

**Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Л. М. Процик, Ю. О. Сенько, В. В. Давиденко,
Л. В. Щербакова, О. П. Чоботар**
**НАЙКРАЩІ КЛІНІЧНІ ПРАКТИКИ ВЕДЕННЯ НЕБАЖАНИХ ЯВИЩ
ЗА РЕЖИМОМ ВРАЛ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)**

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

**НАЙКРАЩІ КЛІНІЧНІ ПРАКТИКИ ВЕДЕННЯ НЕБАЖАНИХ ЯВИЩ
ЗА РЕЖИМОМ ВРАЛ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)**

**Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна, Л. М. Процик, Ю. О. Сенько,
В. В. Давиденко, Л. В. Щербакова, О. П. Чоботар**

Резюме

Однією із сучасних схем лікування туберкульозу із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) є новий 6-місячний режим на основі бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРАЛ), що був оцінений у рандомізованому клінічному дослідженні TB-PRACTECAL. Пацієнти, які отримують ВРАЛ, повинні ретельно спостерігатися щодо побічних ефектів, зокрема гепатотоксичності, мієлосупресії, периферичної та оптичної нейропатії, подовження інтервалу QT та панкреатиту.

У статті наведено опис клінічного випадку ШЛС-ТБ з результатами лікування у режимі ВРАЛ на тлі розвитку побічних ефектів терапії. Клінічний випадок демонструє, що своєчасний та повноцінний моніторинг небажаних явищ дає змогу зберегти призначене від початку лікування за режимом ВРАЛ, не зважаючи на виникнення в однієї людини декількох небажаних явищ, та завершити лікування з результатом вилікування.

Ключові слова: туберкульоз із широкою лікарською стійкістю, режим лікування ВРАЛ, небажані явища.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(2-3):72-74.

Литвиненко Наталія Анатоліївна

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ»

Зав. відділом хіміорезистентного туберкульозу

Доктор медичних наук

10, вул. М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.

Тел. +380960033336, dr.n.lytvynenko@gmail.com

**BEST CLINICAL PRACTICE OF MANAGEMENT OF SIDE EFFECTS OF
BPaL REGIMEN (CLINICAL CASE)**

**N. A. Lytvynenko, M. V. Pogrebna, L. M. Protsyk, Y. O. Senko,
V. V. Davydenko, L. V. Shcherbakova, O. P. Chobotar**

Abstract

New 6-months regimen based on bedaquiline, pretomanid and linezolid (BPaL), evaluated in TB-PRACTECAL clinical trial, is one of modern treatments for extensively drug resistant tuberculosis. Patients on BPaL should be carefully observed for side effects, especially liver toxicity, myelosuppression, peripheral and optic neuropathy, QT-interval prolongation and pancreatitis.

A clinical case of extensively drug resistant tuberculosis with the outcomes of BPaL regimen treatment on the backgrounds of side effects is presented in current report. This case demonstrates that timely and thorough monitoring of side effects allows to preserve the BPaL regimen modality, regardless the occurrence of several adverse effects in one person and to complete the prescribed course of treatment, which resulted in cure.

Key words: extensively drug resistant tuberculosis, BPaL regimen of treatment, side effects.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(2-3):72-74.

Nataliia A. Lytvynenko

National institute of physiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Chief of chemo-resistant tuberculosis department

Doctor of medical sciences

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel.: +380960033336, dr.n.lytvynenko@gmail.com

Туберкульоз (ТБ) залишається загрозою глобальному здоров'ю та є однією з провідних інфекційних причин смерті у всьому світі. У 2020 році приблизно 10 мільйонів людей захворіли на туберкульоз і 1,5 мільйона померли від цієї хвороби. Ще більш загрозлива ситуація склалась серед випадків туберкульозу, стійкого до лікарських препаратів. У 2020 році 71,0 % людей, у яких діагностовано бактеріологічно підтверджений туберкульоз легень, були перевірені на резистентність до рифампіцину. Загальна кількість людей, у яких було виявлено лікарсько стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ), зменшилася на 22,0 % у період з 2019 по 2020 рік, при цьому було виявлено 157 903 нових випадки ЛС-ТБ. Кількість людей у всьому світі, які розпочали лікування від ЛС-ТБ, зменшилася на 15,0 %. Це свідчить про те, що приблизно 2 з 3 осіб, у яких щороку розвивається ЛС-ТБ, не отримують належного лікування [1].

Одна з головних проблем лікування ЛС-ТБ полягає в складності призначення ефективної схеми лікування, враховуючи значну кількість пацієнтів із резистентністю до основних антимікобактеріальних препаратів [2].

Навіть при призначенні ефективного режиму лікування у пацієнта із ЛС-ТБ, побічні ефекти від антимікобактеріальних препаратів та довготривалість лікування продовжують негативно впливати на результати лікування [3, 4].

Лікування ЛС-ТБ нещодавно було кардинально змінено за рахунок призначення нових схем пероральних антимікобактеріальних препаратів, які є більш ефективними, менш токсичними, потребують більш короткого періоду госпіталізації і, як правило, краще переносяться, також такі схеми покращують прихильність до лікування [5].

Однією із сучасних схем лікування туберкульозу із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) є новий 6-місячний режим на основі бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРАЛ), що був оцінений у рандомізованому клінічному дослідженні TB-PRACTECAL [6]. Також вивчаються 6-місячні схеми, засновані на комбінації ВРАЛ зі зниженою експозицією лінезоліду (менша доза або менша тривалість), що були оцінені в дослідженні ZeNix [7].

Пацієнти, які отримують ВРАЛ, повинні ретельно спостерігатися щодо побічних ефектів, зокрема гепатотоксичності, мієлосупресії, периферичної та оптичної нейропатії, подовження інтервалу QT та панкреатиту [8].

© Литвиненко Н. А., Погребна М. В., Процик Л. М., Сенько Ю. О., Давиденко В. В., Щербакова Л. В., Чоботар О. П., 2022

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-72-74

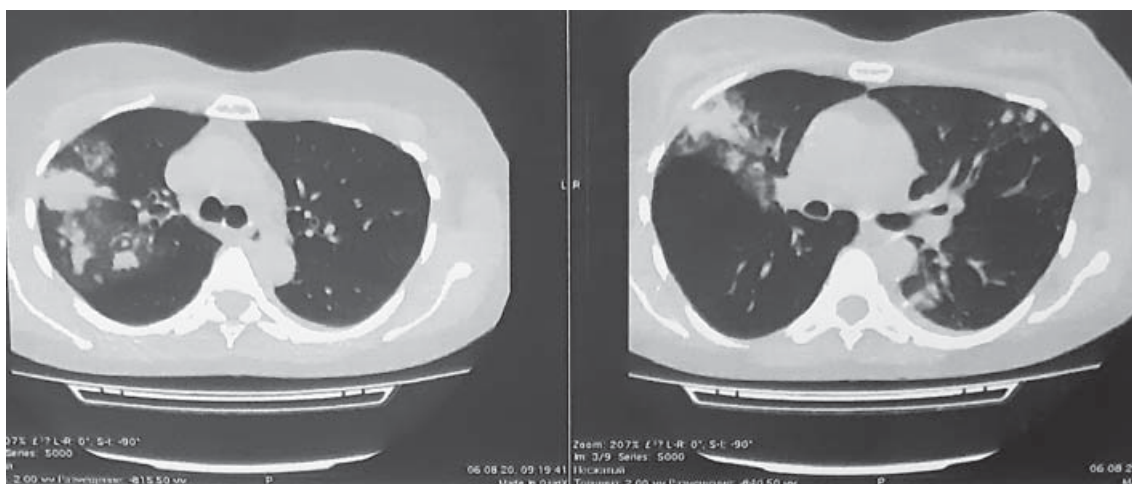


Рис. 1. Комп'ютерна томографія легень на початку лікування

У пацієнтів, які отримують схему лікування ВРАL, необхідно щотижня контролювати наявність нудоти, головного болю, кровохаркання, болю в грудях, артралгії, висипу, токсичності печінки, ознак оптичної та периферичної нейропатії; лікування слід змінювати відповідно до клінічних показань. Повний аналіз крові, комплексну метаболічну панель (що включає калій, креатинін, сироваткові амінотрансферази, білірубін, амілазу, ліпазу, кальцій, магній) та дослідження щитовидної залози для виключення гіпотиреозу (рівень тиреотропного гормону) слід проводити на початковому етапі. Повний аналіз крові та перераховані компоненти комплексної метаболічної панелі слід повторювати щомісяця. Пацієнти також повинні контролюватися щодо інших підозрюваних побічних реакцій, пов'язаних із побічними ефектами, характерними для інших препаратів у схемі, та можливістю лікарської взаємодії з бедаквіліном та претоманідом [9].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендувала використовувати ВРАL для лікування пацієнтів з туберкульозом, стійким до фторхінолонів, в умовах операційного дослідження. Схема включає бедаквілін (Bdq), претоманід (Pa) та лінезолід (Lzd), що призначаються на 6 міс з можливістю продовження до 9 міс. Таке дослідження проходить на клінічній базі відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ).

Під час лікування цією схемою у пацієнтів виникали побічні реакції, серед яких були гепатотоксичні та анемічні.

Мета роботи — продемонструвати найкращі клінічні практики ведення хворих на туберкульоз, що отримують режим ВРАL, у разі виникнення побічних реакцій — гепатотоксичності та анемії.

Клінічний випадок

Пацієнт Л., 40 років. Діагноз: пре-ШЛС-ТБ (2020) легень інфільтративний (рис. 1), Дестр+, МБТ+, М+, МГ+, Риф+, GenoType I (H, R), II (KmLfx), K+, Резист I (H, R, E), II (Lfx.Mfx), Гіст 0, Ког 4 (2020).

Пацієнт раніш не лікований, визначений тубконтакт з пацієнтом, хворим на резистентний туберкульоз (ТМЧ контакту – визначена стійкість до HREZLfxMfx). Згодом була отримана резистентність до HRELfxMfx за результатами фенотипового ТМЧ пацієнта.

Лікування: інноваційний короткостроковий режим ВРАL (бедаквілін (Bdq) за схемою + лінезолід (Lzd) 1,2 г щоденно + претоманід (Pa) 0,2 г щоденно) на базі НІФП НАМНУ в рамках операційного дослідження.

Переносність лікування: через 2 міс від початку лікування у пацієнта виникла мієлосупресія (зниження гемоглобіну до 70 г/л, згодом — приєднання лейкопенії), що відповідає III ступеню вираженості. АМБТ тимчасово відмінено. Призначено дезінтоксикаційну терапію та «Епобіокрин» у дозі 10 000 МО підшкірно раз на 3 дні під

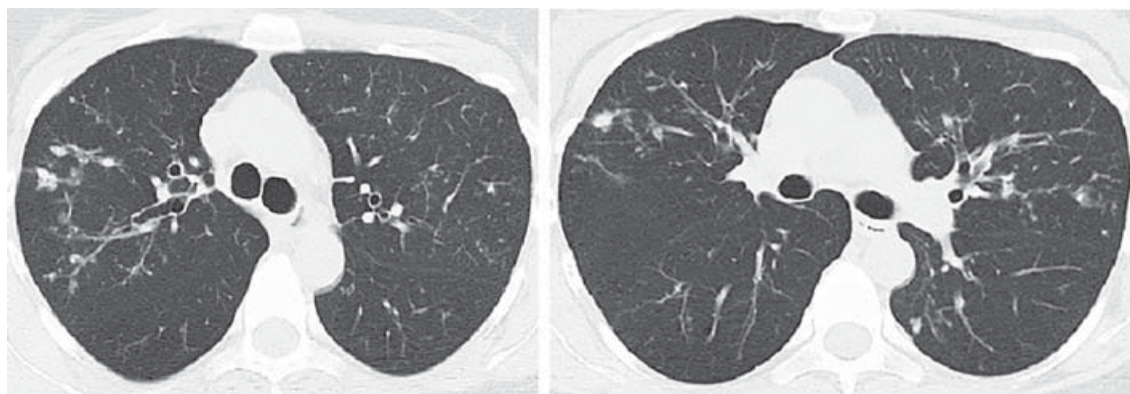


Рис. 2 – Комп'ютерна томографія легень через 6 міс лікування (при завершенні основного курсу хіміотерапії)

контролем аналізу крові. Явища мієлосупресії куповано, відновлено режим ВРaL через 12 діб.

Через 5 міс від початку лікування проведено плановий моніторинг та виявлено підвищення рівня печінкових ферментів АЛТ до 174 Од/л, АСТ – 200 Од/л, встановлено небажане явище — гепатотоксичність II ступеня вираженості. Режим лікування було продовжено. Призначено дезінтоксикаційну терапію: «Реосорбілакт» 200 мл в/в крап. Проводився постійний моніторинг рівня печінкових ферментів. Нормалізації рівня печінкових ферментів вдалося досягти вже через 2 тиж від появи небажаного явища, і пацієнт продовжував лікування за режимом ВРaL на тлі симптоматичної терапії.

Результат лікування. Бактеріовиділення припинилося через 1 міс лікування (бактеріоскопічно та культурально); на КТ легень через 6 міс лікування — значна позитивна динаміка процесу (рис. 2). Пацієнт завершив короткостроковий курс лікування за режимом ВРaL з результатом «вилікування».

Висновок

Своєчасний та повноцінний моніторинг небажаних явищ дає змогу зберегти призначене від початку лікування за режимом ВРaL, не зважаючи на виникнення в однієї людини декількох небажаних явищ та завершити лікування з результатом вилікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Akkerman OW, Ter Beek L, Centis Rosella R, et al. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. *Int J Infect Dis.* 2020;(10):S14–92S. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.029>.
3. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patient. *PLoS Med.* 2012;9(8). doi: 10.1371/journal.pmed.1001300
4. Ahmad N, Ahuja S, Akkerman O, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018;8:821–834. doi:10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
5. Hatam H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis et al. *J Bras Pneumol.* 2022;48(2):e20210384. doi: 10.36416/1806-3756/e20210384
6. TB-PRACTECAL is a clinical trial to test a novel shorter, all-oral treatment regimen for MDR/RR-TB or pre-XDR-TB. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782>.
7. ZeNix is a study to further test the BPaL regimen (the Nix-TB regimen) with lower exposure of linezolid that holds the potential to be a safer option. Available at: <https://www.tballiance.org/portfolio/trial/11883>
8. Provisional CDC Guidance for the Use of Pretomanid as part of a Regimen [Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (BPaL)] to Treat Drug-Resistant Tuberculosis Disease Updated February 2, 2022. Available at: <https://odh.ohio.gov/know-our-programs/tuberculosis/news/guidance-for-use-of-pretomanid-as-regimen-to-treat-drug-resistant-tb>
9. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893–902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814

REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Akkerman OW, Ter Beek L, Centis Rosella R, et al. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. *Int J Infect Dis.* 2020;(10):S14–92S. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.029>.
3. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patient. *PLoS Med.* 2012;9(8). doi: 10.1371/journal.pmed.1001300
4. Ahmad N, Ahuja S, Akkerman O, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018;8:821–834. doi:10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
5. Hatam H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis et al. *J Bras Pneumol.* 2022;48(2):e20210384. doi: 10.36416/1806-3756/e20210384
6. TB-PRACTECAL is a clinical trial to test a novel shorter, all-oral treatment regimen for MDR/RR-TB or pre-XDR-TB. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782>.
7. ZeNix is a study to further test the BPaL regimen (the Nix-TB regimen) with lower exposure of linezolid that holds the potential to be a safer option. Available at: <https://www.tballiance.org/portfolio/trial/11883>
8. Provisional CDC Guidance for the Use of Pretomanid as part of a Regimen [Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (BPaL)] to Treat Drug-Resistant Tuberculosis Disease Updated February 2, 2022. Available at: <https://odh.ohio.gov/know-our-programs/tuberculosis/news/guidance-for-use-of-pretomanid-as-regimen-to-treat-drug-resistant-tb>
9. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893–902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814