

中图分类号: R969.4; R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0118-04
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.028



含贝达喹啉不同治疗方案对耐多药肺结核患者 QT 间期延长的影响因素分析*

周亮, 邱颖峰[△], 栗茜, 彭舟

(湖南省胸科医院, 湖南长沙 410001)

摘要:目的 探讨含贝达喹啉不同治疗方案对耐多药肺结核患者 QT 间期延长的影响因素。方法 选取医院 2021 年 2 月至 2023 年 2 月收治的耐多药肺结核患者 120 例, 根据含贝达喹啉治疗方案的不同分为 A 组(22 例)、B 组(29 例)、C 组(24 例)和 D 组(45 例)。A 组患者予贝达喹啉, B 组患者予贝达喹啉 + 左氧氟沙星, C 组患者予贝达喹啉 + 莫西沙星, D 组患者予贝达喹啉 + 氯法齐明, 比较 4 组患者治疗 36 周内 QT 间期延长的发生率。根据是否发生 QT 间期延长分为 QT 间期延长组及无 QT 间期延长组。采用单因素分析法、Logistic 多因素回归分析法分析 QT 间期延长发生的独立影响因素。结果 A 组、B 组、C 组、D 组患者的 QT 间期延长发生率分别为 31.82%(7/22)、31.03%(9/29)、29.17%(7/24)、57.78%(26/45), 差异显著($\chi^2 = 8.593, P = 0.035 < 0.05$)。单因素分析结果显示, 年龄、体质指数(BMI)、血清钙浓度及联用氯法齐明在 QT 间期延长组和无 QT 间期延长组患者间的差异显著($P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析结果显示, 年龄 ≥ 45 岁 [$\beta = 1.121, OR = 3.068, 95\%CI(1.436, 6.551), P = 0.004$], BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ [$\beta = 0.914, OR = 2.494, 95\%CI(1.179, 5.276), P = 0.017$], 血清钙浓度 $< 2.3 \text{ mmol/L}$ [$\beta = 1.143, OR = 3.136, 95\%CI(1.073, 9.163), P = 0.037$], 联用氯法齐明 [$\beta = 0.858, OR = 2.359, 95\%CI(1.115, 4.992), P = 0.025$] 均为含贝达喹啉不同治疗方案的耐多药肺结核患者 QT 间期延长的独立危险因素。结论 应用氯法齐明患者的 QT 间期延长发生率显著高于未应用氯法齐明的患者, 临床应尽量避免这 2 类药物的联用。年龄 ≥ 45 岁、低 BMI、低钙血症及联用氯法齐明均会使含贝达喹啉不同治疗方案的耐多药肺结核患者的 QT 间期延长, 临床应密切关注该类患者用药后的临床反应, 以便及时干预。

关键词:耐多药肺结核; 贝达喹啉; 氯法齐明; QT 间期延长; 影响因素

Influencing Factors of TQT Interval Prolongation in Patients with Multidrug - Resistant Pulmonary Tuberculosis Treated with Different Treatment Regimens Containing Bedaquiline

ZHOU Liang, QIU Yingfeng, SU Qian, PENG Zhou

(Hunan Chest Hospital, Changsha, Hunan, China 410001)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of QT interval prolongation in patients with multidrug - resistant pulmonary tuberculosis treated with different treatment regimens containing bedaquiline. **Methods** A total of 120 patients with multi - drug resistant pulmonary tuberculosis admitted to the hospital from February 2021 to February 2023 were selected. According to different treatment regimens containing bedaquiline, they were divided into group A (application of bedaquiline, $n = 22$), group B (application of bedaquiline + levofloxacin, $n = 29$), group C (application of bedaquiline + moxifloxacin, $n = 24$), group D (application of bedaquiline + clofazimine, $n = 45$). The incidence rates of QT interval prolongation within 36 weeks of treatment were compared among the four groups. The patients were divided into the QT interval prolongation group and the non - QT

*基金项目: 湖南省卫生计生委科研计划课题项目[20180307]。

第一作者: 周亮, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为呼吸疾病的诊治, (电子信箱)m18684740117@163.com。

[△]通信作者: 邱颖峰, 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为结核病的诊治, (电子信箱)85419904@qq.com。

- [18] 方继红, 武凤芹, 李镇宇, 等. 儿童创伤性疼痛链式管理方案的制订及应用[J]. 中华护理杂志, 2020, 55(8): 1154 - 1158. 镇痛对老年结肠癌手术围术期疼痛介质的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(19): 4136 - 4138.
- [19] 许丽琴, 严虹, 陈佛, 等. 多模式镇痛对肺癌患者术后肺部感染及肺功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(9): 1384 - 1387. [22] 刘燃, 刘海旺, 李玲, 等. 布托啡诺用于胫腓骨切开复位内固定患者的临床观察[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(2): 147 - 149.
- [20] 王植丰, 陈茜松. 布托啡诺超前镇痛联合硬膜外自控镇痛用于腹腔镜下子宫肌瘤剔除术后临床研究[J]. 中国药业, 2021, 30(9): 68 - 71. [23] 杨晨, 高娜, 卢锡华. 右美托咪定联合布托啡诺用于腹腔镜结直肠癌根治术的临床观察[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2762 - 2767.
- [21] 孙光梅, 刘姚珍, 王欢. 右美托咪定联合布托啡诺超前 (收稿日期: 2023 - 11 - 30; 修回日期: 2024 - 04 - 01)

interval prolongation group according to whether QT interval prolongation occurred. Univariate analysis and Logistic multivariate analysis were used to analyze the independent influencing factors of QT prolongation. **Results** The incidence rates of QT interval prolongation in groups A, B, C and D were 31.82% (7 / 22), 31.03% (9 / 29), 29.17% (7 / 24), and 57.78% (26 / 45), respectively, with significant differences ($\chi^2 = 8.593, P = 0.035 < 0.05$). The results of the univariate analysis showed that age, body mass index (BMI), serum calcium concentration and combined use of clofazimine were significantly different between the QT interval prolongation group and the non - QT interval prolongation group ($P < 0.05$). The results of the Logistic multivariate regression analysis showed that age ≥ 45 years [$\beta = 1.121, OR = 3.068, 95\% CI (1.436, 6.551), P = 0.004$], BMI $< 18.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ [$\beta = 0.914, OR = 2.494, 95\% CI (1.179, 5.276), P = 0.017$], serum calcium concentration $< 2.3 \text{ mmol} / \text{L}$ [$\beta = 1.143, OR = 3.136, 95\% CI (1.073, 9.163), P = 0.037$], and combined use of clofazimine [$\beta = 0.858, OR = 2.359, 95\% CI (1.115, 4.992), P = 0.025$] were independent risk factors for prolonged QT interval in patients with multidrug - resistant pulmonary tuberculosis treated with different treatment regimens containing containing bedaquiline. **Conclusion** The incidence of QT interval prolongation in patients treated with clofazimine was significantly higher than those in patients treated without clofazimine, and the combination of these drugs should be avoided in clinical use. Age ≥ 45 years old, low BMI, hypocalcemia and combined use of clofazimine will affect the QT interval prolongation in patients with multidrug - resistant pulmonary tuberculosis treated with different treatment regimens containing bedaquiline. Clinical attention should be paid to the clinical reactions of these patients after medication in order to intervene in time.

Key words: multidrug - resistant pulmonary tuberculosis; bedaquiline; chlorfazimine; QT interval prolongation; influence factors

肺结核是由结核分枝杆菌(MTB)引起的呼吸道传染病,全球约1/3的人口感染了结核病。MTB对常用一线治疗药物产生了耐药性,增加了肺结核的治疗难度。二线治疗药物对细菌的抵抗能力较弱,更可能对患者造成不良影响。据报道,耐多药肺结核新发患者数达6.6万例,临床疗效差,治疗费用高,药品不良反应多,治疗成功率较低^[1-3],故早发现、早治疗尤其重要。贝达喹啉主要用于耐多药肺结核病的治疗,其可通过抑制MTB的三磷酸腺苷(ATP)合成酶而发挥抗MTB作用^[4]。但可能引起患者的QT间期延长,进而引起室性心动过速,最终导致心室颤动,危及患者生命^[5-6]。基于此,本研究中分析了含贝达喹啉不同治疗方案对耐多药肺结核患者QT间期延长的影响因素,为临床用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经表型或分子药物敏感性试验确诊为耐多药肺结核;年龄不低于18岁;根据世界卫生组织(WHO)及我国耐多药肺结核病治疗指南相关原则,结合患者的药物敏感性试验及既往治疗能组成有效方案。本研究经我院医学伦理委员会审批(伦理审批编号:hx2021-006),患者签署知情同意书。

排除标准:对本研究中所用药物过敏;心电图检查示QTcF $> 450 \text{ ms}$;精神状态不佳或意识不清醒。

病例选择与分组:选取我院2021年2月至2023年2月收治的耐多药肺结核患者120例,根据含贝达喹啉治疗方案的不同分为A组(22例)、B组(29例)、C组(24例)、D组(45例)。4组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 4组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the four groups

项目	A组(n=22)	B组(n=29)	C组(n=24)	D组(n=45)	χ^2 / F 值	P值
性别						
男	12(54.55)	15(51.72)	11(45.83)	24(53.33)		
女	10(45.45)	14(48.28)	13(54.17)	21(46.67)	0.450	0.930
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	45.17 \pm 10.61	44.23 \pm 11.14	45.35 \pm 11.56	44.89 \pm 10.92	0.071	0.975
BMI($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	18.93 \pm 3.54	17.56 \pm 4.56	19.23 \pm 3.92	18.34 \pm 2.43	1.231	0.302

1.2 方法

治疗方案:由3名结核科主任医师根据WHO及我国耐多药肺结核病治疗指南相关原则,并结合患者的药物敏感性试验结果、既往用药史及药物耐受情况集中讨论后确定治疗方案。A组患者予富马酸贝达喹啉片(西安杨森制药有限公司,国药准字H20160634,规格为每片100mg)口服,每日1次,每次400mg,用药2周后更改为每周3次,每次200mg,共用药22周。B组患者予贝达喹啉+盐酸左氧氟沙星胶囊(江苏福邦药业有限公司,国药准字H20056974,规格为每粒0.1g)口服,每日1次,每次0.5g。C组患者予贝达喹啉+盐酸莫西沙星片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20150015,规格为每片0.4g)口服,每日1次,每次0.4g。D组患者予贝达喹啉+氯法齐明软胶囊(山西立业制药有限公司,国药准字H32021093,规格为每粒50mg)口服,每日2次,每次100mg,用药2个月后更改为每日1次,每次100mg。4组患者治疗24周后,均由3名结核科临床专家评估治疗安全性及有效性,进而确定贝达喹啉是否需延长使用时间,最多可延长至36周,若患者在24周内出现QTcF $> 450 \text{ ms}$,则不延长使用时间。

心电图监测:采用BCG-1500P型心电图仪(日本光电工业株式会社)分别于患者治疗后的2周、4周、

6周、8周、12周、16周、20周、24周、36周监测患者的心电图,同时监测患者的血清钙、钾、镁的浓度。任一时间点的QT间期绝对值 ≥ 500 ms或较基线差值 ≥ 60 ms,为QT间期延长。

分析方法:采用单因素分析法及Logistic多因素回归分析法分析患者的性别,年龄,体质指数(BMI),血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)],血红蛋白,白蛋白,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),血清钙、钾、镁浓度,是否联用药物(左氧氟沙星、莫西沙星、氯法齐明),是否合并基础疾病[糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)]对患者QT间期延长的影响。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 QT间期延长发生率

A组、B组、C组、D组患者的QT间期延长发生率分别为31.82%(7/22)、31.03%(9/29)、29.17%(7/24)、57.78%(26/45),差异显著($\chi^2 = 8.593, P = 0.035 < 0.05$)。根据是否发生QT间期延长将患者分为QT间期延长组(49例)及无QT间期延长组(71例)。

2.2 单因素分析

结果显示,年龄、BMI、血清钙浓度及联用氯法齐明在两组患者间的差异显著($P < 0.05$)。详见表2。

2.3 多因素分析

将单因素分析中有显著差异的影响因素纳入Logistic多因素回归分析,将是否发生QT间期延长纳入因变量,自变量赋值见表3。Logistic多因素回归分析结果显示,年龄 ≥ 45 岁、BMI < 18.5 kg/m²、血清钙浓度 < 2.3 mmol/L及联用氯法齐明均为含贝达喹啉不同治疗方案的耐多药肺结核患者QT间期延长的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表4。

3 讨论

耐多药肺结核仍为公共卫生危机,全球耐多药肺结核的治疗成功率仅为57%^[7]。贝达喹啉是近50年来首个上市的抗结核新药,具有较好的杀菌活性和耐受性,可缩短耐多药和广泛耐多药肺结核患者的治疗疗程。其全新的作用机制,良好的临床疗效,广泛的耐多药治疗为肺结核患者带来了新的希望。但贝达喹啉对心脏的影响较大,应用时需密切监测心电图变化和心脏不良反应^[8-9]。本研究中根据含贝达喹啉不同治疗方案将耐多药肺结核患者分为4组,对比了4组患者治疗

表2 影响耐多药肺结核患者QT间期延长的单因素分析结果

Tab.2 The results of the univariate analysis of QT interval prolongation in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

影响因素	QT间期延长组 (n=49)	无QT间期延长组 (n=71)	χ^2/t 值	P值	
年龄[例(%)]	≥ 45 岁	32(65.31)	27(38.03)	8.631	0.003
	< 45 岁	17(34.69)	44(61.97)		
性别[例(%)]	男	29(59.18)	34(47.89)	1.484	0.223
	女	20(40.82)	37(52.11)		
BMI[例(%)]	≥ 18.5 kg/m ²	18(36.73)	42(59.15)	5.829	0.016
	< 18.5 kg/m ²	31(63.27)	29(40.85)		
血压 ($\bar{X} \pm s$, mmHg)	SBP	111.82 \pm 14.82	110.52 \pm 12.46	0.520	0.604
	DBP	71.06 \pm 7.13	70.97 \pm 8.85	0.059	0.953
	MAP	85.43 \pm 10.68	84.87 \pm 10.74	0.281	0.779
血红蛋白($\bar{X} \pm s$, g/L)	90.97 \pm 19.52	91.46 \pm 18.28	0.140	0.889	
白蛋白($\bar{X} \pm s$, g/L)	34.01 \pm 5.93	35.47 \pm 6.05	1.310	0.193	
HDL-C($\bar{X} \pm s$, mol/L)	1.45 \pm 0.39	1.39 \pm 0.34	0.895	0.373	
LDL-C($\bar{X} \pm s$, mol/L)	2.42 \pm 0.31	2.34 \pm 0.28	1.472	0.144	
血清钙浓度 [例(%)]	≥ 2.3 mmol/L	38(77.55)	65(91.55)	4.672	0.031
	< 2.3 mmol/L	11(22.45)	6(8.45)		
血清钾浓度 [例(%)]	≥ 3.5 mmol/L	35(71.43)	60(84.51)	3.007	0.083
	< 3.5 mmol/L	14(28.57)	11(15.49)		
血清镁浓度 [例(%)]	≥ 0.8 mmol/L	27(55.10)	48(67.61)	1.934	0.164
	< 0.8 mmol/L	22(44.90)	23(32.39)		
联用药物 [例(%)]	左氧氟沙星	9(18.37)	20(28.17)	1.520	0.218
	莫西沙星	7(14.29)	17(23.94)	1.690	0.194
	氯法齐明	26(53.06)	19(26.76)	8.557	0.003
合并基础疾病 [例(%)]	糖尿病	19(38.78)	27(38.03)	0.007	0.934
	冠心病	3(6.12)	4(5.63)	0.081	0.777

注:1 mmHg = 0.133 kPa。

Note:1 mmHg = 0.133 kPa.

表3 Logistic多因素回归分析自变量赋值

Tab.3 Assignment of independent variables in the Logistic multivariate regression analysis

自变量因素	自变量赋值
年龄	< 45 岁 = 0; ≥ 45 岁 = 1
BMI	≥ 18.5 kg/m ² = 0; < 18.5 kg/m ² = 1
血清钙浓度	≥ 2.3 mmol/L = 0; < 2.3 mmol/L = 1
联用氯法齐明	否 = 0; 是 = 1

36周内QT间期延长的发生率。结果显示,A组、B组、C组、D组的QT间期延长发生率分别为31.82%、31.03%、29.17%、57.78%,应用氯法齐明的患者的QT间期延长发生率显著高于其他3组未应用氯法齐明的患者,与梁丽等^[10]的研究结果一致,故临床应避免这2类药物的联用。

由表4可知,年龄 ≥ 45 岁、BMI < 18.5 kg/m²、血清

表4 影响耐多药肺结核患者QT间期延长的Logistic多因素回归分析结果

Tab. 4 The results of the Logistic multivariate regression analysis of QT interval prolongation in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

影响因素	β 值	SE值	Wald值	P值	OR(95%CI)
年龄 ≥ 45 岁	1.121	0.387	8.385	0.004	3.068(1.436, 6.551)
BMI < 18.5 kg/m ²	0.914	0.382	5.718	0.017	2.494(1.179, 5.276)
血清钙浓度 < 2.3 mmol/L	1.143	0.547	4.365	0.037	3.136(1.073, 9.163)
联用氯法齐明	0.858	0.382	5.037	0.025	2.359(1.115, 4.992)

钙浓度 < 2.3 mmol/L及联用氯法齐明均为含贝达喹啉不同治疗方案的耐多药肺结核患者QT间期延长的独立危险因素($P < 0.05$),与谢莉等^[11]的研究结果一致。分析原因:1)QT间期延长风险中,年龄 ≥ 45 岁患者的风险是18~ < 45 岁患者的4.473倍,随着年龄的增长,机能随之退化,许多慢性疾病开始累积。高龄患者常患有心肌缺血,易抑制快速通道,进而导致QT间期延长^[12-13]。2)BMI升高易导致QT间期延长^[14]。但本研究中低BMI患者易导致QT间期延长,可能是由于纳入患者不同所致,具体原因有待进一步研究。3)低钙血症易导致QT间期延长。低钙血症由于细胞膜复极延迟,导致JT段延长,T波的起始和持续时间不变。除低钙血症外,低钾血症、低镁血症也是QT间期延长的常见原因^[15]。但本研究中的低钾血症、低镁血症不是影响QT间期延长的独立危险因素($P > 0.05$),可能是由于样本量较少,具体原因有待进一步研究。4)氯法齐明易导致QT间期延长^[16]。虽然氯法齐明治疗耐多药肺结核的确切作用机制尚不清楚,但已知该药物可激活磷脂酶A₂的活性,引起溶血磷脂酰胆碱的积聚,从而抑制结核杆菌的生长^[17]。氯法齐明导致QT间期延迟的原因可能是其半衰期长,在组织中代谢及排泄到体外的速度相对较慢,进而在组织中蓄积。值得注意的是,氯法齐明与贝达喹啉具有交叉耐药现象,需密切监测联用这2种药物的患者,以便及时干预^[18]。

临床联用贝达喹啉方案治疗耐多药肺结核时,应避免联用氯法齐明。年龄 ≥ 45 岁、低BMI、低钙血症及联用氯法齐明均会使含贝达喹啉不同治疗方案的耐多药肺结核患者的QT间期延长,临床应密切关注具有该类特征的患者,以便及时干预。耐多药肺结核患者QT间期延长的影响因素较多,而本研究中仅纳入了16个因素进行分析,且样本量较小,存在一定局限性,后续有待纳入更多因素及更大样本量进行进一步研究。

参考文献

[1] 陶磊,陈庆,祝建峰. 一线抗结核药物致肺结核患者药物性肝损伤发生情况分析[J]. 中国药业,2020,29(16):70-72.

[2] 裴异,陈检才,封文军,等. 含贝达喹啉方案治疗耐多药/广泛耐药结核病中期疗效前瞻性队列研究[J]. 中国感染控制杂志,2021,20(12):1102-1108.

[3] SINGH B, COCKER D, RYAN H, et al. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3(3): CD012836.

[4] 张云玲,韩伊,张泉,等. 含贝达喹啉方案治疗耐多药/广泛耐药肺结核的24周不良反应临床分析[J]. 医药导报, 2022, 41(8): 1223-1228.

[5] 齐齐,蔡青山,崔岩飞,等. 炙甘草汤颗粒剂对贝达喹啉治疗耐多药肺结核引起QT间期延长的影响研究[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(3): 246-251.

[6] YADAV S. Grade III Severe QT Prolongation in an Indian Male on All-Oral Longer Regimen for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: World's First Case [J]. Cureus, 2022, 14(11): e31819.

[7] 谢磊,梁雅雪,熊延军,等. 耐多药肺结核患者3个月末痰菌阴转影响因素分析[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(6): 701-706.

[8] 赵珊,耿建,高春景. 耐多药肺结核患者临床治疗中应用含贝达喹啉联合治疗方案的效果分析[J]. 中外医疗, 2023, 42(7): 144-148.

[9] 王乐乐,岳午阳,李同心,等. 耐多药和利福平耐多药肺结核患者体内贝达喹啉血药浓度及其与近期疗效和安全性的相关性[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(3): 228-236.

[10] 梁丽,邹莉萍,袁平,等. 贝达喹啉与其他致QT间期延长药物联合应用对耐多药肺结核患者QT间期的影响[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 563-569.

[11] 谢莉,朱慧,高静韬,等. 贝达喹啉血药浓度在耐药肺结核治疗中的变化及其与QTc间期延长的相关性[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(3): 219-226.

[12] 戈启萍,初乃惠. 耐药结核病药品不良反应发生情况及监测预防对策[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(12): 1390-1393.

[13] 王哲,马英杰. 心血管内科住院患者心电图QT间期延长的风险因素研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(6): 737-740.

[14] 卜军,陈章炜,崔晓通,等. 中国成人代谢异常与心血管疾病防治[J]. 上海医学, 2020, 43(3): 129-164.

[15] 杨月,刘宇,齐晓峰,等. 中西医结合治疗严重低钙血症合并心肌酶升高1例报告[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(4): 93-94.

[16] 万秋,杨伏萍,唐莉歆. 含氯法齐明的联合方案治疗耐多药肺结核的疗效及安全性分析[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2023, 16(2): 275-277.

[17] YAO G, ZHU M, NIE Q, et al. Improved outcomes following addition of bedaquiline and clofazimine to a treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis [J]. J Int Med Res, 2023, 51(1): 3000605221148416.

[18] 毕珂凡,曹丹,丁丞,等. 结核病药物治疗的过去、现状及未来[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(6): 657-668.

(收稿日期:2023-10-31;修回日期:2024-03-26)