

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕДАКВИЛИНА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

А. М. ТИХОНОВ¹, М. В. БУРАКОВА^{1,2}, Э. В. ВАНИЕВ³, В. В. РОМАНОВ¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА³

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, Россия

Цель: оценка эффективности химиотерапии с использованием бедаквилина у больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Изучена эффективность химиотерапии у 70 больных туберкулезом легких с широкой (ШЛУ) или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, лечившихся в клиниках ФГБНУ «ЦНИИТ». Все пациенты разделены на группы: 1-я группа (10 человек) – выделяющие МБТ с МЛУ МБТ, 2-я группа (32 человека) – с предШЛУ МБТ, 3-я группа (28 человек) – с ШЛУ МБТ.

Результаты исследования. Высокая эффективность лечения сложной категории больных туберкулезом легких – с МЛУ и ШЛУ возбудителя – была достигнута при использовании в схеме химиотерапии препарата бедаквилин. В группах пациентов, выделявших МБТ с МЛУ и предШЛУ, бактериовыделение прекратилось в 100% случаев по завершении основного курса приема бедаквилина, в группе с ШЛУ возбудителя – в 89,3%. Использование пролонгированного курса приема бедаквилина способствовало повышению прекращения бактериовыделения, заживлению деструктивных изменений в легких у пациентов с распространенным туберкулезным процессом в легких, ШЛУ возбудителя и не сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, эффективность химиотерапии

Для цитирования: Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Романов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-22-26

EFFICIENCY OF CHEMOTHERAPY WITH BEDAQUILINE IN DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

A. M. TIKHONOV¹, M. V. BURAKOVA^{1,2}, E. V. VANIEV³, V. V. ROMANOV¹, I. A. VASILYEVA³

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The objective: to evaluate the efficiency of chemotherapy with bedaquiline in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance.

Subjects and methods. The chemotherapy efficiency was studied in 70 tuberculosis patients with extensive (XDR) or multiple (MDR) drug resistance who were treated in clinics of Central Tuberculosis Research Institute. All patients were divided into 3 groups: Group 1 (10 persons) included MDR TB patients, Group 2 (32 persons) included pre-XDR TB patients, Group 3 (28 persons) included XDR TB patients.

Results of the study. High treatment efficiency in this difficult category of pulmonary tuberculosis patients with MDR and XDR was achieved when bedaquiline was added to the chemotherapy regimen. Upon the completion of the main treatment course with bedaquiline, in the group of patients with MDR and pre-XDR the sputum conversion was achieved in 100%, and in XDR tuberculosis patients the sputum conversion rate made 89.3%. The long-term treatment course with bedaquiline promoted the fastest sputum conversion, healing of cavities in the lungs of patients with disseminated tuberculosis and XDR, and it was not associated with a higher frequency of adverse events.

Key words: pulmonary tuberculosis, drug resistance of tuberculous mycobacteria, chemotherapy efficiency

For citations: Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 22-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-22-26

Российская Федерация входит в число стран мира с высоким бременем туберкулеза, вызванного штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью. По данным Всемирной организации здравоохранения, эффективность лечения когорты пациентов 2013 г. с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя составила только 52%, лиц с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) – 28% [1]. В ряде

стран начато применение схем лечения с включением новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) [1-4]. Около 70 стран начали использование бедаквилина [5]. Данные о влиянии этого препарата на эффективность лечения туберкулеза в России ограничены [1].

Цель исследования: оценка эффективности химиотерапии с использованием бедаквилина у больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с МЛУ.

Материалы и методы

В ходе проспективного исследования изучена эффективность химиотерапии у 70 больных, проходивших лечение в ЦНИИТ в 2009-2016 гг. Критерии включения: возраст более 18 лет, ВИЧ-отрицательный статус, наличие бактериовыделения, определяемого методом микроскопии и посева, ШЛУ или МЛУ возбудителя, приверженность к лечению. Критерии исключения: несоответствие критериям включения, внеторакальные локализации туберкулеза, тяжелая сопутствующая декомпенсированная патология.

Эффективность химиотерапии оценивали по микробиологическим и рентгенологическим данным.

Микробиологическое исследование мокроты на МБТ (люминесцентная микроскопия, посев на жидкие питательные среды) проводили ежемесячно до прекращения бактериовыделения, далее – каждые 2 мес. наблюдения.

Динамику регрессии туберкулезного процесса в легких оценивали на 2, 4, 6, 12-м мес. лечения по данным рентгенографии. Компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) проводили при поступлении пациента в стационар, через 6 и 12 мес. лечения.

Для мониторинга побочных реакций на фоне терапии ежемесячно выполняли: ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Статистическую обработку материала проводили с применением программ Excel и BIOSTAT с использованием χ^2 -критерия с учетом различий с достоверностью 95% и выше ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В исследование включено 70 человек (38 мужчин, 32 женщины) в возрасте от 19 до 47 лет. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя, определенной методом пропорций: 1-ю группу составили 10 (14,2%) пациентов, выделяющих МБТ с лекарственной устойчивостью ко всем ПТП 1-го ряда и сохраненной лекарственной чувствительностью к

аминогликозидам/полипептидам, фторхинолонам; 2-ю группу (32 человека) – пациенты, выделяющие МБТ с предШЛУ с устойчивостью к ПТП 1-го ряда, сочетавшейся с устойчивостью к инъекционным препаратам (2а – 16 человек, 22,9%) или фторхинолонам (2б – 16 человек, 22,9%); 3-ю группу – 28 (40%) пациентов с ШЛУ МБТ. Основу режимов химиотерапии во всех группах составляли фторхинолон последнего поколения (моксифлоксацин или левофлоксацин в дозе 1 000 мг), канамицин/амикацин или капреомицин, циклосерин, пиразинамид, во 2б и 3-й группе также линезолид, во 2-й и 3-й группе – ПАСК, во 2а группе при сохранении лекарственной чувствительности – протионамид. Всем пациентам в схеме химиотерапии назначали бедаквилин по стандартной схеме (по 400 мг 1 раз в день 14 дней, затем по 200 мг 3 раза в неделю 22 нед.) (табл. 1).

Таблица 1. Тактика назначения режимов химиотерапии в зависимости от ЛУ МБТ

Table 1. Tactics of chemotherapy regimen prescription depending on drug resistance pattern of *M. tuberculosis*

Лекарственная устойчивость МБТ	Режим химиотерапии
1-я группа n = 10	Z, Cm/ Am, Fq (Lfx 1,0/сут), Cs, Bq, Pto
2а группа n = 16	Z, Cm, Fq (Lfx 1,0/сут), Cs, Bq
2б группа n = 16	Z, Am/Cm, Fq (Lfx 1,0/сут), Lzd, Bq, Cs, Pas
3-я группа n = 28	Z, Cm, Fq (Lfx 1,0/сут или Mfx), Lzd, Bq, Cs, Pas

Всем пациентам с деструктивными процессами (54/70 человека – 77,1%) в легких применялась коллапсотерапия (пневмоперитонеум).

В структуре клинических форм туберкулеза легких наиболее часто встречались фиброзно-кавернозная (30/70 случаев (42,9%), $p_{1-2а} > 0,05$, $p_{2а-2б} > 0,1$, $p_{2б-3} > 0,05$) и инфильтративная (17/70 (24,3%), $p_{1-2а} > 0,1$, $p_{2а-2б} > 0,1$, $p_{2б-3} > 0,1$), реже – кавернозная – 9/70 (12,9%), диссеминированная – 8/70 (11,4%), очаговая – 2/70 (2,8%), цирротическая – 4/70 (5,7%) (табл. 2).

Таблица 2. Структура клинических форм туберкулеза легких

Table 2. Structure of clinical forms of pulmonary tuberculosis

Клиническая форма	Группа больных							
	1-я		2а		2б		3-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Очаговая	1	10	1	6,3	-	-	-	-
Инфильтративная	4	40	5	31,2	4	25	4	14,3
Диссеминированная	1	10	2	12,5	2	12,5	3	10,7
Кавернозная	2	2	2	12,5	3	18,7	2	7,1
Фиброзно-кавернозная	1	10	6	37,5	6	37,5	17	60,8
Цирротическая	1	10	-	-	1	6,3	2	7,1
Всего	10	100	16	100	16	100	28	100

Прекращение бактериовыделения (по методу микроскопии) достигнуто у всех пациентов 1-й и 2-й групп к окончанию стандартного курса приема бедаквилина (рис. 1). По срокам прекращения бактериовыделения между группами 1-й и 2-й выявляли достоверные различия во временных точках 4 нед. ($p_{1-2} < 0,05$), 12 нед. ($p_{1-2} < 0,01$), 20 нед. ($p_{1-2} < 0,05$). Процент прекращения бактериовыделения для групп 2а и 2б был сопоставим на всех сроках лечения ($p_{2а-2б} > 0,01$). Для групп 2б и 3 сопоставимые результаты фиксировали на сроке 20 нед. ($p_{2б-3} > 0,05$). В 3-й группе через 24 нед. терапии у 3/28 (10,7%) пациентов бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии, сохранялось.

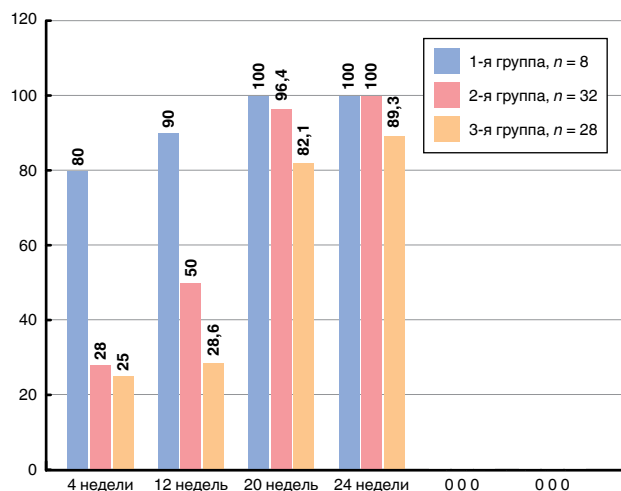


Рис. 1. Динамика прекращения бактериовыделения в группах по методу микроскопии

Fig. 1. Changes in sputum smear conversion between the groups

По методу посева в 1-й группе к 12 нед. достигнуто прекращение бактериовыделения у 10/10 пациентов (100%), во 2а группе – у 8/16 (50,0%), к 24 нед. – у 16/16 (100%). В группе 2б на сроке лечения 12 нед. 6/16 пациентов не выделяли МБТ в мокроте (37,5%), 24 недели – 15/16 (93,8%, $p_{2а-2б} > 0,05$). В 3-й группе к 12 нед. МБТ в мокроте не выявляли у 8/28 пациентов (28,6%), к 24 нед. – у 3/28 пациентов (10,7%) сохранялось бактериовыделение (рис. 2).

Также при оценке эффективности лечения учитывали динамику заживления деструктивных изменений в легких. В 1-й группе до начала лечения деструкции встречались у 6/70 больных (60%), во 2а – у 11/70 (68,8%), во 2б – у 13/70 (81,2%), в 3-й группе – 24/70 случаев (85,7%).

К 6 мес. лечения в 1-й группе пациентов заживление деструкций в легких отмечено во всех 6 (100%) случаях. В группе 2а – у 3/11 (27,3%), что сопоставимо с группой 2б – 4/13 (30,7%, $p_{2а-2б} > 0,1$). К 12 мес. лечения между группами 2а, 2б и 3 по заживлению полостей различий не выявлено ($p_{2а-2б} > 0,1$, $p_{2б-3} > 0,1$). В группе 2а деструкции в легких сохранялись у 1/11 пациента (6,3%), во

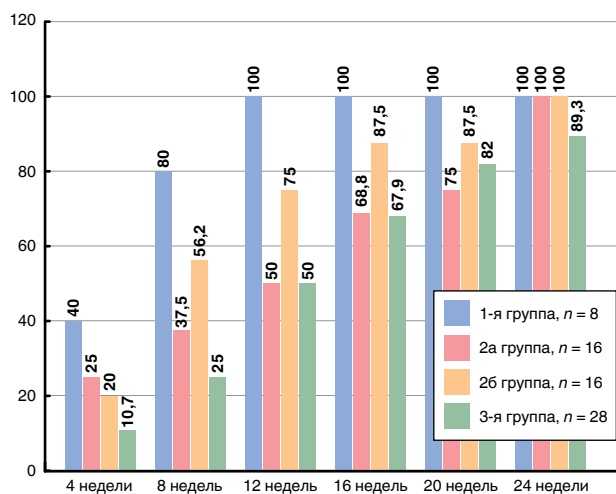


Рис. 2. Динамика прекращения бактериовыделения в группах по методу посева

Fig. 2. Changes in sputum culture conversion between the groups

2б – у 2/13 (12,5%), в 3-й группе – у 5/24 (17,9%). Заживления полостей не отмечалось у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом.

При оценке профиля безопасности во внимание принимали все нежелательные явления (НЯ) независимо от связи с приемом бедаквилина. В 1-й группе они регистрировались у 7/70 больных (70%) и включали: эозинофилия – 4 (57,1%) случая, повышение уровня АЛТ, АСТ – 4 (57,1%), артралгия – 3 (42,9%), повышение уровня мочевой кислоты – 1 (14,3%). Во 2а группе НЯ отмечались у 12/70 больных (75%): эозинофилия – 5 (41,7%), повышение уровня АЛТ, АСТ – 3 (25%), артралгия – 6 (50%), тошнота – 4 (33,3%), диарея – 2 (16,7%), удлинение интервала QT – 1 (8,3%), повышение уровня мочевой кислоты – 2 (16,7%), нейросенсорная тугоухость – 1 (8,3%). В группе 2б у 9 пациентов отмечались НЯ: эозинофилия – 3 (33,3%), повышение уровня АЛТ, АСТ – 1 (11,1%), артралгия – 2 (22,2%), тошнота – 3 (33,3%), диарея – 3 (33,3%), неврологические расстройства – 4 (44,4%). В 3-й группе у 17 пациентов отмечались НЯ. Эозинофилия – 5 (29,4%), повышение уровня АЛТ, АСТ – 1 (5,8%), артралгия – 4 (23,5%), тошнота – 4 (23,5%), диарея – 2 (11,7%), удлинение интервала QT – 1 (5,8%), неврологические расстройства – 3 (17,7%), полинейропатия – 3 (17,7%), повышение уровня мочевой кислоты – 3 (17,7%), нейросенсорная тугоухость – 3 (17,7%). По частоте НЯ все группы были сопоставимы между собой ($p_{1-2} > 0,01$, $p_{2-3} > 0,01$).

Из 44 пациентов с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам у 12 они не использовались при формировании режима химиотерапии в связи с непереносимостью. Бактериовыделение (по методу посева) прекратилось к 6 мес. приема бедаквилина у всех 12 пациентов. Полости распада отмечались у 9/12 пациентов. Закрытие через 6 мес. отмечалось у 7/9 пациентов (77,8%). Таким обра-

зом, эффективность лечения этих пациентов была сопоставима по основным критериям с эффективностью режимов, включавших фторхинолоны при устойчивости к ним.

В связи с ШЛУ МБТ, большой распространенностью специфического процесса в легких (двухсторонний фиброзно-кавернозный туберкулез) 10 (35,8%) пациентам 3-й группы был применен пролонгированный курс бедаквилина, составивший 48 нед. (400 мг 1 раз в день 14 дней, затем 200 мг 3 раза в неделю 46 нед.). Анализ эффективности лечения этих пациентов показал, что бактериовыделение к окончанию основного курса бедаквилина сохранялось (по методу посева) у 3 человек и прекратилось к 36 нед. приема. Каверны к 12 мес. терапии отмечались у 10/10 больных, к 12 мес. лечения – заживление у 8/10 (66,7%).

С учетом пролонгации приема препарата также важным явилась оценка профиля безопасности лечения. Частота нежелательных явлений не отличалась от описанной ранее, иных побочных реакций,

четко взаимосвязанных с приемом бедаквилина, не встречалось.

Заключение

Высокая эффективность лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом легких – с МЛУ и ШЛУ возбудителя – достигнута при использовании в схеме химиотерапии бедаквилина. В группах пациентов, выделявших МБТ с МЛУ и предШЛУ, бактериовыделение прекратилось в 100% случаев по завершении основного курса приема бедаквилина, в группе с ШЛУ возбудителя – в 89,3%. Использование пролонгированного курса приема бедаквилина способствовало повышению прекращения бактериовыделения, заживлению деструктивных изменений в легких у пациентов с распространенным туберкулезным процессом в легких, ШЛУ возбудителя и не сопровождалось увеличением частоты нежелательных побочных явлений при химиотерапии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Жукова Е. М., Колпакова Т. А., Мышкова Е. П., Рейхруд Т. А. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 62-67.
2. Codecasa L. R., Toumi M., D'Ausilio A., Aiello A., Damele F., Termini R., Uglietti A., Hettle R., Graziano G., De Lorenzo S. J. Mark Access Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy // *Health Policy*. – 2017. – Vol. 48. – P. 48-51.
3. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z., Hughes J., Kiria N., Lomtadze N., Ndjeka N., Setkina S., Shabangu A., Sikhondze W., Skrahina A., Veziris N., Furin J. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21. – P. 167-174.
4. Tiberi S., Buchanan R., Caminero J. A., Centis R., Arbex M. A., Salazar M., Potter J., Migliori G. B. The challenge of the new tuberculosis drugs // *Presse Med.* – 2017. – Vol. 2. – P. 41-51.
5. Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany // *Europ. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – P. 182.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-52.

Тихонов Алексей Михайлович

врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.
E-mail: alex13ft@bk.ru

REFERENCES

1. Zhukova E.M., Kolpakova T.A., Myshkova E.P., Reykhud T.A. Experience of using bedaquiline in the integral treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 62-67. (In Russ.)
2. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausilio A., Aiello A., Damele F., Termini R., Uglietti A., Hettle R., Graziano G., De Lorenzo S.J. Mark Access Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. *Health Policy*, 2017, vol. 48, pp. 48-51.
3. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z., Hughes J., Kiria N., Lomtadze N., Ndjeka N., Setkina S., Shabangu A., Sikhondze W., Skrahina A., Veziris N., Furin J. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, pp. 167-174.
4. Tiberi S., Buchanan R., Caminero J.A., Centis R., Arbex M.A., Salazar M., Potter J., Migliori G.B. The challenge of the new tuberculosis drugs. *Presse Med.*, 2017, vol. 2, pp. 41-51.
5. Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *Europ. Respir. J.*, 2016, vol. 48, pp. 182.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-52.

Aleksey M. Tikhonov

Phthisiologist of the 1st Therapy Department.
E-mail: alex13ft@bk.ru

Буракова Марина Владимировна

врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.

E-mail: Marina-burakova@mail.ru

Романов Владимир Викторович

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий отделом фтизиатрии.

Тел.: 8 (495) 681-11-66.

E-mail: romanov.nkj@yandex.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний»,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Ваниев Эдуард Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий

консультационно-диагностическим отделением.

Тел.: 8 (499) 785-90-52.

E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.

Тел.: 8 (495) 681-11-66.

Marina V. Burakova

Phthisiologist of the 1st Therapy Department.

E-mail: Marina-burakova@mail.ru

Vladimir V. Romanov

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Head of Tuberculosis Control Department.

Phone: +7 (495) 681-11-66.

E-mail: romanov.nkj@yandex.ru

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Eduard V. Vaniev

Candidate of Medical Sciences,

Head of Consulting and Diagnostic Department.

Phone: +7 (499) 785-90-52.

E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Phone: +7 (495) 681-11-66.

Поступила 10.01.2018

Submitted as of 10.01.2018