

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БЕДАКВИЛИНА СРЕДИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ИЛИ ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Журкин Д.М.¹, Скрягина Е.М.², Скрягин А.Г.¹, Дюсьмикеева М.И.¹, Михайлова О.В.¹

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

² ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,

Белорусь, г. Минск,

В этом ретроспективном когортном исследовании взрослых с МЛУ- или ШЛУ-ТБ в Беларуси мы изучили результаты лечения и время конверсии мокроты среди пациентов, получавших схемы с бедаквилином (2015-2016 гг.), по сравнению с пациентами с предыдущими режимами «стандартного лечения». (2013-2014), с использованием логистической и конкурентной регрессии рисков.

Ключевые слова: множественно и широко лекарственно-устойчивый туберкулез, новые противотуберкулезные лекарственные средства, профиль эффективности использования.

EFFECTIVENESS OF BEDAQUILINE-CONTAINING REGIMENS AMONG ADULTS WITH MULTI- OR EXTENSIVELY-DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS IN BELARUS

Zhurkin D.M.¹, Skryagina E.M.², Skryagin A.G.I, Dziusmikeyeva M.I.¹, Mikhailava O.V.¹

¹Belorussian State Medical University, ²Republic Scientific and Practical Center

of Pulmonology and Tuberculosis,

Belarus, Minsk

In this retrospective cohort study of adults with MDR- or XDR-TB in Belarus, we examined treatment outcomes and time to sputum conversion among patients treated with bedaquiline-containing regimens (2015-2016), compared to those with previous 'standard treatment' regimens (2013-2014), using logistic and competing risks regression.

Key words: multi- and widely drug-resistant tuberculosis, new antituberculous drugs, profile of efficacy of use.

Туберкулез (ТБ) остается одной из десяти ведущих причин смерти во всем мире. В 2017 году было зарегистрировано 10 миллионов случаев заболеваний туберкулезом. Лекарственная устойчивость является постоянной угрозой

глобальным усилиям по борьбе с туберкулезом. По оценкам, 558 000 случаев с устойчивостью к рифампицину, наиболее эффективному препарату первого ряда, из которых 82% имели туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [1]. Более того, успешность лечения среди пациентов с МЛУ-ТБ (55%) остается значительно ниже целевого показателя в 75%, установленного в Плане действий по туберкулезу для Европейского региона ВОЗ на 2016-2020 гг.

В Беларуси самая высокая распространенность множественной лекарственной устойчивости среди новых (38%) и повторных случаев ТБ (68%) во всем мире. Среди пациентов с МЛУ-ТБ, диагностированных в 2012 году, менее половины (49%) были успешно вылечены [2]. Стандартные схемы лечения МЛУ-ТБ, используемые в течение этого периода, включали общую продолжительность терапии около 20 месяцев, что не способствовало приверженности к лечению среди пациентов. Поэтому потребовалось срочное внедрение новых противотуберкулезных препаратов, которые помогли бы обеспечить более эффективные и более короткие схемы лечения [3].

Клинические испытания и обсервационные исследования продемонстрировали эффективность в негативации и улучшенных результатов лечения МЛУ-ТБ, что привело к тому, что ВОЗ рекомендовала использовать бедаквилин в качестве приоритетного противотуберкулезного препарата [4].

Цель исследования: оценка эффективности новых схем, содержащих бедаквилин, по сравнению с предыдущими стандартными схемами лечения среди пациентов с МЛУ или ШЛУ-ТБ в Беларуси.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный когортный анализ взрослых (в возрасте 18 лет старше) пациентов с М/ШЛУ-ТБ, которые получали лечение с 2013 по 2016 год.

Все пациенты с М/ШЛУ-ТБ, получавшие лечение по стандартным схемам лечения (2013–2014 годы), были включены в когорту «стандартного лечения».

В течение указанного периода стандартное лечение включало, по крайней мере, 4 эффективных лекарства в течение интенсивной фазы (длительность ≥ 6 месяцев) и, по крайней мере, 3 эффективных лекарства в течение фазы продолжения (длительность 12-18 месяцев). В течение 2013-2014 гг. пациенты получали лечение противотуберкулезными лекарственными средствами (ПТЛС), которые включали: амикацин, капреомицин, канамицин, циклосерин, этионамид/протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, линезолид, ПАСК и пиперазид.

В когорту 2015-2016 гг. вошли все пациенты, получавшие бедаквилин. Бедаквилин назначался в течение 6 месяцев в интенсивную фазу лечения. Интенсивная фаза лечения включала, по крайней мере, 5 эффективных лекарств от МЛУ-ТБ и, по крайней мере, 6 эффективных лекарств от ШЛУ-ТБ, а фаза продолжения включала, по крайней мере, 4 эффективных противотуберкулезных препарата (продолжительность 12-18 месяцев). ПТЛС,

которые применяли в течение 2015–2016 гг. включали: амикацин, капреомицин, канамицин, циклосерин/ теризидон, этионамид/протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, линезолид, ПАСК, пиразинамид, клофазимин, бедаквилин, имипенем/циластатин, амоксициллин/клавулановая кислота.

Пациентам назначался бедаквилин на основе критериев включения или исключения, разработанных с использованием рекомендаций ВОЗ по применению бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Основными критериями включения для лечения бедаквилином были: возраст ≥ 18 лет, нормальный интервал QT, активность аминотрансферазы печени не более чем в 3 раза выше, а билирубина не более чем в 1,5 раза выше, чем верхний предел нормы, отсутствие повышенной чувствительности к бедаквилину, низкий риск сердечных аритмий; отсутствие беременности и кормления.

Анализируемые переменные включали следующие критерии: демографические данные пациентов, режим лечения, место жительства (город/село), ВИЧ-статус, тип устойчивости, исходный статус бактериоскопии мазка мокроты, результаты лечения, дату начала лечения, ежемесячную бактериоскопию и посев мокроты в течение первых шести месяцев терапии (с соответствующими датами), а также результаты бактериоскопии мазка и посева в конце лечения, на основе чего была разработана структура базы данных, начато ее формирование.

Данные были проанализированы с использованием статистической платформы «EasyStat» версия 3.5.2 и Stata v15.0. Благоприятный исход лечения определялся как излечение или завершение лечения. Конверсию культуры определяли как получение двух последовательных отрицательных образцов посевов.

Данные были обобщены с использованием описательной статистики. Результаты лечения среди пациентов, которых лечили бедаквилином, сравнивали с таковыми, получавшими стандартные схемы. Время конверсии в культуру в течение первых шести месяцев лечения анализировалось с использованием модели регрессии рисков с множественными переменными. Из анализа были исключены пациенты, чьи два исходных посева культуры были отрицательными и те, у которых отсутствовали даты начала лечения и не было результатов конверсии во время лечения. Уровни значимости были установлены на уровне 5%.

Результаты исследования. Всего в исследование было включено 925 пациентов. Были сформированы две группы пациентов: «Бедаквилин» ($n = 179$) и «Стандартного лечения» ($n = 746$). Большинство участников были мужчины (723/925; 78,2%) с положительной бактериоскопией мазка мокроты (660/925; 71,4%). Большинство участников в группе «Бедаквилин» имели ШЛУ-ТБ (137/179; 76,5%), в то время как большинство в «Стандартной группе» лечения

имели МЛУ-ТБ (566/746; 75,9%). Только 48/925 (5,2%) из всех участников были ВИЧ-положительными.

Анализ показал, что 165/179 (92,2%) пациентов, получавших бедаквилин, и 428/746 (57,4%) пациентов, получавших стандартные схемы, имели благоприятные результаты. Нами показано, что применение бедаквилина оказывает благоприятное влияние на выживаемость пациентов. Так, в группе бедаквилина умерли 4 из 179 (2,2%) пациентов, по сравнению со стандартной группой лечения, в которой умерли 93 из 925 (12,5%) пациентов.

В многофакторном анализе, получена тесная взаимосвязь благоприятного исхода лечения и применения бедаквилина в сравнении со стандартным режимом лечения (скорректированное отношение шансов (OR) 12,81; 95% ДИ 6,6-24,88; $p < 0,001$). Женский пол (OR 2,01; 95% ДИ 1,35-2,99; $p < 0,001$), отрицательный ВИЧ-статус (OR 2,01; 95% ДИ 1,04-3,86; $p = 0,037$), отрицательный статус мазка мокроты (OR 1,55; 95% ДИ 1,08- 2,22; $p = 0,017$) и профиль МЛУ (по сравнению с ШЛУ) (OR 1,78; 95% ДИ 1,24-2,57; $p = 0,0019$) также независимо ассоциировались с увеличением вероятности благоприятного исхода лечения. Из 159 положительных по культуре пациентов в группе «Бедаквилина» 72 (45,3%), 124 (78,0%) и 139 (87,4%) получили конверсию мокроты ко 2, 4 и 6 месяцам лечения соответственно. Из 642 положительных по культуре пациентов в стандартной группе лечения 226 (35,2%), 342 (53,3%) и 390 (60,7%) получили конверсию мокроты ко 2, 4 и 6 месяцам лечения.

Из 925 пациентов у 120 были отрицательные исходные культуры мокроты, у 69 не было результатов конверсии в первые шесть месяцев терапии, а у двух отсутствовали даты начала лечения. В общей сложности 732 пациента были включены в анализ.

В многопараметрическом анализе лечение бедаквилином (отношение риска перераспределения (sHR) 2,10; 95% ДИ 1,61-2,74; $p < 0,001$), женский пол (sHR 1,43; 95% ДИ 1,14-1,79; $p = 0,002$), отрицательный статус мазка мокроты (sHR 1,98; 95% ДИ 1,60-2,44; $p < 0,001$) и МЛУ (по сравнению с ШЛУ) (sHR 1,31; 95% ДИ 1,05-1,64; $p = 0,015$) были связаны с более коротким временем конверсии в культуру.

Выводы. Таким образом, анализ данных показывает, что схемы лечения бедаквилином являются высокоэффективными для пациентов с М/ШЛУ туберкулезом. Отмечается отличные результаты лечения и более быстрая конверсия мокроты по сравнению со стандартными схемами лечения М/ШЛУ туберкулеза.

Список литературы

1. Global TB Report, 2018. – World Health Organization, 2018. – 243 с.
2. Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм: приказ Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30.05.2017 г., № 601.

3. Jeon, D. WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update: Applicability in South Korea / D. Jeon // Tuberc Respir Dis (Seoul). – 2017. – Vol. 80, №4. – P. 336-343

4. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), 2018. – World Health Organization, 2018. – 9 с.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ