

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

Т. И. МОРОЗОВА^{1,2}, О. Н. ОТПУЩЕННИКОВА^{1,2}, Н. П. ДОКТОРОВА^{1,2}, А. Н. ДАНИЛОВ²

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

T. I. MOROZOVA^{1,2}, O. N. OTPUSCHENNIKOVA^{1,2}, N. P. DOKTOROVA^{1,2}, A. N. DANILOV²

¹ГУЗ «Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Саратов

²ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов

¹Saratov Regional Clinical TB Dispensary, Saratov, RF

²V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, RF

Проведена оценка безопасности и эффективности режимов химиотерапии, включающих новый противотуберкулезный препарат бедаквиллин, у 49 больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Мониторинг переносимости химиотерапии выявил причинно-следственную связь с приемом бедаквиллина по шкале Наранжо у 12,2% пациентов, все реакции были устранимыми, но потребовали отмены препарата в 5 из 6 случаев. Оценка результативности шести-месячного курса бедаквиллина показала удовлетворительные результаты по основному критерию эффективности – прекращению бактериовыделения. Негативация мокроты (бактериоскопия) регистрировалась у 80,0% пациентов, прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, – у 66,7% больных, на фоне купирования или значительного уменьшения интоксикационного синдрома – у 83,3% пациентов. Положительная рентгенологическая динамика отмечена в 63,3% случаев, но рубцевание полостей распада достигнуто только у 25% пациентов, что объясняется длительностью предшествующего наблюдения с развитием выраженных фиброзных изменений в легочной ткани обследуемых больных. Сделан вывод об удовлетворительной переносимости и достаточной эффективности нового противотуберкулезного препарата бедаквиллин.

Ключевые слова: новый противотуберкулезный препарат, бедаквиллин, туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя, лечение туберкулеза.

Safety and efficiency of chemotherapy regimens including the new anti-tuberculosis drug of bedaquiline have been evaluated in 49 patients suffering from pulmonary tuberculosis with multiple and extensive drug resistance. The chemotherapy tolerance monitoring has detected the causality between bedaquiline intake as per Naranjo score in 12.2% of the patients, all reactions were reversible, but the cancellation of the drug was needed in 5 cases out of 6. The efficiency evaluation of six month treatment with bedaquiline showed satisfactory results as per the main efficiency criterion – sputum conversion. Sputum smear conversion was registered in 80.0% of patients, sputum conversion confirmed by culture was registered in 66.7% of patients with cessation or significant reduction of intoxication syndrome – in 83.3% of patients. The positive changes in X-ray were observed in 63.3% of cases, but cavity closure was achieved only in 25% of patients which was due to continuity of the preceding follow-up with the development of expressed fibrosis lesions in the lung tissue of the examined patients. The conclusion was made about satisfactory tolerance and efficiency of the new anti-tuberculosis drug of bedaquiline.

Key words: new anti-tuberculosis drug, bedaquiline, multiple drug resistant tuberculosis, treatment of tuberculosis.

По статистическим данным [4], в Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза продолжают снижаться. В 2014 г. они составили 59,5 и 10,0 на 100 тыс. населения соответственно (в 2013 г. – 63,0 и 11,3 на 100 тыс. населения соответственно, в 2012 г. – 68,1 и 12,5 на 100 тыс. населения). Однако, как и во всем мире, отмечено увеличение доли больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя как среди впервые выявленных больных (20,4% из числа бактериовыделителей в 2014 г., 17,4% – в 2013 г., 16,3% – в 2012 г.), так и среди ранее состоящих на учете больных (43,9% – в 2014 г., 40,0% – в 2013 г., 37,5% – в 2012 г.). Эффективность лечения больных данного контингента в 2013 г. составила 39,1% (в 2012 г. – 37,1%) [3].

Эпидемиологические показатели в Саратовской области соответствуют общероссийским тенденциям: на фоне снижения заболеваемости (2014 г. – 56,6; 2013 г. – 59,0; 2012 г. – 61,5 на 100 тыс. населения) и смертности от туберкулеза (2014 г. – 8,2; 2013 г. – 9,2; 2012 г. – 9,6 на 100 тыс. населения) сохраняется высокая доля впервые выявленного туберкулеза с МЛУ возбудителя: 15,5% в 2014 г. (2013 г. – 15,4%, 2012 г. – 16,1%) и доли больных с МЛУ возбудителя среди контингентов: 37,6% в 2014 г. (2013 г. – 38,9%, 2012 г. – 36,6%).

Лечение данных форм туберкулеза – сложная задача, одним из путей решения которой является создание и внедрение в практику новых противотуберкулезных препаратов (ПТП). В 2013 г. впервые за многолетний период для применения в клинической практике Всемирной организацией здравоохра-

нения (ВОЗ) был одобрен новый ПТП с доказанной эффективностью и безопасностью – бедаквилин [9] производства компании Janssen Global Public Health. Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие бедаквилина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.

В 2013 г. препарат зарегистрирован в России [2] и включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя [6].

В научной литературе представлены данные клинических исследований по включению бедаквилина в схему химиотерапии больных полирезистентным туберкулезом [1, 7, 8], которые показали повышение эффективности лечения больных данной категории. При этом сведения о переносимости препарата разнятся. Так, в исследовании Diasop A. H. [8] отмечена не только высокая частота нежелательных побочных явлений (НПЯ) III и IV степени тяжести (40%), но и достоверное повышение смертности в группе принимающих бедаквилин по сравнению с группой плацебо (13% против 2%, $p = 0,02$). По данным наших соотечественников [1], также отмечено повышение результативности лечения больных при назначении им бедаквилина, а НПЯ III-IV степени тяжести регистрировали у 20,4% пациентов. Различия в полученных результатах обуславливаются, скорее всего, малыми выборками исследования. Внедрение нового препарата бедаквилин во фтизиатрическую практику позволяет продолжать его изучение, делиться опытом и формировать базу для последующего обобщения.

В Саратовской области бедаквилин начали применять с 2014 г., в течение всего периода его внедрения осуществляется мониторинг его переносимости и эффективности, и к настоящему времени накоплен определенный клинический опыт.

Цель: оценить безопасность и эффективность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективное, открытое, нерандомизированное, одноцентровое. Исследование проводили в условиях стационара Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера в 2014-2015 гг. Выделение группы паци-

ентов основано на данных о лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ). Формирование выборки больных, включенных в исследование, проведено на основе критериев включения и исключения.

Критериями включения в исследование являлись: активный туберкулез органов дыхания; доказанная МЛУ МБТ в сочетании с полирезистентностью либо подтвержденная ШЛУ МБТ; отсутствие эффекта или прогрессирование на фоне предшествующей терапии в сочетании с невозможностью формирования новой схемы лечения, включающей не менее 5 препаратов второго и третьего рядов, соответствующих спектру лекарственной чувствительности МБТ; возраст больных от 18 до 65 лет; тяжесть состояния не менее 60 баллов по шкале Карновского – больной способен как минимум себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала; сведения о высокой приверженности пациента к лечению, полученные на основании предшествующего наблюдения медицинского персонала за больным и информированного согласия пациента.

Критериями исключения служили: наличие клинических противопоказаний к назначению бедаквилина; невозможность формирования комбинации как минимум из пяти, включая бедаквилин, ПТП вследствие наличия субтотальной лекарственной устойчивости МБТ и/или непереносимости химиопрепаратов; сопутствующая патология, препятствующая назначению адекватной противотуберкулезной терапии в соответствии с выбранным режимом химиотерапии; ВИЧ-инфекция; беременность и кормление грудью.

Размер выборки: решение о включении пациента в исследование принимала Центральная врачебная консультационная комиссия Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера, на которой были рассмотрены 60 пациентов, из них 49 включены в исследование. Преобладали мужчины – 63,3% ($n = 31$), средний возраст которых составил 40 ± 14 лет; средний возраст женщин (36,7%, $n = 18$) – 35 ± 13 лет. При последующем наблюдении 8 больных прервали лечение или были выписаны за нарушение режима в сроки от 14 до 156 дней, несмотря на подписанное ими согласие на лечение (медиана 53 дня, интерквартильный размах 25-116 дней); у 5 пациентов прием бедаквилина прекращен из-за развития нежелательных реакций; у 3 больных достигнута стабилизация туберкулезного процесса, позволившая их направить на оперативное лечение до полного завершения курса бедаквилина (на сроках 48, 59, 67 дней); курс лечения продолжается у 2 человек; 2 пациента умерли (на сроке 8 и 14 дней). Причинно-следственной связи смерти с приемом бедаквилина не выявлено. Летальный исход был связан с развитием осложненного туберкулезного процесса. В итоге анализ пере-

носимости бедаквилина проведен у 49 пациентов, анализ эффективности препарата – у 30 человек.

Все исследования и методики лечения проведены в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ и принципами Хельсинской декларации (Женева, 1983). Включение пациентов в группу наблюдения осуществляли на основании их информированного добровольного согласия.

Всем пациентам проводили первичные и ежемесячные контрольные обследования в соответствии с действующими нормативными документами: стандартное клиническое, микробиологическое и рентгенологическое обследование, включающее сбор анамнеза и жалоб; физикальное исследование; общий клинический анализ крови; общий клинический анализ мочи; биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевины); исследование крови на антитела к ВИЧ; рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения; фибробронхоскопию; спирографию; микроскопию и посев мокроты на жидкие (автоматизированная система Bactec MGIT 960) и плотные питательные среды для выявления МБТ (Финна-2, Левенштейна – Йенсена). Определение лекарственной устойчивости выделенных МБТ к ПТП основного ряда выполняли путем посева на жидкие и плотные питательные среды, а к ПТП резерва – на плотные среды (методом абсолютных концентраций). Изначально всем больным проводили исследование лекарственной устойчивости МБТ одним из молекулярно-генетических методов: методом Xpert® MTB/Rif (компания «Цефеид», США) с определением лекарственной устойчивости к рифампицину; методом биологических микрочипов с использованием набора реагентов «ТВ-биочип MDR» и «ТВ-биочип 2» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва) с определением лекарственной устойчивости к рифампицину, изониазиду и офлоксацину.

Статистическую обработку данных проводили с помощью унифицированной компьютерной программы Statistica 99 Edition (StatSoft, Inc.) и Windows Excel. При представлении данных использованы методы описательной статистики: для относительных величин (долей) указаны 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ); для количественных признаков описаны медиана и интерквартильный размах, в случае правильного распределения – среднее арифметическое и стандартное отклонение [СО].

Первичное обследование пациентов перед назначением бедаквилина позволило составить клинико-рентгенологическую и микробиологическую характеристику исследуемой группы. Из 49 больных 28,6% ($n = 14$, 95% ДИ 13,9-36,1) относились к лицам с впервые выявленным туберкулезом; 22,4% ($n = 11$, 95% ДИ 8,7-29,4) – с рецидивом туберкулезного

процесса, 49,0% ($n = 24$, 95% ДИ 33,0-57,2) – с хроническим туберкулезом. До назначения бедаквилина длительность заболевания до 1 года была у 16 (32,7%; 95% ДИ 17,6-40,4%) больных, от 1 до 2 лет – у 5 (10,2%; 95% ДИ 0,3-15,5%), от 2 до 5 лет – у 16 (32,7%; 95% ДИ 17,6-40,4%), более 5 лет – у 12 (24,5%; 95% ДИ 10,5-31,7%) пациентов. Среди наблюдаемого контингента преобладали пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом – 21 (42,9%; 95% ДИ 27,0-51,0%); на втором месте по частоте встречаемости были больные с инфильтративным туберкулезом – 14 (28,6%; 95% ДИ 13,9-36,1%); туберкулемы диагностированы у 6 (12,2%; 95% ДИ 1,0-17,9%) человек; казеозная пневмония – у 3 (6,1%; 95% ДИ 0,0-10,5%) больных; по 1 пациенту (2,0%; 95% ДИ 0,0-10,5%) имели генерализованный туберкулез с преимущественным поражением легочной ткани, диссеминированный и цирротический туберкулез. При этом у 15 (30,6%; 95% ДИ 15,7-38,2%) больных патологический процесс локализовался в обоих легких; у 11 (22,4%; 95% ДИ 8,7-29,4%) пациентов – в оперированном легком или при наличии оперированного противоположного легкого. Распад легочной ткани регистрировался у 45 (91,8%; 95% ДИ 82,1-96,7%) человек, в том числе множественный – у 28 (62,2%; 95% ДИ 46,6-70,1%), единичный – у 17 (37,8%; 95% ДИ 22,2-45,7%) случаев.

В клинической картине заболевания у большей части пациентов наблюдались признаки интоксикационного синдрома различной степени выраженности – 32 (65,3%; 95% ДИ 50,0-73,1%) и бронхолегочного синдрома, сопровождающегося кашлем, – 34 (69,4%; 95% ДИ 54,5-77,0%), сухими и влажными хрипами в легких – 31 (61,2%; 95% ДИ 45,6%). В общем анализе крови у 39 (79,6%; 95% ДИ 66,3-86,4%) человек отмечалось повышение СОЭ, у 46 (93,9%; 95% ДИ 85,2-98,3%) – лейкоцитоз, у 22 (44,9%; 95% ДИ 29,0-53,0%) пациентов – лимфопения менее 15%.

У всех обследуемых пациентов на предшествующем этапе наблюдения регистрировали бактериовыделение, которое позволило исследовать спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, что послужило основанием для включения этих больных в исследование. В спектре лекарственной устойчивости преобладала ШЛУ МБТ – 33 (67,3%; 95% ДИ 52,2-75,0%). МЛУ МБТ выявлена у 16 (32,7%; 95% ДИ 17,6-40,4%) больных. Однако на момент назначения бедаквилина у части пациентов бактериовыделение не определялось несмотря на отсутствие клинико-рентгенологического улучшения или прогрессирование патологического процесса. Методом бактериоскопии *M. tuberculosis* в мокроте обнаруживались у 29 (59,2%) из 49 (95% ДИ 43,4-67,2%) больных, из них кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) 1+ у 12 (41,4%; 95% ДИ 23,5-61,1%), КУМ

2+ у 9 (31,0%; 95% ДИ 15,3-50,8%), КУМ 3+ у 8 (27,6%; 95% ДИ 12,7-47,2%) человек. С помощью метода посева на жидкие и плотные питательные среды *M. tuberculosis* выделены у 33 (67,6%; 95% ДИ 52,5-75,3%), в том числе скудное бактериовыделение (1-20 КОЕ) регистрировалось у 18 (54,5%; 95% ДИ 34,5-64,7%) случаев, умеренное (20-100 КОЕ) – у 7 (21,2%; 95% ДИ 4,3-29,8%), обильное (более 100 КОЕ) – у 8 (24,2%; 95% ДИ 6,6-33,2%) случаев.

Поскольку на переносимость и эффективность ПТП может оказывать влияние сопутствующая патология, при включении пациентов в исследование оценивали структуру коморбидности. Сопутствующие туберкулезу заболевания имели 4 (91,8%) из 49 (95% ДИ 82,1-96,7%) больных. Преобладали хронические болезни органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит) – 31 (68,9%; 95% ДИ 53,2-76,9%). У 12 (26,7%; 95% ДИ 11,6-34,4%) пациентов диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, артериальная гипертензия), за исключением состояний, являющихся противопоказаниями к назначению бедаквилина (удлинение интервала QT, декомпенсация сердечной недостаточности). У 11 (24,4%; 95% ДИ 9,7-31,9%) больных регистрировался хронический гепатит различного генеза (токсического, вирусного) в состоянии минимальной и низкой степени активности. У 10 (22,2%; 95% ДИ 7,9-29,5%) человек наблюдалась другая патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, вторичный панкреатит, хронический холецистит). У 10 (22,2%; 95% ДИ 7,9-29,5%) человек диагностированы заболевания мочеполовой системы, у 5 (11,1%; 95% ДИ 0,0-16,9%) пациентов – сахарный диабет 2-го типа.

Лечение в основной схеме IV, V режимов химиотерапии назначали в соответствии с современными клиническими рекомендациями [7, 8]. Бедаквилин применяли согласно инструкции по применению [3] сроком на 24 нед. по схеме: 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед., далее (с 3-й по 24-ю нед.) по 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 ч между дозами) на протяжении последующих 22 нед. (в суммарной дозе 600 мг в неделю). Кроме бедаквилина, в состав IV, V режимов химиотерапии входили фторхинолоны – в 95,9% ($n = 47$) случаев, в том числе моксифлоксацин (48,9%, $n = 23$), левофлоксацин (44,7%, $n = 21$), спарфлоксацин (6,4%, $n = 3$); пипразинамид – 91,8% ($n = 45$); ПАСК – 69,4% ($n = 34$); протионамид/этионамид – 51,0% ($n = 25$); теризидон – 49,0% ($n = 24$); циклосерин – 42,9% ($n = 21$); капреомицин – 44,9% ($n = 22$); этамбутол – 32,7% ($n = 16$); азитромицин/klarитромицин – 18,4% ($n = 9$); канамицин – 14,3% ($n = 7$); амика-

цин – 8,2% ($n = 4$); линезолид и перхлорон – по 4,1% ($n = 2$); ампициллина клавуланат – 4,1% ($n = 2$).

Оценку переносимости бедаквилина проводили в ходе ежедневного клинического осмотра; мониторинг биохимических лабораторных показателей – не реже чем один раз в месяц. Анализ эффективности курса бедаквилина основывался на основных и дополнительных критериях. Основным критерием принято прекращение бактериовыделения (по результатам микроскопии по Цилю – Нельсену и посева мокроты на МБТ). Срок прекращения бактериовыделения определяли по дате первого из необходимой серии отрицательных результатов микроскопии мокроты на КУМ, подтвержденного отрицательным результатом культурального исследования, либо у больных с исходно отрицательным результатом микроскопии – по дате первого из серии отрицательных культуральных исследований. Дополнительными критериями эффективности определены клиническое улучшение (динамика интоксикационного и бронхолегочного синдромов); нормализация показателей гемограммы; рентгенологическая динамика: рубцевание полостей распада, рассасывание очагово-инфильтративных изменений.

Результаты исследования

Мониторинг переносимости химиотерапии выявил причинно-следственную связь с приемом бедаквилина по шкале Наранжо у 6 (12,2%) пациентов из 49 (ДИ 1,0-17,9%), в том числе вероятную – у 4 (66,7%) из 6 (95% ДИ 22,3-95,7%), определенную – у 2 (33,3%; 95% ДИ 4,3-77,7) пациентов. Все реакции были устранимыми. Длительность наблюдения от начала приема бедаквилина до наступления НПЯ составила от 6 до 43 дней (Me 17, ИКР 7-25).

В 5 (83,3%) случаях из 6 (95% ДИ 35,9-99,6%) у больных отмечали НПЯ средней степени тяжести клинического течения, потребовавшие отмены препарата. При этом выявлено сочетание токсических эффектов (нейро- и кардиотоксических, кардио- и гастроэнтеротоксических, нейро- и гепатотоксических). В одном случае НПЯ развилось на 24-й день приема бедаквилина, проявилось судорожным подергиванием мышц лица, потерей сознания в течение 5 мин с последующим появлением боли за грудиной и преходящими ишемическими изменениями на электрокардиограмме. Во втором случае НПЯ развилось через 6 сут, сопровождалось выраженной слабостью и головокружением, сердцебиением, удлинением интервала QT на ЭКГ, а также тошнотой, отсутствием аппетита, умеренным повышением уровня трансаминаз. В третьем случае тошнота и рвота (без ухудшения биохимических показателей) появились на 25-й день, сочетались с брадикардией.

У четвертого пациента изменения носили преимущественно нейротоксический характер: выраженная головная боль, головокружение, выраженная слабость проявились на 10-е сут. В пятом случае у больного к седьмому дню приема изучаемого препарата отмечены появление тошноты, рвоты, увеличение уровня трансаминаз в 2 раза, снижение артериального давления, с повторением симптомов при попытке повторного назначения препарата. У шестого пациента (16,7%, $n = 1$ из 6, 95% ДИ 0,4-64,1) наблюдалось бессимптомное удлинение интервала QT с 0,3 до 0,38' через 43 дня назначения бедаквилина без ухудшения на фоне дальнейшего приема препарата.

Анализ эффективности терапии выполнен у 30 пациентов, полностью завершивших шестимесячный курс бедаквилина (табл.). Присоединение бедаквилина к лечению показало удовлетворительные показатели по критерию прекращения бактериовыделения, несмотря на наличие у обследуемых пациентов МЛУ и ШЛУ МБТ, неудачи предыдущей терапии. Негативация мокроты мокроты по бактериоскопии была достигнута у 12 (80,0%) из 15 (95% ДИ 51,9-95,7%) больных, прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, – у 12 (66,7%) из 18 (95% ДИ 41,0-86,7%) пациентов (положительными анализами на начало терапии).

Достаточная результативность отмечена и при оценке клинического состояния пациентов (дополнительный критерий эффективности). Полное или почти полное купирование клинических симптомов интоксикации наблюдалось у 15 (83,3%) из 18 (95% ДИ 58,6-96,4%) больных, имеющих данный синдром на начало исследования; нормализация лейкоцитоза и СОЭ в периферической крови – у 25 (83,3%) из 30 (95% ДИ 66,7-91,8%) пациентов; восстановление уровня лимфоцитов – у 15 (75,0%) из 20 (95% ДИ 50,9-91,3%) больных. Купирование бронхолегочного синдрома достигалось реже, что, вероятно, обусловлено сопутствующей патологией органов дыхания. Полное прекращение или значительное урежение кашля отмечено у 13 (61,9%) из 21 (95% ДИ 38,4-81,9%) пациентов; купирование хрипов в легких – у 13 (36,8%) из 19 (95% ДИ 16,3-61,6%) больных, значительное уменьшение катаральных явлений в легких – еще у 6 (31,6%) из 19 (95% ДИ 12,6-56,6%) пациентов.

Рентгенологическую динамику туберкулеза легких оценивали как дополнительный критерий эффективности, учитывая распространенность патологического процесса и выраженность фиброзных изменений в легочной ткани у обследуемых больных. К окончанию курса лечения бедаквилином рубцевание полостей распада достигнуто у 7 (25,0%) из 28 (95% ДИ 12,1-49,4%) пациентов с наличием деструкций на начало исследования и было отмечено у больных с наименее выраженными фиброзны-

ми изменениями в легочной ткани. Еще у 9 (32,1%) из 28 (95% ДИ 15,9-52,4%) больных выявлено уменьшение размера полостей распада. У большей части пациентов зафиксировано частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в легких: 19 (63,3%) из 30 (95% ДИ 43,9-80,1%). Положительная рентгенологическая динамика к окончанию лечения бедаквилином отсутствовала у трети больных: 9 (30,0%; 95% ДИ 14,7-49,4%), прогрессирование туберкулеза констатировано у 2 (6,7%; 95% ДИ 8,0-22,1%).

Заключение

Оценка включения нового ПТП бедаквилин в пятикомпонентную схему лечения больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ показала его эффективность по критерию прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом бактериоскопии (80,0%) и посева (66,7%). Положительную динамику оценивали по окончании непосредственно курса лечения бедаквилином, а не терапии в целом, так как значительная часть наблюдаемых пациентов еще продолжает основной курс лечения, поэтому в настоящее время трудно предположить, насколько увеличится доля абациллированных больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя при назначении им бедаквилина. При сравнении полученных данных и результатов исследования, проведенного в ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» [1], получены сопоставимые результаты по критериям прекращения бактериовыделения (метод посева): 66,7% ($n = 12$ из 18) и 60,5% ($n = 21$ из 40), $p = 0,189$; рубцевания полостей распада: 25,0% ($n = 7$ из 28) и 12,2% ($n = 5$ из 41), $p = 0,165$; уменьшения интоксикационного синдрома: 83,3% ($n = 15$ из 18) и 81,4% ($n = 35$ из 43), $p = 0,855$; уменьшения респираторных жалоб: 61,9% ($n = 13$ из 21) и 60,5% ($n = 21$ из 40), $p = 0,940$.

При этом отмечена удовлетворительная переносимость препарата: отмена бедаквилина по причине развития НПЯ проведена в данном исследовании у 10,0% ($n = 5$ из 49) больных, что также сопоставимо с результатами вышеприведенного исследования [1]: 5,6% ($n = 3$ из 54), $p = 0,454$.

Режимы лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя с включением бедаквилина результативны по критерию прекращения бактериовыделения даже при предшествующей неэффективной терапии.

Бедаквилин удовлетворительно переносится пациентами в схемах IV-V режимов химиотерапии. Нежелательные явления составляют 12,2% и относятся к разряду устранимых.

Эффективность лечения по основным и дополнительным критериям при завершённом курсе лечения бедаквилином
(n = 30)

Критерий эффективности	Число больных с наличием признака на момент начала лечения	Число пациентов с положительной динамикой признаков			Сроки достижения эффекта в днях: минимум – максимум, медиана (Me), интерквартильный размах (ИКР)
		абс.	%	95%-ный ДИ	
Основные критерии эффективности					
Прекращение бактериовыделения, подтвержденное бактериоскопически	15	12	80,0	51,9; 95,7	30-180 Me 30 ИКР 30-150
Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева	18	12	66,7	41,0; 86,7	30-180 Me 30 ИКР 30-60
Дополнительные критерии эффективности. А. Клинические					
Купирование или значительное уменьшение симптомов интоксикации	18	15	83,3	58,6; 96,4	45-124 Me 60 ИКР 51-90
Купирование или значительное уменьшение воспалительных изменений в гемограмме	30	25	83,3	66,7; 91,8	60-150 Me 85 ИКР 60-120
Увеличение доли лимфоцитов на 5% и более относительно исходной лимфопении	20	15	75,0	50,9; 91,3	60-150 Me 86 ИКР 60-120
Полное или значительное уменьшение кашля	21	13	61,9	38,4; 81,9	45-124 Me 60 ИКР 54-90
Купирование катаральных явлений в легких	19	13	68,4	43,4; 87,4	45-120 Me 60 ИКР 60-90
Дополнительные критерии эффективности. Б. Рентгенологические					
Рубцевание полостей распада	28	7	25,0	12,1; 49,4	60-180 Me 120 ИКР 90-150
Уменьшение размеров полостей распада	28	9	32,1	15,9; 52,4	60-180 Me 120 ИКР 120-150
Частичное рассасывание инфильтрации	30	19	63,3	43,9; 80,1	90-180 Me 150 ИКР 120-180

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы не получали спонсорской поддержки и гонораров при написании данной статьи, а материалы статьи не использовались для чтения лекций в интересах фирм-производителей лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Иванова Д. А. и др. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Изменение № 1. – ЛП-002281, 17.07.2015. // [Электронный ресурс] URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 31.10.2015).
- Касаева Т. Ч., Стерликов С. А., Сова И. М. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 72 с.
- Нечаева О. Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации (основные тенденции) // Доклад на съезде фтизиатров России, 2015. – Воронеж. – ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России: официальный сайт // [Электронный ресурс] URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezd_ftiziatrov.pdf (дата обращения 31.10.2015).
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014.
- 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.
- Briefing package division of anti-infective products office of antimicrobial products CDER, FDA: Sirturo® (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary

multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). – 2012. – 69 p. // [Электронный ресурс] URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf>. (дата обращения 28.10.2015).

8. Diacon A. H., M.D., Pym A., Ph.D. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with Bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 723-732. August 21; 371(8):723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
9. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013.

REFERENCES

1. Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Ivanova D.A. et al. Efficiency and safety of six month treatment regimens with bedaquiline in the chemotherapy of respiratory tuberculosis patients. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2015, no. 3, pp. 30-49. (In Russ.)
2. Use guidelines for Sirturo*. Change no. 1. (In Russ.) LP-002281, 17.07.2015. Available at <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (Accessed as of 10/31/2015).
3. Kasaeva T.Ch., Sterlikov S.A., Son I.M. et al. *Otraslevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2012-2013 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Economic rates for TB control in 2012-2013. Analysis of main rates and statistic materials.] Ed. by S.A. Sterlikov, Moscow, RIO TsNII OIZ Publ., 2014, 72 p.
4. Nechaeva O.B. Epidemic situation on tuberculosis in the Russian Federation (main tendencies). *Doklad na s'ezde ftiziatrov Rossii*, 2015. [Presentation at the Conference of Russian TB Doctors, 2015]. Voronezh, Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Russian Ministry of Health. website. Available at http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezd_ftiziatrov.pdf (Accessed as of 10/31/2015.)
5. Edict no. 951 by RF MoH as of 12.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Moscow, 2014.

6. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozbuditelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
7. Briefing package division of anti-infective products office of antimicrobial products CDER, FDA: Sirturo* (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). 2012, 69 p. Available at <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf>. (Accessed as of 10/28/2015).
8. Diacon A.H., M.D., Pym A., Ph.D. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with Bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, pp. 723-732. August 21; 371(8):723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
9. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Морозова Татьяна Ивановна

ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,

доктор медицинских наук, профессор, главный врач.

410056, г. Саратов, ул. Вольская, д. 22.

Тел./факс: 8 (8452) 26-16-90, 8 (8452) 26-16-90.

E-mail: dispans@san.ru

Поступила 21.01.2016