6-9 сарын шинэ эмчилгээний горимоор эмчлэгдсэн олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэтэй өвчтөнүүдийн зүрхний QT интервалыг уртасгаж буй эрсдэлт хүчин зүйлс

Л.Баярмаа[1,2], Ц.Базаррагчаа[3], М.Эрдэнэтуяа[4], Г.Чойжамц[5], Э.Франгоу[6]

[1,4]АШУҮИС, Эмзүйн сургууль
[2]Халдварт өвчин судлалын үндэсний төв
[3]Монголын сүрьеэтэй тэмцэх холбоо
[5]Оточ Манрамба их сургууль
[6]Лондонгийн их сургуулийн Анагаахын судалгааны зөвлөлийн
Эмнэлзүйн туршилт судалгааны хэлтэс (e.frangou@ucl.ac.uk)
Цахим шуудан: dpt10e013@gt.mnums.edu.mn, Утас: 99125176

Түлхүүр үг:

Олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ
QT уртсалт
Бамбай булчирхай өдөөгч даавар
Эмнэл зүйн туршилт судалгаа

Товч утга:

Үндэслэл: 2014-2022 онуудад Халдварт өвчин судлалын үндэсний төвийн Сүрьеэгийн клиникт олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ (ОЭТС)-ийн эмчилгээний хугацааг богиносгох олон улсын, олон төвт, санамсаргүй хуваарилалт бүхий хяналттай эмнэлзүйн туршилт судалгаа (СТРИМ) хэрэгжсэн. Энэхүү эмнэлзүйн туршилт судалгаа нь сүрьеэгийн дарамт өндөртэй 4-7 оронд хоёр үе шаттай хэрэгжсэн ба 4 орны 424 оролцогч хамрагдсан тус судалгааны 1 дүгээр шатны оролцогчдын дунд зүрхний QT интервал ≥500 мсек болж уртсах нь нийт оролцогчдын 11%-д тохиолдсон ба ихэнх нь Монгол оролцогчдын дунд байв. Иймд тус судалгааны хоёрдугаар дугаар шатанд Монгол Улсаас хамрагдсан оролцогчийн мэдээнд дүн шинжилгээ хийж зүрхний QT интервал уртасгах эрсдэлт хүчин зүйлсийг тогтоож, сүрьеэгийн эмнэлзүйн эмч, эм зүйч болон бусад эрүүл мэндийн ажилтнуудад нотолгоог бий болгож, өвчтөний эмчилгээ, хяналтын менежментийг сайжруулахад чиглэгдсэн. **Зорилго:** Олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэтэй, 6-9 сарын богино хугацааны шинэ эмчилгээ хийлгэсэн оролцогчдын зүрхний QT интервал уртасгаж буй эрсдэлт хүчин зүйлсийг тодорхойлох. **Арга, аргачлал:** Оролцогчдын хүн ам зүй, цусны сийвэн дэх эрдэс бодис болон бусад зарим үзүүлэлтийг судалгааны датабаазаас түүвэрлэж мэдээнд дүн шинжилгээ хийхэд бэлэн болгосон. Дараа нь оролцогчдыг санамсаргүйгээр хяналт болон интервенцийн аль нэг эмчилгээний горимд хуваарилагдснаас хойш 52 дахь долоо хоног хүртэлх аль ч үед зүрхний QT интервал 500 мсек болтол уртассан эсвэл уртсаагүй хувьсагчаар нь тус тус ангилж, нэг болон олон хүчин зүйлсийн логистик регрессийн дүн шинжилгээ хийсэн. **Үр дүн:** СТРИМ судалгааны хоёрдугаар шатанд Монгол Улсаас 130 оролцогч хамрагдаж, судалгаанд хамрагдсан 7 улсын 588 оролцогчдын дунд QT интервал уртассан 28 тохиолдол илэрсний 18 нь Монголын оролцогчдын дунд байв. Суурь QTcF-ийн үзүүлэлт их байх нь (OR-1.09, 95%CI:1.04-1.14; p<0.00), болон бамбай булчирхайн өдөөгч дааврын суурь үзүүлэлт (OR-2.42, 95%CI:1.01-5.75; p<0.05) өндөр байх нь зүрхний QT интервалыг статистик ач холбогдол бүхий холбоотой уртсаж байгааг тогтоов. **Дүгнэлт:** Зүрхний хүнд хэлбэрийн QT интервалын уртсалт богино хугацааны 6-9 сарын шинэ эмчилгээний горимуудаар эмчлэгдсэн ОЭТС-тэй өвчтөнүүдийн 1/6 -д нь эмчилгээ, хяналтын явцад тохиолдож байна. Иймд ОЭТС-ийн богино хугацааны эмчилгээг эхлэхээс өмнө зүрхний суурь QT/QTcF интервал, бамбай булчирхайн өдөөгч дааврын суурь түвшнийг үнэлэх нь эмчилгээ, хяналтын явцад зүрхний QT интервалын хүнд хэлбэрийн уртсалтаас сэргийлэх боломжтой. Зүрхний цахилгаан бичлэг хийж, QT интервалын уртсалтыг эмчилгээ, хяналтын явцад сайтар хянаж, зөв менежмент хийх нь эмчилгээний үр дүн амжилттай болоход ач холбогдолтой.

Үндэслэл: 2021 онд дэлхийд дахинд 10.6 сая хүн сүрьеэгээр өвчилж, 1.6 сая хүн нас барж, олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ (ОЭТС)-ийн шинэ тохиолдол 450 000 бүртгэгдсэн ба эдгээрийн зөвхөн 1/3 нь эмчилгээнд хамрагджээ.[1] Монгол Улс нь Номхон далайн баруун бүсийн 37 орноос сүрьеэгийн тархалт, сүрьеэгийн өвчлөлөөс шалтгаалсан нас баралт өндөртэй 7 орны нэгд тооцогддог ба 2021 онд ДЭМБ-аас шинэчлэн гаргасан ОЭТС-ийн дарамт өндөртэй дэлхийн 30 орны жагсаалтад манай улс шинээр нэмэгдэж орсон.[2] 2021 онд үндэсний хэмжээнд 2364 сүрьеэгийн шинэ тохиолдол, 179 нас баралт бүртгэгдэж нь сүрьеэ өвчин халдварт өвчний нас баралтыг тэргүүлэх шалтгаан болсон хэвээр байна.[3] Түүнчлэн ОЭТС-ийн 252 тохиолдол бүртгэгдсэн ба илрүүлэлтийн түвшин дөнгөж 29%-тай байна.

ДЭМБ-аас 2011 онд ОЭТС-г дунджаар 20 сарын хугацаанд эмчлэхийг зөвлөж, улс орнууд даган мөрддөг байсан ч энэ нь эмнэл зүйн туршилт судалгааны үр дүнд тулгуурлаагүй, эмчилгээний үр дүн хангалтгүй (≈50% амжилттай) байсан.[4] Иймд 2012 оноос дэлхий дахинд ОЭТС-ийн эмчилгээний хугацааг богиносгох анхны том хэмжээний олон улсын, олон төвт санамсаргүй хуваарилалт бүхий хяналттай, III үеийн эмнэлзүйн туршилт судалгаа (СТРИМ) хэрэгжиж эхэлсэн.[5] Энэхүү туршилт судалгаа нь хоёр үе шаттай хэрэгжсэн ба нэгдүгээр шатанд ДЭМБ-аас 2011 онд зөвлөмж болгосон 18-24 сар (дунджаар 20 сар)-ын эмчилгээний горим (6-8 сар эрчимт шатанд тарилгатай, хяналтын горим)-ыг 9 сар (4 сар эрчимт шатанд тарилгатай) болгон богиносгох (интервенц)[6] эмнэл зүйн туршилт судалгааг 2012-2018 онд хийж гүйцэтгэсэн. Хоёрдугаар шатанд 2012 онд АНУ-ын Хүнс эмийн захиргаанаас урьдчилсан зөвшөөрөл авсан бедаквилин хэмээх шинэ эмийг эмчилгээний горимд оруулж, бүх эмийг ууж хэрэглэх 9 сарын горим (интервенц) болон 6 сарын богино хугацааны, гэхдээ эрчимт шатанд тарилгатай горим (интервенц)-ыг нэгдүгээр шатанд хэрэглэсэн 9 сарын тарилгатай горим (хяналт)-тай харьцуулж интервенцийн горимуудын аюулгүй байдал, үр нөлөөг судалсан.[7] Монгол Улсаас тус судалгаанд нийтдээ 130 оролцогч хамрагдаж, санамсаргүй хуваарилалтын дараах 2.5 жилийн хугацаанд хяналт алдалгүй судалгааг амжилттай дуусгасан жишээ орон болсон. 2019 онд тус судалгааны нэгдүгээр шатны үр дүнд ОЭТС-г аминогликозидын бүлгийн тарилга, өндөр тунтай моксифлоксацин, клофазимин болон сүрьеэгийн бусад хоёрдугаар эгнээний эмтэй хослуулан 9 сарын эмчилгээний горимоор эмчлэх боломжтойг харуулсан баттай нотолгоог бий болгосон.[8]

Судалгаа хэрэгжих явцад ч ДЭМБ-аас ОЭТС-г 9 сарын богино хугацаанд эмчлэх зөвлөмжийг гаргасан нь энэхүү өвчнийг богино хугацаанд эмчлэх яаралтай шаардлага байсныг харуулсан.[9] 2017 оноос манай улсын Сүрьеэгийн үндэсний хөтөлбөрийн хүрээнд ОЭТС-г 9 сарын богино хугацааны, тарилгатай горимыг сүрьеэгийн тусламж үйлчилгээний зааварт оруулж, эмчилгээг хийж эхэлсэн.[10] Тус олон төвт судалгааны нэгдүгээр шатанд 9 сарын тарилгатай горимоор эмчлэгдсэн оролцогчдын 10%-д нь, урт хугацааны 20 сарын горимд 5%-д нь зүрхний үйл ажиллагаатай холбоотой асуудал тохиолдсон. Үүнийг нарийвчлан судалж үзэхэд, нэгдүгээр шатанд оролцсон 4 орноос Монгол дахь талбараас оролцсон ОЭТС-тэй оролцогчдын дунд зүрхний QT/QTcF≥500мсек (45.5%) болж уртассан ба суурь үзүүлэлтээс QTcF≥60мсек болох нь хамгийн элбэг тохиолдсон байв.[11]

Л.Баярмаа нар (2022) Монгол дахь судалгааны талбарын нэгдүгээр шатны зүрхний QT интервал уртассан оролцогчдын (n=10) мэдээнд бичиглэлийн судалгаа хийж QT/QTcF интервалын уртсахад нөлөөлж болохуйц эрсдэлт хүчин зүйлсийг тодорхойлсон[12] ч эдгээр нь статистик ач холбогдтой эсэхийг тооцох боломжгүй, нэмэлт мэдээлэл шаардлагатай байсан. Иймд СТРИМ эмнэлзүйн туршилт судалгааны хоёрдугаар шатны Монгол дахь оролцогчдын дэлгэрэнгүй мэдээнд үндэслэн зүрхний QT интервалыг уртасгаж буй эрсдэлт хүчин зүйлсийг нарийвчлан судлах шаардлага нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болсон.

Зорилго: Олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэтэй, 6-9 сарын богино хугацааны шинэ эмчилгээ хийлгэсэн оролцогчдын зүрхний QT интервал уртасгаж буй эрсдэлт хүчин зүйлсийг тодорхойлох.

Арга, аргачлал: Монгол Улсаас СТРИМ судалгааны хоёрдугаар шатанд 130 оролцогч хамрагдсан ба энэхүү судалгааны дүн шинжилгээг 119 оролцогчдын мэдээнд үндэслэн хийсэн (20 сарын горимоор эмчлэгдсэн 11 оролцогчдыг хассан). Судалгааны оролцогчдыг дараах интервенц болон хяналтын эмчилгээний горимуудаар эмчилж, санамсаргүй хуваарилалт хийснээс хойш 52 долоо хоног хүртэлх хугацаанд тохиолдсон зүрхний QT интервалын уртсалтыг авч тооцсон.[13]

- 9 сарын тарилгатай горим (хяналт): 40 долоо хоногийн турш клофазимин, этамбутол, моксифлоксацин ба пиразинамидаар эмчилгээ хийсэн ба эхний 16 долоо хоног (эрчимт шатны эмчилгээ)-нд изониазид, канамицин ба протионамид нэмж хэрэглэсэн.
- 9 сарын ууж хэрэглэх горим (интервенц): 40 долоо хоногийн турш бедаквилин, клофазимин, этамбутол, левофлоксацин ба пиразинамидыг уухаар эмчилгээ хийсэн ба эхний 16 долоо хоног (эрчимт шатны эмчилгээ)-нд изониазид ба протионамид нэмж хэрэглэсэн.
- 6 сарын тарилгатай горим (интервенц): 28 долоо хоногийн турш бедаквилин, клофазимин, левофлоксацин ба пиразинамидаар эмчилгээ хийсэн ба эхний 8 долоо хоног (эрчимт шатны эмчилгээ)-нд изониазид ба канамицин нэмж хэрэглэсэн.

Судалгаанд оролцогчдын зүрхний үйл ажиллагааг эмчилгээ, хяналтын явцад зүрхний цахилгаан бичлэг (ЗЦБ) хийж тогтмол хянасан. Ингэхдээ санамсаргүй хуваарилалт хийх үзлэгийн үеэр эм уухаас өмнө суурь бичлэг хийж, эм ууснаас хойш 4 цагийн дараа болон эхний 4 долоо хоногт долоо хоног тутам, цаашид 52 дахь долоо хоног хүртэл сар бүр, цаашид 76 дахь долоо хоног хүртэл хуваарьт үзлэгийн

дагуу хийсэн.[13]

Олон төвт судалгааны датабаазаас Монгол улсын оролцогчдын эмнэл зүйн цахим болон цаасан хэлбэрээр хэвлэн гаргасан тайлан мэдээг ашиглаж мэдээлэл бэлтгэж, дүн шинжилгээ хийхэд STATA-14.0 хувилбарыг ашигласан. Бие даасан хувьсагчид болон зүрхний QT интервалын уртсалт хоорондын хамаарлыг үнэлэхийн тулд нэг хүчин зүйлийн (univariable regression analysis) болон олон хүчин зүйлийн логистик регрессийн (multivariable logistic regression analysis) дүн шинжилгээг хийсэн. Оролцогчдын 52 дахь долоо хоног хүртэлх аль ч үед QT/QTcF≥500 мсек болтол уртассан болон уртсаагүй хувьсагчаар нь тус тус ангилж, үр дүнг гаргасан. Энэхүү судалгааны нэг оролцогч 52 дахь долоо хоног буюу нэг жилийн хугацаанд нийт 18 ЗЦБ хийлгэсэн болно. Зүрхний QT/QTcF≥500 мсек болтол уртсахыг хүнд хэлбэрийн уртсалт гэж тооцдог бөгөөд эмийг түр зогсоох, хавсарч хэрэглэж буй эм, нэмэлт бүтээгдэхүүн байгаа эсэх болон эмийг солих хүртэл арга хэмжээг зохих менежментийн дагуу авч хэрэгжүүлдэг.[14]

Судалгааг АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс зүйн хяналтын хорооны 2023/3-03 тоот зөвшөөрлөөр хийж гүйцэтгэлээ.

Үр дүн: СТРИМ эмнэлзүйн туршилт судалгааны хоёрдугаар шатанд хамрагдсан 7 улсын 588 оролцогчдын дунд зүрхний QT интервал ≥500мсек болж уртассан 28 тохиолдол илэрсний дийлэнх нь (n=18) нь Монголын оролцогчдын дунд буюу 15.1%-д нь тохиолдсон. Хүснэгт 1-т интервенц болон хяналтын горимуудад санамсаргүйгээр хуваарилагдсан оролцогчдын QT уртассан байдлыг харуулав.

Хүснэгт 1. Судалгааны оролцогчдын эмчилгээний горим, зүрхний QT уртассан байдал

Эмчилгээний горимууд	Оролцогчдын тоо	QT уртассан оролцогчдын тоо
9 сарын тарилгатай горим (хяналт)	46 (39%)	10 (21.7%)
9 сарын ууж хэрэглэх горим (интервенц)	48 (40%)	4 (8.3%)
6 сарын тарилгатай горим (интервенц)	25 (21%)	4 (16%)
Нийт	**119 (100%)**	**18 (15.1%)**

Судалгааны оролцогчдыг QT интервал уртассан болон уртсаагүйгээр нь 2 хувааж нас, хүйс болон биеийн жингийн индекс, цусны сийвэн дэх эрдэс бодисууд, элэгний үйл ажиллагаа, чихрийн шижин, ХДХВ-ын халдвартай эсэхээр нь харьцуулж үзэхэд 2 бүлэгт нас, БЖИ нь ялгаагүй байгаа боловч QT уртассан оролцогчдын бамбай булчирхайн өдөөгч даавар QT уртсаагүй оролцогчдынхоос 0.8 мсек-р, креатинин 4 мг/дл-ээр их байсан. Хүйсийн хувьд QT уртассан бүлэгт эрэгтэй, эмэгтэйчүүд ижил хувьтай байсан бол QT уртсаагүй бүлгийн 58% нь эрэгтэйчүүд, 8% нь чихрийн шижинтэй, тироксин дааврын хэмжээ 1.9 ммол/л их, элэгний АЛАТ, АСАТ тус тус 3.2 U/l болон 2.8U/l-ээр их байв (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Зүрхний QT уртассан болон уртсаагүй оролцогчдыг хүн ам зүй болон цусны сийвэн дэх зарим үзүүлэлтээр харьцуулсан байдал

Үзүүлэлт	QT уртсаагүй	QT уртассан	Нийт
Нас	34.0±12.1	34.0±12.1	33.9±11.9
БЖИ (кг/м^2)	20.3±3.0	20.1±3.2	20.2±3.0
Суурь QTcF-ийн уртсалт (мсек)	405.6±18.3	423.1±14.5	408.2±18.8
Креатинин (мг/дл)	64.8±13.3	68.8±13.6	65.4±13.3
Кали (ммол/л)	4.3±0.4	4.4±0.3	4.3±0.4
Кальци (ммол/л)	2.3±0.1	2.3±0.1	2.3±0.1
Магни (ммол/л)	0.8±0.1	0.9±0.1	0.8±0.1
Бамбайн булчирхайн өдөөгч даавар (ОУН/мл)	2.4±1.7	3.2±2.4	2.5±1.8
Тироксин (нмол/л)	111.4±28.1	109.5±21.7	111.1±27.2
АЛАТ (U/l)	27.0±19.7	23.8±18.9	26.5±19.6
АСАТ (U/l)	28.6±15.7	25.8±16.3	28.2±15.8
Эрэгтэй	59 (58%)	9 (50%)	68 (57%)
Эмэгтэй	42 (42%)	9 (50%)	51 (43%)
ХДХВ сөрөг	101 (100%)	18 (100%)	119 (100%)
Чихрийн шижинтэй	8 (8%)	-	8 (8%)

Зүрхний QT интервал уртассан оролцогчдын мэдээнд нэг хүчин зүйлийн регрессийн дүн шинжилгээг хийхэд зөвхөн зүрхний суурь QTcF интервал (OR=1.07; p<0.00) нь QT интервал уртсахад статистик ач холбогдолтой болох нь тодорхойлогдсон (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Зүрхний QT интервалыг уртасгаж буй хүчин зүйл (нэг хүчин зүйлийн регрессийн дүн шинжилгээгээр)

Үзүүлэлт	OR	95% CI	P-утга
Нас	0.96	0.23, 4.06	0.96
БЖИ (кг/м^2)	0.58	00.2, 19.28	0.76
Эрэгтэй	1.00		
Эмэгтэй	1.40	0.51, 3.84	0.51
Суурь QTcF (мсек)	1.07	1.03, 1.11	0.00
Креатинин (мг/дл)	4.74	0.37, 60.29	0.23
Кальци (ммол/л)	2.06	0.65, 6.59	0.22
Бамбайн булчирхайн өдөөгч даавар (ОУН/мл)	1.66	0.78, 3.52	0.19
Тироксин (нмол/л)	1.00	0.98, 1.02	0.78
Чихрийн шижинтэй	1.0 0	3.2 (0.7)	9.21 (4.3)
Чихрийн шижингүй	1.00	8.2 (4.4)	3.6 (0.7)

Тус судалгааны хяналтын болон интервенцийн эмчилгээний горимуудад орсон моксифлоксацин, левофлоксацин, клофазимины эхлэх тун, моксифлоксацин, левофлоксацин, клофазимин,

бедаквилиныг биеийн жинд тооцсон тун болон моксифлоксацин, бедаквилиныг хэрэглэсэн эсэхээс болж зүрхний QT интервал уртсахад нөлөөлсөн эсэхийг нэг хүчин зүйлийн регрессийн дүн шинжилгээ хийж үзсэн. Эдгээрийн аль аль нь статистик ач холбогдолгүй байгаа нь тодорхойлогдсон (Хүснэгт 4).

Хүснэгт 4. Эмчилгээний горимуудад орсон эмийн нөлөө байгаа эсэх

Үзүүлэлт	OR	95% CI	P-утга
Моксифлоксацин эхлэх тун	1.00	0.99, 1.01	0.81
Левофлоксацин эхлэх тун	1.00	0.99, 1.00	0.32
Клофазамин эхлэх тун	1.00		
Моксифлоксацин жин (мг/кг)	0.35	0.08, 1.50	0.16
Левофлоксацин жин (мг/кг)	0.91	0.65, 1.26	0.57
Клофазамин жин (мг/кг)	1.11	0.23, 5.41	0.89
Бедакулин жин (мг/кг)	1.17	0.67, 2.03	0.58
Бедакулин уугаагүй	1.00		
Бедакулин уусан	0.44	0.16, 1.22	0.12

Олон хүчин зүйлсийн логистик регрессийн дүн шинжилгээ хийж үзэхэд зүрхний суурь QTcF интервал өндөр байх (OR-1.09, 95%CI:1.04-1.14; p<0.00), бамбай булчирхайн өдөөгч дааврын суурь үзүүлэлт их байх нь (OR-2.42, 95%CI:1.01-5.75; p<0.05) зүрхний QT интервал уртсахтай статистик ач холбогдол бүхий холбоотой байгааг тодорхойлов (Хүснэгт 5).

Хүснэгт 5. Зүрхний QT интервалыг уртасгаж буй хүчин зүйлс

Үзүүлэлт	OR	95% CI	P-утга
Нас	0.41	0.07, 2.35	0.32
9 сарын тарилгатай горим (хяналт)	1.00		
9 сарын ууж хэрэглэх горим (интервенц)	0.31	0.07, 1.27	0.10
6 сарын тарилгатай горим (интервенц)	0.39	0.07, 2.05	0.27
Суурь QTcF (мсек)	1.09	1.04, 1.14	0.00
Бамбайн булчирхайн өдөөгч даавар (ОУН/мл)	2.42	1.01, 5.75	0.05

Хэлцэмж: 6-9 сарын богино хугацааны шинэ эмчилгээ хийлгэсэн ОЭТС-тэй өвчтөнүүдийн дунд зүрхний QT интервал ≥500мсек болж уртсахад суурь QTcF үзүүлэлт өндөр байх, бамбай булчирхайг өдөөгч дааврын хэмжээ их байх нь нөлөөлж байгааг энэхүү судалгааны үр дүн харууллаа. Энэхүү уртсалт нийт судалгаанд хамрагдсан оролцогчдын 15.1%-д нь тохиолдсон ба зүрхний QT интервал ийнхүү ≥500 мсек болж уртсахыг “хүнд хэлбэр”-ийн уртсалт гэж үздэг ба энэ нь арритми үүсгэж, үхэлд хүргэж болзошгүй Торсаде де Пойнтес (TdP) буюу зүрхний хэмнэлийн өөрчлөлтөд хүргэх эрсдэлтэй байдаг.[15] Иймээс олон төвт СТРИМ эмнэлзүйн туршилт судалгааны явцад ЗЦБ-ийг тогтмол, ялангуяа эмчилгээ эхэлсний эхний сард долоо хоног тутам хийж, зохих эмчилгээний менежментийг судалгааны протокол болон “Өвчтөний менежмент хийх” эмнэлзүйн гарын авлагын дагуу эмнэлзүйн эмч нар хийж байсан.[14] Тус судалгааны I шатанд хамрагдсан Вьетнам, Этиоп, Өмнөд Африк зэрэг орнуудын оролцогчидтой (3.5-11.9%) харьцуулахад Монголоос хамрагдсан оролцогчдын дунд зүрхний QT интервал ≥500 мсек болж уртсах нь хамгийн их буюу статистикийн хувьд ач холбогдолтой байсан (45.5%, p<0.001) тухай Хьюс ба бусад судлаачид (2022) тогтоосон.[16] Энэхүү QT интервалын уртсалт интервенцийн горим болох 9 сарын богино хугацааны горимоор эмчлэгдсэн нийт 4 орны 282 оролцогчдын 94 (33.3%)-т нь ЗЦБ-ийн аль нэгэнд нь QT интервал уртассан бол 31 оролцогчдын зүрхний QT≥500 ммсек болж уртассан дундаж хугацаа нь 20 долоо хоног (IQR 8-28) буюу эрчимт эмчилгээний явцад илүүтэй тохиолдсон байв. Суурь QTcF-ийн үзүүлэлт ≥60 ммсек болох нь Монгол оролцогчдын хувьд эрсдэлт хүчин зүйл (p<0.001) болж буйг дээрх судалгааны үр дүн харуулсан. Эдгээр судлаачид Монгол хүний генетик эсвэл хүрээлэн буй орчны ялгаатай байдал нь тус судалгаанд хэрэглэсэн туршилтын эмийн фармакокинетикт нөлөөлсөн байх боломжтой хэмээн үзжээ.

Генетикийн хувьд, Монголчуудад KCNQ1, SCN5A зэрэг төрөлхийн QT уртсах хам шинжтэй холбоотой генүүд тодорхойлогдсон нь Монгол хүнд QT уртсах шалтгаан болж магадгүй гэж дээрх судлаачид дурьдсан байна. Баярмаа ба бусад судлаачид (2022)[12] зүрхний QT интервал уртассан Монгол 10 оролцогчдын мэдээ (I шат)-нд бичиглэлийн судалгаа хийсэн ба өмнө нь сүрьеэгээр өвчилж байсан, биеийн жингийн индекс 18.5-аас бага байх, хавсарсан өвчин/зүрх судасны эрсдэл хүчин зүйлстэй байх, утаат тамхи, архины хэрэглээтэй, нэг эсвэл хоёр уушгиндаа хөндийтэй байх, зарим электролитын тэнцвэр алдагдсан, цэрний түрхэц болон өсгөврийн шинжилгээ сөрөгт шилжих нь удааширсан байв. СТРИМ судалгааны I шатанд цусны сийвэн дэх эрдэс бодисууд, бамбайг өдөөгч даавар, креатинин зэрэг нэмэлт үзүүлэлтүүдийг тууштай цуглуулаагүй, зөвхөн шаардлагатай тохиолдолд тодорхойлж байсан нь тус судалгааны сул тал байсан. Иймээс тус судалгааны II шатанд дээрх шинжилгээнүүдийг хуваарийн дагуу хийж, Сингапур дахь лавлагаа төв лабораторид шинжилж, 24-48 цагийн дотор цахимаар ирүүлсэн шинжилгээний хариунд тулгуурлан судалгааны протоколын дагуу зохих менежментийг эмнэлзүйн эмч нар хийж байсан.[14] Тус судалгааны хяналтын болон интервенцийн горимуудад зүрхний QT уртасгах нөлөөтэй фторхинолоны бүлгийн моксифлоксацин левофлоксацин, феназины дериват болох клофазимин, диарилхинолоны бүлгийн бедакулин эмүүдийг сүрьеэгийн бусад эмүүдтэй хамт хэрэглэсэн.

Фторхинолоны бүлгийн эмүүд, ялангуяа моксифлоксацин нь зүрхний хүчдэлд холбогдсон калийн сувгаар калийн гадагш урсгалыг саатуулснаар зүрхний реполяризацийг удаашруулснаар QT интервалыг уртасгадаг[17] бол клофазимин нь ДЭМБ-ын эмэнд тэсвэртэй сүрьеэг эмчлэх “B” бүлэгт, бедакулин нь “A” бүлэгт ордог ба эдгээр нь QT уртасгадаг.[18,19,20] Энэхүү судалгаанд эдгээр эмийн эхлэх тун, биеийн жинд тооцсон тун болон моксифлоксацин, бедаквилиныг хэрэглэсэн эсэхийг нэг хүчин зүйлийн регрессийн дүн шинжилгээ хийж үзэхэд аль аль нь статистик ач

холбогдолгүй байсан. Энэ нь эдгээр эмтэй холбоотой QT интервал ≥500 ммсек болж уртсаагүйг харуулсан төдийгүй богино хугацааны шинэ эмчилгээний горимыг хэрэглэх боломжтойг харуулж байна. Гэхдээ ЗЦБ хийж зүрхний үйл ажиллагааг тогмол хянах ёстойг энэхүү судалгааны явцад нэг оролцогч 52 дахь долоо хоног хүртэл 18 удаагийн ЗЦБ хийлгэж, эмнэлзүйн зохих менежментийг хийлгэж байсныг дурьдах хэрэгтэй. Түүнчлэн Монгол оролцогчдын эмчилгээ, хяналтын явцад сүрьеэгийн эмчилгээтэй хавсарч хэрэглэсэн эмийн эмчилгээг нарийвчлан судалж үзэхэд хамгийн их хэрэглэсэн нь Дархлаа дэмжих эмчилгээ, үүний дотор судсаар шингэн нөхөх нь их байсан ба дараа нь Зүрхний үйл ажиллагааг дэмжих эмчилгээ орсон байсан[21] зүрхний үйл ажиллагаа алдагдахаас сэргийлсэн байх талтай.

Дүгнэлт: Зүрхний хүнд хэлбэрийн QT интервалын уртсалт богино хугацааны 6-9 сарын шинэ эмчилгээний горимуудаар эмчлэгдсэн ОЭТС-тэй өвчтөнүүдийн 1/6 -д нь эмчилгээ, хяналтын явцад тохиолдож байна. Иймд ОЭТС-ийн богино хугацааны эмчилгээг эхлэхээс өмнө зүрхний суурь QT/QTcF интервал, бамбай булчирхайн өдөөгч дааврын суурь түвшнийг үнэлэх нь эмчилгээ, хяналтын явцад зүрхний QT интервалын хүнд хэлбэрийн уртсалтаас сэргийлэх боломжтой. Зүрхний цахилгаан бичлэг хийж, QT интервалын уртсалтыг эмчилгээ, хяналтын явцад сайтар хянаж, зөв менежмент хийх нь эмчилгээний үр дүн амжилттай болоход ач холбогдолтой.

Талархал: Юуны өмнө энэхүү судалгааны оролцогчид, тэдний гэр бүлд ОЭТС-г богино хугацаанд эмчлэх боломжтойг батлах нотолгоог бий болгоход оролцож, эмчилгээ, хяналтаа гүйцэд хийлгэсэнд чин сэтгэлээсээ Монгол дахь судалгааны талбарын багийн өмнөөс гүн талархалаа илэрхийлж байна. Түүнчлэн санхүү болон техникийн туслалцаа үзүүлсэн АНУ-ын Витал Стратежис, АНУ-ын Олон улсын хөгжлийн агентлаг, Их Британийн Анагаахын судалгааны зөвлөлийн Эмнэлзүйн туршилт судалгааны хэлтэс, Жанссен судалгаа ба хөгжил ХХК, Монголын сүрьеэтэй тэмцэх холбоо, судалгааны хамт олон, магистрын ажлын удирдагч багш, зөвлөх багш нартаа талархал илэрхийлж байна.

Ном зүй:

1. *Word Health Organization. 2023. Global Tuberculosis Report -2022. Geneva. WHO. p. 9-41.*
2. *Word Health Organization. WHO releases a new global list of high-burden countries for TB, HIV-associated TB, and drug-resistant TB. Geneva. WHO. 17 June 2021. [https://www.who.int/news/item/17-06-2021-who-releases-new-global-lists-of-high-burden-countries-for-tb-hiv-associated-tb-and-drug-resistant-tb]*
3. *ХӨСҮТ-ийн Сүрьеэгийн тандалт судалгааны алба. 2022. Сүрьеэгийн тандалтын тайлан мэдээний эмхтгэл 2017-2021 он. Улаанбаатар хот, х.13, 11, 33, 56.*
4. *World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update. Geneva: World Health Organization STOP TB Department, 2011.*
5. *Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, et al. Evaluation of standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. Trails 2014; 15; 353.*
6. *R. Moodley, TR Godec, Conradie F, Master I, Narasimooloo ar, Mebrahtu T, Kokebu DM, Nguyen Thi Ngoc Lan, Dat PT, Bazarragchaa Tsogt, N.Nyamdavaa. Short–course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. 2016. Eur Respir Rev. Mar; 25 (139):29-35.*
7. *R. Goodall, SK Meredith, AJ Nunn, A Bayissa, AK Bhatnagar, G.Bronson, CY Chiang, F.Conradie, M.Gurumurthy, B.Kiranga, N.Kiria, D.Meressa, R. Moodliar, G.Narendran, N.Ngubane, M.Rassool, K.Sanders, R.Solanki, SB Squire, G. Torrea, Bazarragchaa Tsogt, E.Tudor, AV Deun, I D Rusen. Evaluation of two short standardized regimens for treating rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicenter, randomized, non-inferiority trial. Lancet. 2022. 400:1858-68.*
8. *AJ. Nunn, PP.J. Phillips, SK. Meredith, CY Chiang, F. Conradie, Dalai,, AV Deun, PhThDat, N Lan, I. Master, T. Mebrahtu, D. Meressa, R. Moodliar, N. Ngubane, K. Sanders, SB Squire, G.Torrea, Bazarragchaa Tsogt, and I.D. Rusen. N Engl J Med. 2019. 380:1201-1213.*
9. *Word Health Organization. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis- 2016 update. Geneva. WHO.*
10. *ЭМС-ын 2017 оны А/309 дугаар тушаал. Сүрьеэгийн тусламж үйлчилгээний зааварыг батлах тухай. Улаанбаатар хот.*
11. *Hughes G, Bern H, Chiang C-Y, Goodall R L, Nunn A J, Rusen I D, Meredith S K. QT prolongation in the STREAM Stage 1 Trial. Int J Tubercle Lung Dis. 2022 Apr; 26(4): 334–340.*
12. *Л.Баярмаа, Г. Одгэрэл, Ц.Базаррагчаа, М. Эрдэнэтуяа. Олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн эмчилгээний хугацааг богиносгох STREAM эмнэлзүйн туршилт судалгаанд оролцогчдын QT/QTcF интервалын уртсалтыг хянасан дүн. Бидний алхам-2022. Эрдэм шинжилгээний хурлын илтгэлийн хураангуй. Эмзүйн шинжлэх ухааны их сургууль, Монголын эмнэлзүйн эмзүйчдийн хөгжил нийгэмлэг, Синдүра-Мед эмнэлэг. х.27.*
13. *Лондонгийн их сургуулийн Анагаахын судалгааны зөвлөлийн, Эмнэлзүйн туршилт судалгааны хэлтэс. СТРИМ эмнэлзүйн судалгааны протокол (ISRCTN 18148631; хувилбар 10.0; 2019 оны 4-р сарын 17).*
14. *Лондонгийн их сургуулийн Анагаахын судалгааны зөвлөлийн, Эмнэлзүйн туршилт судалгааны хэлтэс. СТРИМ эмнэлзүйн судалгаа: Өвчтөний менежмент хийх гарын авлага (хувилбар 5.0; 2019 оны 8-р сар).*
15. *Rani Khatib, Fatima R N Sabir, Caroline Omari, Chris Pepper and Muzahir Hassan Tayebjee. Managing drug-induced QT prolongation clinical practice. Postgrad Med J. 2021 Jul; 97:452-458.*
16. *G.Hughes, SH.Bern, C-Y Chiang, R. L. Goodall, A.J. Nunn, I.D.Rusen, Meredith S K. QT prolongation in the STREAM stage 1 trial. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Apr; 26(4):334-340.*
17. *Noel J, et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. Clin Pharmacol Ther: 2003; 73(4): 292-303.*
18. *Diacon A.H, et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. Am J Respir Crit Caremed. 2015.191(8):943-953.*
19. *Pym A.S, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2016: 47(2): 564-574.*
20. *Wallis is R.S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regiments including bedaquiline, delamanid, and clofazimine. Eur Respir J. 2016;48(5):1526-1527.*
21. *Л.Баярмаа, Ц.Базаррагчаа. STREAM эмнэлзүйн туршилт судалгааын II шатанд Монголоос оролцсон оролцогчдын сүрьеэгийн бус эмийн эмчилгээний судалгааны дүн. 2023 он. Тайлан (хэвлэгдээгүй). Улаанбаатар хот.*

Risk factors for cardiac QT interval prolongation in patients with multidrug-resistant tuberculosis treated with a new 6-9-months regimen

Bayarmaa L[1,2], Bazarragchaa Ts[3], Erdenetuya M[4], Choijamts G[5] Франгоу E[6]

[1,4]Mongolian National University of Medical Sciences
[2]National Center for Communicable Diseases, Mongolia
[3]Mongolian anti-Tuberculosis Coalition
[5]Otoch Manramba University, Mongolia
[6]Medical Research Council, Clinical Trials Unit at University College London, UK(e.frangou@ucl.ac.uk)
E-mail: dpt10e013@gt.mnums.edu.mn. Tel: +976-99125176

Background: From 2014 to 2022, the Mongolia site at the National Center for Communicable Diseases has been involved in the international, multi-center randomized controlled clinical trial aiming to reduce treatment duration for MDR TB (STREAM trials). A recent analysis of the STREAM Stage 1 trial revealed that 11% of patients on the shorter 9-month regimen with injectables experienced severe QT/QTcF prolongations, with the majority from the Mongolia site. In the Stage 2 trial, a central collection of routine blood tests, including electrolytes, and thyroid tests were collected, which could help to identify imbalances contributing to QT/QTcF prolongations. Identifying the risk factors for QT prolongation is essential evidence to provide guidance for the National TB Program and frontline TB clinicians.
Aim: To determine the risk factors associated with QT prolongation among Mongolian participants with MDR TB treated with 6-9-month shortened novel treatment regimens.
Materials and Methods: Among the 588 participants from 7 countries in the multi-center clinical trial, 28 cases of QT interval prolongation were identified, with 18 occurring in Mongolian participants. Analysis of severe QT prolongations in Mongolian participants unveiled a statistically significant association between elevated baseline QTcF (OR-1.09, 95% CI: 1.04-1.14; $p<0.00$) and baseline thyroid-stimulating hormone (OR-2.42, 95% CI: 1.01-5.75; $p<0.05$) levels and cardiac QT prolongation.
Results: Among the 588 participants from 7 countries included in the multi-center clinical trial, 28 cases of QT interval prolongation were found, 18 of which were among Mongolian participants. Analysis of severe QT prolongations among the Mongolian participants revealed that higher baseline QTcF (OR-1.09, 95%CI:1.04-1.14; $p<0.00$), and baseline thyroid-stimulating hormone (OR-2.42, 95%CI:1.01-5.75; $p<0.05$) were statistically significantly associated with the cardiac QT prolongation.
Conclusion: Severe cardiac QT interval prolongation occurred in 1/6 of patients during treatment and follow-up. Therefore, assessment of baseline cardiac QT/QTcF interval and baseline thyroid-stimulating hormone levels prior to initiation of shortened treatment for MDR TB may prevent severe QT prolongations during treatment and follow-up. Electrocardiography, careful monitoring of QT prolongation during treatment and follow-up, and implementing appropriate patient management strategies are imperative for ensuring successful treatment outcomes.

Keywords: QT/QTcF prolongation, Mongolia, MDR TB.