

ВЛИЯНИЕ БЕДАКВИЛИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

М. Н. КОНДАКОВА^{1,2}, В. В. ХАБИРОВ¹, В. Ф. ЖЕМКОВ², Л. Р. ШПАКОВСКАЯ², А. В. ДАЙНОВЕЦ², А. В. ЕЛЬКИН^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить возможности повышения клинической эффективности лечения больных туберкулезом легких путем назначения бедаквиллина в составе пятого (V) режима химиотерапии.

Материалы и методы. Представленные результаты получены на основе динамического наблюдения и лечения 68 больных туберкулезом органов дыхания, получавших терапию в СПб ГБУЗ «ГПТД» в период с 2014 по 2016 г.

Результаты. Наблюдалось клиническое улучшение в виде купирования симптомов интоксикации, нормализации показателей гемограммы, уменьшения инфильтративных изменений и сокращения размеров деструкции. В ряде случаев купирование симптомов интоксикации, наряду с уменьшением интенсивности бактериовыделения, инфильтрации и размеров полостей, позволило подготовить пациентов к следующему этапу терапии – хирургическому лечению.

Ключевые слова: бедаквиллин, туберкулез органов дыхания, лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза, мультирезистентность

Для цитирования: Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквиллина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43

IMPACT OF BEDAQUILINE ON THE EFFICIENCY OF COMPREHENSIVE THERAPY OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS

M. N. KONDAKOVA^{1,2}, V. V. KHABIROV¹, V. F. ZHEMKOV², L. R. SHPAKOVSKAYA², A. V. DAYNOVETS², A. V. ELKIN^{1,2}

¹I. I. Mechnikov Northern-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

The objective of the study: to evaluate the possibility to enhance the clinical efficiency of treatment of pulmonary tuberculosis patients by adding bedaquiline to the fifth chemotherapy regimen.

Subjects and methods. The presented results were obtained through dynamic follow-up and treatment of 68 respiratory tuberculosis patients, treated in St. Petersburg TB Dispensary from 2014 to 2016.

Results. The clinical improvement manifested through relief of intoxication symptoms, normalization of blood count, reduction of infiltrate changes and healing of destruction. In a number of cases, relief of intoxication symptoms with reduction of bacillary excretion massiveness, infiltration and cavity sizes allowed preparing patients for the next stage of treatment – surgery.

Key words: bedaquiline, respiratory tuberculosis, drug resistance, tuberculous mycobacteria, multiple resistance

For citations: Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 39-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43

Экспансия лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) закономерно приводит к поиску новых эффективных лекарственных средств. В 2013 г. в качестве нового противотуберкулезного препарата Всемирная организация здравоохранения одобрила препарат с принципиально новым механизмом действия. Бедаквиллин представляет собой диарилхинолин, который ингибирует микобактериальную АТФ-синтазу – фермент, играющий ключевую роль в процессе клеточного дыхания. В Российской Федерации этот препарат внесен в «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», выпущенные в 2014 г. и утвержденные приказом

Минздрава № 951 от 29 декабря 2014 г. в качестве препарата выбора для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии [4, 5]. Появились отечественные публикации, подтверждающие эффективность и безопасность применения бедаквиллина [1-3].

Цель работы: оценить возможности повышения клинической эффективности лечения больных туберкулезом легких путем назначения бедаквиллина в составе пятого (V) режима химиотерапии.

Материалы и методы

Представленные результаты получены на основе динамического наблюдения и лечения 68 больных туберкулезом органов дыхания с широкой

лекарственной устойчивостью, лечившихся в СПб ГБУЗ «ГПТД» с 2014 по 2016 г. С учетом спектра назначенных противотуберкулезных препаратов пациенты разделены на 2 группы: основная группа – 38 больных, получавших бедаквилин; группа сравнения – 30 больных, в лечении которых данный препарат не использовали.

Бедаквилин назначали в составе пятого (V) режима химиотерапии, составленного в соответствии со спектром лекарственной устойчивости штаммов МБТ, выделенных у пациента. При этом у каждого включенного в исследование пациента была сохранена лекарственная чувствительность МБТ минимум к 3 противотуберкулезным препаратам, что подтверждено культуральным методом исследования.

Эффективность химиотерапии оценивали через 24 нед. после начала данного курса химиотерапии, то есть к моменту завершения приема бедаквилина в основной группе.

Большинство пациентов составили мужчины (61 человек), средний возраст – $39,00 \pm 0,26$ года. Впервые выявленных пациентов было 27 человек, ранее леченных – 41. Клиническая структура туберкулеза органов дыхания отражена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая структура туберкулеза органов дыхания

Table 1. Clinical structure of respiratory tuberculosis

Группы больных		ТВГЛУ		ДТЛ		ИТЛ		КП		ФКТ	
		абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%
Основная $n = 38$	в/в $n = 16$	3	18,8	5	31,2	7	43,8	-	-	1	6,2
	Ранее леченные $n = 22$	-	-	4	18,2	3	13,6	1	4,6	14	63,6
Группа сравнения $n = 30$	в/в $n = 11$	2	18,2	4	36,4	3	27,2	-	-	2	18,2
	Ранее леченные $n = 19$	-	-	2	10,5	5	26,3	1	5,4	11	57,8
Всего $n = 68$	в/в $n = 27$	5	18,5	9	33,4	10	37	-	-	3	11,1
	Ранее леченные $n = 41$	-	-	6	14,6	8	19,7	2	4,8	25	60,9

тов. Сдвиги биохимических показателей, свидетельствующих об активности воспалительного процесса (изменение А/Г коэффициента, повышение уровня фибриногена), зарегистрированы у $\frac{2}{3}$ больных. Биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени (уровень аминотрансфераз сыворотки крови, содержание билирубина), у большинства больных (49 человек) при включении в исследование были в пределах нормы.

Рентгенологическая картина патологического процесса определялась формой специфического поражения. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) представлен опухолевидной формой – с увеличением лимфатических узлов до значительных размеров, преимущественно бронхопюльмональной группы, с зонами пониженной плотности за счет казеозного некроза. ТВГЛУ выявлен у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Диссеминированный туберкулез легких в большинстве наблюдений представлен двусторонними поражениями обоих

Как следует из представленных данных, в клинической структуре превалировал фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – 28 (41,8%) человек. Большинство пациентов с данным диагнозом представляли контингент противотуберкулезных диспансеров и имели предшествующий длительный фтизиатрический анамнез. У 9 пациентов отмечено прогрессирование процесса на предыдущих этапах лечения, в том числе у 5 больных, у которых при взятии на диспансерный учет первично диагностирован диссеминированный туберкулез легких. Среди впервые выявленных пациентов практически в равном числе случаев диагностирован инфильтративный и диссеминированный туберкулез – у 19 больных. Клинические проявления заболевания в виде симптомов интоксикации и локальных проявлений болезни наблюдались у большинства больных, в том числе резко выраженные – у 24 (35,3%).

При исследовании периферической крови гематологические сдвиги установлены у 57 (83,8%) больных, в том числе лейкоцитоз констатирован у 39 (57,3%), палочкоядерный сдвиг – у 24 (35,3%), лимфопения выявлена у 18 (26,5%) больных, повышение СОЭ в пределах 20-40 мм/ч определялось у 29 (42,6%) и более 40 мм/ч – у 16 (23,5%) пациен-

легких в виде полиморфных очагов и инфильтративных изменений с полостями распада. Инфильтративный туберкулез диагностирован в основном в виде трех рентгеноморфологических типов – облаковидные инфильтраты, в большинстве случаев с деструкцией (52,9%); поражения по типу лобита и перициссурита (47,1%). ФКТ верифицирован в виде распространенного двустороннего поражения с наличием выраженного фиброза, множественных каверн средних и больших размеров, очагов бронхогенного обсеменения.

Сопутствующая патология имела место у 35 (94,6%) больных, получавших бедаквилин, и у 27 (90%) пациентов группы сравнения и представлена спектром нозологий, приведенным в табл. 2.

Как следует из представленных данных, помимо туберкулеза органов дыхания, у пациентов наиболее часто диагностированы хронический вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекция, алкогольная болезнь, хроническая обструктивная болезнь лег-

Таблица 2. Сопутствующая патология у больных основной группы и группы сравнения

Table 2. Concurrent conditions in the patients from the main and comparison groups

Сопутствующая патология	Основная группа n = 35		Группа сравнения n = 27	
	абс.	%%	абс.	%%
ХВГС	13	37,2%	9	33,4%
ВИЧ-инфекция	7	20,0%	5	18,5%
Алкогольная болезнь	9	25,8%	6	22,3%
ХОБЛ, хронический бронхит	9	25,8%	7	25,9%
Сахарный диабет	2	5,7%	2	7,4%
Хронический гастрит, эрозивный гастрит	6	17,1%	5	18,5%
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3	8,6%	3	11,2%
Энцефалопатия алкогольного генеза	4	11,4%	5	18,5%
Центральная хориоретинальная дегенерация обоих глаз	7	20,0%	4	14,8%
ХВГВ	2	5,7%	3	11,2%

ких (ХОБЛ), заболевания желудочно-кишечного тракта.

Основная группа и группа сравнения репрезентативны по полу, возрасту больных, диагнозам и основным клинико-рентгенологическим показателям.

Бедаквилин назначали в следующем режиме – 1-2-я нед.: 400 мг (4 таблетки по 100 мг) 1 раз в день; 3-24-я нед.: 200 мг (2 таблетки по 100 мг) 3 раза в неделю, с перерывом не менее 48 ч между приемом препарата. Общая продолжительность курса лечения с бедаквилином составляла не более 24 нед.

При оценке эффективности лечения учитывали динамику симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада.

Частота и характер нежелательных побочных реакций на бедаквилин в группах наблюдения оценивали по наличию жалоб пациентов, изменениям на ЭКГ, динамике активности трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Результаты исследования

Клиническое улучшение в виде купирования симптомов интоксикации, нормализации показателей гемограммы достигнуто у всех впервые выявленных пациентов, получавших бедаквилин. Клиническое улучшение в основной группе среди ранее леченных отмечено в 72,7% и в большинстве наблюдений сопровождалось уменьшением инфильтративных изменений и сокращением размеров деструкции. В ряде случаев купирование симптомов интоксикации, наряду с уменьшением интенсивности бактериовыделения, инфильтрации и размеров полостей распада, позволило подготовить пациентов к хирургическому лечению (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность лечения через 24 нед. в основной группе и группе сравнения

Table 3. Treatment efficiency in 24 weeks in the main and comparison groups

Показатель		Основная группа n = 38		Группа сравнения n = 30	
		в/в n = 16	конт n = 22	в/в n = 11	конт n = 19
Купирование симптомов интоксикации	абс.	16	16	10	14
	%%	100,0%	72,7%	90,9%	73,6%
Прекращение выделения МБТ	абс.	13	3	7	3
	%%	81,3%	13,6%	63,6%	15,8%
Закрытие полостных образований	абс.	9	1	5	0
	%%	56,3%	4,5%	45,5%	0,0%

Важно отметить, что в основной группе клиническое улучшение и стабилизация процесса наблюдались также у 6 больных с прогрессирующим туберкулезом на предыдущем этапе лечения. Абациллирование мокроты отмечено у 13 (81,3%) впервые выявленных больных ТВГЛУ ($n = 1$), инфильтративным ($n = 7$) и диссеминированным ($n = 5$) туберкулезом легких. Негативация мокроты в сочетании с трансформацией деструкции легочной ткани в цирротические изменения позволили изменить диагноз ФКТ на цирротический туберкулез у одного пациента из контингентов. Закрытие полостных образований в группе впервые выявленных больных, получавших препарат, достигнуто в 56,3%, что чаще в сравнении с основной группой (45,5%). Прогрессирование туберкулеза отмечено только у 3 больных ФКТ, имеющих сопутствующие заболевания (сахарный диабет 1-го типа, язвенная болезнь желудка, хронический алкоголизм). Все обозначенные тенденции различия между основной группой и группой сравнения не имеют статистической достоверности из-за недостаточного объема исследования.

В нашем исследовании в основную группу были включены 9 пациентов с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции и получали бедаквилин, 2 больных (из ранее леченных, 1 – ФКТ и 1 – диссеминированный туберкулез легких) умерли в стационаре, пролечившись менее 4 мес (основное заболевание, приведшее к летальному исходу, – ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа). В связи с этим эффективность лечения в основной группе оценена у 7 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Из 7 больных – 3 впервые выявленные и 4 из ранее леченных. Клинические формы туберкулеза: ТВГЛУ – 1, диссеминированный туберкулез – 3, инфильтративный туберкулез легких – 1, казеозная пневмония – 1, ФКТ – 1. Абациллирование к концу 6-го мес. отмечено у 4 (57,2%) пациентов, полости распада перестали определяться у 2 (28,5%), еще у 2 больных отмечено клиническое улучшение, прогрессирование туберкулеза имело место в одном случае. Таким образом, у 6 пациентов из 7 больных ВИЧ-ассоци-

ированным туберкулезом, получавших в составе комплексной терапии бедаквилин, достигнуты положительные результаты лечения.

Всего за анализируемый период зарегистрированы 3 смерти пациентов, получавших бедаквилин (эти больные в данное исследование не включены). Сроки применения препарата: 23 дня; 3 мес.; 6 мес. В двух случаях основное заболевание, приведшее к летальному исходу, – ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа; в одном случае основное заболевание, приведшее к летальному исходу, – ФКТ легких, причина смерти – нарастающая интоксикация.

Ни в одном случае летального исхода на ЭКГ не зафиксировано удлинения интервала QT.

Нежелательные реакции при приеме бедаквилина зарегистрированы у 17 (44,7%) пациентов (табл. 4), в том числе головокружение – у 3 больных, артралгия – у 1 пациента, 2 больных отметили нарушение сна. Проведена симптоматическая терапия, оставлена та же доза препарата.

Всего в основной группе повышение уровня трансаминаз отмечено у 11 (28,9%) больных, из них у 7 человек одновременно увеличались оба показателя (АЛТ, АСТ), у 4 пациентов повышением отреагировала только АСТ; но во всех случаях наблюдения уровень активности АЛТ и АСТ не превышал полутора норм. Пациентам назначена симптоматическая терапия с положительным эффектом, оставлена та же доза препаратов.

Удлинение интервала QT на ЭКГ в исследовании зафиксировано у 1 больного (мужчина 56 лет с рецидивом туберкулеза в форме инфильтративного туберкулеза в фазе распада). Перед назначением препарата противопоказаний не выявлено. На 4-м мес. приема бедаквилина на ЭКГ зафиксировано удлинение интервала QT без клинических проявлений. Назначен

Таблица 4. Нежелательные реакции у больных основной группы

Table 4. Adverse events in the patients from the main group

Головокружение	3	8,1%
Нарушение сна	2	5,4%
Артралгия	1	2,7%
Повышение уровня АЛТ, АСТ не более полутора норм	7	18,9%
Повышение уровня АСТ не более полутора норм	4	10,8%
Всего	17	45,9%

курс симптоматической терапии по согласованию с кардиологом без отмены препарата и снижения дозы. Через месяц (5-й мес. курса бедаквилина) интервал QT вернулся к нормальным значениям. Пациент благополучно завершил 6-месячный курс лечения с позитивным результатом.

Таким образом, серьезные нежелательные реакции в нашем исследовании отсутствовали.

Выводы

1. Наиболее выраженный положительный эффект (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада) при применении бедаквилина отмечен у впервые выявленных больных с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких. Назначение пятого режима химиотерапии с включением бедаквилина ранее леченным больным позволяет достичь уменьшения клинических проявлений заболевания, сокращения размеров инфильтрации и полостей в большинстве наблюдений (73,6%).

2. Серьезные нежелательные реакции на прием бедаквилина в исследовании не зафиксированы.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- 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. – № 10. С. 62-66.
- Кофанов Ю. В., Докторовна Н. П. Использование нового препарата «Бедаквилин» в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза (клиническая демонстрация) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – [Режим доступа]: <http://medconfer.com/node/5100>
- Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторовна Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 29-35.
- Приказ Минздрава РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»
- «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» (Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Комиссарова О.Г., Ловачева О.В., Перфильев А.В., Карпина Н.Л. и др.) Москва, ООО Нью-Терра, 2014, 52 с.

REFERENCES

- Zhukova E.M., Kolkakova T.A., Myshkova E.P., Reykhurd 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, no. 10, pp. 62-66. (In Russ.)
- Kofanov Yu.V., Doktorova N.P. Use of the new drug of bedaquiline in the therapy of drug resistant tuberculosis (a clinical case). *Bulleten Meditsinskikh Internet Konferentsiy*, 2015, vol. 5, no. 5, Available at: <http://medconfer.com/node/5100> (In Russ.)
- Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline (Sirturo®) in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)
- Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
- Federalnyye 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]. (Vasilyeva I.A., Aksenova V.A., Ergeshov A.E., Maryandyshv A.O., Samoylova A.G., Bagdasaryan T.R., Komissarova O.G., Lovacheva O.V., Perfiliev A.V., Karpina N.L. et al.) Moscow, OOO NEW TERRA PUBL., 2014, 52 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова»,
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

Кондакова Марина Николаевна

профессор кафедры фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии.
E-mail: marina.n.kondakova@gmail.com

Хабиров Виталий Викторович

студент 6-го курса
лечебного факультета.
E-mail: zhvitalik@list.ru

Елькин Алексей Владимирович

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
и торакальной хирургии.
Тел.: 8 (812) 305-37-53.
E-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru

СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер»,
196158, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12.

Жемков Владимир Филиппович

главный врач.
Тел.: 8 (812) 726-92-80.
E-mail: feedback@tubercules.org

Шпаковская Людмила Рафаиловна

заместитель главного врача по лечебной работе.
Тел.: 8 (812) 727-52-49.
E-mail: feedback@tubercules.org

Дайновец Алексей Владимирович

заведующий отделением № 6.
E-mail: tamias22@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

*I.I. Mechnikov Northern-Western Medical University,
47, Piskarevsky Ave.,
St. Petersburg, 195067*

Marina N. Kondakova

*Professor of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery
Department.
E-mail: marina.n.kondakova@gmail.com*

Vitaly V. Khabirov

*Student of the VIth year of Training, General Medicine
Department.
E-mail: zhvitalik@list.ru*

Aleksey V. Elkin

*Head of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery
Department.
Phone: +7 (812) 305-37-53.
E-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru*

*Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, Russia
12, Zvezdnaya St., St. Petersburg, 196158.*

Vladimir F. Zhemkov

*Chief Doctor.
Phone: +7 (812) 726-92-80.
E-mail: feedback@tubercules.org*

Ljudmila R. Shpakovskaya

*Deputy Head Doctor for Treatment.
Phone: +7 (812) 727-52-49.
E-mail: feedback@tubercules.org*

Aleksey V. Daynovets

*Head of Department no. 6.
E-mail: tamias22@gmail.com*

Поступила 20.03.2017

Submitted as of 20.03.2017