

**Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Л. В. Щербакова, О. П. Чоботар, К. О. Гамазіна,
О. В. Павлова, Н. В. Гранкіна, О. К. Протас, Н. О. Степова, В. В. Шукатка, О. І. Петренко,
Н. М. Боровок, Н. Кльоц, Р. Тупічак, Е. Вітек**
**ПРОМІЖНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ІЗ БЕДАКВІЛІНОМ У ХВОРИХ
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ПРЕ- ТА РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ МБТ
ЗАЛЕЖНО ВІД АНАМНЕЗУ ПОПЕРЕДНЬОГО ЛІКУВАННЯ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

РАТН, Україна

КП «ДОКЛПО «Фтизіатрія» ДОР»

КЗ КОР КОПТД

КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб» Одеської обласної ради»

Харківський обласний протитуберкульозний диспансер № 1

Миколаївський обласний протитуберкульозний диспансер

Львівський центр легеневого здоров'я

USAID

Одним із компонентів покращання епідеміологічної ситуації щодо хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) є лікування хворих ефективними бактерицидними схемами, ґрунтовані на нових підходах із включенням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП), які мають бактерицидну та стерилізуючу дію. Основним із них на даний час є бедаквілін.

У 2016 році ВООЗ опублікувала нові рекомендації щодо лікування хворих на МРТБ [8], а у 2018 році було випущено оновлення щодо підходів антимікобактеріальної терапії (АМБТ) [9]. У даному оновленні бедаквілін є одним із препаратів групи А, разом із фторхінолонами та лінезолідом. Препаратами групи В є клофазимін і циклосерин. Усі інші АМБП є другорядними (група С) та включаються у режим лікування, якщо неможливо призначити АМБП із груп А та В [9]. Після ранньої діагностики МРТБ/РРТБ визначаються показання до скороченого стандартного режиму хіміотерапії (9–12 міс.) або індивідуалізованого, тривалістю 18–20 міс. (за оновленим підходом призначення АМБП у режим АМБТ).

При цьому, режим АМБТ потрібно формувати з обов'язковим урахуванням не лише його ефективності, а і безпечності [8]: лікування проводити на фоні жорсткого моніторингу побічних реакцій (ПР) на початку та у процесі лікування, що спрямовані на профілактику виникнення ПР або серйозних побічних реакцій (СПР) [1, 2, 5].

Оскільки, згідно епідеміологічних досліджень міжнародних експертів, задля стабілізації епідемічної ситуації з туберкульозу необхідно досягати показника «ефективне лікування» не менше ніж у 75,0 % хворих на МРТБ, вкрай актуальним є впровадження нових режимів хіміотерапії з новими АМБП. Реєстрація та вихід на ринок нового протитуберкульозного препарату бедаквіліну відбулася у грудні 2012 р. [7]. Це перший за 40 років препарат із відмінним механізмом дії, який полягає у пригніченні АТФ-синтетази — ферменту, який бере участь у енергетичному обміні мікобактерій туберкульозу та відноситься до групи діарилхінолонів. Препарат дає змогу підвищити ефективність лікування за показником «при-

пинення бактеріовиділення» після 2 і 6 місяців лікування. Серед пацієнтів, що отримували бедаквілін, досягнуті більш високі показники конверсії культури мокротиння протягом 24 тижнів (79 % проти 58 %) і протягом 120 тижнів (58 % проти 32 %) [3, 4, 6, 7].

Оскільки бедаквілін є основним новим високоефективним препаратом за останні 40 років, його використання у рутинній практиці повинно проходити за такими принципами, котрі не дозволять розвиватися резистентності до нього.

Впровадити на практиці принципи антимікобактеріальної терапії (АМБТ) для лікування хворих на пре- та із розширеною резистентністю МБТ (пре-РРТБ та РРТБ), запропоновані ВООЗ, та порівняти ефективність та переносимість їх застосування у хворих, що мають різний анамнез лікування туберкульозу у минулому, стало метою нашої роботи.

Матеріали та методи

Впровадження бедаквіліну здійснювалось у ході проспективного обсерваційного дослідження у 132 хворих на туберкульоз із пре- та розширеною резистентністю, що були включені до лікування з 07.2017 по 08.2018, та котрі мали перші результати на 6-му місяці від початку лікування. Процес лікування даних хворих передбачав використання сучасного алгоритму покрокового призначення не менше ніж 4-х ефективних (та мінімум 2-х — із бактерицидною дією) антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Серед хворих, що ліковані у минулому тільки АМБП 1-го ряду або не ліковані раніше (55 хворих), порівняно із тими, котрих лікували АМБП 2-го ряду (77 хворих), вивчені перші результати на 6-му місяці від початку лікування.

Дане обсерваційне дослідження проводилось в рамках пілотного проекту Challenge TB («Виклик туберкульозу»), що реалізується в Україні організацією РАТН спільно з KNCV (Королівська Голандська Спілка контролю за туберкульозом) та за підтримки USAID, на клінічній базі відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» (НІФП НАМНУ). Бедаквілін був отриманий НІФП НАМНУ в рамках програми благодійного пожертвування USAID: у липні 2017 року було отримано

© Фещенко Ю. І., Литвиненко Н. А., Щербакова Л. В., Чоботар О. П., Гамазіна К. О., Павлова О. В., Гранкіна Н. В., Протас О. К., Степова Н. О., Шукатка В. В., Петренко О. І., Боровок Н. М., Кльоц Н., Тупічак Р., Вітек Е., 2019

200 6-ти місячних курсів та потім — у грудні 2018 року — ще 100 6-тимісячних курсів. Усі інші АМБП були забезпечені для лікування хворих за кошти Держбюджету.

Використовували алгоритм ранньої діагностики МРТБ/РРТБ згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, що виглядав наступним чином. Усім хворим з резистентністю до рифампіцину проводили молекулярно-генетичне дослідження — лінійний зонд аналіз (ДНК-стрип технології) для раннього визначення МРТБ та РРТБ (є різні системи визначення мутацій, притаманних для ізоніазиду та рифампіцину та окремо — для фторхінолонів та ін'єкційних АМБП). Одночасне використання молекулярно-генетичних і культуральних методів, в порівнянні із використанням лише культуральних методів діагностики, скорочувало строк встановлення діагнозу МРТБ, що дозволяло провести ранню ізоляцію пацієнта та починати лікування ще до отримання результату тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ МБТ) за фенотиповими методами. Частина хворих, що лікувалися та обстежувалися раніше та котрі мали результат ТМЧ МБТ із останнього позитивного посіву на момент початку лікування, АМБТ призначалась за наявними даними.

Критерії включення у дослідження:

- підтверджені випадки пре-РРТБ або РРТБ за результатами Geno Type I–II або ТМЧ МБТ;
- випадки РМРТБ із підтвердженого РРТБ контакту;
- добра або сформована прихильність до лікування;
- відсутність тривалого неефективного використання у минулому перепрофільованих ліків (лінезоліду, клофазиміну, меропенему).

Критерії виключення з дослідження:

- випадки чутливого туберкульозу;
- діти до 5-ти років;
- вагітні;
- супутні захворювання у стані декомпенсації, котрі унеможливають призначення повноцінної АМБТ;
- подовження інтервалу QT на електрокардіограмі більше ніж 450-500 мс у розрахунку за формулою Фредеріція;
- PR 3-4 ступеня вираженості, що потребували відміни 1-2 ключових АМБП, без котрих неможливо сформулювати ефективний режим лікування.

Хворим використовували наступні принципи лікування. Усім пацієнтам призначали індивідуалізований режим лікування за наступними принципами:

Наявність у схемі 4-х ефективних АМБП (2 із них повинні мати бактерицидну та стерилізуючу дію);

АМБП призначали до режиму АМБТ крок за кроком: спочатку у режим включали АМБП групи А (бедаквілін, лінезолід та фторхінолон). Якщо до фторхінолону визначалась резистентність за ТМЧ МБТ або мутації, що свідчили про високу ймовірність такої резистентності (yur A та/або yur B), АМБП даної групи не призначали;

Наступним кроком у режим АМБТ включали АМБП групи В (клофазимін, циклосерин). У разі неефективного досвіду використання циклосерину у минулому або виникнення PR 3-4 ступеня вираженості на нього — даний препарат не використовували. Клофазимін включали за можливості усім хворим, так як даний препарат не має широкого досвіду використання у минулому в

Україні, та має виражену стерилізуючу дію на МБТ;

останнім кроком, якщо у режим не вдавалося включити із груп А та В достатньої кількості ефективних АМБП (до яких збережена чутливість МБТ (для бактерицидних АМБП) та якщо не було тривалого досвіду використання у минулому (для АМБП із бактериостатичною дією), АМБП групи С включали до режиму АМБТ у наступній послідовності: піразинамід, етамбутол, карбапенем (моеропенем, іміпенем) із клавулановою кислотою; етіонамід, ПАСК, капреоміцин/канаміцин/амікацин.

Хворих лікували протягом 6-ти місяців за наступними принципами, після чого оцінювали проміжні результати ефективності лікування:

«припинення бактеріовиділення методом культури» - на 6-му міс лікування як мінімум повинна бути отримана негативна культура за 4-й та за можливості 5-й міс лікування);

«невдача лікування» - продовження бактеріовиділення методом культури протягом 6-ти міс від початку лікування;

«вибув з під нагляду» - перерване лікування за різних причин а 2 та більше місяці;

«помер» — протягом періоду спостереження (6 міс від початку лікування) за різних причин.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювались та обчислювались за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховувались й визначались середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчались за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Ст'юдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Результати та їх обговорення

Порівняльна характеристика хворих, що отримували АМБТ із включенням бедаквіліну за принципами ВООЗ представлена на рисунку 1.

Як видно на рис. 1, переважна більшість хворих — це були молоді особи (до 40 років), більшість чоловіків. Більше 70 % хворих мали РРТБ, поширені зміни в легенях, що супроводжувались вираженими клінічними проявами. ВІЛ інфекція визначалась у 14–15 % із них. Тобто, групи порівняння були співставними.

Відсоткове співвідношення АМБП, що були включені до режимів АМБТ представлено на рисунку 2.

За даними рис. 2 видно, що хоча принципи АМБТ були однаковими, склад АМБП у режимах був дещо різний.

Серед основних АМБП групи А у режим включали бедаквілін та лінезолід, та тільки у 27–29 % випадках — фторхінолони (мокси- або левофлоксацин). Серед препаратів групи В включався у більшості хворих клофазимін.

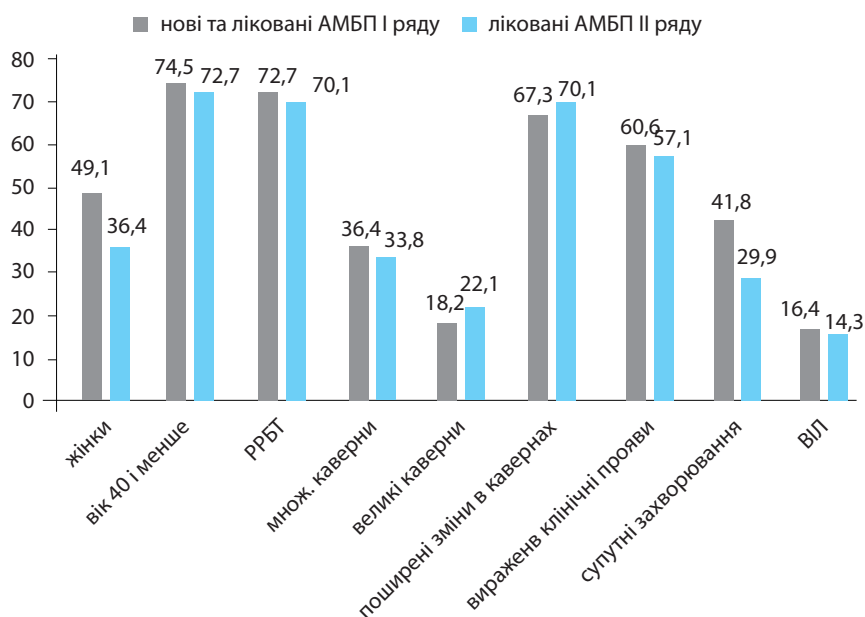


Рис. 1. Порівняльна характеристика хворих, що отримували АМБТ із включенням бедаквіліну за принципами ВООЗ.

мін, а циклосерин призначався у значно більшій (майже на 20 %) кількості хворих, що не ліковані раніше АМБП II ряду ($p < 0,05$). Найбільш цікавий дисонанс був отриманий щодо включення до режимів АМБТ препаратів групи С: у хворих, не лікованих раніше АМБП II ряду, частіше призначали тіоаміди, а серед хворих, лікованих раніше АМБП II ряду, перевагу надавали карбапенемам та ін'єкційним АМБП (якщо до них зберігалась чутливість за результатами Geno Type II (мутації *rrs* та *eis*) та ТМЧ МБТ ($p < 0,05$). У разі резистентності до усіх ін'єкційних АМБП, вони до складу режиму АМБТ не включались.

На рис. 3 представлена ефективність лікування хворих, однакові підходи до формування режиму АМБТ, але котрі мали різний анамнез використання АМБП у минулому, та як результат — дещо різний склад АМБП у режимах.

За даними рис. 3 видно, що ефективність лікування, у разі використання абсолютно нових принципів АМБТ,

однаково висока як у хворих із новими випадками туберкульозу та лікованих лише АМБП I ряду, порівняно з лікованими АМБП II ряду, та навіть перевищує показники ефективності лікування хворих на чутливий туберкульоз.

Переносимість лікування між хворими груп порівняння представлена на рисунку 4.

Як видно на рис. 4, загальна кількість ПР, що виникали протягом перших 6-ти міс лікування (період спостереження), невисока та однакова між групами порівняння. Так само, як і кількість хворих, у котрих була зареєстрована хоча б одна ПР, залишались однаковими та не перевищували 40 %. У той же час, серед хворих, у котрих у режимі АМБТ включали із більшою частотою ін'єкційні АМБП, значно частіше (у 15,6 проти 3,6 %) визначали загрозові нефротоксичні ПР, котрі у 8-ми хворих з 12-ти потребували відміни АМБП даної групи та заміни на інші.

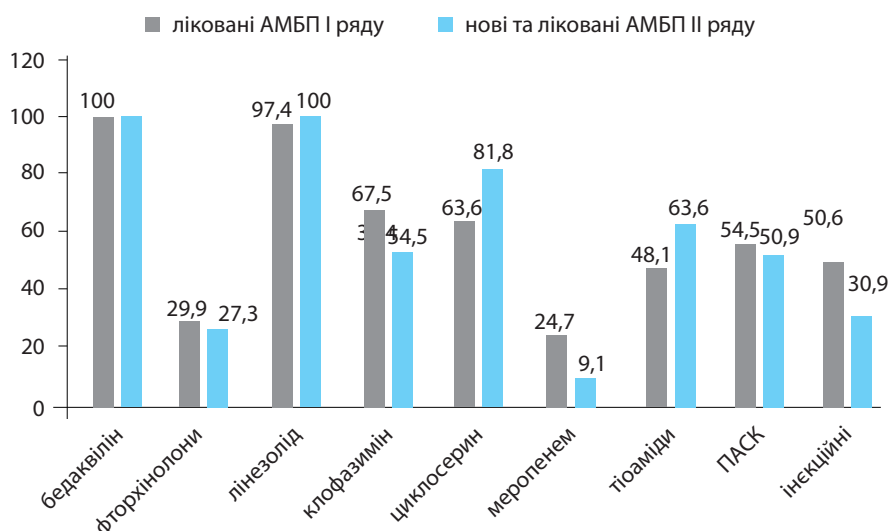


Рис. 2. Відсоткове співвідношення АМБП, що були включені до режимів АМБТ.

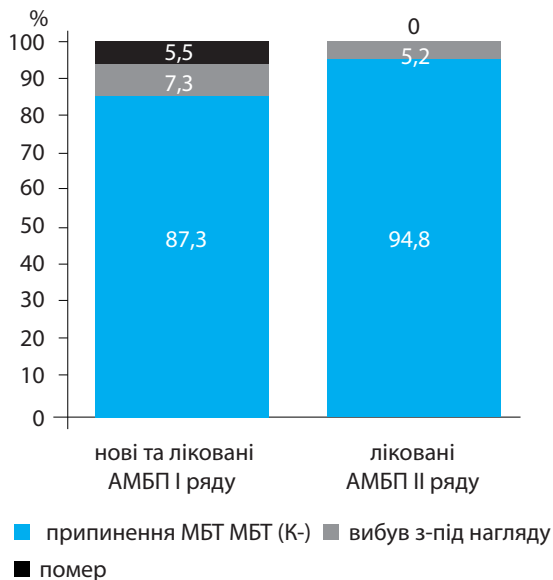


Рис. 3. Ефективність лікування хворих, однакові підходи до формування режиму АМБТ, але котрі мали різний анамнез використання АМБП у минулому.

У таких ситуаціях, у першу чергу для хворих, котрі раніше були ліковані АМБП II ряду, потрібно включати до режиму АМБТ інший новий АМБП — даламанід.

Висновки

Перед початком лікування хворих із новими препаратами потрібно оцінити прогноз щодо вилікування за критеріями: збереження резервів антимікобактеріальної терапії; сформованої прихильності хворих до лікування, що було одним з основних критеріїв їх включення у дослідження.

Додатково до цього, лікування із новими препаратами можна розпочинати лише за умови: достатнього запасу усіх антимікобактеріальних препаратів, у першу чергу — перепрофільованих (лінезоліду, клофазиміну, карбапенемів), для можливості призначення адекватного режиму лікування, а для хворих, що ліковані раніше АМБП II ряду, потрібно мати у резерві для формування адекватного режиму ще один новий препарат — даламанід.

За умови правильного використання принципів АМБТ, у любых хворих на пре-РРТБ та РРТБ можна досягти високих результатів лікування — до 90 % частоти припинення бактеріовиділення протягом перших 6-ти міс лікування, на фоні задовільної переносимості лікування (побічні реакції виникають у 40 % хворих).

Застосування аміноглікозидів та поліпептидів збільшує частоту нефротоксичних побічних реакцій, що значно знижує профіль безпеки таких режимів антимікобактеріальної терапії та доводить необхідність пошуку режимів з кращою переносимістю, але з не меншою ефективністю.

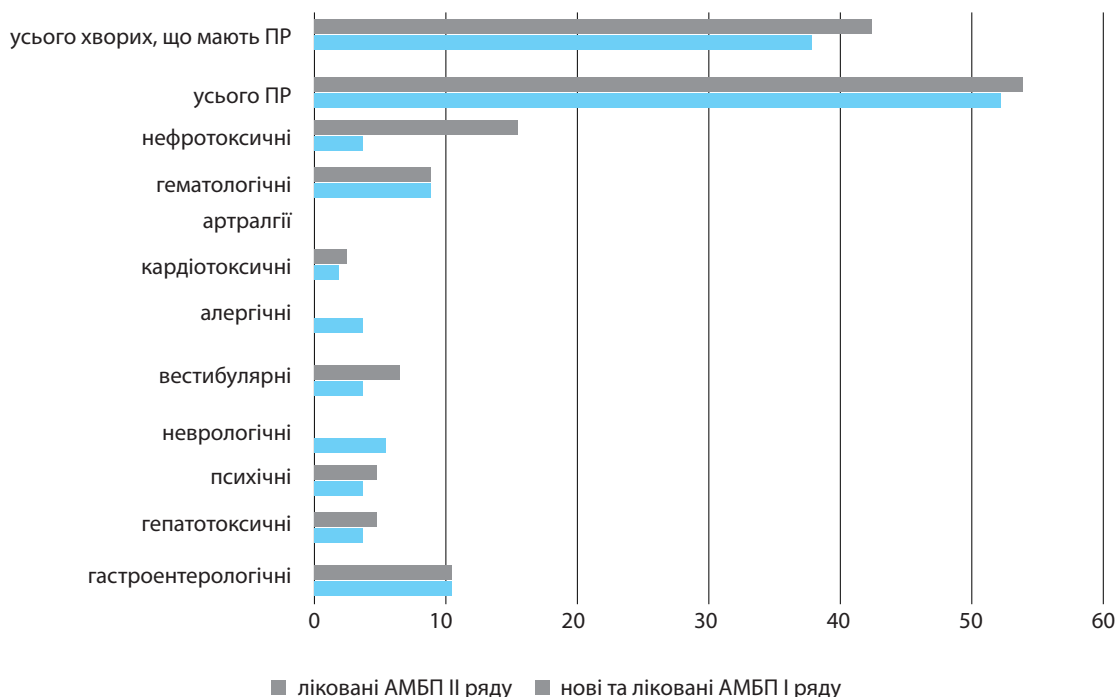


Рис. 4. Переносимість та безпеність АМБТ між хворими груп порівняння.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/віл-інфекція/СНІД): методичний посібник для лікарів / Ю. І. Феценко та ін. Київ, 2016. 93 с.
2. Петренко В. І., Разнатовская Е. Н., Радыш А. В. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов: учебное пособие. К.: ООО «ВІТ-А-ПОЛ», ЧП «ІНПОЛ ЛТМ», 2014. 104 с.
3. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence / E. Pontali et al. // Eur Respir J. 2016. Vol. 47(2). P. 394 — 402.
4. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis / A. S. Pymetal. // Eur Respir J. 2016. Vol. 47. P. 564–574.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 // U.S. department of health and human services: NCI, 2010. 196 p.
6. Compassionate Use of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Interim Analysis of a French Cohort / L. Guglielmetti et al. // Clin Infect Dis. 2015. Vol. 60 (2). P. 188–194.
7. Kakkar A. K., Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls // Tuberculosis. 2014. Vol. 94, № 4. P. 357–362.
8. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update / WHO: Geneva, 2016. 60 p.
9. WHO Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis/ WHO: Geneva, 2018. 7p.