

ФГБОУ ВО «КрасГМУ им.проф. В.Ф. Войно Ясенецкого»

МЗ РФ Кафедра туберкулеза с курсом ПО

Реферат

«Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в
терапии МЛУ/ШЛУ туберкулеза легких»

Выполнил: ординатор
специальности фтизиатрия

Кищук А.А

Проверил: кмн Омельчук

Данил Евгеньевич

Красноярск

2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
БЕДАКВИЛИН	5
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	6
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	9
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	12
ЛИТЕРАТУРА	13

ВВЕДЕНИЕ

Опыт применения бедаквилина для лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией пока не велик, это зарубежные и отечественные публикации. Учитывая высокую долю больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Ленинградской области, высокие ШЛУ МБТ у больных этой категории, анализ применения бедаквилина актуален.

В Ленинградской области, несмотря на благоприятные тенденции по снижению основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, остается высокой доля пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУТБ) среди впервые выявленных больных с бактериовыделением: 2019 г. – 39,7% (2018 г. – 40,7%; 2017 г. – 39,2%; 2016 г. – 30,3%). В то же время в 2019 г. в Ленинградской области отмечается относительная стабилизация доли МЛУТБ среди контингентов пациентов с туберкулезом органов дыхания и бактериовыделением, состоящих на диспансерном учете на окончание года: 2019 г. – 64,0%; 2018 г. – 67,0%; 2017 г. – 63,0%; 2016 г. – 56,0%. Одним из основных показателей, определяющим эффективность противотуберкулезных мероприятий, является смертность. Число умерших от туберкулеза на территории Ленинградской области в 2019 г. составило 69 человек, что на 22 случая меньше, чем в 2018 г. (91 случай). Показатель смертности от туберкулеза в 2019 г. составил 3,7 случая на 100 тыс. населения. (Целевой показатель в 2019 г. по РФ – 6,3 случая на 100 тыс.). Значительное влияние на ситуацию по туберкулезу, в том числе по МЛУ/ШЛУТБ, оказывает распространенность ВИЧ-инфекции в регионе. Заболеваемость туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в Ленинградской области снижается и составила в 2019 г. 7,4 случая на 100 тыс. населения. Эффективность лечения больных туберкулезом, в том числе с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) в Ленинградской области ежегодно увеличивается. Это связано с обеспечением быстрой диагностики лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ)

молекулярногенетическими методами (GeneXpert, Hain, БиочипТБ – ТВТест), наличием аппаратной бактериологической диагностики (Bactec MGIT 960, Вастес FX), гарантированным обеспечением на весь курс лечения современными противотуберкулезными препаратами, в частности бедаквилином, зарегистрированным в РФ в 2013 г. и уже широко используемым. Бедаквилин в настоящее время, согласно российским и международным рекомендациям, является основным препаратом при формировании схемы лечения пациентов с МЛУ/ШЛУТБ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

БЕДАКВИЛИН

Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие препарата обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФсинтазы микобактерий (аденозин 5'трифосфатсинтазы) 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.

Бедаквилин *in vitro* активен в отношении лекарственно чувствительных и лекарственно устойчивых (в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью) штаммов *Mycobacterium tuberculosis*

Показания препарата Сиртуро в составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, у взрослых (>18 лет).

Побочное действие:

Нарушения со стороны нервной системы (ЦНС): очень часто головная боль, головокружение.

Нарушения со стороны сердечнососудистой системы: часто удлинение интервала QT на ЭКГ.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень часто тошнота, рвота; часто диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Нарушения со стороны скелетномышечной и соединительной ткани: очень часто боль в суставах, часто боль в мышцах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценены эффективность и безопасность режимов, включающих бедаквилин, в интенсивную фазу ХТ у 80 пациентов с МЛУ/ШЛУТБ: 1я группа – 46 пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом; 2я группа – 34 пациента с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии с проявлениями микобактериальной инфекции.

Дизайн исследования – ретроспективное нерандомизированное открытое. Период наблюдения пациентов – 2018-2020 гг. Формирование выборки больных для исследования проведено на основе критериев включения и исключения. Критериями включения пациента в исследование являлись: наличие туберкулеза органов дыхания с лабораторно доказанной МЛУ МБТ, лечение в интенсивной фазе (ИФ) по 4му или 5му режиму ХТ с использованием в схеме бедаквилина. Критериями исключения служили: невозможность формирования схемы как минимум из пяти противотуберкулезных препаратов (ПТП), считая бедаквилин; тяжелая сопутствующая патология, препятствующая назначению адекватной ХТ; в соответствии с необходимым режимом; беременность; кормление грудью. Впервые выявленным пациентам перед началом лечения при обнаружении устойчивости к рифампицину (R) методом полимеразной цепной реакции на аппарате GeneXpert назначался 4й стандартный режим, включая бедаквилин. Коррекция режима проводилась после тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) на аппарате Haintest, ТВтест (для ускоренного тестирования лекарственной устойчивости к ПТП первого и второго ряда), затем после получения результатов лекарственной чувствительности при культуральном исследовании в системе Bactec960 (ко всему спектру ПТП первого и второго ряда – амикацин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин и линезолид). Пациентам с повторными курсами лечения проводился ТЛЧ с учетом данных об уже

известной лекарственной устойчивости МБТ.ИФ ХТ включала: у больных МЛУТБ – четыре эффективных ПТП второго ряда и бедаквилин; с предШЛУТБ и ШЛУТБ – 46 препаратов с использованием в схемах моксифлоксацина/левофлоксацина в дозе 1,0 г, бедаквилина и линезолида. Решение о назначении пациентам бедаквилина принималось Центральной врачебной комиссией (ЦВК) противотуберкулезного учреждения. Бедаквилин применялся в соответствии с действующими нормативными документами и инструкцией по применению препарата. Прием всех ПТП, в том числе бедаквилина, строго контролировался медицинскими работниками. Все пациенты перед началом ХТ с включением бедаквилина были обследованы, получено информированное добровольное согласие на лечение. Мониторинг их состояния во время лечения проводили по следующим параметрам: наличие интоксикации, индекс массы тела, наличие бактериовыделения, подтвержденного методом бактериоскопии и посева, рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения, лабораторное исследование крови, в том числе биохимическое, и мочи, ЭКГмониторинг. Эффективность ХТ в ИФ оценивалась в двух временных точках: через 3 мес. по результатам клинического наблюдения (исчезновение симптомов интоксикации, респираторных жалоб) и наличию отрицательных результатов бактериоскопии; в конце ИФ – по наступлению абациллирования мокроты (при ХТ по 4му режиму – получение отрицательных посевов в течение двух последовательных месяцев, по 5му режиму – в течение трех последовательных месяцев); по результатам рентгенологического обследования. В оценку эффективности не включены пациенты выбывшие, прервавшие курс ХТ, умершие. Среди пациентов, окончивших курс ХТ, проанализирована доля неэффективно леченных. По результатам наблюдения оценены такие параметры, как «отрыв от лечения», «выбывшие» и «умершие». В исследовании оценены переносимость и безопасность режимов ХТ, содержащих бедаквилин. Согласно ВИЧ-статусу сформировано

две группы пациентов: 1я группа – 46 больных с МЛУ/ШЛУТБ с отрицательным ВИЧ-статусом, получавших лечение в Сланцевском стационарном отделении ГКУЗ «ЛОПТД», 2я группа – 34 пациента с наличием МЛУ/ШЛУТБ и ВИЧ-инфекции на стадии вторичных заболеваний, лечившиеся в специализированном туберкулезном стационаре на базе ГКУЗЛО «Зеленохолмская туберкулезная больница» по оказанию помощи больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Статистическая обработка результатов осуществлялась в приложении Microsoft Excel 2017. Проведена описательная статистика, характеризующая субъектов, включенных в исследование. Для сравнения двух абсолютных показателей, характеризующих частоту признака, использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика групп пациентов. По половому признаку пациенты 1й и 2й групп статистически значимо не различались ($p = 0,0784$) и были преимущественно мужского пола (80,4 и 94,1% соответственно). В 1й группе были лица более молодого возраста (медиана $Me = 31,7$ года), во 2й группе $Me = 41,6$ года). В обеих группах основной пул пациентов составили лица, которым курс терапии был назначен повторно (76,1 и 76,5% соответственно, $p = 0,9681$). Длительность фтизиатрического анамнеза среди лиц, повторно получающих курс ХТ, составила от 1 до 18 лет.

Характеристика ВИЧ-статуса у пациентов 2й группы. Это были пациенты на поздней стадии ВИЧ-инфекции, получали курс антиретровирусной терапии в стационаре 91,2% (31). Медиана CD4клеток составляла 141 кл/мкл (95%ный ДИ 100150.) Спектр сопутствующих заболеваний распределился следующим образом: в 1й группе самым частым сопутствующим заболеванием были хроническая обструктивная болезнь легких (34,8%) и алкогольная зависимость (32,6%), а также по 2 (4,3%) пациента с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и 12перстной кишки, токсическим поражением печени, злокачественными новообразованиями кроветворной системы. Во 2й группе сопутствующая патология представлена преимущественно хроническими вирусными гепатитами (94,1%), алкогольной и наркотической зависимостью (50,0 и 44,1%). Среди пациентов 1й группы в структуре легочных форм туберкулеза достоверно чаще преобладал инфильтративный туберкулез (67,4% против 23,6% во 2й группе, $p_{12} = 0,01$). У пациентов 2й группы часто имелся туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТБ ВГЛУ) ($p_{12} < 0,01$), в большинстве случаев сочетаясь с туберкулезом легочной ткани. Наличие деструкции в обеих группах выявлено у большинства пациентов, а частота бактериовыделения, установленного различными методами, в группах сопоставима. Спектр лекарственной

чувствительности в группах также не различался. Длительность химиотерапии: длительность ИФ в 1й группе составляла $6,4 \pm 0,9$ мес., во 2й группе – $7,3 \pm 1,1$ мес. Средняя длительность приема бедаквилина составила в группах $5,2 \pm 0,7$ мес. По решению ЦВК 4 больным 1й группы и 3 больным 2й группы был назначен повторный курс препарата.

Режим дозирования бедаквилина 1 курса: 400 мг один раз в сутки в течение первых 2 нед., с 3й по 24ю 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). Дозирование препарата при повторном курсе в суммарной дозе 600 мг в неделю – 24 нед. Эффективность лечения: схемы ХТ были сопоставимы в обеих группах. Через 3 мес. терапии по ИФ в обеих группах у большинства пациентов отмечалось исчезновение симптомов интоксикации и респираторных жалоб у 40/46 (87,0%) и 24/34 (70,6%) соответственно, $p = 0,07$. Негативация мокроты, подтвержденная методом бактериоскопии, статистически значимо чаще достигнута в 1й группе, чем во 2й группе (у 16/20 (80,0%) против 7/12 (58,3%), $p = 0,0003$). Исходы случаев лечения в ИФ в двух группах распределились следующим образом: эффективный курс ХТ статистически значимо чаще регистрировался в 1й группе – 37/46 (80,4%), во 2й группе – 18/34 (52,9%), $p = 0,0088$. Неэффективный курс ХТ – у 3 пациентов в каждой группе, отрывы от лечения статистически значимо чаще встречались во 2й группе (8/34), чем в 1й группе (2/46) ($p = 0,015$). Выбыли из исследования 3/46 пациента 1й группы и 3/34 пациента 2й группы, $p = 0,69$. Если же определить эффективный курс только среди завершивших ИФ лечения (то есть не учитывать умерших по любой причине, прервавших курс лечения и выбывших), то в 1й группе частота составит 37/40 (92,5%), а во 2й группе – 18/22 (81,8%), $p = 0,15$. То есть наличие ВИЧ-инфекции статистически значимо влияет на эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУТБ, но происходит это из-за того, что пациенты с сочетанной инфекцией чаще не заканчивают ИФ ХТ по разным причинам, чаще всего прерывают лечение.

Среди же закончивших ИФ ХТ в группах статистически значимой разницы в эффективности нет. Полученные результаты сопоставимы с опубликованными данными других авторов и доказывают, что применение бедаквилина в схемах терапии существенно улучшает результаты лечения вне зависимости от иммунного статуса. Во 2й группе у 1 пациента отмечались нарушение сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия) и удлинение на ЭКГ QTcF > 450 мс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование бедаквилина в 4м и 5м режимах ХТ позволяет достичь достаточно высоких показателей эффективности лечения у пациентов с МЛУ/ШЛУТБ, в том числе при наличии у них ВИЧ-инфекции.

Нежелательные явления на прием препаратов встречались в единичных случаях. Нарушение ритма и проводимости и удлинение интервала QTcF > 450 мс имели место у 1 (2,9%) пациента с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, поэтому можно утверждать, что применение бедаквилина достаточно безопасно у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, которые помимо комплекса ПТП получают антиретровирусную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – No 9 – С. 4954.
2. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, No 5. – С. 2840. <http://doi.org/10.21292/2075123020199752840>
3. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, No 8. – С. 3845.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo). – ЛП002281, 17.07.2015
5. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – No 2. – С. 2935.
6. Приказ «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» от 29 декабря 2014 г. No 951.
7. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, No 7. – С. 5662.
<http://doi.org/10.21292/2075123020209875662>.

8. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, No 6. – С. 4550
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.: третье издание, РОФ, стр. 17, 33.
10. Dheda K., Shean K., Zumla A. et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drugresistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 17981807.
11. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIVassociated pulmonary tuberculosis // AIDS Res. Therap. – 2016. – Vol. 13. – P. 34.
12. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drugresistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 979985.
13. WHO consolidated guidelines on drugresistant tuberculosis treatment. WHO, 2019
14. https://www.vidal.ru/drugs/sirturo_41138.
15. <https://www.tibljournal.com/jour/article/view/1465>.