



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

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

² MSF, Лондон, Соединенное Королевство

³ MSF, Женева, Швейцария

Предварительная оценка безопасности 6-месячных режимов ВРaLM/С у 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 – Яцкевич Н.В.; концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование – Скрыгина Е.М.; концепция и дизайн исследования – Синха А., Альварез Х.Л., Гуревич Г.Л.; концепция и дизайн исследования, обработка материала, редактирование – Лахеналь Н.; сбор материала – Солодовникова В.В.

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

Подана: 31.05.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: yahoravanatallia@mail.ru

Резюме

Введение. Разработка эффективных безопасных коротких режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), в том числе с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ), является актуальной задачей. В Республике Беларусь применяются 6-месячные режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ в рамках операционного исследования SMARTRT.

Цель. Провести предварительную оценку безопасности режимов лечения длительностью 24 недели у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ.

Материалы и методы. Проведена предварительная оценка безопасности режимов лечения, содержащих бедаквилин, претоманид, линезолид и моксифлоксацин (ВРaLM) или клофазимин (ВРaLC) длительностью 24 недели у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ. Описаны время до развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ), типы СНЯ, их частота и исходы. Многофакторный логистический регрессионный анализ проведен с целью выявления факторов, ассоциирующихся с развитием СНЯ.

Результаты. У 10,6% (37/348) пациентов когорт ВРaLM и ВРaLC наблюдались СНЯ. Из 52 выявленных СНЯ 39 были разрешены, 2 – разрешилось с последствиями, 5 – разрешаются. 6 пациентов умерло: 3 – от сердечной недостаточности, 2 – онкологического заболевания, 1 – ишемии кишечника. Медиана [IQR] времени до развития СНЯ составила 79 [27–117] дней. Из 52 СНЯ наиболее часто были выявлены: нарушение функции печени – в 17,3%, миелосупрессия – 13,5%, острое поражение почек – 11,5%, инфекция *C. difficile* – 11,5%. Линезолид был отменен у 4, клофазимин – у 2, моксифлоксацин – 1, режим ВРaLM – 1, режим ВРaLC – 1 пациента. Прогностическими

факторами развития СНЯ являлись положительные результаты микроскопии мокроты (корректированное отношение шансов (aOR) – 2,8, 95% CI 1,3–5,9, $p=0,007$), наличие ИБС (aOR – 2,7, 95% CI 1,1–6,4, $p=0,02$).

Заключение. Режимы BPaLM/C характеризуются хорошим профилем безопасности. СНЯ возникают нечасто при применении режимов BPaLM/C и редко приводят к прекращению лечения.

Ключевые слова: туберкулез, множественная и пре-широкая лекарственная устойчивость, безопасность лечения

Yatskevich N.¹ ✉, Sinha A.², Alvarez J.L.², Lachenal N.³, Solodovnikova V.¹, Hurevich H.¹, Skrahina A.¹

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

² MSF, London, United Kingdom

³ MSF, Geneva, Switzerland

Preliminary Assessment of Safety of Six Month BPaLM/C Regimens 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.L., Hurevich H. – participated in developing the study concept and design; Lachenal N. – participated in developing the study concept and design, processing information, and editing the article; Solodovnikova V. – collecting information.

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

Submitted: 31.05.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: yahoravanatallia@mail.ru

Abstract

Introduction. The development of effective safe short regimens for multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), including pre-extensively drug-resistant tuberculosis (pre-XDR-TB) treatment is urgent. In Belarus Six Month All Oral Regimens are used in patients with MDR/RR-TB, pre-XDR-TB under operational research condition SMARRTT.

Aim. To conduct a preliminary assessment of 24 weeks regimens safety for patients with MDR/RR-TB, pre-XDR-TB.

Materials and methods. A preliminary assessment of 24 weeks safety regimen containing bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BPaLM) or Clofazimine (BPaLC) was performed in patients with MDR/RR-TB, pre-XDR-TB. Time to serious adverse events (SAE) occurrence, SAE types, frequency and outcomes are described. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify prognostic factors for SAE occurrence.

Results. 10,6% (37/348) of patients from BPaLM and BPaLC cohorts had serious adverse events (SAE). Out of total 52 SAE registered, 39 were resolved, 2 resolved with sequelae, 5 resolving and 6 fatal. 3 deaths occurred because of heart failure, 2 – progression of cancer, 1 – intestinal ischemia. Median [IQR] time to SAE occurrence was 79 [27–117] days. Out of 52 SAE the most frequently were detected: liver dysfunction – in 17,3%, myelosuppression – in 13,5%, acute kidney injury – in 11,5%, *Cl. difficile* infection – in 11,5% of cases. Linezolid was permanently withdrawn in 4, Clofazimine – in 2, Moxifloxacin – in 1, BPaLM regimen – in 1, BPaLC regimen – in 1 patient.

Predictors of SAE occurrence were sputum smear positive result at treatment start (adjusted odd ratio (aOR) – 2,8, 95% CI 1,3–5,9, $p=0,007$), presence of ischemic heart disease (aOR – 2,7, 95% CI 1,1–6,4, $p=0,02$).

Conclusion. BPaLM/C regimens are characterised by a good safety profile. Adverse events occur rare during BPaLM/C use and rarely lead to treatment discontinuation.

Keywords: tuberculosis, multidrug- and pre-extensively drug-resistance, treatment safety

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый туберкулез (МЛУ/РУ-ТБ) является актуальной проблемой в мире. Ежегодно, по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), МЛУ/РУ-ТБ в мире болеет более 400 тысяч человек. Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в мире составил 63% в 2020 г. [1].

Республика Беларусь входит в 30 стран мира и 18 стран Европейского региона с высоким бременем МЛУ/РУ-ТБ. Заболеваемость МЛУ/РУ-ТБ в республике в 2023 г. составила 6,7 на 100 тысяч человек. Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь в когорте 2018 г. с применением режимов длительно-стью не менее 18 месяцев составил 73% [1].

Внедрение коротких полностью пероральных эффективных и безопасных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ позволит улучшить переносимость терапии, повысит приверженность пациентов к лечению, будет способствовать оптимизации программных затрат, связанных с лечением этой категории пациентов, предотвращению риска передачи инфекции, что приведет к снижению бремени МЛУ/РУ-ТБ.

В декабре 2022 г. ВОЗ опубликовала обновленное руководство по лечению пациентов с МЛУ/РУ-ТБ [2]. В соответствии с руководством ВОЗ в настоящее время предпочтительными режимами лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при отсутствии противопоказаний является режим, состоящий из бедаквилина (Bdq), претоманида (Pa), линезолида (Lzd) и моксифлоксацина (Mfx) (BPaLM) длительностью 26 недель, с туберкулезом с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ) – из Bdq, Pa, Lzd (BPaL) длительностью 26–39 недель [2, 3]. Данная рекомендация носит условный характер, результаты дополнительных или текущих операционных исследований режимов, содержащих Pa, смогут быть использованы для корректировки и улучшения рекомендаций по лечению пациентов с МЛУ/РУ-ТБ [2].

В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [2, 3] проводятся исследования коротких режимов лечения. В операционном исследовании SMARTT (Six-Month All-Oral Regimens for Rifampicin-Resistant Tuberculosis Treatment: Evaluating

their effectiveness, safety, and feasibility) применяются режимы лечения, состоящие из Bdq, Pa, Lzd и Mfx (BPaLM) или клофазимина (Cfz) (BPaLC). Длительность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, составляет 24 недели.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести предварительную оценку безопасности режимов лечения BPaLM и BPaLC длительностью 24 недели в когортах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование безопасности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ в Республике Беларусь, получавших режимы BPaLM/С. Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии».

В исследование безопасности режимов BPaLM/С включены все пациенты с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, которые начали лечение в Республике Беларусь с 15 февраля 2022 г. по 31 марта 2023 г. и соответствовали критериям включения.

Критерии включения в исследование: туберкулез органов дыхания (A15), туберкулез других органов (A18.1-A18.8) с устойчивостью *M. tuberculosis* (МБТ) к рифампицину либо клинически диагностированный туберкулез на основании тесного контакта с подтвержденным случаем МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ; возраст пациента на момент включения в исследование – 15 лет и старше; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: невозможность приема противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП) внутрь; беременность и кормление грудью; устойчивость МБТ к ПТЛП из режима лечения; туберкулез (ТБ) в анамнезе, при лечении которого были использованы ПТЛП из режима лечения более одного месяца; необходимость применения лекарственных препаратов (ЛП), одновременное использование которых противопоказано при назначении режимов BPaLM/С; наличие в анамнезе аллергии к ПТЛП из режима лечения; интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia) ≥ 501 мс по ЭКГ во время скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови; ТБ нервной системы (A17), ТБ костей и суставов (A18.0); участие во время скрининга в клиническом испытании другого ЛП; лечение ТБ во время скрининга в течение более 4 недель без признаков неэффективности лечения.

После проведения обследования и подписания информированного согласия пациентам назначался режим лечения, включающий комбинацию из 4 ПТЛП (Bdq, Pa, Lzd и Mfx или Cfz). Пациентам с МЛУ/РУ-ТБ при соответствии критериям включения, отсутствии критериев невключения и доказанной или неопределенной чувствительности МБТ к фторхинолонам назначался режим BPaLM, пациентам с устойчивостью МБТ к фторхинолонам – режим BPaLC. У одного пациента с чувствительностью к фторхинолонам была установлена аллергия при приеме фторхинолонов в анамнезе, пациенту назначен режим BPaLC. Доза Lzd составляла 600 мг в течение 16 недель, затем – 300 мг в течение 8 недель.

Пациенты, получившие в ходе исследования хотя бы одну дозу ВРaLM/С, были включены в исследование безопасности.

Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Проведен промежуточный анализ безопасности, окончательный анализ будет проведен через 1 год наблюдения после окончания лечения.

Описаны время до развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ), типы СНЯ, их частота и исходы. Нежелательные явления (НЯ) классифицировались в соответствии с международным словарем MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Определение серьезности НЯ проводилось в соответствии с определениями ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). Оценка степени тяжести СНЯ проведена в соответствии со шкалой оценки степени тяжести PV-TB-D12, версия 5 от 14.11.2016 (<https://endtb.org/resources/pharmacovigilance>), разработанной экспертами endTB на основе шкалы оценки степени тяжести Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний США (NIH) от ноября 2007 г. и шкалы общих терминологических критериев нежелательных явлений (CTCAE) Национального института онкологии США (NCI), версия 4.03 от 14.06.2010. При выявлении СНЯ, связанного с применением исследуемых препаратов, выполнялось одно из следующих действий: тщательное наблюдение без изменения дозы препарата, снижение дозы, временное прекращение приема препарата / режима лечения, окончательное прекращение приема препарата / режима лечения. При необходимости проводилось лечение для разрешения НЯ/СНЯ.

Сбор первичной информации осуществлялся с помощью форм, разработанных Ассоциацией «Врачи без границ» (Médecins Sans Frontières (MSF)), с использованием пакета Microsoft Word, базы RedCap, статистическая обработка – с применением пакетов R-studio, R version 4.3.1, Statistica, SPSS, ресурса MedCalc (<https://www.medcalc.org>). Для проверки достоверности различий частот между двумя независимыми группами использовали χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, для проверки достоверности различий медиан – U-критерий Манна – Уитни. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ проведен с целью выявления прогностических факторов развития СНЯ у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, при применении режимов ВРaLM/С. Многофакторный анализ проводился с включением показателей, связь которых с развитием СНЯ была установлена на уровне $p < 0,1$ при однофакторном анализе. При наличии коллинеарности между двумя факторами в анализ включался только один из факторов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование безопасности режимов ВРaLM/С включено 348 пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ (табл. 1).

У пациентов, включенных в исследование безопасности режимов ВРaLM/С, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были синдром зависимости от алкоголя – у 106/348 (30,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 57/348 (16,4%), вирусный гепатит С – у 51/348 (14,7%), инфекция ВИЧ – у 26/348 (7,5%) пациентов.



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

Характеристика пациентов	Когорта пациентов
	ВРaLM/C, n=348
Пол:	
мужской	258 (74,1)
женский	90 (25,9)
Возраст, лет, медиана [IQR]	46,0 [37,0; 57,0]
Индекс массы тела менее 18,5 кг/м ²	60 (17,2)
Лечение ТБ в анамнезе	89 (25,6)
Пребывание в исправительном учреждении	23 (6,6)
Наличие синдрома зависимости от алкоголя	106 (30,5)
Наличие ишемической болезни сердца	57 (16,4)
Наличие вирусного гепатита С	51 (14,7)
Наличие ВИЧ-инфекции	26 (7,5)
Данные рентгенологического исследования:	
односторонние изменения в легких	202 (58,0)
двусторонние изменения в легких	140 (40,2)
полости распада	139 (39,9)
Положительный результат микроскопии мокроты	119 (34,2)
Легочный ТБ	326 (93,7)
Легочный и внелегочный ТБ	17 (4,9)
Внелегочный ТБ	5 (1,4)

Проведена оценка частоты СНЯ, зарегистрированных во время лечения пациентов, включенных в исследование (табл. 2).

Как видно из табл. 2, частота возникновения любого типа СНЯ была в целом низкой – 10,6% (37/248) и одинаковой в обеих группах: у 11,2% (22/196) пациентов в когорте ВРaLM и у 9,9% (15/152) пациентов в когорте ВРaLC.

Таблица 2
Частота развития серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (%)
Table 2
The incidence of serious adverse events in patients included into the study, total number (%)

Количество зарегистрированных СНЯ	Когорта пациентов		Всего	χ^2_{1-2} ; p
	ВРaLM, n=196	ВРaLC, n=152	ВРaLM/C, n=348	
	1	2	3	
Количество пациентов, у которых СНЯ не были выявлены	175 (88,8)	136 (90,1)	311 (89,4)	>0,05
Количество пациентов, у которых выявлены СНЯ	22 (11,2)	15 (9,9)	37 (10,6)	>0,05
1 СНЯ	16 (8,2)	13 (8,6)	29 (8,3)	>0,05
2 СНЯ	5 (2,5)	0 (0)	5 (1,4)	>0,05
3 СНЯ	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,3)	>0,05
4 СНЯ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
5 СНЯ	1 (0,5)	1 (0,7)	2 (0,6)	>0,05

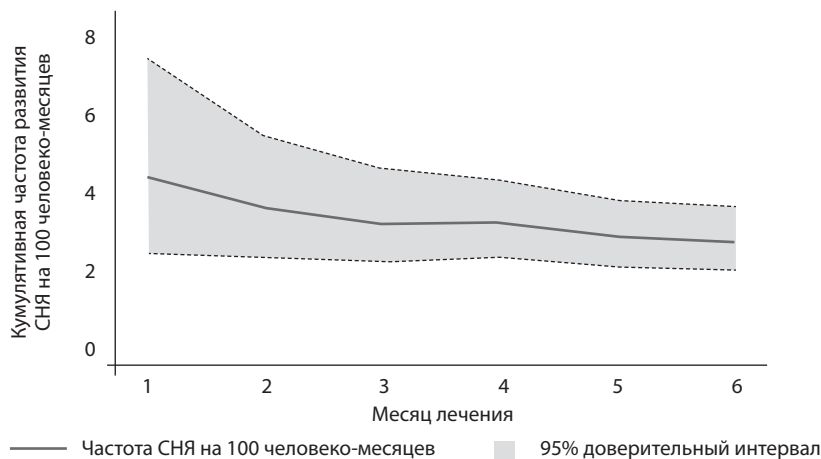


Рис. 1. Кумулятивная частота развития серьезных нежелательных явлений на 100 человеко-месяцев по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Fig. 1. Cumulative incidence rate of serious adverse events per 100 person-months by months of treatment in patients included into the study

Кумулятивная частота развития СНЯ на 100 человеко-месяцев, частота СНЯ в зависимости от MedDRA системно-органного класса на 100 человеко-месяцев у пациентов, включенных в исследование, представлены на рис. 1, 2.

Как видно из рис. 1, кумулятивная частота развития СНЯ [95% CI] у пациентов, включенных в исследование, снижалась с 4,4 [2,4–7,4] СНЯ на 100 человеко-месяцев на первом месяце до 2,7 [2,0–3,6] СНЯ на 100 человеко-месяцев на шестом месяце лечения.

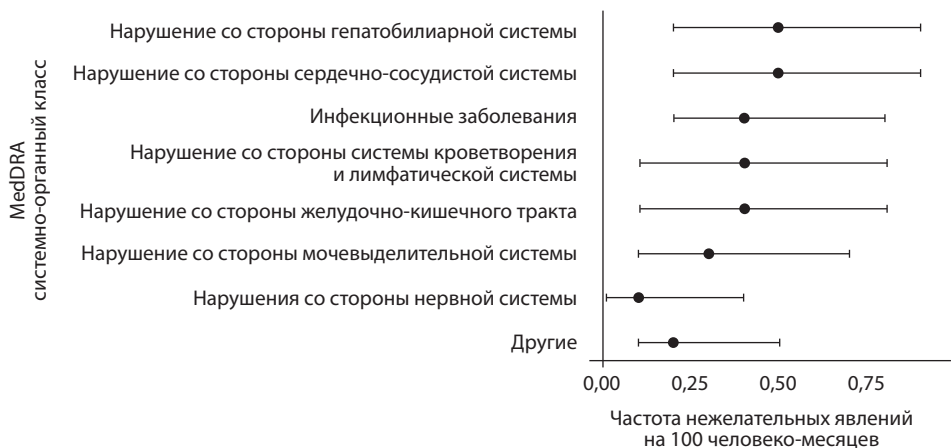


Рис. 2. Частота развития серьезных нежелательных явлений на 100 человеко-месяцев в зависимости от MedDRA системно-органного класса СНЯ у пациентов, включенных в исследование
Fig. 2. Incidence rate of serious adverse events per 100 person-months by MedDRA System Organ Class in patients included into the study



Медиана [IQR] времени до появления СНЯ в когорте пациентов, получавших ВРaLM, составила 75,0 [25,0–119,0] дня, режим ВРaLC – 83,0 [43,0; 116,5] дня ($U = 783,5$, $p=0,48$), в обеих когортах – 79 [27–117] дней.

Наиболее распространенными MedDRA системно-органными классами СНЯ у пациентов ВРaLM/С когорт были нарушения со стороны гепатобилиарной системы (0,5 [0,2–0,9] НЯ на 100 человеко-месяцев) и сердечно-сосудистой системы (0,5 [0,2–0,9] НЯ на 100 человеко-месяцев).

Общее количество и частота СНЯ, выявленных у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 3.

Наиболее часто были зарегистрированы такие СНЯ, как увеличение активности трансаминаз – в 12,9% (4/31) случаев СНЯ, зарегистрированных у пациентов когорты ВРaLM, и 23,8% (5/21) случаев СНЯ, зарегистрированных у пациентов когорты ВРaLC, миелосупрессия (в основном анемия) – в 12,9% (4/31) и 14,3% (3/21), острое поражение почек (чаще всего проходящее повышение креатинина без сопутствующих симптомов) – в 9,7% (3/31) и 14,3% (3/21), увеличение активности амилазы – в 9,7% (3/31) и 9,5% (2/21), удлинение интервала QTcF более 500 мс – в 6,5% (2/31) и 9,5% (2/21) случаев соответственно.

Таблица 3
Общее количество и частота серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование
Table 3
The total number and incidence rate of serious adverse events in patients included into the study

Категория серьезного нежелательного явления	Количество СНЯ ^Λ			Количество СНЯ по степени тяжести		Количество пациентов в когортах ВРaLM/С, у которых выявлены СНЯ, n (%)	Частота СНЯ на 100 человеко-месяцев в когортах ВРaLM/С [95% CI]
	ВРaLM, n (%)	ВРaLC, n (%)	ВРaLM/С n (%)	ВРaLM/С Степень 3, n (%)	ВРaLM/С Степень 4, n (%)		
Нарушение функции печени	4 (12,9)	5 (23,8)	9 (17,3)	9 (17,3)	–	9 (2,6)	0,5 [0,2–0,9]
Инфекция <i>Cl. difficile</i>	6 (19,4)	0 (0,0)	6 (11,5)	6 (11,5)	–	4 (1,1)	0,3 [0,1–0,7]
Миелосупрессия	4 (12,9)	3 (14,3)	7 (13,5)	7 (13,5)	–	7 (2,0)	0,4 [0,1–0,8]
Острое поражение почек	3 (9,7)	3 (14,3)	6 (11,5)	5 (9,6)	1 (1,9)	6 (1,7)	0,3 [0,1–0,7]
Увеличение активности амилазы	3 (9,7)	2 (9,5)	5 (9,6)	4 (7,7)	1 (1,9)	5 (1,4)	0,3 [0,1–0,6]
Удлинение интервала QTcF	2 (6,5)	2 (9,5)	4 (7,7)	4 (7,7)	–	3 (0,9)	0,2 [0,1–0,5]
Прогрессирование онкологического заболевания	2 (6,5)	1 (4,8)	3 (5,8)	1 (1,9)	2 (3,8)	3 (0,9)	0,2 [0,03–0,5]
Острая сердечная недостаточность	2 (6,5)	1 (4,8)	3 (5,8)	–	3 (5,8)	3 (0,9)	0,2 [0,03–0,5]
Другие	5 (16,1)*	4 (19,0) [#]	9 (17,3)	8 (15,4)	1 (1,9)	8 (2,3)	0,5 [0,2–0,9]
Всего	31 (100,0)	21 (100,0)	52 (100,0)	44 (84,6)	8 (15,4)	37 (10,6)	2,7 [2,0–3,6]

Примечания: достоверность различий показателей между группами: $p>0,05$; * желудочковая экстрасистолия – 1, запор – 1, перелом – 1, кишечное кровотечение – 1, ишемия кишечника – 1; [#] тромботический инфаркт головного мозга – 1, церебральный токсоплазмоз – 1, сепсис – 1, транзиторная ишемическая атака – 1; ^Λ у одного и того же пациента могло быть выявлено несколько СНЯ одной или разных категорий, поэтому количество СНЯ больше, чем количество пациентов с СНЯ.

У 4 пациентов, получавших режим ВРaLM, была выявлена инфекция *Cl. difficile*, у пациентов когорты ВРaLC случаев инфекции, вызванной *Cl. difficile*, зарегистрировано не было (разница рисков (PP) = 0,02, 95% CI 0,002–0,04). У двух пациентов когорты ВРaLM такое СНЯ, как инфекция *Cl. difficile*, было зарегистрировано дважды, Lzd был отменен. В наших когортах бактерицидный эффект Mfx более выраженный, чем Cfz, это, по-видимому, способствует росту *Cl. difficile* у восприимчивых пациентов.

Кластеры СНЯ были зарегистрированы у пациентов с факторами риска, такими как пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция:

1. У пациента в возрасте 90 лет выявлено СНЯ – перелом, не связанное с приемом исследуемых препаратов. Через 14 дней после назначения низкомолекулярного гепарина было зарегистрировано такое СНЯ, как кишечное кровотечение, также не связанное с приемом исследуемых препаратов. У этого пациента дважды было выявлено удлинение интервала QTcF >500 мс. При выявлении данных изменений на ЭКГ проводилась отмена препаратов, удлиняющих интервал QTcF, контроль электролитов, функции щитовидной железы, отменен Mfx.
2. У пациента в возрасте 52 лет последовательно были выявлены два СНЯ – острое поражение почек на фоне сопутствующей диареи, а после его разрешения было зарегистрировано увеличение активности амилазы. В обоих случаях была необходима приостановка приема препаратов.
3. У пациента в возрасте 46 лет с ВИЧ-инфекцией одновременно были зарегистрированы три СНЯ – церебральный токсоплазмоз, сепсис, которые не были связаны с приемом исследуемых препаратов, и анемия, которая могла быть обусловлена действием Lzd, доза Lzd была снижена с 600 мг до 300 мг в сутки.
4. У пациента в возрасте 69 лет последовательно были зафиксированы 2 СНЯ – анемия, доза Lzd была снижена с 600 мг до 300 мг в сутки, затем через 16 дней – острое поражение почек, прием препаратов был приостановлен, после улучшения биохимических показателей лечение было продолжено.
5. У пациента в возрасте 46 лет с ВИЧ-инфекцией, вирусным гепатитом С, хроническим панкреатитом, синдромом зависимости от алкоголя и пре-ШЛУ-ТБ после злоупотребления алкоголем было зарегистрировано 3 СНЯ – острое поражение почек, панкреатит, токсический гепатит. Прием препаратов был приостановлен, проводились гемодиализ, стимуляция диуреза, дезинтоксикационная терапия. После улучшения результатов биохимического анализа крови и улучшения состояния пациента прием препаратов был возобновлен. СНЯ – острое поражение почек – до настоящего времени не разрешилось, достигнуто снижение креатинина до 150 мкмоль/л. В дальнейшем у пациента были выявлены еще два СНЯ – анемия и удлинение интервала QTcF, при выявлении которых был приостановлен прием Lzd, отменен Cfz.
6. У пациента в возрасте 63 лет с ВИЧ-инфекцией было выявлено 2 СНЯ – анемия и острое поражение почек. Факторами, которые могли быть причиной возникновения СНЯ, являлись: предшествующая анемия 1-й степени, синдром зависимости от алкоголя, сопутствующая диарея, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, хроническая болезнь почек. При выявлении анемии доза Lzd была снижена с 600 мг до 300 мг в сутки, затем Lzd был отменен; острого поражения почек – лечение было приостановлено, после улучшения биохимических показателей лечение было возобновлено. Критерии СНЯ у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 4.



Таблица 4

Критерии серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование

Table 4

Criteria of serious adverse events in patients included into the study

Критерий СНЯ	Когорта пациентов		Всего	$\chi^2_{1-2}; p$
	ВPaLM, n (%)	ВPaLC, n (%)	ВPaLM/C, n (%)	
	1	2	3	
Смерть	3 (9,7)	3 (14,3)	6 (11,5)	>0,05
Угроза жизни	9 (29,0)	10 (47,6)	19 (36,5)	>0,05
Госпитализация / продление госпитализации	2 (6,5)	4 (19,4)	6 (11,5)	>0,05
Стойкая или значительная нетрудоспособность / инвалидность	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Врожденный порок	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
По иной значимой причине	17 (54,8)	4 (19,4)	21 (40,4)	6,7; 0,01
Всего	31 (100,0)	21 (100,0)	52 (100,0)	–

Из общего числа (52) зарегистрированных СНЯ у пациентов когорт ВPaLM/C, 39 (75,0%) завершились выздоровлением, в 5 (9,6%) случаях достигнуто улучшение состояния, в 2 (3,8%) – выздоровление с последствиями (в случае выявления онкологической патологии и инфаркта головного мозга), 6 (11,5%) пациентов умерло от причин, не связанных с лечением.

У трех пациентов причиной смертельного исхода была острая сердечная недостаточность, у двух – прогрессирование онкологического заболевания, у одного – ишемия кишечника. У всех 6 пациентов были сопутствующие заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С у одного, сердечно-сосудистая патология – у трех, онкологическая патология – у двух пациентов. Четыре пациента были в возрасте старше 70 лет.

Медиана [IQR] времени до разрешения СНЯ составила 20 [11,0; 80,5] дней.

В 7 (13,5%) из 52 случаях развития СНЯ у пациентов когорт ВPaLM/C была необходима отмена лекарственных препаратов: Lzd был отменен у 4, Cfz – у 2, Mfx – у 1 пациента. Прерывание приема препаратов было необходимо в 28/52 (53,8%) случаях СНЯ у пациентов когорт ВPaLM/C.

У пациентов, получавших режим ВPaLM, в 12,9% (4/31) случаев СНЯ был отменен Lzd, в 3,2% (1/31) – Mfx. Режим лечения (ВPaLM) отменен у 1 пациента из-за развития экстрасистолии на первом месяце лечения. После отмены режима ВPaLM пациенту был назначен индивидуальный режим лечения длительностью не менее 18 месяцев.

У пациентов, получавших режим ВPaLC, в 9,5% (2/21) случаев СНЯ был отменен Cfz вследствие удлинения интервала QTcF. Режим лечения (ВPaLC) отменен у 1 пациента в связи с увеличением активности трансаминаз более чем в 5 раз и впервые выявленным вирусным гепатитом С после начала лечения. Пациент пропустил более 28 доз, в связи с этим был переведен на индивидуальный режим лечения длительностью не менее 18 месяцев.

При проведении однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что прогностическими факторами развития СНЯ у пациентов, включенных в исследование, являлись положительные результаты микроскопии мокроты до начала лечения (OR 3,2, 95% CI 1,6–6,6, $p=0,001$), скорректированное

Таблица 5
Факторы, ассоциирующиеся с развитием серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ)
Table 5
Factors, associated with the serious adverse events occurrence in MDR/RR-TB patients included into the study (univariate and multivariate logistic regression analysis)

Показатели	Всего, n	СНЯ		OR (95% CI)	p	aOR (95% CI)	p
		Наличие СНЯ n (%)	Отсутствие СНЯ n (%)				
Всего	348						
Положительный результат микроскопии мокроты до начала лечения							
Да	119	22 (18,5)	97 (81,5)	3,2 (1,6–6,6)	0,001	2,8 (1,3–5,9)	0,007
Нет	229	15 (6,6)	214 (93,4)				
Возраст >44 лет							
Да	189	28 (14,8)	161 (85,2)	2,9 (1,4–6,7)	0,008	2,0 (0,8–5,0)	0,1
Нет	159	9 (5,7)	150 (94,3)				
Наличие ишемической болезни сердца							
Да	57	13 (22,8)	44 (77,19)	3,3 (1,5–6,7)	0,002	2,7 (1,1–6,4)	0,02
Нет	291	24 (8,2)	267 (91,8)				
Наличие гепатита С							
Да	51	9 (17,6)	42 (82,4)	2,1 (0,9–4,5)	0,08	1,2 (0,4–3,5)	0,7
Нет	297	28 (9,4)	269 (90,6)				
Наличие ВИЧ-инфекции							
Да	26	6 (23,1)	20 (76,9)	2,8 (0,97–7,2)	0,04	2,2 (0,6–7,8)	0,2
Нет	322	31 (9,6)	291 (90,4)				

Примечания: OR – отношение шансов, aOR – скорректированное отношение шансов.

отношение шансов (aOR) – 2,8, 95% CI 1,3–5,9, p=0,007), наличие сопутствующей ИБС (OR – 3,3, 95% CI 1,5–6,7, p=0,002, aOR – 2,7, 95% CI 1,1–6,4, p=0,02) (табл. 5).

У пациентов, включенных в исследование, не влияли на частоту развития СНЯ такие факторы, как пол (OR – 1,1, 95% CI 0,5–2,6, p=0,8), возраст старше 44 лет (aOR – 2,0, 95% CI 0,8–5,0, p=0,1), индекс массы тела <18,5 кг/м² (OR – 1,4, 95% CI 0,6–3,1, p=0,5), наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции (aOR – 2,2, 95% CI 0,6–7,8, p=0,2), вирусного гепатита С (aOR – 1,2, 95% CI 0,4 – 3,5, p=0,7), синдрома зависимости от алкоголя (OR – 1,1, 95% CI 0,5–2,3, p=0,8), сахарного диабета (OR – 2,6, 95% CI 0,7–7,7, p=0,1), лечение туберкулеза в анамнезе (OR – 1,1, 95% CI 0,5–2,3, p=0,8).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании мы показали предварительные результаты оценки безопасности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, с использованием полностью пероральных режимов лечения ВРaLM и ВРaLC длительностью 24 недели. Нами установлено, что у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, получавших режимы ВРaLM и ВРaLC, частота СНЯ была низкая. У 10,6% (37/348) пациентов, включенных в исследование, было выявлено как минимум одно СНЯ. В десяти случаях у 8 пациентов связь между развитием СНЯ и назначением исследуемых лекарственных препаратов не была установлена. Наиболее распространенными MedDRA

системно-органными классами СНЯ у пациентов ВРaLM/С когорт были нарушения со стороны гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем.

Чаще СНЯ выявлялись на первом месяце лечения, к шестому месяцу увеличения кумулятивного токсического эффекта при применении режимов ВРaLM/С не наблюдалось. Режим лечения ВРaLM/С вследствие развития СНЯ отменен у 2 пациентов, в обоих случаях зарегистрирована неудача в лечении.

Прогностическими факторами развития СНЯ у пациентов, включенных в исследование, являлись положительные результаты микроскопии мокроты до начала лечения, наличие сопутствующей ИБС.

В декабре 2022 г. после проведенного анализа исследований Nix-TB, ZeNix и TB-PRACTECAL ВОЗ опубликовала условную рекомендацию по применению режимов ВРaL и ВРaLM у пациентов с РУ-ТБ длительностью 26 недель с возможностью продления режима ВРaL до 39 недель, дозой Lzd 600 мг в сутки.

По данным исследования Nix-TB, эффективность лечения через 6 месяцев после окончания терапии у пациентов с пре-ШЛУ-ТБ и МЛУ/РУ-ТБ с применением 6–9-месячного режима лечения ВРaL и использованием линезолида в дозе 1200 мг в сутки составила 90% [4, 5]. Однако при применении данной схемы была выявлена высокая частота развития миелосупрессии и полинейропатии, связанная с приемом высокой дозы Lzd [4, 5]. При развитии данных НЯ было необходимо снизить дозу или отменить Lzd. У пациентов, включенных в исследование Nix-TB, не было выявлено взаимосвязи между концентрацией Lzd в крови и конечной эффективностью режима ВРaL. Авторами сделан вывод о том, что использование более низких доз Lzd в режиме ВРaL может значительно снизить токсичность, сохраняя при этом сопоставимую эффективность лечения пациентов с пре-ШЛУ-ТБ и МЛУ/РУ-ТБ [4, 5].

В ходе исследования ZeNix проводился анализ эффективности и безопасности режима ВРaL у пациентов с пре-ШЛУ-ТБ и МЛУ/РУ-ТБ с применением Lzd в дозе 1200 мг и 600 мг, продолжительностью приема Lzd в течение 26 и 9 недель. Эффективность составила 93%, 89%, 91%, 84% при назначении Lzd в дозе 1200 мг в течение 26 и 9 недель или 600 мг в течение 26 и 9 недель соответственно. Исследование ZeNix также показало, что режим ВРaL может быть оптимизирован, а доза Lzd может быть снижена [4–6].

По данным исследования TB-PRACTECAL, у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, эффективность 24-недельных режимов ВРaLM, ВРaLC или ВРaL была выше по сравнению со стандартным режимом лечения [7]. Также установлено, что во время лечения и в течение 30 дней после окончания лечения в группе стандартного лечения у 47% пациентов были выявлены СНЯ или НЯ 3-й степени и выше, в группе ВРaLM – у 17%, ВРaLC – у 25%, ВРaL – у 21%. Наиболее частыми НЯ были нарушение функции печени, анемия и удлинение интервала QTcF [7]. Доза Lzd составляла 600 мг в течение 16 недель, затем – 300 мг в течение 8 недель.

Включение пациентов в наше исследование было начато 15 февраля 2022 г. – до публикации обновленного руководства ВОЗ по лечению МЛУ/РУ-ТБ. Результаты дополнительных или текущих операционных исследований смогут быть использованы для корректировки и улучшения рекомендаций по использованию режимов на основе ВРaL [2]. В нашем исследовании мы показали, что режим лечения ВРaLC у пациентов с пре-ШЛУ-ТБ является сопоставимым по безопасности с режимом ВРaLM у пациентов с МЛУ-ТБ, различия безопасности этих двух режимов лечения статистически

не значимы ($p > 0,05$). СНЯ были выявлены у 11,2% (22/196) пациентов когорты ВРaLM и 9,9% (15/152) пациентов когорты ВРaLC. Таким образом, добавление Cfz к схеме ВРaL может способствовать повышению эффективности лечения пациентов с пре-ШЛУ-ТБ без ухудшения переносимости и безопасности терапии.

Одной из сильных сторон нашего исследования являлось то, что условия исследования приближались к программным, так как в исследование были включены пациенты национальной когорты, которые соответствовали критериям включения. Еще одной из сильных сторон было наличие инструментов и механизмов активного мониторинга безопасности лекарственных средств. Кроме того, данные о СНЯ передавались в отдел фармаконадзора MSF и национальный отдел фармаконадзора для дальнейшего анализа.

Ограничением исследования был недостаточный доступ к препаратам из режимов лечения с декабря 2022 г. и, как следствие, невозможность включить всех пациентов в исследование.

Таким образом, применение режимов лечения ВРaLM и ВРaLC с оптимальной дозой Lzd у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, будет способствовать уменьшению количества нежелательных явлений и неблагоприятных исходов лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режимы ВРaLM и ВРaLC при назначении пациентам с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, характеризуются хорошим профилем безопасности. СНЯ возникают при применении режимов ВРaLM и ВРaLC, однако нечасто (у 11,1% и 9,9% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения.

Выявлено, что при применении режимов ВРaLM/С пациенты с положительным результатом микроскопии мокроты до начала лечения и наличием сопутствующей ИБС имеют более высокие шансы развития СНЯ.

Применение режимов лечения ВРaLM и ВРaLC с оптимальной дозой Lzd у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, будет способствовать уменьшению количества нежелательных явлений и неблагоприятных исходов лечения. Мониторинг и ведение серьезных нежелательных явлений является важным компонентом надлежащей клинической практики при лечении пациентов с туберкулезом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). The WHO Global Tuberculosis Report 2023. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1> (accessed 28 February 2024).
2. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> (accessed 28 February 2024).
3. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116> (accessed 28 February 2024).
4. Solans B.P., Imperial M.Z., Olugbosi M., et al. Analysis of Dynamic Efficacy Endpoints of the Nix-TB Trial. *Clin Infect Dis.* 2023;8;76(11):1903–1910. doi: 10.1093/cid/ciad051.
5. 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.
6. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022 Sep 1;387(9):810–823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
7. Nyang'wa B.T., Berry C., Kazounis E., et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2024 Feb;12(2):117–128. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00389-2.