

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВКЛЮЧАЮЩИХ БЕДАКВИЛИН ШЕСТИМЕСЯЧНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, А.В. Филиппов, Н.В. Литвинова, О.В. Родина, Ю.Ю. Гармаш, С.Г. Сафонова, Е.М. Богородская

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE BEDAQUILINE-CONTAINING SIX-MONTH CHEMOTHERAPY REGIMENS IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

S.E. Borisov, T.N. Ivanushkina, D.A. Ivanova, A.V. Filippov, N.V. Litvinova, O.V. Rodina, Yu.Yu. Garmash, S.G. Safonova, E.M. Bogorodskaya

При широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий (МБТ) и/или непереносимости противотуберкулезных препаратов (ПТП) сформировать адекватный режим химиотерапии (включающий не менее четырех ПТП) зачастую невозможно. Необходимы новые ПТП, один из которых – бедаквилин – зарегистрирован в России, но опыт его использования в поликомпонентной химиотерапии пока отсутствует.

Проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование включило 54 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 73 лет, 68,5% – мужчины, 20,4% – впервые выявленные, 3,7% – с рецидивами, 13,0% – после прерывания и 63,0% – после неэффективной терапии. МЛУ МБТ выявлена у 42,6%, ШЛУ – у 57,4%. Полости распада имелись в легочной ткани у 87,0%, двустороннее поражение легочной ткани – у 61,1% пациентов. Помимо бедаквилина в режим химиотерапии включали, с учетом спектра ЛУ МБТ и переносимости ПТП, линезолид (96,3%), циклосерин или теризидон (81,5%), фторхинолон (70,4%), капреомцин (46,8%), протионамид (29,6%), аминосалициловую кислоту (27,8%), пипразинамид (18,7%), этамбутол (13,0%). Если не удавалось сформировать четырехкомпонентный режим, включали макролиды (38,9%), меропенем (9,5%), амоксициллин/клавулановую кислоту (1,9%), изониазид в высоких дозах (3,7%).

Лечение по плану (24 нед.) завершили 47 пациентов (87,0%). Из них выраженное клиническое улучшение отмечено у 81,4%, рентгенологическое – у 85,1%, прекращение бактериовыделения – у 83,3% (медиана срока – 4 нед., ИКР – 2,0–11,5 нед.). Частота и сроки конверсии мокроты не различались у пациентов с ШЛУ МБТ и без таковой, но выявлена достоверная ($p < 0,05$) связь сохранения бактериовыделения с наличием крупных полостей. 12 эпизодов НПР III–IV ст. тяжести отмечены у 11 пациентов (20,4%): по три случая лекарственных поражений печени и гиперэозинофилии, по два случая удлинения интервала QTc до 520 мс и более и рвоты, потребовавшей внутривенной регидратации, и по одному – гиперкалиемии в сочетании с азотемией и выраженной анемии ($Hb < 69$ г/л). Прием бедаквилина из-за НПР полностью прекращен у трех (5,6%) пациентов и временно – еще у трех.

Режимы химиотерапии, содержащие бедаквилин в сочетании с ПТП резерва и, при необходимости, включающие активные в отношении МБТ антибактериальные препараты широкого спектра действия, высокоэффективны при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ МБТ и хорошо переносятся больными. Необходимо исследование целесообразности увеличения длительности приема бедаквилина до 9–12 месяцев.

Ключевые слова: бедаквилин, множественная лекарственная устойчивость, туберкулез, лечение

Background. The second-line drugs optionally combined with the WHO's "fifth group" drugs (especially linezolid) are effective in MDR-TB patients. In some cases, the adequate chemotherapy (min 4 drugs) is unrealizable due to the extended drug-resistance (XDR) and/or treatment intolerance. The new drug – bedaquiline (Bdq) – is essential, but it is not yet thoroughly tested in regimens with traditional TB-drugs and new anti-mycobacterial agents.

Design and Methods. The prospective unblinded non-randomized one-centered study include 54 pulmonary TB patients, 18-73 years old, 68,5% male and 31,5% female, 20,4% (20 pts) new and 79,8% (31 pts) retreated. MDR was identified in 37,0% (20 pts) and XDR – in 57,4% (31 pts). Lung cavities were detected in 87,0% (47 pts), bilateral lesions – in 61,1% (33 pts). Bdq was included in regimens in all patients, the next some were, if possible (based on mycobacterial drug-resistance patterns and patients drug tolerances), linezolid (96,3% – 52 pts), cycloserine / terizidone (81,5% – 44 pts), fluoroquinolones (70,4% – 38 pts), capreomycin (46,8% – 25 pts), prothionamide (29,6% – 16 pts), PAS (27,8% – 15 pts), pyrazinamide (18,7% – 10 pts), ethambutol (13,0% – 7 pts). If the regimen didn't include at least four drugs, we add macrolides (38,9% – 21 pts), meropenem (9,5% – 5 pts), amoxicillin / clavulanic acid (1 pt), isoniazid in high doses (2 pt). The evaluation was performed after 24 weeks of Bdq administration.

Results. The treatment with Bdq was completed in 87,0% (47 pts), in 4 pts (7,4%) treatment was interrupted (but they weren't lost to follow-up) and in 3 pts (5,6%) Bdq was excluded due to the serious adverse events. The evident involution of symptoms were obtained in 85,1% (35/43 pts), the X-ray improvement – in 85,1% (40/47 pts). The sputum smear conversion totally score (on liquid media): 87,2% (30/36 pts) with Med = 4 wks (IQR 2,0-11,5). The time of conversion and conversion rate were similar in MDR- and XDR-TB, but significantly ($p < 0,05$) depend on large cavities. 12 incidents of SAE III-IV were obtained in 11 pts (20,4%): toxic hepatitis (3), hypereosinophilia (19% and more – 3), QTc prolongation up to 520 ms (2, without arrhythmia), obstinate vomiting (2), hyperkalemia and azotemia (1) and anemia ($Hb < 69$ g/l) – in 1 pt. The bedaquiline administration was stopped in 3 pts (5,6%) and interrupted in 3.

Conclusion. The regimens, based on Bdq, second-line TB-drugs and the "fifth group" drugs are well-tolerated and high effective in MDR- and XDR-TB. We need to obtain data to argue the prolongation of Bdq course for 9–12 months'.

Key words: bedaquiline, multidrug resistance, tuberculosis, treatment

Введение

Туберкулез остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения: в 2012 г., по оценкам ВОЗ, им заболели 8,6 млн человек и 1,3 млн – умерли от туберкулеза [6]. Успешному решению проблемы туберкулеза препятствует ряд факторов медико-биологического и социально-экономического характера, среди которых важное значение имеет устойчивость возбудителя туберкулеза – *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ) – к противотуберкулезным препаратам.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ, особенно множественная (МЛУ), является наиболее значимым фактором, негативно сказывающимся на эффективности лечения по стандартным режимам химиотерапии [29, 31, 37, 49]. Применение менее эффективных и более токсичных противотуберкулезных препаратов (ПТП) второго ряда требует чрезвычайно длительных сроков лечения (до 24 месяцев) и сопровождается выраженными побочными эффектами [33, 34, 48, 49]. Это приводит к частому досрочному прекращению курса химиотерапии и обуславливает расширение спектра ЛУ МБТ, выделяемых такими больными – вплоть до так называемой *широкой ЛУ* (ШЛУ), когда ЛУ к изониазиду и рифампицину сочетается с устойчивостью к инъекционным препаратам (аминогликозидам и/или капреомицину) и фторхинолонам [28, 36, 44]. Пока не получила официального определения ВОЗ, но реально существует и *тотальная ЛУ*, когда у МБТ сохранена чувствительность, в лучшем случае – всего к одному-двум ПТП [8, 18].

В результате формируется группа больных, представляющих серьезную эпидемическую опасность для окружающих и обеспечивающих расширенное воспроизводство случаев заболевания туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя. По оценкам ВОЗ, в 2008 г. в мире возникло от 390 до 510 тыс. случаев туберкулеза с МЛУ МБТ [38], а в 2012 г. – от 300 до 600 тыс., причем лечение подобных больных было эффективным всего в 48% случаев [6]. Пациенты с ШЛУ МБТ составляют, по последним оценкам ВОЗ, 9,6% (95%ДИ 8,1, 11,0%) от числа больных, выделяющих МБТ с МЛУ [6]. При этом вопрос о возможности излечения подобных больных или хотя бы снижения их эпидемической опасности (за счет прекращения бактериовыделения) пока еще убедительно не решен [8, 17, 28, 32, 33, 49].

Распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ в г. Москве минимальная в стране – 5,3 на 100 тыс. населения в 2012 г. и 4,7 в 2013 г. [3] при среднем по России показателе, равном в 2013 г. 24,2 [12]. Тем не менее в столице, где исследуют лекарственную чувствительность МБТ практически у всех больных-бактериовыделителей, выявляют все еще значительное абсолютное число больных туберкулезом с МЛУ возбудителя. В 2013г. МЛУ

МБТ были обнаружены у 157 впервые выявленных больных туберкулезом легких и 36 пациентов с рецидивами заболевания (14,3% и 32,2% от числа больных-бактериовыделителей из этих групп, соответственно) [3]. И хотя постоянные жители составили только 66,8% из них, на учете в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом на конец 2013 г. состояло 573 больных с МЛУ МБТ – 1,6% от числа больных, зарегистрированных в России (34 778 чел.) [12]. Их число постепенно снижается (на конец 2009 г. – 775 чел., на конец 2012 г. – 627 чел.) [3], но каждый больной, выделяющий МБТ с МЛУ, представляет серьезнейшую эпидемическую опасность, многократно усиливающуюся в мегаполисе. ШЛУ МБТ зарегистрирована в г. Москве на конец 2012 г. у 109 пациентов – 15,9% (95%ДИ 13,3, 18,9%) от всех зарегистрированных больных с МЛУ МБТ, как постоянных жителей, так и мигрантов. Достоверно большую, по сравнению со сводными данными ВОЗ, долю больных с ШЛУ МБТ в г. Москве мы считаем обусловленной определением в нашем городе исследования лекарственной чувствительности к ПТП резервного ряда у всех культур МБТ, продемонстрировавших устойчивость к ПТП основного ряда.

Реализация алгоритма ВОЗ [45], принятого в последних российских руководствах [11, 13] и подразумевающего последовательное включение в режим химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ от четырех до шести ПТП¹, достаточно часто затруднена вследствие расширения спектра лекарственной устойчивости МБТ или плохой переносимости лечения вследствие токсических и/или аллергических реакций, обострения тяжелых фоновых заболеваний.

Невозможность включения в режим химиотерапии достаточного числа ПТП приводит, как доказано в последних мета-анализах результатов лечения значительных групп больных, не только к снижению эффективности химиотерапии и повышению смертности пациентов, но и к расширению (амплификации) спектра ЛУ МБТ [8, 28, 36, 40, 44], что только усугубляет клинические и эпидемиологические проблемы [2, 8, 17, 29, 37, 49]. В связи с этим необходимость разработки принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза давно является общепризнанной [30, 46, 49].

Сложности формирования и длительной реализации полноценных режимов химиотерапии из имеющихся ПТП обусловили эмпирическое применение так называемых препаратов «третьего ряда» (антибактериальных препаратов широкого спектра действия с потенциальной антимикобактериальной активностью), что не рекомендуется ВОЗ как регулярное [21, 45], но допускается при наличии ШЛУ МБТ [11, 13, 45]. Из числа этих препаратов наибольшие ожидания

¹ Вначале включают препараты основного ряда, к которым сохранена чувствительность МБТ + один из инъекционных препаратов (канамидин/аммикацин/капреомицин) + фторхинолон + от одного до трех из остальных ПТП резервного ряда (протионамид/этионамид, циклосерин/теризидон, аминосалициловая кислота).

связаны с линезолидом, имеющим уникальный механизм действия и успешно включаемым в России в режимы химиотерапии у больных с МЛУ и ШЛУ МБТ [1, 4, 19].

Однако ни один из препаратов с новым механизмом действия не может в одиночку решить проблемы этиотропного лечения туберкулеза, поскольку существуют мутации, обеспечивающие устойчивость МБТ даже к еще не используемым препаратам [23]. Поэтому и монотерапия каким-либо новым препаратом, и его добавление к уже используемым неэффективным режимам категорически неприемлемы, и необходимо внедрение режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на комплексе новых препаратов [30, 47, 49].

Наличие в мире сотен тысяч больных туберкулезом с МЛУ МБТ послужило мощным побудительным мотивом к созданию ПТП с новым механизмом действия [23, 30, 48]. В настоящее время проходят клинические испытания II–III фазы производные нитроимидазола (PA-824, OPC67683 – деламанид), новые оксазолидиноны (PNU-100480 – сутезолид, AZD5847), производные этамбутола (SQ109 – этилендиамин), пиролла [23]. Наиболее успешно идет внедрение диарилхинолина, известного с 2005 г. как препарат TMC207 [22, 23]. Уже после двух клинических исследований (КИ) IIb фазы [24, 25, 26, 40] он был одобрен в ускоренном порядке Управлением США по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (*Food and Drug Administration*) [14, 20], после чего был зарегистрирован как ПТП во многих странах мира, включая и Россию [7].

В опубликованных КИ бедаквилина [20, 24, 25, 26, 40, 46] его включали в базисный режим химиотерапии, состоявший строго из пяти ПТП (канамицин, офлоксацин, этионамид, пиразинамид и циклосерин/теризидон) [24, 25], либо в более переменные режимы из пяти-шести ПТП: аминогликозиды (в основном канамицин), фторхинолоны (в основном офлоксацин), пиразинамид, этионамид, этамбутол, циклосерин/теризидон [26]. При этом были достигнуты достоверно лучшие результаты по критерию прекращения бактериовыделения и его срокам, чем при плацебо-содержащих режимах, но отмечено значительное число побочных эффектов (неблагоприятные побочные реакции III и IV степени тяжести более чем у 40% больных) и не получившее ясного объяснения увеличение смертности пациентов от причин, не связанных с туберкулезом (12,7% против 2,5% при приеме плацебо, $p = 0,017$) [26, 46]. Однако в эти КИ не включали больных с ШЛУ МБТ либо исключали их при итоговой оценке эффективности (если ШЛУ МБТ выявляли уже в ходе исследования); кроме того, в них не участвовали пациенты с серьезными сопутствующими соматическими заболеваниями, алкогольной зависимостью, наркоманией.

Между тем именно больные туберкулезом с ШЛУ МБТ или с МЛУ МБТ в сочетании с ЛУ к фторхинолонам либо инъекцион-

ным препаратам нуждаются в лечении новыми препаратами в первую очередь, поскольку у них практически невозможно обеспечить адекватный, как минимум четырехкомпонентный, режим химиотерапии [2, 8, 15, 17, 28, 34]. Жизненно необходимы новые препараты и больным с препятствующими назначению полноценного режима химиотерапии сопутствующими заболеваниями и/или плохой переносимостью сразу нескольких ПТП основного и резервного ряда [2, 8].

Учитывая особенно высокое эпидемическое значение каждого источника туберкулезной инфекции в мегаполисе, лечение больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ, а также пациентов с высоким риском амплификации ЛУ МБТ из-за невозможности реализации у них рекомендуемых отечественными и международными методическими рекомендациями полноценных режимов химиотерапии, является одним из основных приоритетов московской фтизиатрии. Эти обстоятельства и обусловили необходимость настоящего исследования.

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование проведено на базе ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦ борьбы с туберкулезом).

Открытый и нерандомизированный характер исследования обусловлен использованием в назначаемых режимах химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез», и/или их применением в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях. В соответствии с действующими российскими законодательными нормами в этих случаях назначение того или иного препарата может быть осуществлено только врачебной комиссией [5] с указанием на наличие жизненных показаний, что делает процедуру назначения режима химиотерапии заведомо открытой, а рандомизация становится ущемленной с этической точки зрения.

В ходе подготовки к внедрению режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, в г. Москве проведены мероприятия по широкому информированию фтизиатров о новых возможностях химиотерапии туберкулеза: сделан доклад о новом препарате на заседании Медицинского совета с участием руководства всех клиник, филиалов и структурных

подразделений МНПЦ борьбы с туберкулезом, проведено заседание Московского общества фтизиатров с докладами по фармакодинамике, фармакокинетике и побочным эффектам бедаквилина, в журнале «Туберкулёз и социально значимые заболевания» (2014, № 1–2, с. 44–51) опубликованы подробное описание всех аспектов применения препарата и обзор опыта его использования в рамках КИ, подготовлена и распространена краткая памятка для клиницистов.

Вопросы организации назначения и реализации новых режимов химиотерапии были рассмотрены на совещании заведующих диспансерными и стационарными отделениями филиалов, структурных подразделений и клиник МНПЦ борьбы с туберкулезом, в ходе которого были окончательно определены показания к назначению включающих бедаквилин режимов химиотерапии и порядок составления списков пациентов – кандидатов на включение в исследование.

На базе протокола исследования была создана полицейская база данных для централизованного мониторинга назначения и реализации режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин в системе Microsoft Excel.

Отбор пациентов и их включение в исследование

В исследование включали пациентов, находящихся под наблюдением филиалов и структурных подразделений МНПЦ борьбы с туберкулезом, постоянных жителей г. Москвы, чтобы обеспечить возможность длительного наблюдения за ними с целью регистрации окончательных исходов лечения, оценки стойкости прекращения бактериовыделения и изучения отсроченной токсичности новых режимов химиотерапии. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, которые полностью могли понять риск, пользу и возможные нежелательные явления, связанные с назначением новых режимов химиотерапии.

Решение о назначении пациенту режима химиотерапии, включающего бедаквилин, принимала (по представлению клиники, филиала, структурного подразделения) центральная врачебная комиссия МНПЦ борьбы с туберкулезом, что оформлялось соответствующим протоколом и записью в журнале заседаний комиссии по установленной форме [5]. Все пациенты были полностью проинформированы о новых режимах химиотерапии туберкулеза и об имеющихся показаниях к их назначению. В случае необходимости пациентов приглашали для личного участия в заседании врачебной комиссии.

За период с 15.04.2014 г. по 26.10 2014 г. центральной врачебной комиссией были рассмотрены 92 пациента, из которых 54 были включены в исследование.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Наличие туберкулеза органов дыхания с изменениями в легочной ткани (в том числе и при наличии осложнений – поражение бронхов и/или трахеи, плеврит, а также в сочетании с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов), достоверными клинико-лабораторными признаками активности и с доказанной МЛУ МБТ либо при заболевании из семейного и/или тесного бытового контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ.

2. Невозможность формирования режима химиотерапии, состоящего по меньшей мере из пяти ПТП с достоверной активностью в отношении выделенного от пациента штамма МБТ, вследствие:

- спектра лекарственной устойчивости МБТ;
- противопоказаний к назначению ПТП из-за наличия сопутствующих заболеваний и/или серьезных неблагоприятных побочных реакций¹ (НПР) при использовании того или иного ПТП в прошлом.

3. Возраст пациента 18 лет и старше (без ограничения).

4. Тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского: больной способен как минимум сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала [43].

Следует подчеркнуть, что, в отличие от обычной практики проведения рандомизированных КИ, в критериях невключения нами не были отражены такие заболевания, как наркомания, алкоголизм, а также сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой систем, кожные, психиатрические, метаболические заболевания, которые требуют активного лечения. Игнорирование подобных пациентов, по нашему мнению, значительно снижает возможность распространения результатов КИ на популяцию российских больных туберкулезом, значительная часть которых имеет по несколько отягощающих медицинских и социальных факторов.

Основным противопоказанием для назначения содержащего бедаквилин режима химиотерапии была длительность скорректированного интервала QTc более 450 мс. Не включали в исследование пациентов, имевших значительные отклонения в биохимическом и клиническом анализе крови: активность аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ) сыворотки в три раза выше верхней границы нормы, общий билирубин сыворотки в два раза выше верхней границы нормы, креатинин сыворотки в полтора раза выше верхней границы нормы, калий сыворотки – менее 3,0 ммоль/л, гемоглобин – менее 80 г/л, тромбоциты – менее 50 × 10⁹/л. В этих случаях рекомендовали проведение гепатопротективной,

¹ Термин «неблагоприятная побочная реакция» употребляется как перевод термина adverse drug reaction, принятого ВОЗ [41] и используемого в России как в инструктивных документах Росздравнадзора [9], так и в клинических руководствах [10]. НПР – это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного средства в рекомендуемых дозах и для которой установлена причинно-следственная связь с проводимым лечением. Это отличает НПР от более широкого понятия «неблагоприятное явление», которое развивается на фоне лечения, но необязательно связано с ним.

дезинтоксикационной или иной корректирующей метаболизм терапии с повторным рассмотрением возможности назначения бедаквилина после нормализации показателей. Противопоказаниями к назначению бедаквилина были также наличие беременности и период лактации, но таких пациентов среди представленных на рассмотрение центральной врачебной комиссии МНПЦ борьбы с туберкулезом не было.

Участие пациента в исследовании прекращали при развитии токсических явлений, требующих полного прекращения приема бедаквилина или всех остальных ПТП, при отказе пациента от продолжения лечения или при решении центральной врачебной комиссии о нецелесообразности продолжения больным лечения в соответствии с протоколом исследования.

Методы исследования

Обследование пациента перед назначением режима химиотерапии с включением бедаквилина включало: сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование (включая измерение роста и массы тела), общий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, калий, глюкоза), исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, ЭКГ с определением скорректированного QTc интервала, а также рентгенологическое исследование органов грудной клетки (обзорная рентгенография и компьютерная томография). По клиническим показаниям назначали консультации кардиолога, невропатолога, оториноларинголога, окулиста. Все пациенты были осмотрены гинекологом.

В конце 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й и 24-й недели лечения комплекс клинических и лабораторных исследований повторяли полностью, по клиническим показаниям проводили консультации специалистов. Рентгенографию органов грудной клетки проводили в конце 4-й, 8-й, 12-й и 24-й недели лечения, компьютерную томографию органов грудной клетки – в конце 12-й и 24-й недели. ЭКГ проводили каждые четыре недели, а при фоновой кардиальной патологии, при вынужденном сочетании бедаквилина с моксифлоксацином или спарфлоксацином, при тенденции к удлинению интервала QTc – еженедельно.

Микробиологическое исследование являлось главным методом оценки эффективности курса химиотерапии и включало люминесцентную микроскопию мокроты, посева с исследованием лекарственной чувствительности МБТ в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пипразинамиду, стрептомицину, канамицину, капреомицину, протионамиду, аминосалициловой кислоте, левофлоксацину, офлоксацину, моксифлоксацину. Чувствительность к циклосерину определяли на плотных средах. Исследование мокроты проводили каждые две недели. При отсутствии мокроты предусматривали проведение раздражающих ингаля-

ций, если при этом не удавалось получить пробу мокроты, то она считалась отрицательной с точки зрения настоящего исследования.

Если микроскопия мокроты в конце 24-й недели лечения давала положительный результат, то интенсивную фазу терапии первоначально предполагалось продолжать без бедаквилина, с учетом данных исследования лекарственной чувствительности МБТ, выделенных у больного. Однако в связи с положительной динамикой и наличием жизненных показаний у части больных прием бедаквилина по решению врачебной комиссии продолжали (результаты продленных курсов химиотерапии с включением бедаквилина будут рассмотрены в дальнейших публикациях).

Критерии эффективности лечения

В качестве **основного критерия эффективности** принята частота прекращения бактериовыделения (доля больных в %), зафиксированного при микроскопии мокроты и подтвержденного посевами мокроты к концу шестого месяца (24-я неделя) интенсивной фазы химиотерапии. Данный критерий является наиболее прогностически ценным в отношении успешного окончательного исхода лечения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ [35]. Помимо этого, учитывали сроки прекращения бактериовыделения (негативации мокроты и/или посева) при исследовании мокроты каждые две недели лечения. Еще одним дополнительным микробиологическим критерием оценки эффективности было формирование дополнительной лекарственной устойчивости МБТ к ПТП у пациентов с неэффективным шестимесечным курсом химиотерапии.

Кроме этого, учитывали динамику клинических (интоксикационный и респираторный синдромы) и рентгенологических проявлений туберкулеза (доля больных в % и сроки отмеченного улучшения в неделях лечения).

Лечение в рамках данного исследования считали неэффективным при сохранении бактериовыделения (положительный результат посева мокроты) в конце 24-й недели лечения или при рентгенологическом прогрессировании заболевания у пациентов без исходного бактериовыделения.

Критерии безопасности лечения

Главным критерием оценки безопасности и переносимости включающих бедаквилин режимов химиотерапии туберкулеза была доля (в %) больных, прекративших прием ПТП вследствие развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) или обострения сопутствующих заболеваний в течение 24 недель лечения. Также учитывали частоту (в %) развития НПР III и IV степени тяжести, а также уровень и типы выявленной токсичности и их связь с принимаемыми препаратами в соответствии с общепринятыми в международной практике клинических исследований критериями [9, 27, 39].

Прием ПТП (препарата-виновника или всех включенных в режим) прекращали при токсических проявлениях III и

IV степени тяжести (рассматриваемых как серьезная¹ НПР), а также при субъективных проявлениях непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения. Прием ПТП возобновляли по мере разрешения токсических явлений и улучшения состояния пациента либо окончательно отменяли по решению центральной врачебной комиссии.

Статистическая обработка результатов исследования

Использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот (95%ДИ). Все статистические тесты выполняли на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

В работе представлены результаты исследования на 15.04.2015 г. К этой дате исследование завершили 54 пациента, из которых 47 человек (87,0%) полностью закончили 24-недельный курс приема бедаквилина, предписываемый инструкцией по применению препарата [7] и временным руководством ВОЗ [46], а семь пациентов (13,0%) досрочно прекратили прием бедаквилина и выбыли из исследования.

Среди включенных в исследование 54 пациентов достоверно преобладали мужчины (68,5% – 37 чел.) в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст 39,8 года, 95%ДИ 35,5, 44,1 года, медиана – 37,5 года). Женщины, составившие немногим менее одной трети пациентов (31,5% – 17 чел.), по возрасту от мужчин достоверно не отличались: он колебался от 18 до 73 лет, в среднем составив 39,1 года (95%ДИ 32,6, 45,6 года, медиана – 35,0 лет). В целом преобладали пациенты молодого и среднего возраста (табл. 1): доля лиц в возрасте до 50 лет составила 75,9% (41 чел.), а до 40 лет – 53,7% (29 чел.).

У всех пациентов был диагностирован туберкулез органов дыхания с наличием клинических, рентгенологических и лабораторных признаков активности специфического процесса.

У значительной части пациентов – 38,9% (21 чел. 95%ДИ 25,9, 38,9%) – диагноз туберкулеза был впервые установлен более пяти лет назад, и только у 24,1% (13 чел., 95%ДИ 12,7, 35,5%) – в течение 12 месяцев до включения в исследование. Достоверно преобладали пациенты, включенные в исследование после неэффективного предшествующего курса лечения – 63,0% (34 чел., 95%ДИ 50,0, 75,9%), 20,4% (11 чел., 95%ДИ 9,6, 31,1%) составили впервые выявленные больные. У остальных интенсивную фазу химиотерапии назначали в связи с прогрессированием процесса после прерывания предыдущего курса лечения (13,0%, 7 чел., 95%ДИ 4,0, 21,9%) либо по поводу ре-

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование пациентов (n = 54)

| Характеристика пациентов | Количество пациентов | | |
|--|----------------------|------|------------|
| | абс. | % | 95%ДИ |
| Пол | | | |
| мужской | 37 | 68,5 | 56,1, 80,9 |
| женский | 17 | 31,5 | 19,1, 43,9 |
| Возраст | | | |
| до 20 лет | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| 20-29 лет | 12 | 22,2 | 11,1, 33,3 |
| 30-39 лет | 15 | 27,8 | 15,8, 39,7 |
| 40-49 лет | 12 | 22,2 | 11,1, 33,3 |
| 50-59 лет | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| 60-69 лет | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| 70 лет и более | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| Группы пациентов на момент включения в исследование | | | |
| впервые выявленные | 11 | 20,4 | 9,6, 31,1 |
| рецидивы | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| после прерывания курса лечения | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| после неэффективного курса лечения | 34 | 63,0 | 50,0, 75,9 |
| Длительность заболевания | | | |
| менее 3 месяцев | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 |
| от 3 до 12 месяцев | 5 | 9,3 | 1,5, 17,0 |
| от 1 года до 2 лет | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| от 2 до 5 лет | 14 | 25,9 | 14,2, 37,6 |
| от 5 до 10 лет | 15 | 27,8 | 15,8, 39,7 |
| 10 лет и более | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| Хирургическое лечение по поводу туберкулеза в прошлом | | | |
| всего | 18 | 33,3 | 20,7, 45,9 |
| в том числе: | | | |
| пневмонэктомии | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| билоб-, лобэктомии, комбинированные резекции | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 |
| сегментэктомии | 4 | 7,4 | 0,4, 14,4 |
| торакопластики как самостоятельные вмешательства | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| экстраплевральное пломбирование | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |

цидива туберкулеза (3,7%, 2 чел., 95%ДИ 0,0, 8,8%). По этому параметру наше исследование существенно отличается от результатов опубликованных КИ бедаквилина IIb фазы, где проведенное ранее лечение по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ было одним из критериев невключения пациентов [28, 29, 30].

У 18 пациентов на предыдущих этапах лечения были проведены хирургические вмешательства по поводу туберкулеза органов дыхания – 44,2% (95%ДИ 29,3, 59,1%) из 43 чел., получавших ранее лечение, или 33,3% (95%ДИ 20,7, 45,9%)

¹ Серьезная НПР – любая НПР, приведшая к смерти, к состоянию, представляющему угрозу для жизни, к состоянию, требующему срочной госпитализации или ее продления, к инвалидности или значительной и стойкой нетрудоспособности, к развитию врожденных аномалий, к другим клинически значимым событиям [9, 10].

Таблица 2. Основные клинико-рентгенологические характеристики туберкулеза у пациентов на момент включения в исследование (n = 54)

| Характеристика туберкулезного процесса | Количество пациентов | | |
|---|----------------------|------|------------|
| | абс. | % | 95%ДИ |
| Клинические формы туберкулеза на момент включения в исследование | | | |
| фиброзно-кавернозный | 26 | 48,1 | 34,8, 61,5 |
| инфильтративный | 21 | 38,9 | 25,9, 38,9 |
| диссеминированный | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| множественные туберкулемы | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| туберкулез ВГЛУ с легочным компонентом | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| Распространенность легочного процесса | | | |
| двустороннее поражение | 33 | 61,1 | 48,1, 74,1 |
| одно легкое целиком | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| в пределах двух долей одного легкого | 4 | 7,4 | 0,4, 14,4 |
| в пределах одной доли | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| в пределах 1-2 сегментов | 4 | 7,4 | 0,4, 14,4 |
| Деструкция легочной ткани | | | |
| отсутствует | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| полости в одном легком | 25 | 46,3 | 32,9, 59,6 |
| полости в обоих легких | 22 | 40,7 | 27,6, 53,9 |
| суммарный диаметр полостей до 3,0 см | 16 | 29,6 | 17,4, 41,8 |
| суммарный диаметр полостей более 3,0 см | 31 | 57,4 | 44,2, 70,6 |
| Осложнения специфического процесса | 35 | 64,8 | 52,1, 77,6 |
| в том числе туберкулез бронхов | 10 | 18,5 | 8,1, 28,9 |
| Симптомы интоксикации | | | |
| отсутствуют или слабо выражены | 11 | 20,4 | 9,6, 31,1 |
| имеются умеренные и выраженные | 43 | 79,6 | 68,9, 90,4 |
| Дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м ²) | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 |
| Респираторные жалобы | | | |
| отсутствуют или слабо выражены | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| имеются умеренные и выраженные | 45 | 83,3 | 73,4, 93,3 |

от общего числа больных. При этом три пациента (5,6%) перенесли пневмонэктомии, восемь (14,8%) – билоб- и лобэктомии и комбинированные резекции, четверо (7,4%) – сегментарные резекции. У трех пациентов произведены коллапсохирургические вмешательства – торакопластики у двух и экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой у одного пациента. Таким образом, у трети пациентов имели место рецидивы туберкулеза легких после проведенных ранее хирургических вмешательств, что также является отягощающим течение и снижающим эффективность лечения фактором.

Следствием отбора пациентов, реально нуждавшихся во включении в режим химиотерапии бедаквилина (без чего было невозможно обеспечить по меньшей мере 4-компонентный режим химиотерапии), стали тяжелые проявления туберкулеза (табл. 2).

Преобладали больные фиброзно-кавернозным (48,1%, 26 чел., (95%ДИ 34,8, 61,5%)) и инфильтративным (38,9%, 21 чел., 95%ДИ 25,9, 38,9%) туберкулезом легких, значительно реже имели место множественные туберкулемы и диссеминированный туберкулез (по 3 чел. – 5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%), а у одного пациента был диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) с легочным компонентом (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%). При этом достоверно большую часть составили пациенты с распространенным поражением легких: у 61,1% (33 чел., 95%ДИ 48,1, 74,1%) процесс был двусторонним, еще у 13,0% (7 чел., 95%ДИ 4,0, 21,9%) – захватывал все легкое, и только у 18,5% (10 чел., 95%ДИ 8,1, 28,8%) отмечено вовлечение в специфический процесс одной доли легкого в целом и менее.

У подавляющего большинства пациентов при лучевом исследовании выявляли наличие распада легочной ткани (47 чел. – 87,0%, 95%ДИ 78,1, 96,0%), причем одинаково часто наблюдали локализацию полостей как в одном (46,3% – 25 чел.), так и в обоих (40,7% – 22 чел.) легких. В большинстве случаев – у 31 из 47 чел. (66,0%, 95%ДИ 52,4, 79,5%) – деструктивные изменения были представлены либо крупными фиброзными кавернами, либо системами полостей суммарным диаметром более 3,0 см.

Выраженные или умеренные симптомы интоксикации выявлены у 79,6% пациентов (43 чел., 95%ДИ 68,9, 90,4%), индекс массы тела менее 18,5 кг/м² отмечен у 14,8% (8 чел., 95%ДИ 5,3, 24,3%). Существенные респираторные жалобы (кашель, отделение мокроты, одышка, боли в грудной клетке, кровохаркание) предъявляли 83,3% пациентов (45 чел., 95%ДИ 73,4, 93,3%).

Различные осложнения туберкулеза имели место у 35 пациентов (64,8%, 95%ДИ 52,1, 77,6%), наиболее частым было специфическое поражение бронхов – (10 чел., 18,5%, 95%ДИ 8,1, 28,9%).

У всех 54 пациентов были выделены культуры МБТ и исследована их лекарственная чувствительность (табл. 3). Непосредственно на момент включения в исследование бактериовыделение имело место у 43 пациентов (79,6%, 95%ДИ 68,9, 90,4%), причем методом микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) были определены в мокроте у 31 пациента (57,4%, 95%ДИ 44,2, 70,6%). У пяти пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) факт бактериовыделения был зафиксирован в пределах двух месяцев, предшествовавших включению в исследование, а еще у шести (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%) – бактериовыделение в мокроте было отмечено более чем за два месяца до приема первой дозы бедаквилина (о прогрессировании процесса у этих пациентов свидетельствовало появление очагов отсева,

новых инфильтративных изменений и участков деструкции легочной ткани).

У подавляющего большинства больных – 51 чел., или 94,4% (95%ДИ 88,3, 100,0%), была выявлена МЛУ МБТ, причем у 31 пациента (57,4%, 95%ДИ 44,2, 70,6%) – ШЛУ МБТ и у 17 пациентов (31,5%, 95%ДИ 19,1, 43,9%) – пре-ШЛУ¹ МБТ, включая МЛУ в сочетании с ЛУ к инъекционным препаратам у девяти пациентов (16,7%, 95%ДИ 6,7, 26,6%) и в сочетании с ЛУ к фторхинолонам – у восьми (14,8%, 95%ДИ 5,3, 24,3%) (табл. 3). Подобный спектр ЛУ МБТ является коренным отличием исследуемой группы пациентов от включенных в проведенные КИ бедаквилина IIb фазы [24, 25, 26], в которых пациентов с ШЛУ не рассматривали вообще. В то же время, по частоте пре-ШЛУ МБТ наши пациенты достоверно не отличались от включенных в многоцентровое КИ бедаквилина [26], где ЛУ к фторхинолонам выявлена у 11,1% (95%ДИ 2,7, 19,5%), а к инъекционным препаратам – у 16,7% (95%ДИ 6,7, 26,6%).

Следует также отметить преобладание у включенных в исследование пациентов ЛУ МБТ широкого спектра: изолированная МЛУ МБТ (только к рифампицину и изониазиду) отмечена лишь у одного пациента (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%), тогда как ЛУ ко всем пяти ПТП основного ряда – у 25 (46,3%, 95%ДИ 33,0, 59,6%) и к четырем – еще у 18 (33,3%, 95%ДИ 20,7, 45,9%).

ЛУ МБТ к ПТП резерва² отсутствовала только у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) и зафиксирована только к одному из них еще у шести (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%), в то время как устойчивость МБТ к трем ПТП второго ряда выявлена у 37,0% (20 чел., 95%ДИ 24,1, 49,9%), а к четырем – у 20,4% (11 чел., 95%ДИ 9,6, 31,1%). Всего было зарегистрировано более 20 вариантов различных сочетаний ЛУ МБТ к ПТП основного и резервного ряда, что ставит под сомнение оправданность эмпирических стандартных режимов химиотерапии у пациентов с МЛУ МБТ.

Несомненно, столь широкие и разнообразные спектры ЛУ МБТ являются следствием недостаточной приверженности пациентов к лечению в прошлом и применения неэффективных режимов химиотерапии, не включавших достаточное число ПТП. Выявление столь полиморфной ЛУ МБТ и у впервые выявленных пациентов (в нашем исследовании их было 20,4%) подчеркивает высокую эпидемическую опасность больных с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Включение в исследование трех пациентов без МЛУ МБТ (при устойчивости МБТ к изониазиду) было связано с развитием у них в прошлом тяжелых токсико-аллергических гепатитов на фоне приема рифампицина. При этом возможности химиотерапии были также ограничены наличием ЛУ МБТ

Таблица 3. Микробиологическое обследование включенных в исследование пациентов (n = 54)

| Результаты обследования | Количество пациентов | | |
|---|----------------------|-------|--------------|
| | абс. | % | 95%ДИ |
| Наличие бактериовыделения | | | |
| в момент включения в исследование | 43 | 79,6 | 68,9, 90,4 |
| в течение до 2 мес. до включения в исследование | 5 | 9,3 | 1,5, 17,0 |
| в течение более 2 мес. до включения в исследование | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| Спектр лекарственной устойчивости МБТ | | | |
| без МЛУ, только к препаратам основного ряда | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| без МЛУ, к препаратам основного и резервного ряда | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| только МЛУ | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| МЛУ + только препараты основного ряда | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| МЛУ + препараты основного и резервного ряда | 49 | 90,7 | 83,0, 98,5 |
| в том числе: | | | |
| МЛУ + ЛУ к канамицину/амикацину/капреомицину | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| МЛУ + ЛУ к фторхинолонам | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 |
| ШЛУ | 31 | 57,4 | 44,2, 70,6 |
| Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП I ряда | | | |
| к двум | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| к трем | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| к четырем | 18 | 33,3 | 20,7, 45,9 |
| к пяти | 25 | 46,3 | 33,0, 59,6 |
| Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП II ряда | | | |
| нет | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| к одному | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| к двум | 14 | 25,9 | 14,2, 37,6 |
| к трем | 20 | 37,0 | 24,1, 49,9 |
| к четырем | 11 | 20,4 | 9,6, 31,1 |
| Лекарственная устойчивость МБТ к отдельным ПТП | | | |
| изониазид | 54 | 100,0 | 99,98, 100,0 |
| рифампицин | 51 | 94,4 | 88,3, 100,0 |
| пиразинамид | 35 | 64,8 | 52,1, 77,6 |
| этамбутол | 39 | 72,2 | 60,3, 84,2 |
| стрептомицин | 50 | 92,6 | 85,6, 99,6 |
| канамицин/амикацин | 42 | 77,8 | 66,7, 88,9 |
| капреомицин | 20 | 37,0 | 44,2, 70,6 |
| протионамид | 31 | 57,4 | 44,2, 70,6 |
| аминосалициловая кислота | 28 | 51,9 | 38,5, 65,2 |
| цикloserин | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| офлоксацин | 37 | 68,5 | 56,1, 80,9 |
| левофлоксацин | 31 | 57,4 | 44,2, 70,6 |
| моксифлоксацин | 26 | 48,1 | 34,8, 61,5 |

¹ Сочетание МЛУ МБТ с лекарственной устойчивостью МБТ к любому из инъекционных препаратов резервного ряда (канамицин/амикацин, капреомицин) при сохранении чувствительности ко всем фторхинолонам либо сочетание МЛУ с лекарственной устойчивостью к любому из фторхинолонов при сохранении чувствительности ко всем инъекционным препаратам резервного ряда.

² В данном случае устойчивость к одному и более инъекционным препаратам, также как и устойчивость к одному и более фторхинолонам, учитывали как устойчивость к одному препарату.

Таблица 4. Сопутствующие заболевания и привычные интоксикации у включенных в исследование пациентов (n = 54)

| Сопутствующие заболевания и привычные интоксикации | Количество пациентов | | |
|---|----------------------|------|------------|
| | абс. | % | 95%ДИ |
| Курение | 32 | 59,3 | 46,1, 72,4 |
| Алкогольная зависимость (подтвержденная наркологом) | 14 | 25,9 | 14,2, 37,6 |
| Употребление внутривенных наркотиков | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| Наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания | 48 | 88,9 | 80,5, 97,3 |
| в том числе | | | |
| ХОБЛ | 20 | 37,0 | 24,1, 49,9 |
| офтальмологическая патология | 13 | 24,1 | 12,7, 35,5 |
| энцефалопатии различного генеза | 10 | 18,5 | 8,1, 28,9 |
| вирусный гепатит С | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| патология сердечно-сосудистой системы | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| сахарный диабет | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| Последствия НПР на фоне химиотерапии в прошлом | 17 | 31,5 | 19,1, 43,9 |

Таблица 5. Режим химиотерапии у включенных в исследование пациентов (n = 54)

| Препараты | Количество пациентов | | |
|---|----------------------|-------|--------------|
| | абс. | % | 95%ДИ |
| Препараты, включенные в режим химиотерапии | | | |
| бедаквилин | 54 | 100,0 | 99,98, 100,0 |
| линезолид | 52 | 96,3 | 14,2, 37,6 |
| фторхинолоны | 38 | 70,4 | 58,2, 82,6 |
| в том числе: | | | |
| левофлоксацин | 13 | 24,1 | 12,7, 35,5 |
| моксифлоксацин | 23 | 42,6 | 29,4, 55,8 |
| спарфлоксацин | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| циклосерин/теризидон | 44 | 81,5 | 71,1, 91,9 |
| капреомицин | 25 | 46,3 | 33,0, 59,6 |
| протионамид | 16 | 29,6 | 17,4, 41,8 |
| аминосалициловая кислота | 15 | 27,8 | 15,8, 39,7 |
| пиразинамид | 10 | 18,7 | 8,1, 28,9 |
| этамбутол | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| азитромицин/klarитромицин | 21 | 38,9 | 25,9, 51,9 |
| меронем | 5 | 9,3 | 1,5, 17,0 |
| амоксциллин + клавулановая кислота | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| изониазид (высокие дозы) | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| Число включенных в режим химиотерапии препаратов | | | |
| четыре | 16 | 27,8 | 15,8, 39,7 |
| пять | 24 | 44,4 | 31,1, 57,7 |
| шесть | 12 | 22,2 | 11,1, 33,3 |
| семь | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |

к иным препаратам основного и резервного ряда либо их плохой переносимостью.

На сложность формирования адекватных, как минимум четырехкомпонентных, режимов химиотерапии указывает и частота ЛУ МБТ к отдельным ПТП (табл. 3). Устойчивость МБТ

к рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину/амикацину выявлена более чем у 70% пациентов, к пиразинамиду, протионамиду, аминсалициловой кислоте, офлоксацину и левофлоксацину – у 50–70% и только устойчивость к циклосерину выявлена всего у двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%).

Значительно ограничивали возможности формирования эффективного режима химиотерапии и различные сопутствующие заболевания, во многом обусловленные вредными привычками и хроническими интоксикациями, характерными для больных туберкулезом в целом и в особенности – для лиц с хроническим течением заболевания, составивших большинство среди включенных в исследование пациентов (табл. 4).

Широко распространенными среди пациентов были курение (32 чел. – 59,3%, 95%ДИ 46,1, 72,4%) и злоупотребление алкоголем, вплоть до тяжелой алкогольной зависимости у 25,9% (14 чел., 95%ДИ 14,2, 37,6%), употребление внутривенных наркотиков зафиксировано у 16,7% (9 чел., 95%ДИ 6,7, 26,6%).

Заболевания, оказывавшие неблагоприятное влияние на течение туберкулеза и на переносимость ПТП, выявлены в общей сложности у 88,9% пациентов (48 чел., 95%ДИ 80,5, 97,3%). Самыми частыми были ХОБЛ (20 чел. – 37,0%, 95%ДИ 24,1, 49,9%), энцефалопатия различного генеза (10 чел. – 18,5%, 95%ДИ 8,1, 28,9%), вирусный гепатит С (9 чел. – 16,7%, 95%ДИ 6,7, 27,6%), патология сердечно-сосудистой системы (7 чел. – 16,7%, 95%ДИ 4,0, 21,9%) и сахарный диабет (3 чел. – 5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%). Еще у 31,5% пациентов (17 чел., 95%ДИ 19,1, 43,9%) имели место патологические изменения, обусловленные ранее проводимой противотуберкулезной химиотерапией (токсическая нефропатия, нейросенсорная тугоухость, астенония). Препятствующие назначению этамбутола патологические изменения органа зрения были выявлены окулистом у 21,4% пациентов (13 чел., 95%ДИ 12,7, 35,5%).

Формирование режимов химиотерапии туберкулеза у включенных в исследование больных осуществляли, руководствуясь разработанными Российским обществом фтизиатров «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (издание второе, 2014)» [13] и «Методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», утвержденными приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 [11]. В режим химиотерапии, помимо бедаквилина, с учетом определенного у каждого пациента спектра ЛУ МБТ, наличия противопоказаний и сведений о переносимости лечения в прошлом, последовательно включали: линезолид, циклосерин (или теризидон), фторхинолон (как правило, левофлоксацин или моксифлоксацин), капреомицин, протионамид, аминсалициловую кислоту, пиразинамид, этамбутол, кларитромицин или азитромицин, меропенем, амоксициллин + клавулановую кислоту (табл. 5).

Таблица 6. Эффективность 24-недельного курса химиотерапии у завершивших исследование пациентов (n = 47)

| Критерии эффективности | Количество пациентов, подлежащих оценке по данному критерию (абс.) | Количество пациентов, лечение которых по данному критерию эффективно | | | Медиана срока достижения эффекта (недели) |
|---|--|--|------|------------|---|
| | | абс. | % | 95%ДИ | |
| Клинические | | | | | |
| уменьшение интоксикации | 43 | 35 | 81,4 | 69,7, 93,0 | 8,0 |
| уменьшение респираторной симптоматики | 40 | 21 | 60,5 | 45,0, 76,1 | 6,0 |
| Рентгенологические | | | | | |
| рассасывание инфильтрации легочной ткани | 47 | 40 | 85,1 | 74,9, 95,3 | 4,0 |
| рассасывание очагов диссеминации | 47 | 31 | 66,0 | 52,4, 79,5 | 8,0 |
| закрытие полостей распада легочной ткани | 41 | 5 | 12,2 | 2,2, 22,2 | 16,0 |
| уменьшение полостей распада в легочной ткани в размерах | 41 | 22 | 53,7 | 38,4, 68,9 | 8,0 |
| Микробиологические | | | | | |
| прекращение бактериовыделения | 36 | 30 | 83,3 | 71,1, 95,5 | 4,0 |

Наиболее часто основой режима химиотерапии служило сочетание бедаквилина, линезолида, фторхинолона и теризидона или циклосерина – такая комбинация, с теми или иными добавлениями или без таковых, была назначена 77,8% пациентов (42 чел., 95%ДИ 66,7, 88,9%).

За счет включения бедаквилина удалось сформировать режимы химиотерапии, включающие четыре препарата – в 27,8% случаев (16 чел.), пять – в 44,4% (24 чел.), шесть – в 22,2% (12 чел.), а у двух пациентов в режим удалось включить семь препаратов с установленной и вероятной активностью.

Все пациенты, помимо ПТП, получали терапию сопровождаемую в составе как минимум трех-четырех препаратов – гепатопротекторов, эубиотиков, витаминов, антигистаминных препаратов и др. в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [13].

Бедаквилин (препарат Сиртуро®, рег. № ЛП-002281 от 22 октября 2013 г.) и все остальные препараты, назначаемые включенным в исследование пациентам, были закуплены в соответствии с действующим в Российской Федерации законодательством на средства бюджета Департамента здравоохранения города Москвы (включая трансферты федерального бюджета на закупку противотуберкулезных препаратов резервного ряда – амикацина, канамицина, капреомицина, аминокислоты, циклосерина, теризидона, левофлоксацина, моксифлоксацина).

Результаты и обсуждение

Полный курс лечения по режиму с включением бедаквилина (80 суточных доз препарата) получили 47 пациентов (87,0%, 95%ДИ 78,1, 96,0%), не менее 75% суточных доз – 50 (92,6%, 95%ДИ 85,6, 99,6%), не менее 50% – 52 (96,3%, 95%ДИ

91,2, 100,0%). У трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) прием бедаквилина был окончательно прекращен в связи с развитием НПР (на 10-й, 16-й и 17-й неделе лечения). Еще в четырех случаях (7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%) пациенты прервали лечение самостоятельно (отсутствие мотивации к лечению, нарушение режима приема препаратов на фоне выраженной алкогольной зависимости).

Эффективность лечения

Анализ эффективности лечения проведен у 47 пациентов, полностью завершивших 24-недельный курс лечения с включением бедаквилина (табл. 6).

Клинические критерии эффективности. Уменьшение выраженности *интоксикационного синдрома* в целом отмечено у 35 из 43 пациентов с исходными умеренными и выраженными проявлениями интоксикации – в 81,4% случаев (95%ДИ 69,7, 93,0%), причем у 27 чел. (62,8%, 95%ДИ 48,3, 77,3%) проявления интоксикации к концу 24-й недели лечения исчезли полностью. В то же время у двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) на фоне отрицательной рентгенологической динамики и сохранения бактериовыделения к 24-й неделе лечения отмечено нарастание симптомов интоксикации. Сроки положительной динамики интоксикационного синдрома варьировали от 2 до 20 недель (медиана – 8,0 недель, интерквартильный размах¹ – ИКР – 4,0–12,5 недели).

Увеличение массы тела за время лечения отмечено у 33 пациентов (70,2%, 95%ДИ 57,1, 83,3%); медиана прибавки составила 3,0 кг (от 0,5 до 9,5 кг, ИКР 1,6–6,0 кг).

Уменьшение *респираторных жалоб* отмечено у 21 пациента из 40, имевших исходно респираторные жалобы – 60,5% (95%ДИ 45,0, 76,1%), тогда как в остальных 39,5% случаев интенсивность жалоб не изменилась. Сроки появления положительной

¹ Интерквартильный размах – это интервал значений признака, содержащий центральные 50% наблюдений выборки, т.е. интервал между 25-й и 75-й процентилями; медиана является 50-й процентилем.

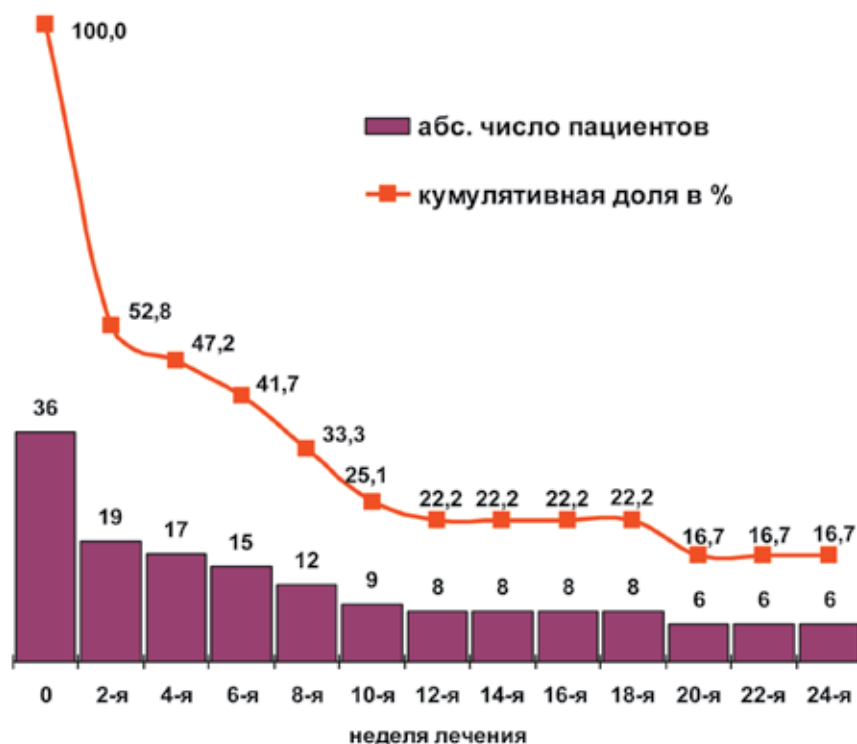


Рис. 1. Количество пациентов с сохраняющимся на фоне химиотерапии с включением бедаквилина бактериовыделением (n = 36)

динамики варьировали от 2 до 24 недель (медиана – 6,0 недель, ИКР – 4,0–12,0 недель). Сохранение интенсивной респираторной симптоматики, по-видимому, объясняется распространенностью у пациентов с хроническим течением туберкулеза ХОБЛ (табл. 5) и наличием у значительного числа этих пациентов необратимых анатомических изменений легочной ткани и бронхиального дерева.

Факторов, достоверно влиявших на сроки уменьшения интоксикации и респираторных жалоб, на увеличение массы тела, выявлено не было.

Рентгенологические критерии эффективности. Существенное уменьшение (рассасывание) инфильтративных изменений отмечено у 40 пациентов (85,1%, 95%ДИ 74,9, 95,3%). Сроки первой фиксации положительной динамики инфильтративных изменений варьировали от 4 до 24 недель (медиана – 4,0 недели, ИКР – 4,0–8,0 недель). Заметное рассасывание *очаговых изменений* наблюдали у 31 пациента – 66,0% (95%ДИ 52,4, 79,5%), что достоверно не отличалось от частоты положительной динамики в отношении инфильтративных изменений. Однако положительную динамику очагов диссеминации регистрировали несколько позже: медиана срока регрессии последних составила уже не 4,0, а 8,0 недель. Закрытие *полостей распада в легочной ткани* к концу 24-й недели лечения отмечено только у 5 пациентов из 41 с исходно имевшимися полостями – 12,2% (95%ДИ 2,2, 22,2%), а уменьшение их размера, истончение стенок – еще у 22 пациентов (53,7%, 95%ДИ 38,4, 68,9%). Это, безусловно, объясняется частотой поликавернозных

процессов с наличием крупных и/или многочисленных полостей (57,4%) с двусторонним расположением (40,7%) у пациентов с хроническим течением туберкулеза (длительность заболевания более пяти лет – у 38,9% включенных в исследование) (табл. 2). Сроки начала уменьшения полостей варьировали от 4,0 до 24,0 недель (медиана – 8,0 недель, ИКР –

Таблица 7. Прекращение бактериовыделения у пациентов с различными характеристиками (n = 36)

| Критерии сравнения | Число пациентов | Прекращение бактериовыделения | | |
|---|-----------------|-------------------------------|-------|-------------|
| | | абс. | % | 95%ДИ |
| ШЛУ МБТ | | | | |
| есть | 28 | 25 | 89,3 | 77,8, 100,0 |
| нет | 8 | 5 | 62,5 | 28,8, 96,2 |
| Полости суммарным диаметром более 3,0 см | | | | |
| есть | 26 | 20 | 76,9 | 60,7, 93,2 |
| нет | 10 | 10 | 100,0 | 99,9, 100,0 |
| Поражение обоих легких | | | | |
| есть | 25 | 20 | 80,0 | 64,3, 96,7 |
| нет | 11 | 10 | 90,9 | 73,8, 100,0 |
| Наличие НПР III-IV степени тяжести | | | | |
| есть | 9 | 8 | 88,9 | 68,2, 100,0 |
| нет | 27 | 22 | 81,5 | 66,8, 96,2 |
| Перерывы в лечении | | | | |
| есть | 5 | 4 | 80,0 | 44,7, 100,0 |
| нет | 31 | 26 | 83,9 | 70,9, 96,9 |
| Наличие поведенческих особенностей | | | | |
| есть | 14 | 11 | 78,6 | 47,7, 100,0 |
| нет | 22 | 19 | 86,4 | 72,0, 100,0 |

4,0–24,0 недель), а сроки закрытия полостей – от 4,0 до 24,0 недель при медиане 16,0 недель и ИКР 4,0–22,0 недель.

Микробиологические критерии эффективности. Из 47 пациентов, полностью прошедших 24-недельный курс лечения с использованием бедаквилина, бактериовыделение на момент включения в исследование имело место у 36 чел. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное трехкратными и более посевами мокроты на жидких средах, было достигнуто у 30 из 36 пациентов – 83,3% (95%ДИ 71,9, 95,5%). Срок регистрации первого отрицательного результата исследования мокроты на МБТ варьировал от 2,0 до 24,0 недель, медиана была равна 4,0 неделям при ИКР 2,0–11,5 недель (рис. 1).

Эти результаты достоверно не отличаются от достигнутых в многоцентровом плацебо-контролируемом КИ II фазы [26], где к 24-й неделе лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто у 52 из 66 пациентов (78,8%, 95%ДИ 68,9, 88,7%), но медиана срока конверсии мокроты была в этом исследовании заметно больше и составила 12 недель. Более быстрое прекращение бактериовыделения в нашем исследовании, достигнутое, несмотря на более широкий спектр ЛУ МБТ (в КИ [26] не включали больных с ШЛУ МБТ или уже пролеченных ранее по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ, каковых в нашем исследовании было большинство), следует связать с включением в режим химиотерапии, помимо бедаквилина, также линезолида и более частым назначением циклосерина или теризидона (81,5%, 95%ДИ 71,1, 91,9% против 37,9%, 95%ДИ 26,2, 49,6%), капреомицина (46,3%, 95%ДИ 33,0, 59,6% против 6,1%, 95%ДИ 0,3, 11,8%) и максимально возможным использованием моксифлоксацина (42,6%, 95%ДИ 29,4, 55,8%).

Относительная немногочисленность группы пациентов, включенных в исследование, не позволяет исчерпывающе полно оценить влияние на эффективность лечения особенностей течения туберкулезного процесса, спектра ЛУ МБТ, сопутствующих заболеваний, особенностей поведения пациентов и прочих факторов (табл. 7). Однако выявлена достоверная ($p < 0,05$) связь сохранения бактериовыделения с наличием крупных и/или множественных полостей. Примечательно, что не только частота, но и сроки конверсии мокроты не различались у пациентов с ШЛУ МБТ и без таковой (как по критериям χ^2 и Манна-Уитни, так и по лог-ранговому тесту $p > 0,05$), но были связаны с объемом специфического поражения легочной ткани и распространенностью деструктивных изменений (рис. 2).

Характеристика пациентов с неэффективным курсом лечения. Все шесть пациентов, у которых к концу 24-й недели лечения не было достигнуто прекращение бактериовыделения, были мужчинами, страдавшими фиброзно-кавернозным туберкулезом, в возрасте 32, 34, 35, 54, 55 и 57 лет. Длительность заболевания у двух пациентов превысила 10 лет, у четырех составляла от 5 до 10 лет, по поводу туберкулеза были оперированы четыре пациента, у которых произведены пневмонэктомия,

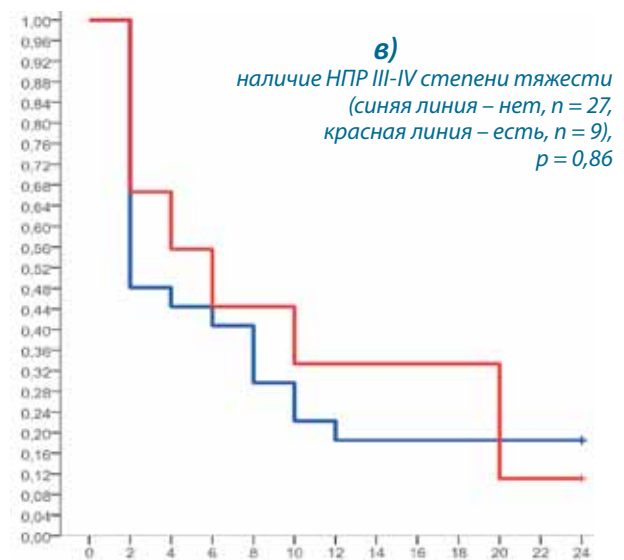
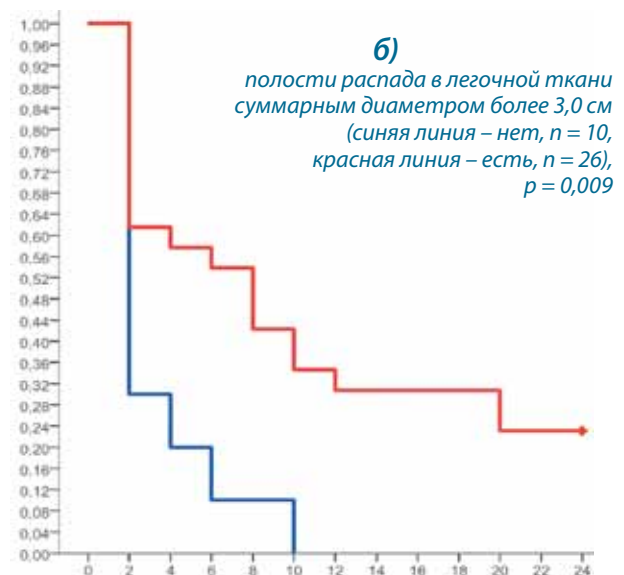
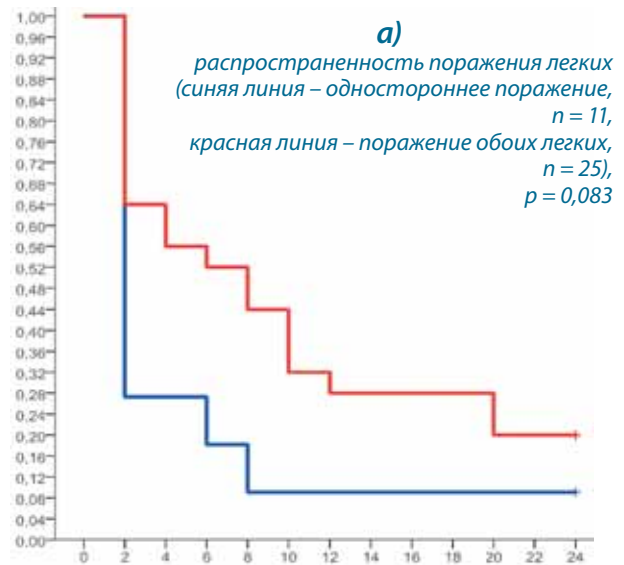


Рис. 2. Темпы прекращения бактериовыделения в зависимости от некоторых характеристик туберкулезного процесса и переносимости химиотерапии (n = 36). По оси абсцисс – недели лечения, по оси ординат – кумулятивная доля пациентов с сохраняющимся бактериовыделением

резекция верхней доли и шестого сегмента правого легкого (с развитием несостоятельности культи верхнедолевого бронха и эмпиемы плевры), резекция верхней доли правого легкого и резекция верхней доли правого легкого с четырехреберной торакопластикой. Сопутствующие заболевания были представлены ХОБЛ (у четырех пациентов), энцефалопатиями смешанного генеза (у двух пациентов), хроническим пиелонефритом, вирусным гепатитом С, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (по одному пациенту), алкоголизмом (у одного пациента). Четыре пациента были включены в исследование в связи с неэффективностью предыдущего курса химиотерапии и по одному – по поводу рецидива туберкулеза в единственном легком и после досрочного прерывания курса лечения. У четырех пациентов была выявлена ШЛУ МБТ, у одного – МЛУ в сочетании с ЛУ к фторхинолонам, а еще у одного выделенные МБТ сохраняли чувствительность к рифампицину, но назначение его было невозможно в связи с тяжелым токсико-аллергическим гепатитом. Помимо спектра ЛУ МБТ, назначению адекватного режима химиотерапии у пациентов препятствовали НПР III и IV степени тяжести при приеме аминогликозидов, моксифлоксацина, циклосерина, линезолида, рифампицина в прошлом.

В соответствии со спектром ЛУ МБТ, с учетом сопутствующих заболеваний и НПР в прошлом, были сформированы следующие режимы химиотерапии:

- 1) бедаквилин, линезолид, циклосерин, азитромицин;
- 2) бедаквилин, линезолид, циклосерин, левофлоксацин, протионамид;
- 3) бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, теризидон, протионамид;
- 4) бедаквилин, моксифлоксацин, теризидон, азитромицин, меронем;
- 5) бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, пипразинамид;
- 6) бедаквилин, линезолид, спарфлоксацин, капреомицин, протионамид.

При исследовании лекарственной чувствительности культур, выделенных от пациентов на 24-й неделе, в одном случае отмечено появление ЛУ к этамбутолу (хотя пациент не получал этот препарат в связи с противопоказаниями со стороны органа зрения), у другого пациента выделенная на 16-й неделе лечения культура была определена как приобретающая устойчивость к циклосерину (который пациент получал), но у выделенных впоследствии двух культур МБТ чувствительность к циклосерину была сохранена.

У трех пациентов (с режимами химиотерапии 1, 4 и 5), учитывая положительную клиническую и рентгенологическую динамику и уменьшение массивности бактериовыделения, по жизненным показаниям решением центральной врачебной комиссии длительность приема бедаквилина была продлена свыше определенных инструкцией по примене-

нию препарата [7] 24 недель, и результаты их лечения будут включены в анализ более длительных курсов химиотерапии с включением в режим бедаквилина. У пациентов с режимами химиотерапии 2, 3 и 6 продолжение лечения с применением бедаквилина ввиду отсутствия существенного клинико-рентгенологического эффекта было признано центральной врачебной комиссией нецелесообразным. Продолжается лечение этих пациентов по режимам без включения бедаквилина и наблюдение за ними для определения отдаленных явлений токсичности.

Безопасность лечения

Безопасность режимов химиотерапии, включавших бедаквилин, определена на основании анализа данных о 54 пациентах, из которых, как было указано выше, 47 чел. приняли полное число суточных доз бедаквилина, не менее 75% суточных доз – 50 чел. (92,6%), не менее 50% – 52 чел. (96,3%).

Частота и выраженность НПР. За все время участия в исследовании развитие НПР отмечено у 43 из 54 пациентов (79,6%, 95%ДИ 68,9, 90,4%), число НПР у каждого пациента составило от одной до пяти (медиана – 2,0 НПР), а всего зарегистрировано 100 эпизодов НПР. Первая НПР развивалась на сроках от трех дней до 18 недель от включения пациента в исследование (медиана – 4,6 недели, ИКР – 2,0–6,0 недели).

Большинство НПР были легкими и средней тяжести, НПР III–IV степени тяжести по международным критериям [27] составили только 12,0% от их общего числа (12 эпизодов из 100) и были отмечены у 11 пациентов (20,4%, 95%ДИ 9,6, 31,13%): у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) развилось лекарственное поражение печени, у трех (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) – эозинофилия периферической крови (до 19, 20 и 21%, во всех случаях – без других признаков аллергической реакции), у двух (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8) – удлинение интервала QTc до 520 мс и более (без аритмических эпизодов), у двух (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8) – тошнота и рвота, потребовавшие внутривенной регидратации (у одного пациента развился коллапс), а еще у одного пациента (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) с хронической почечной недостаточностью (ХПН) – нарастание азотемии и уровня калия в крови (более 6,0 ммоль/л). У одной из пациенток с удлинением интервала QTc до 520 мс развилась также нормохромная анемия со снижением гемоглобина до 69 г/л (табл. 8).

Причинно-следственная связь НПР с бедаквилином была расценена как возможная, вероятная или определенная [9, 39] у 26 пациентов (48,1% всех участников, 95%ДИ 34,8, 61,5%), у которых развились 33 НПР (33,0% всех НПР, 95%ДИ 24,0, 42,6%).

Коррекция режима химиотерапии в связи с развитием НПР. Отмену бедаквилина в связи с НПР производили у шести пациентов (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%), но окончательно он был исключен из режима химиотерапии только в трех случаях

(5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%). У двух пациенток причиной полного прекращения приема бедаквилина был кардиотоксический эффект (у одной из них отменены и все остальные ПТП из-за выраженной анемии) и у одного – электролитный дисбаланс на фоне прогрессирования ХПН (в этом случае химиотерапия также была полностью прекращена). У трех пациентов отмена бедаквилина была временной (на фазе приема три раза в неделю, на срок от трех дней до трех недель): при бессимптомном удлинении интервала QTc до 470 мс и при временном полном прекращении химиотерапии в связи с гиперэозинофилией периферической крови (на 21 день) и при тяжелых гастроинтестинальных НПР с развитием коллапса (на три дня, с возобновлением полихимиотерапии после эффективной внутривенной регидратации).

Прочие ПТП отменяли (на различные сроки, вплоть до полного исключения ПТП-виновника из режима химиотерапии) у 26 пациентов (48,1%, 95%ДИ 34,8, 61,5%), включая полную отмену химиотерапии у четырех пациентов (7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%) – по поводу упомянутых выше гиперэозинофилии периферической крови (на 21 день) и коллапса (временно), а также тяжелой анемии в сочетании с кардиотоксическим эффектом и прогрессирования ХПН (окончательно).

Гастроинтестинальные НПР были отмечены у 19 пациентов (35,2%, 95%ДИ 22,4, 47,9%), из них у двух (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) они были определены как III–IV степени тяжести. Чаще всего у пациентов возникали тошнота и рвота (8 чел. – 14,8%, 95%ДИ 5,3, 24,3%), а также диарея и симптомы абдоминального дискомфорта (6 чел. – 11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%). Имели место также жалобы на анорексию (4 чел. – 7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%) и выраженную изжогу (2 чел. – 3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%). У 10 из этих 19 пациентов (52,6%, 95%ДИ 30,1, 75,1%) гастроинтестинальные НПР ассоциировались с приемом протионамида и/или аminosалициловой кислоты (причинно-следственная связь расценена как возможная или вероятная), причем у двух пациентов понадобилось полностью исключить эти препараты из режима химиотерапии. У одного пациента желудочно-кишечные НПР были полностью купированы только после отмены пипразинамида. По одному случаю развития диспепсии и диареи было связано с приемом левофлоксацина, азитромицина, румикоза; в этих случаях отмены препаратов-виновников удалось избежать. У пяти пациентов виновника НПР достоверно установить не удалось, однако двое из этих пяти пациентов также получали одновременно аminosалициловую кислоту и протионамид, а у трех остальных (с жалобами на диарею и

Таблица 8. Неблагоприятные побочные реакции при режимах химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин (n = 54)

| Вид НПР | Количество пациентов | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|----------------------|------|------------|------------------------------------|-----|-----------|------------------------------------|-------|-----------|-----------------|-------|----------|
| | всего | | | в том числе III-IV степени тяжести | | | в том числе с отменой химиотерапии | | | | | |
| | абс. | % | 95%ДИ | абс. | % | 95%ДИ | только препарата-виновника | | | всех препаратов | | |
| абс. | | | | | | | % | 95%ДИ | абс. | % | 95%ДИ | |
| Гастроинтестинальные | 19 | 35,2 | 22,4, 47,9 | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 | 3 ¹ | 5,6 | 0,0, 11,7 | 1 ² | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| Аллергические | 14 | 25,9 | 14,2, 37,6 | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 | 8 ³ | 14,8 | 5,3, 24,3 | 1 ⁴ | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| Нейротоксические | 13 | 24,1 | 12,7, 35,5 | – | – | – | 4 ⁵ | 7,4 | 0,4, 14,4 | – | – | – |
| Кардиотоксические | 12 | 22,2 | 11,1, 33,3 | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 | 4 ⁶ | 7,4 | 0,4, 14,4 | – | – | – |
| Электролитный дисбаланс | 10 | 18,5 | 8,1, 28,9 | – | – | – | – | – | – | 1 ⁷ | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| Гепатотоксические | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 | 3 ⁸ | 5,6 | 0,0, 11,7 | – | – | – |
| Нефротоксические | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 | 1 ⁹ | 1,9 | 0,0, 5,5 | 1 ¹⁰ | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| Гематологические | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 | – | – | 0,0, 5,5 | 1 ¹¹ | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| Нарушения зрения | 3 | 5,6 | 1,3, 15,7 | – | – | – | 1 ¹² | 1,9 | 0,0, 5,5 | – | – | – |
| Артралгии | 3 | 5,6 | 1,3, 15,7 | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Нарушения слуха | 2 | 3,7 | 0,3, 13,2 | – | – | – | 1 ¹³ | 1,9 | 0,0, 5,5 | – | – | – |

¹ По одному случаю отмены протионамида, пипразинамида, аminosалициловой кислоты

² Полное прекращение химиотерапии на три дня

³ Четыре случая отмены капреомицина, два случая отмены линезолида и по одному случаю отмены амикацина и меронема

⁴ Полное прекращение химиотерапии на три недели вследствие стойкой гиперэозинофилии периферической крови

⁵ По два случая отмены циклосерина и теризидона

⁶ Три случая отмены бедаквилина (один – временной и два – окончательной, в том числе при полной отмене химиотерапии в связи с гипохромной анемией), один случай отмены азитромицина

⁷ Полное прекращение химиотерапии на фоне гиперкалиемии при прогрессировании ХПН (пациент А. – см. пояснения в тексте)

⁸ Два случая отмены протионамида, один случай отмены пипразинамида и изониазида

⁹ Полная отмена капреомицина

¹⁰ Полное прекращение химиотерапии при прогрессировании ХПН (пациент А. – см. пояснения в тексте)

¹¹ Полная отмена химиотерапии в связи с гипохромной анемией (в сочетании с кардиотоксическими эффектами)

¹² Полная отмена этамбутола

¹³ Полная отмена капреомицина

дискомфорт в правом подреберье) нельзя было полностью исключить участие в генезе НПР бедаквилина.

НПР со стороны *сердечно-сосудистой системы* заключались в удлинении интервала QTc на ЭКГ, в том числе в сочетании с жалобами на боли в области сердца, сердцебиение, и были отмечены у 12 пациентов (22,2%, 95%ДИ 11,1, 33,3%), но только у двух из них (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) они соответствовали критериям III–IV степени тяжести. У девяти пациентов из 12 в режим химиотерапии, помимо бедаквилина, входили другие препараты с потенциальным влиянием на длительность интервала QTc. В трех случаях (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) указанные нарушения повлекли за собой отмену бедаквилина (у одной пациентки – временную) и в одном (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) – азитромицина. Остальные восемь пациентов продолжили химиотерапию в прежнем объеме на фоне симптоматической коррекции.

Гепатотоксические НПР развились у девяти пациентов (16,7%, 95%ДИ 6,7, 26,6%), преимущественно в виде «порогового» (в пределах 1,5 нормальных значений) повышения трансаминаз и/или общего билирубина. Симптомы клинически значимого лекарственного поражения печени (III–IV степени тяжести) с повышением трансаминаз в пределах 3–10 норм, умеренным повышением ферментов холестаза, клинической симптоматикой отмечены только у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%). В двух случаях эти НПР были ассоциированы с приемом протинамида, в одном – явились следствием приема больших доз алкоголя на фоне приема высоких доз изониазида (0,9 г в сутки) в сочетании с пиразинамидом (1,5 г в сутки). У всех трех пациентов проведена коррекция химиотерапии (отмена протинамида и препаратов первого ряда, соответственно). У одного пациента с хроническим активным гепатитом С отмечено волнообразное повышение трансаминаз в ходе всего периода 24-недельной терапии, что потребовало периодической коррекции гепатотропной терапии (без отмены ПТП).

НПР аллергического характера были отмечены у 14 пациентов (25,9%, 95%ДИ 14,2, 37,6%), в том числе III–IV степени тяжести – у трех (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%). Они были представлены как эозинофилией (максимально до 21% лейкоцитов) периферической крови (6 чел. – 11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%) без каких-либо других проявлений аллергической реакции, так и различными вариантами кожных проявлений аллергии (дерматит, папулезная сыпь на конечностях, кожный зуд (8 чел. – 14,8%, 95%ДИ 5,3, 24,3%). Чаще всего причиной развития аллергических реакций (гиперэозинофилия, папулезная сыпь) являлся капреомицин (4 чел. – 7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%), у двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) генерализованный кожный зуд появился на фоне смены препаратов линезолида, и по одному случаю (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) аллергических НПР (эозинофилия) было связано с введением амикацина и меронема.

Во всех случаях эти препараты были исключены из режима химиотерапии. У остальных шести пациентов (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%) препарат-виновник аллергических НПР установить не удалось, в одном случае (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) потребовалась отмена на 21 день всех ПТП. Одна из пациенток связывала аллергический дерматит кистей рук с приемом бедаквилина, однако кожные изменения быстро регрессировали на фоне аппликации гидрокортизоновой мази; коррекция режима ПТП не понадобилась.

Нейротоксические НПР отмечены у 13 пациентов (24,1%, 95%ДИ 12,7, 35,5%) и, хотя III–IV степени тяжести они не достигли ни в одном из случаев, привели к отмене наиболее вероятных препаратов-виновников у четырех пациентов. Это объясняется субъективными ощущениями пациентов и риском досрочного прерывания по их причине лечения в целом. НПР данного типа были весьма разнообразны, часто сочетались у одного пациента и были представлены усилением симптомов энцефалопатии (3 чел. – 5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%), головными болями (2 чел. – 3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%), несистемным головокружением (2 чел. – 3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%), нарушениями сна (5 чел. – 9,3%, 95%ДИ 1,5, 17,0%). В абсолютном большинстве случаев (у 10 из 13 пациентов – 76,9%) указанные жалобы были связаны с приемом циклосерина или теризидона и уменьшались либо после отмены данных препаратов, либо на фоне симптоматической коррекции. У трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) связь нейротоксических явлений (эпизоды головной боли, головокружения, бессонницы) с приемом какого-либо из ПТП установить не удалось. Изменения эмоционального состояния отмечены у шести пациентов (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%). Из них три пациента (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) предъявляли достаточно типичные жалобы на появление чувства тревоги и снижение настроения, которые исчезли после отмены циклосерина. Трое других (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%), напротив, отмечали повышение эмоционального фона, вплоть до эйфории, прилив сил, повышение либидо и мотивации к деятельности (по типу гипомании). Примечательно, что последний тип реакций пациенты связывали именно с приемом бедаквилина, поскольку остальные включенные в режим химиотерапии ПТП они получали и ранее, но подобного эффекта не отмечали.

Нефротоксические НПР отмечены у восьми пациентов (14,8%, 95%ДИ 5,3, 24,3%). Большинство этих НПР (у семи пациентов) было представлено обратимым «пороговым» (в пределах 1,5 нормальных значений) повышением креатинина, только в одном случае одновременно отмечено повышение уровня калия крови (5,5 ммоль/л). У четырех пациентов данная реакция была ассоциирована с введением капреомицина (у одного пациента этот ПТП был отменен), у остальных не представлялось возможным четко идентифицировать причинно-следственную связь с каким-либо из получаемых препаратов.

У пациента А. (мужчина 34 лет, страдавший фиброзно-кавернозным туберкулезом с ШЛУ МБТ более 10 лет) с тяжелой коморбидной патологией (вторичный амилоидоз с преимущественным поражением почек, хроническая болезнь почек IV ст., ХПН II ст., хронический гепатит, хронический панкреатит, двусторонняя нейросенсорная тугоухость, ХОБЛ, легочно-сердечная недостаточность III ст.) в ходе лечения по режиму с включением бедаквилина (получал также линезолид, моксифлоксацин, теризидон, азитромицин) на 16-й неделе отмечено прогрессирование ХПН до IV терминальной стадии с нарастанием уровня креатинина с 2,3 норм до 4,3 норм в течение 1,5 суток, гиперкалиемией до 6,4 ммоль/л, анурией, левожелудочковой недостаточностью. Химиотерапия была полностью прекращена. Заместительная почечная терапия (гемодиализ) была неэффективной, в последующем – перевод больного на ИВЛ, развитие полиорганной недостаточности, глубокое угнетение ЦНС и смерть.

Нарушения электролитного баланса имели место у 10 пациентов (18,5%, 95%ДИ 8,1, 28,9%). Чаще всего (у 7 чел. – 13,0%, 95%ДИ 4,0, 21,9%) фиксировали гиперкалиемию в пределах 5,5–6,0 ммоль/л без клинических проявлений. Лишь у трех человек (включая описанного выше пациента А.) гиперкалиемия сочеталась с повышением азотистых шлаков в крови, несомненными признаками нефротоксической реакции. У двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) выявлена гипокалиемия (минимально 2,8 ммоль/л), в одном случае в сочетании с гипокальциемией (1,09 ммоль/л); оба случая ассоциировались с приемом бедаквилина, поскольку препараты группы аминокликозидов или капреомицин эти пациенты не получали. Еще у одного пациента (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) развилась умеренная гипокальциемия до 2,08 ммоль/л, без изменения уровня других электролитов, клинически проявившаяся кратковременными судорогами икроножных мышц.

Гематологические НПР отмечены у пяти пациентов (9,2%, 95%ДИ 3,6, 20,3%) и у всех ассоциировались преимущественно с приемом линезолида. У одной пациентки с исходно нормальным уровнем гемоглобина (128 г/л) отмечено постепенное развитие выраженной нормохромной анемии (без признаков угнетения других ростков кроветворения) со снижением уровня гемоглобина минимально до 69 г/л и содержания эритроцитов до $2,4 \times 10^{12}/л$ на 10-й неделе лечения. Поскольку эти изменения сочетались с выраженными кардиотоксическими НПР, химиотерапия была полностью прекращена, в последующем отмечено медленное восстановление показателей красной крови; учитывая отсутствие признаков прогрессирования процесса (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов) и отрицательные результаты посевов мокроты на МБТ на 4-й, 6-й и 8-й неделях лечения, прием ПТП не возобновлялся. У другого пациента с исходным содержанием гемоглобина 149 г/л отмечено его медленное снижение до 10^9 г/л к 16-й не-

деле лечения, а число эритроцитов при этом снизилось до $3,4 \times 10^{12}/л$. Терапия пероральными препаратами железа привела к улучшению, позволившему продолжить прием ПТП в прежнем режиме. Развитие анемии легкой степени тяжести (снижение гемоглобина до 111 г/л) на 3-й неделе исследования отмечено еще у одной пациентки, что также потребовало проведения заместительной терапии препаратами железа с хорошим эффектом. Еще у двух пациентов отмечена умеренная тромбоцитопения (минимально до $134 \times 10^9/л$, без каких-либо проявлений геморрагического синдрома, на 3-й и на 1-й неделях лечения) с последующим спонтанным восстановлением; каких-либо мер по коррекции НПР в этих случаях не проводили.

Нарушения зрения отмечены у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 1,3, 15,7%): у двух по типу зрительных феноменов в виде «белых вспышек» либо внезапного усиления яркости изображения, и у одного – в виде преходящего легкого снижения остроты зрения, расцененного офтальмологом как астиопия на фоне приема ПТП, что обусловило полную отмену этамбутола.

Нарушения слуха имели место у двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,3, 13,2%) – в виде легкого снижения слуха, в одном случае в сочетании с шумом в ушах; у этого пациента потребовалась отмена капреомицина.

Появление **артралгий** отметили трое пациентов (5,6%, 95%ДИ 1,3-15,7%). Гиперурикемии не было выявлено ни в одном из случаев, и артралгии были предположительно ассоциированы с приемом фторхинолонов; только у одного пациента потребовался короткий курс нестероидных противовоспалительных препаратов, у остальных артралгии прошли самостоятельно.

Подводя итог анализу безопасности включавших бедаквилин режимов химиотерапии, можно отметить, что в целом частота и выраженность наблюдаемых нами НПР соответствовали данным наиболее представительного многоцентрового КИ бедаквилина [26], которое включало пациентов с гораздо менее отягощенным туберкулезным анамнезом и менее тяжелой сопутствующей патологией. Частота НПР в данном КИ составила 69,6% (95%ДИ 59,5, 79,8%) против отмеченных нами 79,6% (95%ДИ 68,9, 90,4%, $p > 0,05$), а частота НПР III–IV степени тяжести – 43,0% (95%ДИ 32,1, 54,0%) и 22,2% (95%ДИ 11,21, 33,3%), соответственно ($p > 0,05$). Не было достоверных различий и в частоте прекращения химиотерапии вследствие НПР: 5,1% при 95%ДИ 0,2, 9,9% в КИ [26] и 5,6% при 95%ДИ 0,0, 11,7% в нашем исследовании.

В то же время спектр НПР, хотя и соответствовал описанному при лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ [1, 8, 13, 19, 45, 48], но достоверно отличался от описанного в КИ [26]. Например, частота артралгий в этом исследовании достигла 36,7% (95%ДИ 26,1, 47,4%), а среди наших пациентов отмечена только у 5,6% (95%ДИ 1,3, 15,7%, $p < 0,05$), гиперурикемия, не наблюдаемая нами, отмечена в КИ [26] у 25,3% пациентов

(95%ДИ 15,7, 35,0%). Головные боли беспокоили наших пациентов в 3,7% случаев (95%ДИ 0,0, 8,8%), а в КИ [26] – в 29,1% (95%ДИ 19,1, 39,1%). Связано ли это с формированием режимов химиотерапии с учетом сведений о переносимости ПТП в прошлом и/или является следствием проводимой нами активной терапии сопровождения, будет уточнено в ходе дальнейших клинических наблюдений. В любом случае следует отметить вполне удовлетворительную переносимость исследуемых режимов химиотерапии в подавляющем большинстве случаев.

Ограничения исследования и их обсуждение

Анализ первого опыта использования в повседневной практике режимов химиотерапии с включением бедаквилина при невозможности сформировать адекватный режим химиотерапии, естественно, не может дать ответ на все волнующие клиницистов вопросы.

В первую очередь следует указать, что оценка эффективности и безопасности проведена только по результатам 24-недельного исследования и в исследовании отражены лишь непосредственные результаты курсов химиотерапии с включением бедаквилина. Однако первоочередной задачей исследования было определение целесообразности и возможности реализации курсов лечения туберкулеза с одновременным включением бедаквилина и ПТП третьего ряда у остро нуждающихся в новых режимах химиотерапии пациентов, которые остались за пределами опубликованных на момент начала исследования КИ бедаквилина (ШЛУ МБТ, повторные курсы лечения по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ, сопутствующие заболевания, алкоголизм, наркомания) [25, 26, 46]. Получение данных о непосредственной эффективности и безопасности химиотерапии по режимам с включением бедаквилина и ПТП третьего ряда у подобных пациентов является необходимым первым этапом расширения применения препаратов с новыми механизмами антимикобактериального действия. Поэтому настоящее исследование можно рассматривать как пилотное исследование (*pilot trial*), направленное на первичную оценку эффективности, безопасности и переносимости, оценку методологии, которая может быть использована в последующих клинических исследованиях, и накопление клинического опыта работы с комплексом новых препаратов в открытом исследовании.

Кроме того, при оценке исходов химиотерапии с приемом бедаквилина в течение первых 24 недель только через 18–24 месяца, в соответствии с критериями ВОЗ, на результаты лечения будут оказывать влияние факторы, не имеющие отношения к химиотерапии, а обусловленные поведением больных (смертность от всех причин, досрочное прекращение лечения), и оценка нового режима как противоэпидемического фактора будет затруднена.

Наблюдение за всеми пациентами, включенными в наше исследование, продолжается по единому протоколу, как в от-

ношении отсроченной токсичности, так и в отношении стойкости клинко-рентгенологического и микробиологического эффекта, и результаты его будут впоследствии опубликованы. Следует отметить отсутствие признаков отсроченной токсичности бедаквилина по данным ранее проведенных КИ [24, 26].

Важным остается вопрос и о формировании устойчивой к бедаквилину популяции МБТ на фоне лечения, поскольку мутации, обеспечивающие выживаемость МБТ при его воздействии уже известны [16]. Однако, как указали в недавней редакционной статье в *Eur. Respir. J. M. Salfinger* и *G.B. Migliori* [42], мониторинг ЛУ МБТ к бедаквилину возможен лишь путем определения минимальных ингибирующих концентраций препарата для каждой из выделенных культур МБТ, но протокол такого исследования пока не опубликован. Культуры МБТ, выделенные от включенных в наше исследование пациентов до начала приема бедаквилина и в ходе лечения, сохранены, и их устойчивость к бедаквилину в различных концентрациях будет определена в рамках отдельного исследования.

Еще одним ограничением исследования является невключение пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, среди которых особо высока доля туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя [6, 29, 31, 38]. В связи с крайне ограниченными данными о применении бедаквилина у пациентов с ВИЧ-инфекцией [46] было принято решение не включать пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез в исследование до накопления собственного опыта работы с бедаквилином в составе поликомпонентного режима химиотерапии. Назначение пациентам с ВИЧ-инфекцией режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, начато в МНПЦ борьбы с туберкулезом с января 2015 г., и результаты будут опубликованы в рамках отдельного исследования.

Заключение

Режимы химиотерапии, содержащие бедаквилин в сочетании с ПТП резерва и, при необходимости, с активными в отношении МБТ антибактериальными препаратами широкого спектра действия, высокоэффективны при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ МБТ, даже несмотря на длительное неэффективное лечение пациентов в прошлом. Эффективность подобных режимов по критерию прекращения бактериовыделения к концу 24-й недели лечения достигает более чем 85%. В то же время у значительной части пациентов к исходу 24-й недели лечения, хотя и отмечается явная положительная клинко-рентгенологическая динамика, но все же сохраняются характерные для активного туберкулеза изменения в легочной ткани. В связи с этим представляется целесообразным увеличение сроков приема бедаквилина до 36–48 недель, а возможно, и на большие сроки. Это особо актуально для включенных в наше исследование пациентов, у большинства из которых без включения бедаквилина невозможно сформировать эффективный

режим химиотерапии, то есть речь идет о жизненных показаниях к такому продлению на период интенсивной фазы лечения. По решению центральной врачебной комиссии длительность лечения по режиму с включением бедаквилина была продлена свыше 24 недель у 25 пациентов, итоги лечения которых к концу 36-й и 48-й недель будут проанализированы в дальнейших публикациях.

Весомым аргументом в пользу увеличения длительности приема бедаквилина представляется определенная в настоящем исследовании удовлетворительная переносимость подобных режимов даже при многообразной сопутствующей патологии и серьезных НПР химиотерапии в прошлом. Несмотря на развитие НПР почти у 80% пациентов, они достигали III–IV степени тяжести только у 22,2% (12 чел., 95%ДИ 11,1, 33,3%), а полная отмена химиотерапии из-за невозможности купирования НПР потребовалась только у четырех пациентов (7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%), причем у двух из них химиотерапия была возобновлена в срок от трех дней до трех недель и лишь в двух случаях (3,7%, 95%ДИ 0,3, 13,2%) пришлось прерывать химиотерапию на более длительный срок: у одной пациентки – в связи с выраженной анемией, еще у одного – в связи с электролитным дисбалансом на фоне прогрессирования ХПН. Включение бедаквилина не приводило к развитию суще-

ственного числа НПР III–IV степени тяжести, обусловленных этим препаратом либо его взаимодействием с иными лекарственными средствами. Полная отмена бедаквилина из-за вызывавшего наибольшие опасения кардиотоксического действия потребовалась только у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%).

Основными направлениями дальнейшего изучения возможностей бедаквилина в комплексной терапии туберкулеза в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом являются:

- разработка для больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя новых режимов химиотерапии, использующих бедаквилин в сочетании с наиболее эффективными из существующих препаратов с антимикобактериальным действием;
- расширение использования бедаквилина у пациентов с ВИЧ-инфекцией и иными сопутствующими заболеваниями;
- определение эффективности и безопасности включающих бедаквилин курсов химиотерапии длительностью по меньшей мере 9–12 месяцев;
- изучение отдаленных результатов включающих бедаквилин курсов химиотерапии для определения факторов риска неэффективности терапии и рецидивов.

Литература

1. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Линезолид в интенсивной фазе химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 6. – С. 34–41.
2. Борисов С.Е., Н.В. Литвинова, Т.Н. Иванушкина и др. Лекарственная устойчивость возбудителя и результаты интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания // *МедАльянс*. – 2013. – № 1. – С. 74–78.
3. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Рыбка Л.Н., Данилова И.Д. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью // *Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. 2013 г.* / Под ред. Богородской Е.М. и Литвинова В.И. – М.: МНПЦБТ, 2014. – Гл. 5. – С. 80–93.
4. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зиминова В.Н. и др. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 3. – С. 17–20.
5. Гармаш Ю.Ю., Борисов С.Е. Формирование режимов химиотерапии больных туберкулезом с позиции современного законодательства // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2015. – № 1. – С. 51–55.
6. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2013 / Всемирная организация здравоохранения (WHO/HTM/2013/11). – С. 45–57.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>. (Дата обращения 20.04.2015 г.).
8. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Чуканов В.И., Кононец А.С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. – 2009. – № 2. – С. 50–52.
9. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 29.03.2015).
10. Профилактика неблагоприятных побочных реакций / Под общ. ред. Юргеля Н.В., Кукеса В.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 450 с.
11. Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации / Министерство здравоохранения России. – М., 2014. – 47 с.
12. ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России: официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/protivotuberculeznaya-sluzhba.html>. (Дата обращения 03.09.2014 г.).
13. 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.
14. Accelerated approval NDA 204384. – 8 p. [Электронный ресурс] URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000ltr.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).

15. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9. – N. 8. – e1001300.
16. Andries K., Villellas C., Coeck N. et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – N. 7. – e102135.
17. Bastos M.L., Hussain H., Weyer K. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59. – N. 10. – P. 1364-1374.
18. Ben Amor Y., Day M.S., Schluger N.W. Preventing the next generation of extensively drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14. – N. 5. – P. 525-527.
19. Borisov S., Ivanushkina T., Litvinova N. The individual-tailored treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18. – N. 11. – Suppl. 1. 45th World Conf. On Lung Health of the Int. Union against TB and Lung Dis.: Abstract Book 2014. – S. 406.
20. 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 (MDR-TB). – 2012. – 69 p. [Электронный ресурс] URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf>. (Дата обращения 29.03.2015).
21. Caminero J.A., Sotgiu G., Zumla A., Migliori G.B. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – N. 9. – P. 621-629.
22. Chan B., Khadem T. M., Brown J. A review of tuberculosis: Focus on bedaquiline // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2013. – Vol. 70. – N. 22. – P. 84-94.
23. Clayden P., Collins S., Daniels C. 2014 pipeline report/ HIV, hepatitis C virus (HCV), and tuberculosis (TB) drugs, diagnostics, vaccines, preventive technologies, research toward a cure, and immune-based and gene therapies in development / Ed. by A. Benzacar. – HIV i-Base /Treatment Action Group, 2014 – P. 197-216. [Электронный ресурс] URL: <http://www.pipelinerreport.org/sites/g/files/g575521/f/201407/TB%20Treatment.pdf>. (Дата обращения 20.04.2015 г.).
24. Diacon A.H., Donald P.R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – N. 6. – P. 3271-3276.
25. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2397-2405.
26. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – N. 8. – P. 723-732.
27. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 09.07.2013).
28. Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – N. 1. – P. 156-168.
29. Gandhi N.R., Nunn P., Dheda K. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – N. 9728. – P. 1830-1843.
30. Ginsberg A.M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2010. – Vol. 90. – N. 3. – P. 162-167.
31. Günther G., van Leth F., Alexandru S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21. – N. 3. – P. 409-416.
32. Jeon D.S., Shin D.O., Park S.K. et al. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector // *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26. – N. 1. – P. 33-41.
33. Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – N. 9. – e16914.
34. Kim D.H., Kim H.J., Park S.K. et al. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – N. 1. – P. 113-119.
35. Kurbatova E.V., Cegielski J.P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3. – N. 3. – P. 201-209.
36. Kurbatova E.V., Dalton T., Ershova J. et al. Additional drug resistance of multidrug-resistant tuberculosis in patients in 9 countries // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21. – N. 6. – P. 977-983.
37. Migliori G.B., Centis R., Lange C. et al. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 16. – N. 3. – P. 171-179.
38. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. – Geneva: WHO, 2010. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf?ua=1. (Дата обращения 29.03.2015).
39. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.
40. Pym A., Diacon A., Conradie F. et al. Bedaquiline as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy regimen: final results of a single-arm, phase II trial (C209) // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17. – Suppl. 2. – S.236.
41. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).

42. Salfinger M., Migliori G.B. Bedaquiline: 10 years later, the drug susceptibility testing protocol is still pending // *Eur. Resp. J.* – 2015. – Vol. 45. – P. 317-321.
43. Schag C.C., Heinrich R.L., Ganz P.A. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines // *J. Clin. Oncology.* – 1984. – Vol. 2. – P. 187-193.
44. Shin S.S., Keshavjee S., Gelmanova I.Y. et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – N. 3. – P. 426-432.
45. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).
46. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
47. Yew W.W., Cynamon M., Zhang Y. Emerging drugs for the treatment of tuberculosis // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* – 2011. – Vol. 16. – P. 1-21.
48. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013. – [Электронный ресурс] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Дата обращения 29.03.2015).
49. Zumla A., Abubakar I., Raviglione M. et al. Drug-resistant tuberculosis – current dilemmas, unanswered questions, challenges, and priority needs // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205. – Suppl. 2. – S228-S240.

Сведения об авторах

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-50-10, факс +7 (499) 785-20-82
e-mail: sebarsik@gmail.com

Иванушкина Таисия Николаевна – заведующая туберкулезным легочным отделением № 2 Клиники № 1 ГКУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (903) 151-47-52
e-mail: taisiyai@mail.ru

Иванова Диана Александровна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 269-14-10, факс 8 (495) 964-86-37
e-mail: d-ivanova@list.ru

Филиппов Алексей Вениаминович – старший научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (909) 923-47-34
e-mail: alex.phil.2010@yandex.ru

Литвинова Наталья Витальевна – старший научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (903) 771-83-58
e-mail: natali.litwinowa2015@yandex.ru

Родина Ольга Викторовна – врач фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 1 Клиники № 1 ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (903) 748-05-70
e-mail: o.v.rodina179@mail.ru

Гармаш Юлия Юрьевна – заместитель главного врача по медицинской части ГКУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-08-16, факс +7 (499) 785-20-82
e-mail: ygarmash@mail.ru

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-08-76, факс + 7 (499) 785-20-82
e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

Богородская Елена Михайловна – директор ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-00-05
e-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru