



РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛАМАНИДА В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Марьяндышев А. О.¹, Лорсанов С. М.², Хайдарханова З. Б.², Хункарсултанов С. Б.², Перхин Д. В.³, Свешникова О. М.³, Гайда А. И.¹, Привольнев В. В.⁴

¹ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, РФ

²ГБУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Грозный, РФ

³ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, РФ

⁴Группа компаний АО «Р-Фарм», Москва, РФ

TREATMENT OUTCOMES OF REGIMENS CONTAINING DELAMANID WITHIN THERAPY OF MULTIPLE AND EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Maryandyshev A. O.¹, Lorsanov S. M.², Khaydarkhanova Z. B.², Khunkarsultanov S. B.², Perkhin D. V.³, Sveshnikova O. M.³, Gayda A. I.¹, Privolnev V. V.⁴

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²Republican TB Dispensary, Grozny, Russia

³Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

⁴R-Pharm JSC, Moscow, Russia

Цель исследования: изучить эффективность применения по жизненным показаниям деламаида у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ) в России.

Материалы и методы. Деламаид использовался в комбинированном лечении туберкулеза легких по разрешению Министерства здравоохранения Российской Федерации. Препарат назначался по жизненным показаниям больным на основании решения Центральной врачебной комиссии противотуберкулезного диспансера. Гуманитарную поставку препарата осуществляла некоммерческая организация «Врачи без границ». Все больные МЛУ/ШЛУ-ТБ подписали информированное согласие на лечение новым противотуберкулезным препаратом.

С сентября 2015 г. по апрель 2018 г. в Чеченской Республике и Архангельской области РФ 48 пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ получали химиотерапию с использованием в схеме деламаида. Мужчин было 36 (75%), женщин – 12 (25%), их возраст – от 16 до 67 лет, средний возраст составил $44,87 \pm 14,38$ года. Большинство больных имели распространенный туберкулез легких, у 43 (89,6%) – был деструктивный процесс.

По группам регистрации больные распределялись следующим образом: неэффективное лечение МЛУ-ТБ в результате предыдущей терапии – 26 (54,2%), прерывание предыдущего лечения – 12 (25%), новый случай – 6 (12,5%), рецидив туберкулеза – 4 (8,3%) пациента. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции было у 4 (8,3%) человек.

Гепатит В диагностирован у 5 (10,4%), гепатит С – у 12 (25%), сочетание гепатита В и С – у 4 (8,3%) человек. Сочетание туберкулеза, ВИЧ-инфекции и гепатита С наблюдалось у 1 (2,1%) больного.

До начала настоящего курса лечения у всех больных проведено исследование биологического материала культуральным методом Вастес с определением лекарственной чувствительности к изониазиду, рифампицину, офлоксацину, инъекционным препаратам (канамицин, капреомицин, амикацин). В Архангельской области тесты лекарственной чувствительности проводились и молекулярно-генетическим методом GenoType MTBDR_{plus} и GenoType MTBDR_{sl}. Внешний контроль качества определения лекарственной чувствительности МБТ проводился в бактериологической лаборатории ЦНИИТ РАН, г. Москва.

У 37 (77,1%) больных перед началом курса с включением деламаида *M. tuberculosis* обнаруживались не только культурально, но и бактериоскопически. МЛУ выявлена у 11 (22,9%), преШЛУ с резистентностью к инъекционным препаратам – у 11 (22,9%), преШЛУ с резистентностью к фторхинолонам – у 3 (6,3%), ШЛУ возбудителя – у 23 (47,9%) больных. Бактериологический мониторинг (микроскопии и посев) осуществлялся ежемесячно весь период лечения.

Режим терапии формировался из 4-5 препаратов. Все больные ШЛУ-ТБ и преШЛУ-ТБ с устойчивостью к офлоксацину получали лечение: деламаид, бедаквилин, линезолид, клофазимин. Получили одновременно бедаквилин и деламаид 22 (45,8%) больных. Все 48 (100%) больных получа-

ли вместе с деламаидом одновременно линезолид и/или клофазимин. Для лечения больных с МЛУ- и пре ШЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным препаратам режим лечения назначался с применением деламаида, левофлоксацина, линезолида, клофазимиона. При тяжелых клинических состояниях в режим терапии включали пятый препарат имипинем в комбинации с амоксиклавом.

Мониторинг клинических проявлений нежелательных явлений на препараты осуществлялся ежедневно, а лабораторный и инструментальный контроль проводился каждый месяц в течение всего периода лечения.

Эффективность лечения больных туберкулезом оценивалась в соответствие с клиническими рекомендациями Российского общества фтизиатров и приказом Минздрава России № 50 от 13 февраля 2004 г. Оценка результатов лечения проведена в июле 2019 г.

Результаты. Конверсия мокроты к 6 мес. от начала приема деламаида достигнута у 22 (45,8%) пациентов в сроки от 32 до 241 дня, в среднем – 107 дней. Пациенты получали при этом деламаид в среднем 223,9 дня.

Эффективный курс лечения зарегистрирован у 33 (68,7%) больных. Прервали лечение и потеряны для наблюдения 5 (10,4%) больных. Неэффективное лечение МЛУ/ШЛУ-ТБ зарегистрировано у 4 (8,3%) пациентов. Умерло от туберкулеза в период лечения 6 (12,5%) больных. Повторно назначен курс химиотерапии 8 (16,6%) больным, и в настоящее время они не выделяют микобактерии туберкулеза и получают лечение в амбулаторных условиях. С неэффективным курсом лечения получают повторный курс 2 (4,1%) больных, продолжая быть бактериовыделителями.

В течение 4 лет наблюдения от разных причин, включая туберкулез (9 человек), умерло 13 (27,1%) больных.

В период лечения не зарегистрировано нежелательных явлений, потребовавших отмены деламаида или изменения режима лечения. Несмотря на

то что у 12 (25%) пациентов выявлено на ЭКГ удлинение интервала QTc, только у 1 из них оно было более 500 мс. Тем не менее врачебная комиссия не рекомендовала отмену деламаида, и показатель QTc нормализовался. Среди прочих нежелательных явлений в одиночных случаях регистрировались: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), тромбоцитопения и анемия, периферическая невралгия, дерматит, рвота, боли в сердце, кардиомиопатия, экстрасистолия, отеки нижних конечностей, которые ни в одном случае не стали причиной исключения деламаида из схемы терапии. Нежелательные явления купировались самостоятельно или терапией в соответствии с алгоритмом оказания помощи при нежелательных реакциях.

Заключение. Конверсия мокроты через 6 мес. от начала приема комбинации препаратов с деламаидом достигнута у 22 (45,8%) пациентов. Эффективный курс лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ больных с предыдущим неэффективным курсом терапии составил 66,7%. По состоянию на июль 2019 г. успех лечения был достигнут в 68,7% случаев. Учитывая проведение лечения среди наиболее сложной категории больных с неэффективным и прерванным предыдущим курсом лечения, сочетанным поражением (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С), применение деламаида в схеме химиотерапии показало хороший результат лечения. Опыт применения деламаида для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ у взрослых показал хорошую переносимость и безопасность курса терапии с его включением. Совместное применение деламаида, бедаквилина, линезолида, клофазимиона в индивидуальных режимах ШЛУ-ТБ не привело к серьезным нежелательным явлениям. Деламаид может быть рекомендован для использования в составе схем химиотерапии наиболее сложных форм МЛУ/ШЛУ-ТБ легких у взрослых.

*Марьяндышев Андрей Олегович
(Andrey O. Maryandyshov)
E-mail: maryandyshov@mail.ru*