., Brundage R., Parekh A., Garnett C. E. Population pharmacokinetic and concentration-QTc models for moxifloxacin: pooled analysis of 20 thorough QT studies. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51 (8): 1152–1162. doi: 10.1177/0091270010381498.
33. Rubinstein E., Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 49 (4): 593–596. doi: 10.1093/jac/49.4.593.
34. Taubel J., Prasad K., Rosano G., Ferber G., Wiberley H., Cole S. T., Van Langenhoven L., Fernandes S., Djumarnov D., Sugiyama A. Effects of the fluoroquinolones moxifloxacin and levofloxacin on the QT subintervals: sex differences in ventricular repolarization. *J Clin Pharmacol.* 2020; 60 (3): 400–408. doi: 10.1002/jcph.1534.
35. Cholo M. C., Mothiba M. T., Four B., Anderson R. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (2): 338–353. doi: 10.1093/jac/dkw426.
36. Cox V., Tommas M., Sa A., Furin J., Quelapio M., Koura K. G., Padanilam X., Dravniec G., Piubello A. QTc and anti-tuberculosis drugs: A perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.
37. Dalberto P. F., de Souza E. V., Abbadi B. L., Neves C. E., Rambo R. S., Ramos A. S., Macchi F. S., Machado P., Bizarro C. V., Basso L. A. Handling the hurdles on the way to anti-tuberculosis drug development. *Front Chem.* 2020; 8: 586294. doi: 10.3389/fchem.2020.586294.
38. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.01). Geneva, World Health Organization, 2017.
39. Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report Prepared for: The World Health Organization, 2017.
40. Fox G. J., Menzies D. A Review of the evidence for using bedaquiline (TMC207) to treat multi-drug resistant tuberculosis. *Infect Dis Ther.* 2013; 2 (2): 123–144. doi: 10.1007/s40121-013-0009-3.
41. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., de los Rios J. M., Gotuzzo E., Vasilyeva I. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014; 371 (8): 723–732. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
42. Diacon A. H., Dawson R., Von Groote-Bidlingmaier E., Symons G., Venter A., Donald P. R. et al. Randomized dose-ranging study of the 14-day

- early bactericidal activity of bedaquiline (TMC207) in patients with sputum microscopy smear-positive pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57 (5): 2199–2203. doi: 10.1128/AAC.02243-12.
43. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Dû D. et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017; 49 (3): 1601799. doi: 10.1183/13993003.01799-2016.
 44. Guglielmetti L., Tiberi S., Burman M., Kunst H., Wejse C., Tognidze T. 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: 1800537. doi: 10.1183/13993003.00537-2018.
 45. Guglielmetti L., Barkane L., Le Dû D. et al. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delmamanid in multidrug-resistant tuberculosis: a case series from France and Latvia. *Eur Respir J*. 2018; 51 (3): 1702550. doi: 10.1183/13993003.02550-2017.
 46. Tadolini M., Lingsand R., Tiberi S. et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur Respir J*. 2016; 48 (3): 935–938. doi: 10.1183/13993003.00637-2016.
 47. Tadolini M., Lingsang R., Tiberi S. et al. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *Eur Respir J*. 2016; 48 (5): 1527–1529. doi: 10.1183/13993003.01552-2016.
 48. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S. et al. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2017; 50 (5): 1701462. doi: 10.1183/13993003.01462-2017.
 49. Ndjeka N., Conradie E., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19 (8): 979–985. doi: 10.5588/ijtld.14.0944.
 50. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основных на использовании беквильина режимов химиотерапии у больных туберкулёзом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97 (5): 28–40. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>. [Borisov S. E., Filippov A. V., Ivanova D. A., Ivanushkina T. N., Litvinova N. V., Garmash Yu. Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (5): 28–40. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>. (in Russian)]
 51. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулёза с МЛУ/ПЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97 (11): 19–22. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>. [Zhukova E. M., Vokhminova L. G., Kudlay D. A. 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. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>. (in Russian)]
 52. Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и беквильина. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97 (4): 56–62. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>. [Mozhokkina G. N., Samoylova A. G. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (4): 56–62. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>. (in Russian)]
 53. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М. и др. Опыт применения препарата беквильин у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018; 96 (6): 45–50. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>. [Tikhonova L. Yu., Sokolova V. V., Tarasyuk I. A., Ekimenko A. M. et al. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96 (6): 45–50. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>. (in Russian)]
 54. Sutherland H. S., Tong A. S. T., Choi P. J., Blaser A., Conole D., Franzblau S. G., Lotlikar M. U., Cooper C. B., Upton A. M., Denny W. A., Palmer B. D. 3,5-Dialkoxypyridine analogues of bedaquiline are potent antituberculosis agents with minimal inhibition of the hERG channel. *Bioorg Med Chem*. 2019; 27 (7): 1292–1307. doi: 10.1016/j.bmc.2019.02.026.
 55. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2019, World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019.
 56. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2020, World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
 57. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO/HTM/TB2014.23. Geneva, World Health Organization, 2014.
 58. Lewis M. J., Sloan D. J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Management*. 2015; 11: 779–791. doi: 10.2147/TCRM.S71076.
 59. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.14. Geneva, World Health Organization, 2016.
 60. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M. et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15 (7): 949–954. doi: 10.5588/ijtld.10.0616.
 61. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z. et al. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23 (10): 1746–1748. doi: 10.3201/eid2310.170468.
 62. Mok J., Kang H., Hwang S. H. et al. Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (2): 503–508. doi: 10.1093/jac/dkx373.
 63. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E., Gao M., Awad M., Park S.-K., Shim T. S. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012; 366 (23): 2151–2160. doi: 10.1056/NEJMoa1112433.
 64. Blair H. A., Scott L. J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs*. 2015; 75 (1): 91–100. doi: 10.1007/s40265-014-0331-4.
 65. Gupta R., Geiter L. J., Hafkin J. et al. Delamanid and QT prolongation in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19 (10): 1261–1262. doi: 10.5588/ijtld.15.0541.
 66. Hafkin J., Hittel N., Martin A. et al. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur Respir J*. 2017; 50 (1): 1700311. doi: 10.1183/13993003.00311-2017.
 67. Mohr E., Hughes J., Reuter A. et al. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur Respir J*. 2018; 51 (6): 1800017. doi: 10.1183/13993003.00017-2018.
 68. Ferlazzo G., Mohr E., Chinmay L. et al. 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; 18 (5): 536–544. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30100-2.
 69. Lee S. F. K., Laughon B. E., McHugh T. D., Lipman M. New drugs to treat difficult tuberculous and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2019; 25 (3): 271–280. doi: 10.1097/MCP.0000000000000570.
 70. Migliori G. B., Pontali E., Sotgiu G. et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (2): 341. doi: 10.3390/ijms18020341.
 71. Kuksa L., Barkane L., Hittel N. et al. Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens. *Eur Respir J*. 2017; 50 (5): 1701105. doi: 10.1183/13993003.01105-2017.
 72. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., et al. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis*. 2018; 111: 20–30. doi: 10.1016/j.tube.2018.04.008.
 73. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13 (3): 305–315. doi: 10.1586/14787210.2015.1011127.
 74. Mallikaarjun S., Wells C., Petersen C. et al. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (10): 5976–5985. doi: 10.1128/AAC.00509-16.
 75. Марьяндышев А. О., Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Гайда А. И., Привольнев В. В. Результаты применения дельманида в лечении туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97 (11): 67–68. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68>. [Maryandyshv A. O., Lorsanov S. M., Khaydarkhanova Z. B., Khunkarsultanov S. B., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Gayda A. I., Privolnev V. V. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (11): 67–68. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68>. (in Russian)]
 76. Maryandyshv A., Pontali E., Tiberi S. et al. Bedaquiline and delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23 (10): 1718–1721. doi: 10.3201/eid2310.170834.
 77. Наумов А. Г., Павлушин А. В. Перспективы применения таргетной химиотерапии дельманидом в схемах лечения больных туберкулёзом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью воз-

- будителя. Успехи, возможности или неопределенность? Туберкулёз и болезни лёгких. 2018; 96 (11): 74–82. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82>. [Naumov A. O., Pavlunin A. V. Perspectives of targeted chemotherapy with delamanid in the treatment regimens of those with multiple/extensive drug resistant tuberculosis. A success, chance or uncertainty? Tuberculosis and Lung Diseases. 2018; 96 (11): 74–82. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82>. (in Russian)]
78. FDA Briefing Document. Pretomanid Tablet, 200 mg. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC). 2019.
 79. Baptista R., Fazakerley D. M., Beckmann M., Baillie L., Mur L. A. Untargeted metabolomics reveals a new mode of action of pretomanid (PA-824). Sci Rep. 2018; 8 (1): 5084. doi: [10.1038/s41598-018-23110-1](https://doi.org/10.1038/s41598-018-23110-1).
 80. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G. L. Effect of moxifloxacin plus pretomanid against mycobacterium tuberculosis in log phase, acid phase, and nonreplicating-persister phase in an *in vitro* assay. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 63 (1): 1695–1618. doi: [10.1128/AAC.01695-18](https://doi.org/10.1128/AAC.01695-18).
 81. Keam S. J. Pretomanid: first approval. Drugs. 2019; 79 (16): 1797–1803. doi: [10.1007/s40265-019-01207-9](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01207-9).
 82. Srivastava S., Deshpande D., Magombedze G., van Zyl J., Cirrincione K., Martin K., Bendet P., Berg A., Hanna D., Romero K., Hermann D., Gumbo T. Duration of pretomanid/moxifloxacin/pyrazinamide therapy compared with standard therapy based on time-to-extinction mathematics. J Antimicrob Chemother. 2020; 75 (2): 392–399. doi: [10.1093/jac/dkz460](https://doi.org/10.1093/jac/dkz460).
 83. Tweed C. D., Dawson R., Burger D. A., Conradie A., Crook A. M., Mendel C. M., Conradie F., Diacon A. H., Ntinginya N. E., Everitt D. E., Haraka E., Li M., van Niekerk C. H., Okwera A., Rassool M. S., Reither K., Sebe M. A., Staples S., Variava E., Spigelman M. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. Lancet Respir Med. 2019; 7 (12): 1048–1058. doi: [10.1016/s2213-2600\(19\)30366-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30366-2).
 84. Wen S., Jing W., Zhang T., Zong Z., Xue Y., Shang Y., Wang F., Huang H., Chu N., Pang Y. Comparison of *in vitro* activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38 (7): 1293–1296. doi: [10.1007/s10096-019-03551-w](https://doi.org/10.1007/s10096-019-03551-w).
 85. Li M., Saviolakis G. A., El-Amin W., Makhene M. K., Osborn B., Nedelman J., Yang T. J., Everitt D. Phase 1 study of the effects of the tuberculosis treatment pretomanid, alone and in combination with moxifloxacin, on the QTc interval in healthy volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021; 10 (6): 634–646. doi: [10.1002/cpdd.898](https://doi.org/10.1002/cpdd.898).
 86. Li H., Salinger D. H., Everitt D., Li M., Del Parigi A., Mendel C., Nedelman J. R. Long-term effects on QT prolongation of pretomanid alone and in combinations in patients with tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63 (10): 445–19. doi: [10.1128/AAC.00445-19](https://doi.org/10.1128/AAC.00445-19).
 87. Conradie F., Diacon A. H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A. M., Mendel C. M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T. D., Wills G. H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. The new England journal of medicine. 2020; 382 (10): 892–902. doi: [10.1056/nejmoa1901814](https://doi.org/10.1056/nejmoa1901814).
 88. Diacon A. H., Dawson R., Von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P. R. et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191 (8): 943–953. doi: [10.1164/rccm.201410-1801OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1801OC).
 89. Wallis R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. Eur Respir J. 2016; 48 (5): 1526–1527. doi: [10.1183/13993003.01207-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.01207-2016).
 90. Anderson R., Theron A. J., Nel J. G., Durandt C., Cholo M. C., Feldman C., Tintinger G. R. Clofazimine, but not isoniazid or rifampicin, augments platelet activation *in vitro*. Front Pharmacol. 2018; 9: 1335. doi: [10.3389/fphar.2018.01335](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01335).
 91. Choudhri S. H., Harris L., Butany J. W., Keystone J. S. Clofazimine induced cardiotoxicity — a case report. Lepr Rev. 1995; 66 (1): 63–68. doi: [10.5935/0305-7518.19950009](https://doi.org/10.5935/0305-7518.19950009).
 92. Dannemann B., Bakare N., De Marez T. et al. QTcF prolongation in a phase II trial of TMC207 plus background regimen as treatment for MDR-TB: effect of co-administration of clofazimine. ICAAC. 2012; 52: A1259.
 93. Yoon H. Y., Jo K. W., Nam G. B. et al. Clinical significance of QT-prolonging drug use in patients with MDR-TB or NTM disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2017; 21 (9): 996–1001. doi: [10.5588/ijtld.17.0174](https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0174).
 94. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
 95. Dalcolmo M., Gayoso R., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Rocha J. L., Borga L. et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. Eur Respir J. 2017; 49 (3): 1602445. doi: [10.1183/13993003.02445-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2016).

Информация об авторах

Кукурика Анастасия Владимировна — специалист центра социально-значимых инфекций, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3383-7723. eLIBRARY SPIN-код: 7973-8162

About the authors

Anastasiia V. Kukurika — specialist at the Center for Socially Significant Infections, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3383-7723. eLIBRARY SPIN code: 7973-8162