



Яцкевич Н.В.¹✉, Гуревич Г.Л.¹, Синха А.², Альварез Х.Л.², Лахеналь Н.³, Гарсеванидзе Е.⁴, Скрыгина Е.М.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

² MSF, Лондон, Соединенное Королевство

³ MSF, Женева, Швейцария

⁴ MSF, Минск, Беларусь

Предварительная оценка эффективности и безопасности 6-месячного режима лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Н.В. Яцкевич; концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование – Е.М. Скрыгина; концепция и дизайн исследования – А. Синха, Альварез Х.Л., Г.Л. Гуревич, Е. Гарсеванидзе; концепция и дизайн исследования, обработка материала – Н. Лахеналь

Исследование проводилось при финансовой поддержке ассоциации «Врачи без границ» (Médecins Sans Frontières (MSF)), Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, ВОЗ.

Подана: 28.02.2023

Принята: 24.03.2023

Контакты: yahoravanatallia@mail.ru

Резюме

Введение. Общая продолжительность лечения рифампицин-устойчивого туберкулеза (РУ-ТБ) составляет 18 месяцев. Эффективность применяемых режимов низкая (73% в когорте 2018 г.). Разработка эффективных коротких режимов лечения РУ-ТБ является актуальной задачей. В Республике Беларусь применяется 6-месячный режим лечения пациентов с РУ-ТБ в рамках операционного исследования SMARTRT.

Цель. Провести предварительную оценку эффективности, безопасности 6-месячного режима лечения пациентов с РУ-ТБ.

Материалы и методы. Проведена предварительная оценка эффективности и безопасности режима лечения, содержащего бедаквилин, претоманид, линезолид, моксифлоксацин (BPaLM), длительностью 24 недели в когорте пациентов с РУ-ТБ. Описаны результаты лечения, время до конверсии культуры, возникновения серьезных нежелательных явлений (СНЯ), типы СНЯ, их частота и исходы. Проведен однофакторный анализ с целью выявления прогностических факторов неблагоприятных исходов лечения пациентов с РУ-ТБ.

Результаты. Из 124 пациентов, включенных в исследование с марта по 15 августа 2022 г., у 117 (94,4%) был зарегистрирован успешный исход лечения, у 6 – потеря для последующего наблюдения, 1 пациент умер.

Медиана (IQR) времени конверсии культуры мокроты составила 27 (23–28) дней.

У 7,3% пациентов наблюдались СНЯ. Из 11 зарегистрированных СНЯ 7 были разрешены, 1 разрешилось с последствиями, 2 разрешаются, 1 пациент умер вследствие



прогрессирования онкологической патологии. Смертельный исход не был связан с лечением. Медиана (IQR) времени возникновения СНЯ составила 77 (14–140) дней. Прогностическим фактором неблагоприятного исхода был положительный результат микроскопии мокроты до начала лечения (ОШ – 6,36; 95% ДИ 1,18–34,4; $p=0,03$).

Заключение. Эффективность режима BPaLM у пациентов с РУ-ТБ высокая (94,4%). Режимы BPaLM характеризуются хорошим профилем безопасности. Пациенты с положительным результатом микроскопии мокроты до начала лечения имеют более низкие шансы на излечение.

Ключевые слова: мультирезистентный/рифампицин-устойчивый туберкулез, эффективность, безопасность

Yatskevich N.¹, Hurevich H.¹, Sinha A.², Alvarez J.L.², Lachenal N.³, Garsevanidze E.⁴, Skrahina A.¹

¹ Republic Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

² MSF, London, United Kingdom

³ MSF, Geneva, Switzerland

⁴ MSF, Minsk, Belarus

Preliminary Assessment of Effectiveness and Safety of Six Month all Oral Regimen in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yatskevich N. participated in developing the study concept and design, collecting and processing information, analyzing data, and writing and editing the article; Skrahina A. participated in developing the study concept and design, analyzing data, and editing the article; Sinha A., Alvarez J., Hurevich H., Garsevanidze E. participated in developing the study concept and design; N. Lachenal participated in developing the study concept and design, processing information

This research received financial support from Doctors Without Borders (Médecins Sans Frontières (MSF)), Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, WHO

Submitted: 28.02.2023

Accepted: 24.03.2023

Contacts: yahoravanatallia@mail.ru

Abstract

Introduction. The total duration of treatment for rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) is 18 months. The efficacy of these regimens is low (73% in the 2018 cohort). The development of effective short regimens for RR-TB treatment is urgent. In Belarus Six Month All Oral Regimens (SMAR-TT) are used in patients with RR-TB under operational research condition.

Purpose. To conduct a preliminary assessment of the effectiveness, safety of Six Month All Oral Regimen for patients with RR-TB.

Materials and methods. A preliminary assessment of the effectiveness of 24 weeks regimen containing bedaquiline, pretomanid, linezolid, moxifloxacin (BPaLM) was performed in a cohort of patients with RR-TB. Treatment outcomes, time to culture

conversion and time to adverse events (AE) occurrence, AE types, frequency and outcomes are described. Univariate analysis was used to detect factors associated with unfavourable outcomes.

Results. Of 124 patients who were enrolled from March 2022 to the 15th of August 2022, 117 (94,4%) – had favourable treatment outcome, 6 patients were lost to follow-up, 1 died. Median (IQR) time to culture conversion was 27 (23–28) days.

7,3% of patients had serious adverse events (SAE). Out of total 11 SAE registered, 7 were resolved, 1 resolved with sequelae, 2 resolving and 1 fatal due to progression of cancer. The one death from cancer was not related to treatment. Median (IQR) time to the SAE was 77 (14–140) days. Predictor of unfavourable outcomes was sputum smear positive result at treatment start (OR – 6,36; 95% CI 1,18–34,4; $p=0,03$).

Conclusion. The effectiveness of BPaLM for patients with RR-TB is very high (94,4%). The BPaLM regimens are characterized by a good safety profile. Patients with sputum smear positive result at treatment start have a lower chance of cure.

Keywords: multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, treatment effectiveness, safety

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый туберкулез (МЛУ/РУ-ТБ) представляет актуальную проблему в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В настоящее время в регионе достигнуты самые высокие в мире темпы снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза (ТБ), однако сохраняется самый высокий в мире уровень МЛУ/РУ-ТБ [1].

В Республике Беларусь заболеваемость туберкулезом составляет 16,0 на 100 тысяч человек, смертность – 1,2 на 100 тысяч человек. Распространенность МЛУ/РУ-ТБ в республике в 2021 г. составила 11,5 на 100 тысяч человек. Республика Беларусь входит в число 30 стран мира с высоким бременем МЛУ/РУ-ТБ и 18 стран высокого приоритета Европейского региона по ТБ в связи с высоким удельным весом МЛУ/РУ-ТБ. Среди впервые выявленных пациентов уровень МЛУ/РУ-ТБ в 2021 г. составил 37,6%, среди ранее леченных – 63%.

Общая продолжительность существующих схем лечения МЛУ/РУ-ТБ составляет не менее 18 месяцев. Эффективность применяемых режимов низкая, составила 73% в когорте 2018 г., что выше по сравнению со средним показателем по региону (56% в когорте 2018 г.) [2, 3]. Высокая токсичность применяемых режимов химиотерапии способствует развитию нежелательных явлений и низкой приверженности пациентов к лечению [4].

За последнее десятилетие 3 новых противотуберкулезных лекарственных препарата (ПТЛП) – бедаквилин (Bdq), деламаид и претоманид (Pa) – были одобрены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (USFDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) на основании результатов IIIb фазы клинических испытаний лекарственных препаратов [5–8]. С 2015 по 2017 г. в Южной Африке было проведено клиническое исследование Nix-TB, изучающее эффективность и безопасность 6-месячных режимов лечения пациентов



с МЛУ/РУ-ТБ с применением комбинации 3 ПТЛП – бедаквилина, претоманида и линезолида (Lzd) (BPaL) – с возможностью продления лечения до 9 месяцев при положительном результате посева мокроты на 16-й неделе лечения [9]. Эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, по результатам исследования Nix-TB, составила 90%. Однако у 81 и 48% были выявлены такие нежелательные явления, как периферическая нейропатия и миелосупрессия (соответственно), связанные с приемом высоких доз линезолида (1200 мг/сут). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга безопасности данных режимов лечения, коррекции доз ПТЛП и проведения дополнительных исследований эффективности, безопасности и переносимости коротких режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

ВОЗ разработала пакет активного мониторинга и управления безопасностью противотуберкулезных лекарственных препаратов (аМБЛ), предлагая национальным программам осуществлять активную и систематическую клиническую и лабораторную оценку состояния пациентов, получающих лечение противотуберкулезными лекарственными препаратами, для выявления, лечения и репортирования о подозреваемой или подтвержденной токсичности лекарственных препаратов [4]. Разработанная ВОЗ система аМБЛ должна применяться всегда, независимо от получаемого пациентом режима химиотерапии МЛУ/РУ-ТБ, для принятия необходимых мер, обеспечения надлежащего уровня мониторинга и оперативного реагирования на нежелательные явления, наряду с контролем ответа на лечение и его результатов.

Внедрение безынъекционных режимов с сокращением продолжительности химиотерапии должно привести к повышению эффективности и безопасности лечения, приверженности пациентов к лечению, значительной оптимизации программных затрат, связанных с лечением МЛУ/РУ-ТБ, и предотвращению риска нозокомиальной передачи инфекции, что в итоге приведет к снижению бремени МЛУ/РУ-ТБ.

В настоящее время ВОЗ рекомендует проводить дальнейшее изучение эффективности, безопасности и переносимости коротких режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при проведении операционных исследований [10, 11].

Стандартная короткая схема лечения, рекомендованная ВОЗ в 2020 г., имеет определенные ограничения для программного использования в странах Европейского региона ВОЗ из-за регионального профиля лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) к ПТЛП, используемым в схеме, таким как изониазид, пиразинамид, этамбутол и этионамид. В связи с этим ВОЗ рекомендует странам документально подтверждать эффективность замены любого из ПТЛП в стандартной схеме лечения МЛУ/РУ-ТБ в условиях операционных исследований.

В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [10, 11] применяются короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в рамках операционных исследований. Один из режимов лечения в рамках исследования SMARrrT состоит из Bdq, Pa, Lzd и моксифлоксацина (Mfx). Длительность данного режима лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ составляет 24 недели.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести предварительную оценку эффективности, безопасности режима лечения, содержащего бедаквилин, претоманид, линезолид, моксифлоксацин (BPaLM), длительностью 24 недели в когорте пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь, получавших режим ВРaLM. Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии».

В исследование включены все пациенты с МЛУ/РУ-ТБ, которые начали лечение в Республике Беларусь с марта по 15 августа 2022 г. и соответствовали критериям включения (рис. 1).

Критерии включения в исследование:

- 1) туберкулез органов дыхания (A15), туберкулез других органов (A18.1–A18.8) с устойчивостью *M. tuberculosis* к рифампицину либо клинически диагностированный туберкулез на основании тесного контакта с подтвержденным случаем МЛУ/РУ-ТБ;
- 2) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) невозможность приема лекарственных препаратов внутрь;
- 2) установленная устойчивость МБТ к Bdq, Lzd, Mfx;
- 3) туберкулез в анамнезе, при лечении которого были использованы Bdq, Lfx, Mfx в течение как минимум 1 месяца до назначения данной схемы;
- 4) необходимость назначения лекарственных препаратов, одновременный прием которых противопоказан при назначении режима ВРaLM;
- 5) наличие в анамнезе аллергии к каким-либо лекарственным препаратам режима ВРaLM;
- 6) интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia), ≥ 501 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови;
- 7) туберкулез нервной системы (A17), туберкулез костей и суставов (A18.0);
- 8) участие на момент скрининга в клиническом испытании другого лекарственного препарата;
- 9) лечение туберкулеза на момент скрининга в течение более 4 недель без признаков неэффективности лечения.

Критерии исключения из когорты пациентов, получающих режим ВРaLM:

- 1) выявление устойчивости МБТ к Bdq, Pa, Lzd, Mfx по результатам ТЛЧ из культуры диагностического материала, полученного до начала лечения;
- 2) пропуск более 28 доз ПТЛП при условии продолжения лечения по индивидуальному режиму терапии длительностью не менее 18 месяцев.

У всех пациентов на этапе включения в исследование проведен анализ результатов микроскопии диагностического материала с окраской по Цилю – Нильсену, культурального исследования, ТЛЧ *M. tuberculosis* с использованием плотной питательной среды и автоматизированной системы Bactec MGIT 960, методом Xpert MTB/Rif и/или методом амплификации и гибридизации с линейными зондами (LPA), клинико-лабораторного и рентгенологического исследования органов грудной клетки. У 19 пациентов проведено бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование ткани легкого, полученной при видеоторакоскопии и/или торакотомии, у 6 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование плевральной жидкости, и/или плевры, и/или фибрина.

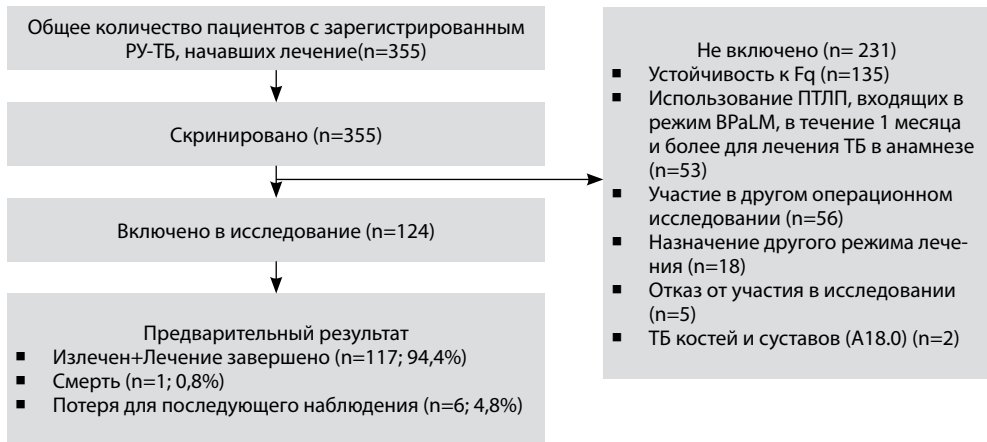


Рис. 1. Схема включения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в операционное исследование SMARTRT, март – 15 августа 2022 г.

Fig. 1. MDR/RR-TB patients' enrolment flow diagram into SMARTRT operational research, March – the 15th of August 2022

После проведения обследования и подписания информированного согласия пациентам назначался режим лечения, включающий комбинацию из 4 пероральных противотуберкулезных лекарственных препаратов (Bdq, Pa, Lzd, Mfx). Доза линезолида составляла 600 мг в течение 16 недель, затем 300 мг в течение 8 недель.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование, абсолютное число, %
Table 1
Characteristics of patients included into the study, total number, %

Показатель		Количество случаев	%
		124	100,0
Пол	Мужской	94	75,8
	Женский	30	24,2
Возраст, лет	19–24	6	4,8
	25–34	15	12,1
	35–44	30	24,2
	45–54	39	31,5
	55–64	25	20,2
	≥65	9	7,3
Индекс массы тела менее 18,5 кг/м ²	Да	20	16,1
	Нет	104	83,9
Лечение ТБ в анамнезе	Да	27	21,8
	Нет	97	78,2
Лица без определенного места жительства	Да	2	1,6
	Нет	122	98,4
Безработные	Да	43	34,7
	Нет	81	65,3
Пребывание в исправительном учреждении	Да	6	4,8
	Нет	118	95,2

Как видно из табл. 1, среди пациентов, включенных в исследование, дефицит массы тела был выявлен у 20 (16,1%), рецидив ТБ – у 27 (21,8%), в исправительном учреждении находилось 6 (4,8%) пациентов.

Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Анализировались предварительные результаты лечения по окончании химиотерапии. Устойчивый успех лечения будет оцениваться через 1 год наблюдения после окончания лечения.

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности и безопасности осуществляли с помощью разработанных ассоциацией «Врачи без границ» (Médecins Sans Frontières (MSF)), Европейским региональным бюро ВОЗ форм с использованием пакета Microsoft Word, базы RedCap, статистическую обработку – с применением пакетов Statistica.

Оценка зависимости сроков конверсии мокроты от длительности лечения выполнена по Каплану – Майеру.

Однофакторный анализ проведен с целью выявления прогностических факторов неблагоприятных исходов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием режима BPaLM.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 124 пациента (рис. 1).

Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Таблица 2
Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число, %
Table 2
Concomitant diseases in patients included into the study, total number, %

Показатель		Количество случаев	%
		124	100,0
Вирусный гепатит В	Да	3	2,4
	Нет	121	97,6
Вирусный гепатит С	Да	13	10,5
	Нет	111	89,5
Сахарный диабет	Да	5	4,0
	Нет	119	96,0
Инфекция ВИЧ	Да	8	6,5
	Нет	116	93,5
Ишемическая болезнь сердца	Да	18	14,5
	Нет	106	85,5
Хроническая почечная недостаточность	Да	2	1,6
	Нет	122	98,4
Периферическая нейропатия	Да	3	2,4
	Нет	121	97,6
Синдром алкогольной зависимости	Да	33	26,6
	Нет	91	73,4
Инфекция COVID-19	Да	3	2,4
	Нет	121	97,6

Как видно из табл. 2, среди пациентов, включенных в исследование, ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлена у 18 человек (14,5%), вирусный гепатит С – у 13 (10,5%), ВИЧ-инфекция – у 8 (6,5%). ВИЧ-инфекция выявлена у 4 женщин, 4 мужчин, уровень CD4-клеток составил в среднем $\pm$ стандартное отклонение $268,0 \pm 255,4$ клеток/мл. Минимальный уровень CD4-клеток был 23 клетки/мл, максимальный – 784 клетки/мл.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов, включенных в исследование, был синдром зависимости от алкоголя – 33 (26,6%) пациента. Согласно отчету ВОЗ, в Республике Беларусь общий объем употребления алкоголя составляет 11,2 л на человека в год. Это почти в 2 раза больше среднемирового показателя – 6,4 л на человека в год. Такая высокая распространенность употребления алкоголя является одной из основных проблем борьбы с туберкулезом в стране [12].

Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 3.

При проведении бактериологического исследования мокроты установлено, что конверсия мокроты на 1-м месяце лечения была достигнута у 80,2% (69/86), на 2-м – у 15,1% (13/86), на 3-м – у 4,7% (4/86) (рис. 2). Медиана (интерквартильный интервал) времени конверсии культуры мокроты составила 27,0 (23,0–28,3) дня. У 94,2% пациентов конверсия культуры была достигнута в течение 2 месяцев от начала лечения.

Результаты лечения пациентов с МЛУ/ПУ-ТБ, включенных в исследование, представлены на рис. 3.

Таблица 3
Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число, %

Table 3
Characteristics of TB process in patients included into the study, total number, %

Показатель		Количество случаев	%
		124	100,0
Распространенность процесса в легких	Односторонние изменения	83	66,9
	Двусторонние изменения	38	30,6
	Нет	3	2,4
Локализация процесса	Легочный	113	91,1
	Внелегочный	3	2,4
	Легочный и внелегочный	8	6,5
Наличие полости распада в легких	Односторонние	30	24,2
	Двусторонние	21	16,9
	Нет	73	58,9
Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	Да	8	6,5
	Нет	116	93,5
ТБ периферических лимфоузлов	Да	2	1,6
	Нет	122	98,4
ТБ гортани	Да	1	0,8
	Нет	123	99,2

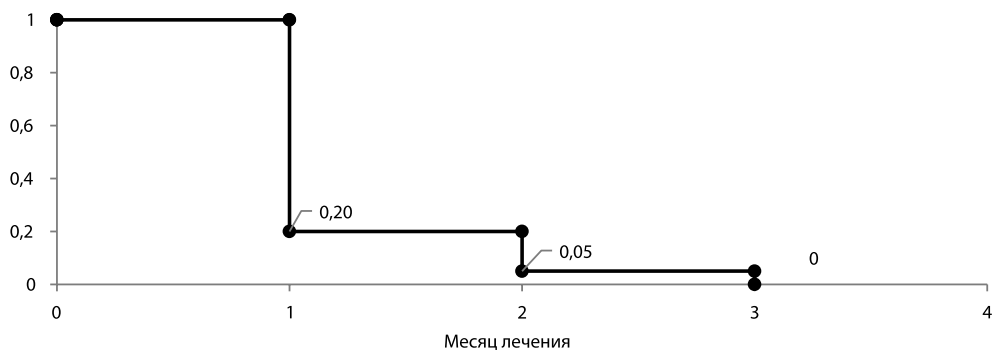


Рис. 2. Пропорция положительных микробиологических исследований на МБТ во времени по Каплану – Майеру у пациентов когорты, n=86
Fig. 2. The portion of positive results of microbiological tests for *M. tuberculosis* estimated as per Kaplan – Meier in the patients from the cohort, n=86

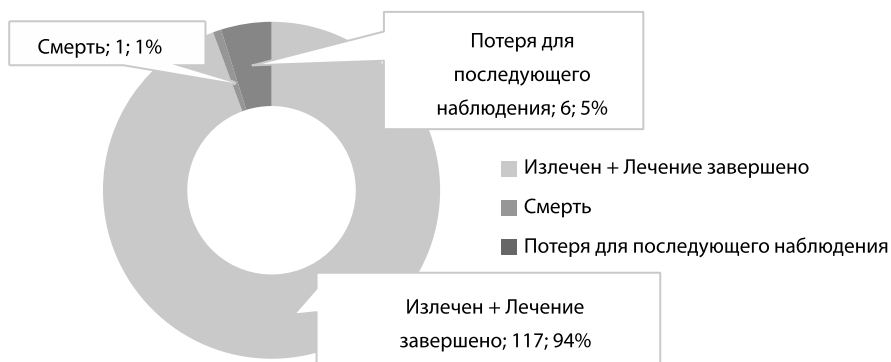


Рис. 3. Результаты лечения пациентов, включенных в исследование, n=124
Fig. 3. The results of treatment of patients included into the study, n=124

Как видно из рис. 3, у 94,4% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ был достигнут исход лечения «излечен» и «лечение завершено», 6 (4,8%) – прервали лечение на 3–6-м месяце терапии. Исход «неудача в лечении» не был зарегистрирован ни у одного пациента.

Один пациент (0,8%) умер во время лечения вследствие прогрессирования онкологической патологии. Смертельный исход не был связан с приемом ПТЛП.

Таким образом, эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием режима ВРaLM была высокой и составила 94,4%.

Эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в сочетании с инфекцией ВИЧ с использованием режима ВРaLM составила 87,5% (7/8). Эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в сочетании с вирусным гепатитом С при применении режима ВРaLM составила 92,3% (12/13).



При проведении однофакторного анализа установлено, что прогностическим фактором неблагоприятного исхода лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием режима ВРaLM являлся положительный результат микроскопии мокроты до начала лечения (ОШ – 6,36; 95% ДИ 1,18–34,4; $p=0,03$).

Эффективность лечения МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь с использованием стандартных режимов лечения длительностью не менее 18 месяцев в когорте 2018 г. составила 73%. Tack I., Dumicho A., Ohler L. et al. проведен метаанализ применения стандартных коротких режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ длительностью 9–12 месяцев, рекомендованных ВОЗ в 2020 г. Авторами установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при применении короткого режима с заменой инъекционного лекарственного препарата бедаквилином составила 73,0% [13]. При проведении ретроспективного анализа эффективности короткого режима лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, рекомендованного ВОЗ, с заменой инъекционного лекарственного препарата бедаквилином, а этионамида линезолидом, было установлено, что успех лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ был достигнут в 75,2% случаев [14].

Эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с применением 6–9-месячных режимов лечения ВРaL и использованием линезолида в дозе 1200 мг/сут, по данным исследования Nix-TB, которое было проведено в Южной Африке, составила 90%. Однако у 81 и 48% были выявлены такие нежелательные явления, как периферическая нейропатия и миелосупрессия (соответственно), связанные с приемом высоких доз линезолида. У 2 пациентов был выявлен неврит зрительного нерва, который разрешился после отмены линезолида [9].

Также оценка эффективности и безопасности 6-месячных режимов лечения ВРaL была осуществлена при проведении клинического испытания ZeNix в исследовательских центрах в Южной Африке, Грузии, Молдове и Российской Федерации. Все пациенты были разделены на 4 группы. В каждой из групп пациенты получали линезолид, доза (1200 или 600 мг) и длительность приема (в течение всего курса лечения или на протяжении 9 недель) линезолида отличались в каждой из групп. В группах пациентов, получавших линезолид в дозе 1200 мг в течение 26 или 9 недель или 600 мг в течение 26 или 9 недель, эффективность лечения составила 93, 89, 91 и 84% пациентов соответственно, периферическая нейропатия была выявлена у 38, 24, 24 и 13%, миелосупрессия – у 22, 15, 2 и 7%, доза линезолида была снижена или линезолид был отменен у 51, 30, 13 и 13% пациентов соответственно. Неврит зрительного нерва был выявлен у 4 (9%) пациентов, получавших линезолид в дозе 1200 мг в течение 26 недель [15].

У пациентов, включенных в исследование, проведена оценка частоты СНЯ и нежелательных явлений особого интереса (НЯИ) 3-й степени и выше по шкале оценки тяжести СТCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events) v.4.03 во время лечения.

Общее количество серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 4.

Наиболее часто выявлялись увеличение активности трансаминаз, амилазы, острая почечная недостаточность. Также во время лечения было выявлено сочетание онкологической патологии и МЛУ/РУ-ТБ.

Количество серьезных нежелательных явлений по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 5, на рис. 4.

Таблица 4
Общее количество серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование
Table 4
The total number of serious adverse events in patients included into the study

Серьезное нежелательное явление	Количество	Удельный вес, %
Увеличение активности трансаминаз	2	18,2
Острая почечная недостаточность	2	18,2
Увеличение активности амилазы	2	18,2
Онкологическое заболевание	2	18,2
Анемия	1	9,1
Инфекция Cl. difficile	1	9,1
Запор	1	9,1
Всего	11	100,0

Таблица 5
Количество серьезных нежелательных явлений по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Table 5
Number of serious adverse events by month of treatment in patients included into the study

Месяц лечения	Количество СНЯ	Удельный вес, %
Месяц 1	4	36,4
Месяц 2	1	9,1
Месяц 3	1	9,1
Месяц 4	1	9,1
Месяц 5	2	18,2
Месяц 6	2	18,2
Всего	11	100,0

Как видно из табл. 5, рис. 4, серьезные нежелательные явления чаще возникают на 1-м месяце лечения. Минимальное количество серьезных нежелательных явлений зарегистрировано на 2–4-м месяце лечения.

Серьезные нежелательные явления были выявлены у 9 (7,3%) пациентов, включенных в исследование (табл. 6).

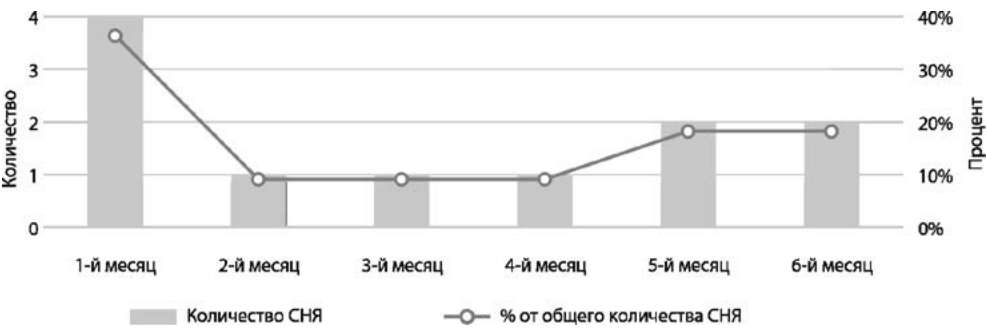


Рис. 4. Количество серьезных нежелательных явлений по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Fig. 4. Number of serious adverse events by months of treatment in patients included into the study



Из 11 зарегистрированных серьезных нежелательных явлений 7 (63,6%) завершились выздоровлением, в 2 (18,2%) случаях достигнуто улучшение состояния, в 1 (9,1%) – выздоровление с последствиями (было выявлено наличие онкопатологии), 1 (9,1%) пациент умер от прогрессирования онкопатологии. Смертельный исход не был связан с приемом противотуберкулезных лекарственных препаратов (табл. 7).

При развитии серьезных нежелательных явлений в 7 (63,6%) случаях было необходимо прерывание приема лекарственных средств, в 2 случаях линезолид был отменен (табл. 8).

Таблица 6
Частота развития серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (n=124)
Table 6
The incidence of serious adverse events in patients included into the study (n=124)

Количество серьезных нежелательных явлений	Количество пациентов	Удельный вес, %
Не было серьезных нежелательных явлений	115	92,7
1 серьезное нежелательное явление	7	5,6
2 серьезных нежелательных явления	2	1,6
3 серьезных нежелательных явления	0	0
4 серьезных нежелательных явления	0	0
Количество пациентов, у которых выявлены серьезные нежелательные явления	9	7,3

Таблица 7
Исходы серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (n=11)
Table 7
Outcomes of serious adverse events in patients included into the study (n=11)

Исход	Количество	Удельный вес, %
Разрешилось	7	63,6
Разрешается	2	18,2
Разрешилось с последствиями	1	9,1
Умер	1	9,1
Всего	11	100,0

Таблица 8
Действия, предпринятые для лечения серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (n=11)
Table 8
Actions taken to treat serious adverse events in patients included into the study (n=11)

Предпринятое действие при развитии СНЯ	Количество	Процент
Дозы лекарственных препаратов не изменились	1	9,1
Прерывание приема лекарственных препаратов	7	63,6
Лекарственный препарат отменен (линезолид)	2	18,2
Не применимо	1	9,1
Всего СНЯ	11	100,0

Таким образом, серьезные нежелательные явления возникают при применении режима ВРaLM, однако они возникают у 7,3% пациентов и редко приводят к отмене лекарственных препаратов. Мониторинг и ведение серьезных нежелательных явлений относятся к числу важных компонентов надлежащей клинической практики при лечении пациентов с туберкулезом.

■ ВЫВОДЫ

1. Эффективность лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом с применением режима ВРaLM высокая и составляет, по предварительным данным, 94,4% (117/124). Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения.
2. Пациенты с положительным результатом микроскопии мокроты до начала лечения имеют более низкие шансы на излечение (ОШ – 6,36; 95% ДИ 1,18–34,4; $p=0,03$).
3. Режим ВРaLM характеризуется хорошим профилем безопасности. Серьезные нежелательные явления возникают при применении режима ВРaLM, однако они случаются у 7,3% пациентов и редко приводят к отмене противотуберкулезных лекарственных препаратов.
4. Мониторинг и ведение серьезных нежелательных явлений являются важным компонентом надлежащей клинической практики при лечении пациентов с туберкулезом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2023–2030. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/361921/72bg06e-AP-TB.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 26 December 2022).
2. WHO 2020 Global TB Report, 20 October 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/20-10-2020-who-2020-global-tb-report-app-now-available-in-english-french-and-russian> (accessed 27 June 2022).
3. World Health Organization (WHO). WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025, 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341980/9789240029439-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
4. Halleux C.M., Falzon D., Merle C., et al. The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis *Eur Respir J.* 2018;51(3):1–5. DOI:10.1183/13993003.01643-2017
5. US Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package. SIRTURO (bedaquiline) 100 mg Tablets. Company: Janssen Research and Development, LLC. Application No. 204384, 28 December 2012. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000TOC.cfm (accessed 27 June 2022).
6. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Delytba, 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delytba> (accessed 27 June 2022).
7. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Sirturo, 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo> (accessed 27 June 2022).
8. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Dovprela (previously Pteromanid FGK), 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela-previously-pretomanid-fgk> (accessed 27 June 2022).
9. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382:893–902. DOI: 10.1056/NEJMoA1901814
10. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332397/9789240007048-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
11. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332398/9789240006997-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
12. World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health. 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf> (accessed 27 June 2022).
13. F. Mirzayev, K. Viney, N.N. Linh, et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur Respir J.* 2021;57:2003300. DOI:10.1183/13993003.03300-2020.
14. I. Tack, A. Dumicho, L. Ohler, et al. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high human immunodeficiency virus (HIV) burden rural South Africa: a retrospective cohort analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e3563–e3571. DOI:10.1093/cid/ciaa1894
15. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov P., et al. Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387:810–823. DOI: 10.1056/NEJMoA2119430