

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БЕДАКВИЛИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Н. М. КОНОВАЛОВА, В. С. ОДИНЕЦ, Т. И. ВАСИЛЕНКО, Т. А. ЗАДРЕМАЙЛОВА

ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, Россия

Проведена оценка безопасности и эффективности режимов химиотерапии, включающих новый противотуберкулезный препарат бедаквилин у 21 больного туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, находящихся в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» с 2014 по 2017 г. Установлена удовлетворительная переносимость схем лечения с бедаквилином, при этом идентифицировать препарат-виновник развития нежелательных побочных реакций в составе многокомпонентной схемы химиотерапии достоверно выявить не удалось. Большинство реакций носили устранимый характер, но потребовали временной отмены всей химиотерапии у 5 пациентов с последующим возобновлением режима лечения после купирования нежелательных проявлений. Оценка эффективности схемы химиотерапии с шестимесячным курсом бедаквилина показала прекращение бактериовыделения в 94,4% случаев и закрытие полости распада в 72,2%.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, бедаквилин, Сиртуро, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость

Для цитирования: Коновалова Н. М., Одинец В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49-53. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53

EXPERIENCE OF USING BEDAQUILINE IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE AND EXTENSIVE DRUG RESISTANCE

N. M. KONOVALOVA, V. S. ODINETS, T. I. VASILENKO, T. A. ZADREMAILOVA

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

The article presents the evaluation of safety and efficiency of chemotherapy regimens including the new anti-tuberculosis agent of bedaquiline in 21 pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance who were treated in Stavropol Regional Clinical TB Dispensary from 2014 to 2017. It was found out that regimens with bedaquiline were satisfactory tolerated, and the attempt to identify the agent causing adverse events within a multi-component chemotherapy regimen failed. The majority of adverse events were reversible, but they required temporary cancellation of chemotherapy in 5 patients with the consequent continuation of treatment with this regimen after adverse events were managed. The evaluation of treatment efficiency with 6-month treatment with bedaquiline showed sputum conversion in 94.4% of cases and healing of cavities in 72.2%.

Key words: tuberculosis, treatment, bedaquiline, Sirturo, multiple drug resistance, extensive drug resistance

For citations: Konvalova N.M., Odinets V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 12, P. 49-53. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53

Анализ основных показателей, характеризующих эпидемическую ситуацию по туберкулезу на территории Ставропольского края за последние три года, позволяет отметить снижение заболеваемости постоянного населения на 17%, с 40,7 (2013 г.) до 31,6 (2016 г.) на 100 тыс. населения. При этом как в целом по РФ, так и в Ставропольском крае увеличивается доля пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя как среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (2013 г. – 13,8%; 2016 г. – 21,6%), так и среди контингентов больных туберкулезом, состоящих на диспансерном учете (2013 г. – 29,8%; 2015 г. – 38,9%) [2]. Эффективность лечения таких пациентов была низкой из-за ограниченного числа противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым сохранена чувствительность возбудителя. В 2013 г. впервые за 40 лет в РФ зарегистрирован новый противотуберкулезный препарат бедаквилин (торговое название

Сиртуро®, *Janssen and Janssen*). Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы (аденозин 5'трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки [1]. Лекарственное средство доказало высокую эффективность при лечении больных туберкулезом с МЛУ МБТ в клинических исследованиях [4].

Цель: оценить опыт применения нового ПТП бедаквилин в Ставропольском крае.

Материалы и методы

С 2014 по 2017 г. в ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинической противотуберкулезный

диспансер» в отделении для лечения больных туберкулезом с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ у 21 больного в схему химиотерапии (ХТ) был включен бедаквилин. Мужчин было 10/21 (47,6%), женщин – 11/21 (52,4%).

По возрасту пациенты распределились следующим образом: до 20 лет – 2 (9,5%), 20-29 лет – 4 (19,0%), 30-39 лет – 8 (38,1%), 40-49 лет – 4 (19,0%), 50-59 лет – 2 (9,5%), старше 60 лет – 1 (4,8%).

Все пациенты находились в круглосуточном стационаре, у всех была установлена МЛУ/ШЛУ МБТ. Бедаквилин назначался по решению врачебной комиссии только в том случае, если у больного имелось подтверждение культуральным методом сохраненной чувствительности МБТ не менее чем к 3 ПТП. Препарат включали в схему лечения по IV и V режимам ХТ согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ и ШЛУ возбудителя [3]. Бедаквилин назначали согласно инструкции производителя [1] сроком на 6 мес.: первые 2 нед. в дозе 400 мг 1 раз в сутки, затем по 200 мг 3 раза в 1 нед.

В процессе наблюдения за больными оценивали безопасность режимов ХТ с включением бедаквилина. Для оценки эффективности лечения использовали основные и дополнительные критерии. Ведущими критериями были «прекращение бактериовыделения» и «рентгенологическая динамика специфического процесса», также учитывали динамику клинических проявлений заболевания.

Все больные получали патогенетическую терапию, включая искусственный пневмоперитонеум (ИПП). Обследование пациентов проводили в соответствии с действующими нормативными документами в сроки, установленные приказом Министерства здравоохранения РФ № 951 от 29 декабря 2014 г.

Все полученные данные обработаны с использованием унифицированной компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты исследования

Среди больных туберкулезом легких, которым в схему ХТ был включен бедаквилин, доля пациентов с проведенным ранее неэффективным курсом лечения составила 85,8% (18/21 человек). Из них ранее получали лечение: по I режиму ХТ – 55,6% (10), по II режиму ХТ – 22,2% (4), по IV режиму ХТ – 22,2% (4) пациентов. Рецидив туберкулеза установлен у 3/21 (14,3%) пациентов. Преобладали пациенты с инфильтративным туберкулезом – 66,7% (14/21), фиброзно-кавернозным туберкулезом – 14,3% (3/21), по 1 (4,8%) пациенту было с другими формами туберкулеза – диссеминированной, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, очаговой, туберкулема с распадом.

Бактериовыделение отмечалось у всех больных, у 85,7% (18/21) рентгенологически выявлена полость распада в легком. Выраженные симптомы интоксикации определены у 57,1% (12) пациентов. Специфическое поражение бронхов выявлено как осложнение основного процесса в 38,1% (8) случаев.

У 17/21 (81%) пациентов имелись сопутствующие заболевания: сахарный диабет (19%), хроническая обструктивная болезнь легких (28,5%), вирусный гепатит В или С (28,5%), сердечно-сосудистые заболевания (19%), ревматоидный артрит (5%). Среди пациентов 15/21 (72%) имели вредные привычки: курение, алкоголь, употребление наркотиков.

Анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ исследуемых пациентов представлен в табл. 1, у 2 (9,5%) пациентов выявлена МЛУ МБТ, у 8 (38,0%) – пре-ШЛУ МБТ, у 11 (52,4%) пациентов – ШЛУ МБТ.

Таблица 1. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у пациентов, получавших в схемах лечения бедаквилин

Table 1. Profile of drug resistance in the patients treated with regimens containing bedaquiline

Лекарственная устойчивость МБТ	Доля пациентов (абс., %)	
	абс. (n)	%
МЛУ	2	9,5
МЛУ + ЛУ к аминогликозидам	4	19,0
МЛУ + ЛУ к фторхинолонам	4	19,0
ШЛУ	11	52,5
Всего	21	100

При подборе схемы лечения ориентировались на спектр лекарственной чувствительности возбудителя. У 52,4% ($n = 11$) пациентов удалось подобрать схему из 6 ПТП, у 23,8% ($n = 5$) – из 7 ПТП, у 14,3% ($n = 3$) – из 5 ПТП, одному (4,7%) пациенту было назначено лишь 4 ПТП, включая бедаквилин, учитывая ШЛУ МБТ и плохую переносимость ПТП.

В схему ХТ, кроме бедаквилина, были включены, в зависимости от спектра лекарственной чувствительности МБТ, препараты со следующей частотой: капреомицин (76%), циклосерин/теризидон (95%), ПАСК (67%), линезолид (71%), фторхинолоны (100%), пипразинамид (86%), протионамид (5%), этамбутол (5%), меропенем + амоксициллин (5%).

На фоне ХТ нежелательные реакции отмечены у 17 (80,9%) больных. Ввиду их неспецифического характера четко идентифицировать препарат-виновник в составе многокомпонентной схемы не представлялось возможным. У одного пациента зачастую регистрировалось несколько нежелательных побочных реакций (НПР).

Наиболее частыми из НПР были нейротоксические (52,4%, 11/21) в виде выраженной головной боли, изменения эмоционального состояния, нарушения сна, симптомы энцефалопатии (табл. 2).

Таблица 2. Нежелательные побочные реакции, возникшие во время лечения схемами ХТ, включавшими препараты 1-го и 2-го рядов и бекваквилин**Table 2. Adverse events, which developed during treatment with regimens containing first and second line drugs and bedaquiline**

Побочные действия	Симптомы	Среди всех больных	
		абс.	%
Нейротоксические	Головная боль, нарушение сна, энцефалопатия, изменение эмоционального состояния	11	52,4
Нарушение электролитного баланса (Са, К)	Бессимптомно	10	47,6
	Судороги, переходящий паралич конечностей	5	23,8
Гастроинтестинальные	Тошнота, слабость, отсутствие аппетита	10	47,6
Артралгии, купируемые приемом НПВП		10	47,6
У женщин (n = 11) – нарушение менструального цикла	Меноррагии, нарушение цикла, болезненность	6	54,5

Эти НПР купировались назначением симптоматической терапии.

Гастроинтестинальные жалобы были у 47,6% пациентов (10/21): тошнота, выраженная слабость, отсутствие аппетита на фоне нормальных показателей биохимического анализа крови. В 28,6% случаях (6/21) при фиброгастроуденоскопии диагностирован острый гастрит. Симптомы развились на 4-6-й нед. приема схемы ХТ, были купированы назначением ранитидина, метоклопрамида, диеты, без отмены ПТП.

У 47,6% пациентов (10/21) отмечались артралгии, купируемые назначением нестероидных противовоспалительных препаратов, что скорее всего является НПР на прием фторхинолонов и/или пизинамида, для которых они характерны.

У 10 (47,6%) пациентов отмечалось нарушение электролитного баланса по результатам биохимического анализа крови: гиперкалиемия, гипокальциемия – без клинических проявлений. Еще у 23,8% пациентов (5/21) эти нарушения сопровождались выраженными клиническими проявлениями в виде судорог икроножных мышц, выраженной слабости мышечного тонуса по типу паралича конечностей. У 2 из них эти явления протекали особенно выражено, что потребовало отмены всех ПТП сроком на 3-7 дней, проведена симптоматическая терапия, затем продолжена схема с использованием бекваквилена. Данная реакция отмечалась на 18-22-й нед. ХТ. Учитывая наличие в схеме терапии капреомицина, развитие подобной реакции является прогнозируемым, однако в описываемой выборке (21 пациент) эти клинические проявления НПР встречались достаточно часто и носили выраженный характер, что может быть обусловлено сочетанным приемом нескольких препаратов со сходным профилем безопасности.

У 54,5% пациенток (6/11) в период приема схемы ХТ с включением бекваквилена отмечались нарушения менструального цикла в виде меноррагий, выраженной болезненности, нарушения цикличности. Все пациентки были осмотрены гинекологом, проведено лечение гемостатическими препаратами.

В анамнезе у этих пациенток в 66,0% случаев были воспалительные заболевания (аднексит, сальпингит, эндометрит). После завершения курса приема бекваквилена через 2-4 мес. цикл восстановился.

При анализе НПР на фоне проводимого лечения четко установить препарат, приведший к их развитию, не удалось. В результате развившихся побочных явлений только у 1/21 (4,8%) пациентки схема лечения была полностью отменена из-за тяжелой аллергической реакции. Это пациентка с отягощенным аллергологическим анамнезом, у которой подбор препаратов проводился на основании специфической лабораторной диагностики лекарственной аллергии при участии клинического фармаколога. Однако через 27 дней на фоне подобранной схемы лечения у больной развилась аллергическая реакция в виде отека Квинке, что привело к отмене всех препаратов. После стабилизации состояния пациентка отказалась от дальнейшего курса ХТ.

В 23,8% случаев (5/21) терапия была прекращена временно сроком на 3-10 дней, затем проведена коррекция схемы терапии и продолжено лечение туберкулеза легких. Применение бекваквилена во всех случаях возобновлено.

В ходе лечения пациентов проводили ЭКГ-мониторирование перед назначением схемы ХТ, через 2 нед. и далее 1 раз в месяц. Патологических изменений на ЭКГ, потребовавших коррекции лечения, не выявлено.

Проанализирована эффективность терапии: средние сроки уменьшения выраженности симптомов интоксикации у большей части пациентов составили 2-3 мес. Увеличение массы тела (в среднем 2-4 кг) отмечено у 10 (83,3%) пациентов из 12 (имевших ее дефицит) после 4 мес. лечения. Респираторные жалобы, имевшиеся у 15 пациентов, прекратились у 5 (33,0%) в течение первых 3 мес. лечения, у оставшихся 9 (66,0%) пациентов кашель, одышка полностью не купировались, но уменьшились. Их длительное сохранение связано с курением.

Из 8 пациентов, у которых установлен туберкулез бронхов на момент начала анализируемой схемы ХТ,

клиническое излечение достигнуто: через 4 мес. – у 75,0% больных ($n = 6$), через 8 мес. – у 100%.

На момент анализа результатов 6-месячный курс лечения беквакином завершён у 18 пациентов. Среди них от начала приема схемы ХТ, содержащей беквакин, прекращение бактериовыделения достигнуто через 2 мес. у 22,2% (4/18) больных, через 6 мес. – у 77,8% (14/18), через 8 мес. – у 94,4% (17/18) пациентов. У 1/18 пациента массивность бактериовыделения уменьшилась. Рентгенологически через 2 мес. ХТ у всех пациентов отмечена положительная динамика в виде рассасывания очагов и инфильтрации легочной ткани. Из 18 пациентов, завершивших шестимесячный курс лечения беквакином, у всех были полости распада в легком, у 15 они не были связаны с наличием фиброзно-кавернозного туберкулеза. Закрытие деструкции достигнуто через 4 мес. у 13,3% больных (2/15), через 12 мес. – у 46,7% (7/15), через 20 мес. – у 86,7% (13/15). С учетом 3 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом закрытие полости распада через 20 мес. от начала лечения достигнуто в 72,2% случаев ($n = 13/18$).

Использование режимов ХТ с включением беквакина позволило подготовить больных с предшествующими неэффективными курсами ХТ к хирургическому лечению. Двое пациентов были успешно прооперированы после 8 мес. ХТ.

Заключение

Удовлетворительная переносимость беквакина позволяет включать его в схему лечения ранее неэффективно леченных пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ, при этом соблюдалось требование о наличии еще минимум 4 ПТП, к которым при культуральном исследовании установлена чувствительность МБТ.

Выраженные НПР на неустановленный препарат или сочетание препаратов у 5 (23,8%) пациентов повлекли временную отмену схемы ХТ, включавшей беквакин.

Использование схем ХТ с включением беквакина позволило получить высокую эффективность по критерию абациллирования – 94,4% и закрытию полости распада 72,2% у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>. (Дата обращения 20.04.2015 г.).
2. Нецаева О. Б. Основные показатели по туберкулезу по Российской Федерации http://mednet.ru/images/stories/files/news/tb_za_2016.pdf
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2014. – 72 с.
4. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C., Vasilyeva I., Andries K., Bakare N., de Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., Van Baelen B., van Heeswijk R. P., Dannemann B. TMC207-C209 Study Group. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 47, № 2. - P. 564-574. doi: 10.1183/13993003.00724-2015.
1. Use guidelines for Sirturo®. Registration number: LP-002281. (Epub.) URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>. (Accessed as of 20.04.2015).
2. Nechaeva O.B. *Osnovnye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii*. [Main tuberculosis rates in the Russian Federation]. http://mednet.ru/images/stories/files/news/tb_za_2016.pdf
3. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
4. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C., Vasilyeva I., Andries K., Bakare N., de Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., Van Baelen B., van Heeswijk R.P., Dannemann B. TMC207-C209 Study Group. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 564-574. doi: 10.1183/13993003.00724-2015.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.
Факс: 8 (8652) 28-69-52.

Коновалова Наталья Михайловна

врач-фтизиатр высшей квалификационной категории.

Одинец Василий Спиридонович

кандидат медицинских наук, главный врач.
Тел.: 8 (8652) 28-83-60.
E-mail: info@kkptd.ru

Василенко Татьяна Ивановна

заместитель главного врача по медицинской части.
Тел.: 8 (8652) 28-83-61.
E-mail: info@kkptd.ru

Задремайлова Татьяна Алексеевна

заместитель главного врача по
организационно-методической работе.

FOR CORRESPONDENCE:

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary,
56, Dostoevsky St.,
Stavropol, 355019
Fax: +7 (8652) 28-69-52.

Natalia M. Konovalova

Phthisiologists of the Highest Degree.

Vasily S. Odinets

Candidate of Medical Sciences, Chief Doctor.
Phone: +7 (8652) 28-83-60.
E-mail: info@kkptd.ru

Tatyana I. Vasilenko

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Phone: +7 (8652) 28-83-61.
E-mail: info@kkptd.ru

Tatyana A. Zadremaylova

Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.

Поступила 05.08.2017

Submitted as of 05.08.2017