

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 616-002.5-08:579.873.21:615.33

ЖУРКИН
Дмитрий Михайлович

**БЕДАКВИЛИН-СОДЕРЖАЩИЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННО ЛЕКАРСТВЕННО
УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И ПЕРЕНОСИМОСТЬ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Минск 2024

Научная работа выполнена в государственном учреждении
«Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

Научный руководитель: **Скрягина Елена Михайловна**, доктор
медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Вольф Сергей Борисович**, доктор
медицинских наук, профессор, проректор
по научной работе учреждения
образования «Гродненский
государственный медицинский
университет»

Будрицкий Александр Михайлович,
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой
фтизиопульмонологии с курсом ФПК
и ПК учреждения образования
«Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский
университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский
государственный медицинский
университет»

Защита состоится 3 сентября 2024 года в 12.00 на заседании совета
по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования
«Белорусский государственный медицинский университет» по адресу:
220083, г. Минск, проспект Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by,
тел. 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения
образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ июня 2024 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук, доцент



А.П. Музыченко

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г., после двухлетнего перерыва, связанного с пандемией COVID-19, произошел значительный рост числа людей, у которых диагностирован туберкулез (ТБ) [Yuliia Sereda and etc, 2022]. По имеющимся данным, в 2022 г. число людей с подтвержденным диагнозом ТБ в мире составило 7,5 миллионов человек.

Показатель успешной терапии в Республике Беларусь впервые выявленных пациентов и пациентов с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 76%, а пациентов, проходящих повторное лечение, отличных от пациентов с рецидивами ТБ, – 63% [Гуревич и др., 2015].

Схемы стандартной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ–ТБ), существовавшие в Республике Беларусь в 2013–2014 гг., имели низкую эффективность и высокий уровень неблагоприятных исходов лечения [Скрягина Е.М. и др., 2015].

В 2015 г. в Беларуси был разработан план внедрения новых режимов химиотерапии в сотрудничестве с ВОЗ [МЗ РБ, 2015].

Отсутствие в республике исследований, посвященных сопоставлению эффективности стандартных режимов химиотерапии пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ–ТБ) и бедаквилин-содержащих режимов химиотерапии, доказательной базы по безопасности применения бедаквилин-содержащих схем лечения М/ШЛУ–ТБ, алгоритма выбора химиотерапии пациентов с М/ШЛУ–ТБ, как системного подхода при назначении противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС), определили необходимость проведения данного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в рамках мероприятия 20 «Разработать и внедрить новые схемы лечения пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью» по научному обеспечению подпрограммы 4 «Туберкулез» Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь на 2016–2020 годы» (утверждена постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 14 марта 2016 г. № 200 «Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь на 2016–2020 годы»), № государственной регистрации 20170455, сроки выполнения 2017–2020 годы; мероприятия «Разработать и внедрить

комплексный метод лечения пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой системы» – мероприятие по научному обеспечению подпрограммы 4 «Противодействие распространению туберкулеза» Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность», на 2021–2025 годы, № государственной регистрации 20200292, сроки выполнения 2021–2022 годы.

Цель исследования: повысить эффективность и переносимость лечения туберкулеза у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью за счет использования схем лечения, содержащих бедаквалин.

Задачи исследования:

1. Изучить уровень распространенности туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Республике Беларусь за период с 2013 по 2022 год.

2. Провести сравнительный анализ эффективности бедаквалин-содержащих и стандартных режимов химиотерапии пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

3. Провести оценку эффективности и безопасности длительного (свыше 6 месяцев) применения бедаквалина при химиотерапии пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

4. Разработать алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов с туберкулезом с широкой и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Объект исследования: пациенты с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (925 пациентов): 179 пациентов, получавших бедаквалин-содержащие режимы химиотерапии, и 746 пациентов, лечившихся стандартными режимами химиотерапии.

Предмет исследования: эпидемиологические, клинические, рентгенологические характеристики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и факторы, с ними связанные; показатели пациентов, получавших стандартные и бедаквалин-содержащие режимы химиотерапии.

Научная новизна

Установлено, что применение бедаквалин-содержащих режимов химиотерапии достоверно улучшает результаты лечения М/ШЛУ–ТБ: 92,2% пациентов успешно излечены («излечение» и «лечение завершено») в сравнении с 57,4% успешно излеченных пациентов при применении стандартных режимов терапии.

Выявлено, что скорость и частота абациллирования культуральным методом пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, получавших бедаквилин-содержащие режимы химиотерапии, значительно выше, чем у пациентов на стандартной химиотерапии в мониторируемый период (2-й, 4-й, 6-й месяц наблюдения) ($p < 0,001$).

Установлено, что принадлежность к женскому полу, наличие отрицательного ВИЧ-статуса, отрицательного мазка мокроты и множественной лекарственной устойчивости достоверно ассоциировались с повышением шансов благоприятного исхода лечения бедаквилин-содержащего режима.

Доказано, что применение бедаквилин-содержащих режимов химиотерапии, принадлежность к женскому полу, отрицательный статус мазка мокроты и наличие множественной лекарственной устойчивости ассоциировались с более коротким периодом времени до получения отрицательного результата культурального метода исследования.

Установлено отсутствие достоверной разницы в частоте общих нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) при лечении бедаквилином менее и более 190 дней; и отсутствие достоверной разницы частоты СНЯ в течение 5 месяцев после прекращения приема бедаквилина.

Установлено, что после прекращения приема бедаквилина частота нежелательных явлений, связанных с его приемом, была значительно выше у пациентов, получавших бедаквилин менее 190 дней, по сравнению с пациентами, получавшими бедаквилин более 190 дней.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Применение бедаквилин-содержащих схем лечения у пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью повышает эффективность химиотерапии в 1,6 раза за счет сокращения частоты и времени негитивации мокроты, а также увеличения доли благоприятных исходов.

2. Вероятность благоприятного исхода лечения рифампицин-устойчивого туберкулеза ассоциируется с применением бедаквилин-содержащего режима химиотерапии, множественной лекарственной устойчивостью, женским полом, отсутствием ВИЧ-инфекции и отрицательным мазком мокроты.

3. Пролонгированный режим химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью с использованием бедаквилина более 190 дней не увеличивает частоту возникновения нежелательных явлений. Частота возникновения

нежелательных явлений после прекращения приема бедаквилина значительно выше при использовании его менее 190 дней.

Личный вклад соискателя ученой степени

Личное участие автора в выполнении диссертации как квалификационной научной работы состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов исследования при консультативной помощи научного руководителя доктора медицинских наук профессора Скрыгиной Е.М. Автором самостоятельно выполнен подбор и анализ литературных источников по проблеме исследования. На основе анализа историй болезней автором сформированы когорты пациентов для проведения стандартных и бедаквилин-содержащих режимов химиотерапии. Проведена клиническая работа с пациентами. Все результаты лабораторно-инструментальных методов исследования оценены и самостоятельно интерпретированы автором. Статистическая обработка полученного материала проводилась автором самостоятельно с использованием онлайн-платформы для обработки данных и статистического анализа. Все основные научные результаты проведенного исследования, обладающие научной и практической новизной и выносимые на защиту, получены диссертантом лично и в обобщенном виде представлены в научных публикациях. Соавторы принимали участие в составлении и реализации плана обследования пациентов, верификации диагноза, коррекции лечения, подготовке образцов и проведении лабораторно-клинических и инструментальных исследований, а также в обсуждении результатов. Личный вклад диссертанта в подготовку публикаций согласно требованиям ВАК (1–А, 2–А, 3–А, 4–А, 5–А, 6–А, 7–А, 14–А, 15–А) составляет до 85%, других публикаций – до 75%.

Диссертантом в соавторстве разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по выбору схемы химиотерапии пациентов с туберкулезом с широкой и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (личный вклад составил 85%). Диссертант осуществлял авторский надзор за практической реализацией данной схемы лечения, подтвержденной 6 актами о внедрении в организации здравоохранения. Особенности лечения туберкулеза изложены в подготовленном диссертантом в соавторстве и изданным Белорусским государственным медицинским университетом учебно-методическом пособии (24–А; вклад соискателя составил 50%).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследования были представлены на Первом съезде фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии», г. Минск,

17–18 мая 2018 г.; юбилейной научно-практической конференции «Актуальные проблемы микробиологии, вирусологии, иммунологии», г. Минск, 19 октября 2018 г.; юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию медико-профилактического факультета БГМУ «Современные аспекты здоровьесбережения», 23 мая 2019 г.; Международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», г. Гомель, 24 мая 2019 г.; международной конференции Wolfheze Workshops, 15–17 мая 2019 г., г. Гаага; на научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет», 27 января 2021 г.; XI Международной научно-практической конференции, посвященной 60-летию Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления, г. Улан-Удэ, 22–23 сентября 2021 г.; 52-й Всемирной Конференции Международного Союза по здоровью лёгких, 19–22 октября 2021 г.; научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы фтизиатрии», г. Минск, 17 ноября 2022 г.

Результаты диссертационного исследования использованы для создания инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (рег. № 157–1219 от 26.03.2020) [23–А] и внедренной в работу медицинских учреждений, что подтверждено 6 актами о практическом использовании результатов исследования.

Опубликованность результатов диссертации

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 10 статьях в научных журналах (5,14 авторских листа), соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, в том числе в 3 статьях в зарубежных рецензируемых научных журналах (1,04 авторских листа). 12 статей опубликованы в сборниках научных трудов и материалах научно-практических конференций. Утверждена инструкция по применению «Алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов с туберкулезом с широкой и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от модели лекарственной устойчивости».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, списка использованных источников, включающего 106 наименований отечественных и зарубежных авторов, а также список публикаций соискателя, и приложений на 7 страницах. В диссертации содержится 26 таблиц и 8 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, методы и объект исследования

Для анализа эффективности бедаквилин-содержащих и стандартных режимов химиотерапии пациентов с М/ШЛУ–ТБ были проведены ретроспективные и проспективные когортные исследования, в которые были включены пациенты с М/ШЛУ–ТБ, получавшие лечение в период с 2013 по 2016 гг.

В исследование было включено 925 взрослых (≥ 18 лет) пациентов, из них: 179 пациентов, получавших бедаквилин-содержащие режимы терапии, и 746 пациентов, лечившихся стандартными режимами химиотерапии.

Все исследуемые пациенты имели бактериологическое подтверждение наличия микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте различными методами (микроскопия и/или посевов и/или быстрые молекулярно-генетические тесты).

Все пациенты, как с положительным, так и с отрицательным результатом культуральных исследований, были включены в анализ исходов химиотерапии. В анализ длительности времени до негативации культуры были включены только пациенты с положительным результатом культурального исследования на момент начала лечения: 159 пациентов на бедаквилин-содержащем режиме терапии и 642 пациента на стандартной терапии.

Результаты лечения пациентов, получавших бедаквилин-содержащий режим терапии, сравнивали с результатами применения стандартной химиотерапии с использованием многомерной логистической регрессии с поправкой на заранее определенные факторы (возраст, пол, профиль лекарственной чувствительности МБТ, ВИЧ-статус, статус мазка мокроты).

Время до негативации культуры в течение первых 6 месяцев лечения анализировалось с использованием модели регрессии конкурирующих рисков.

Для проведения оценки безопасности применения длительного (свыше 6 месяцев) бедаквилин-содержащего режима химиотерапии пациентов с М/ШЛУ–ТБ было выполнено проспективное когортное исследование.

Решение о продлении лечения бедаквилином ≥ 190 дней основывалось на следующих критериях: сохранение положительной культуры мокроты после 3 месяцев лечения; наличие в схеме лечения менее 4 эффективных лекарственных препаратов в случае прекращения приема бедаквилина; индекс массы тела (ИМТ) $< 18,5$ кг/м², высокая бациллярная нагрузка в мазке

мокроты до начала лечения, определяемая как 2+ или 3+, ВИЧ-позитивный статус и обширное поражение легких [2–А].

При проведении статистического анализа было выполнено сравнение пациентов, получавших бедаквилин <190 дней, с теми, которые получали бедаквилин ≥ 190 дней. Каждая группа была описана исходя из демографических, клинических и связанных с лечением факторов. Были подсчитаны количество и частота всех нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СНЯ) и НЯ, связанных с приемом бедаквилина, для каждой группы.

Сравнение групп проводилось с помощью двухсторонних тестов: тест Крускала–Уоллиса для медианы, хи-квадрат Пирсона для пропорций и тест Фишера для коэффициентов. Вариабельность в показателях заболеваемости рассчитывали с помощью точных доверительных интервалов Пуассона.

Были рассчитаны доли пациентов, у которых интервал QTcF был >500 мс или отмечалось увеличение интервала на >60 мс по сравнению с исходным уровнем во время лечения бедаквилин-содержащими режимами химиотерапии.

Был проведен регрессионный анализ, чтобы сравнить исходы лечения пациентов, получавших бедаквилин <190 дней, с теми, которые получали бедаквилин ≥ 190 дней. Определялась частота СНЯ, возникших во время приема бедаквилина до 189-го дня и в течение 5 месяцев после прекращения приема бедаквилина.

Анализ в группе пролонгированного приема бедаквилина (≥ 190 дней) включал сравнение частоты возникновения СНЯ в первые 189 дней лечения по сравнению с частотой СНЯ в период от 190-го дня и до 5 месяцев после прекращения приема бедаквилина.

Также был проведен анализ сравнения времени до первого случая удлинения QTcF на >60 мс между группами пациентов, получавших бедаквилин <190 дней, с теми, которые получали бедаквилин ≥ 190 дней.

Для оценки отношения рисков и 95% доверительного интервала частоты встречаемости удлинения QTcF на >60 мс в исследуемых группах использовалась модель пропорциональных рисков Кокса.

Анализ проводился с помощью программного обеспечения R (версия 4.0.0; The R Foundation, Вена, Австрия) с использованием пакета geerack (версия 1.3-1).

Уровень распространенности рифампицин-устойчивого туберкулеза в Республике Беларусь

На основании результатов анализа темпов снижения заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь за период 2013–2022 гг. мы установили,

что уровень заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь в течение этих 9 лет имеет тенденцию к снижению. Эту тенденцию иллюстрирует рисунок 1.

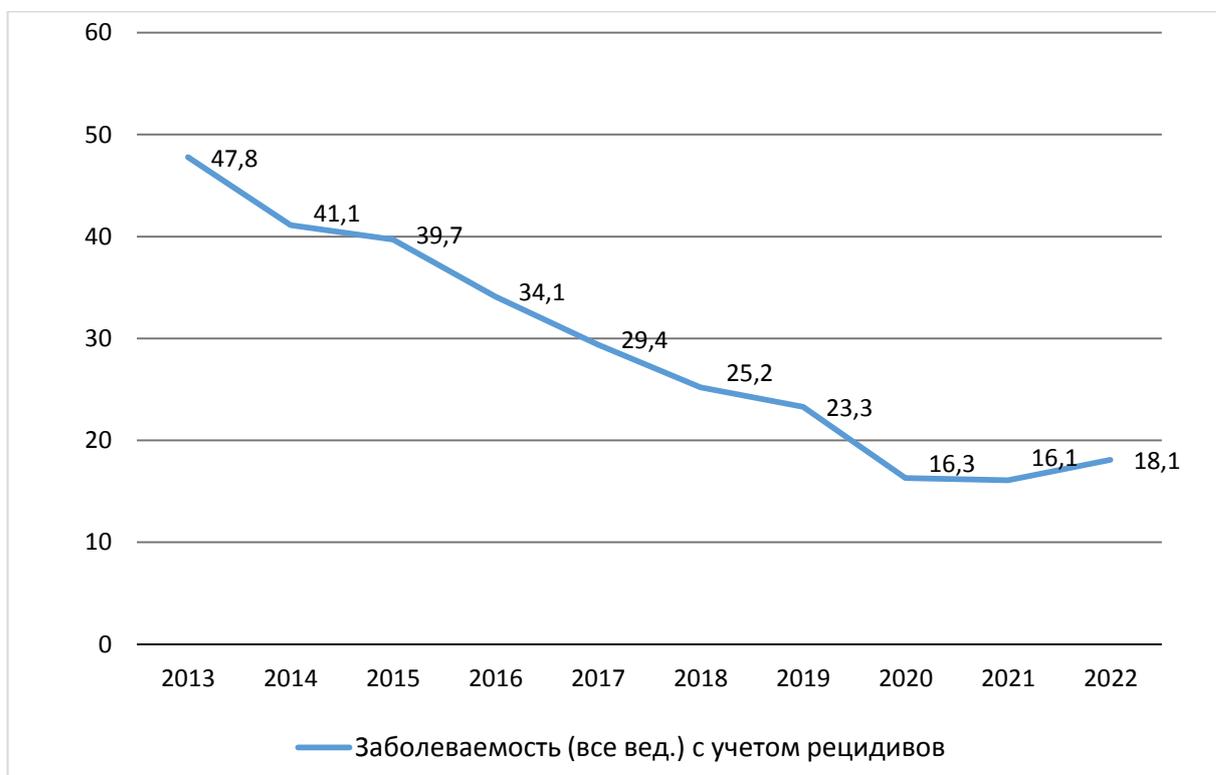


Рисунок 1 – Заболеваемость туберкулезом в Республике Беларусь за период 2013–2022 гг.

В 2013 и 2014 годах наблюдались низкие показатели эффективности лечения: 55% и 54% соответственно. Начиная с 2015 г., мы наблюдали стойкий рост показателя эффективного лечения: с 62% в 2015 г. до 80% в 2019 г. В 2020 и 2021 годах показатель успеха лечения несколько снизился до 78% и 79% соответственно, что объясняется негативным влиянием пандемии COVID-19.

Если рассматривать долю благоприятных исходов лечения пациентов в сопоставлении с неблагоприятными (рисунок 2), мы видим очевидную четкую закономерность роста благоприятных исходов лечения и уменьшение неблагоприятных исходов лечения начиная с 2015 года.

При анализе данных, представленных на рисунке 2, может сложиться впечатление о несколько отрицательной динамике благоприятных исходов лечения, однако этот «кажущийся тренд на снижение» связан с уменьшением количества случаев РУ–ТБ за период 2013–2021 гг. При рассмотрении доли благоприятных исходов лечения пациентов в сопоставлении с неблагоприятными прослеживается четкая закономерность роста благоприятных исходов лечения и уменьшение неблагоприятных исходов

лечения начиная с 2015 г. По нашему мнению, одной из важных причин данного эффекта явилось внедрение в 2015 г. бедаквилин-содержащих режимов лечения [10-А].

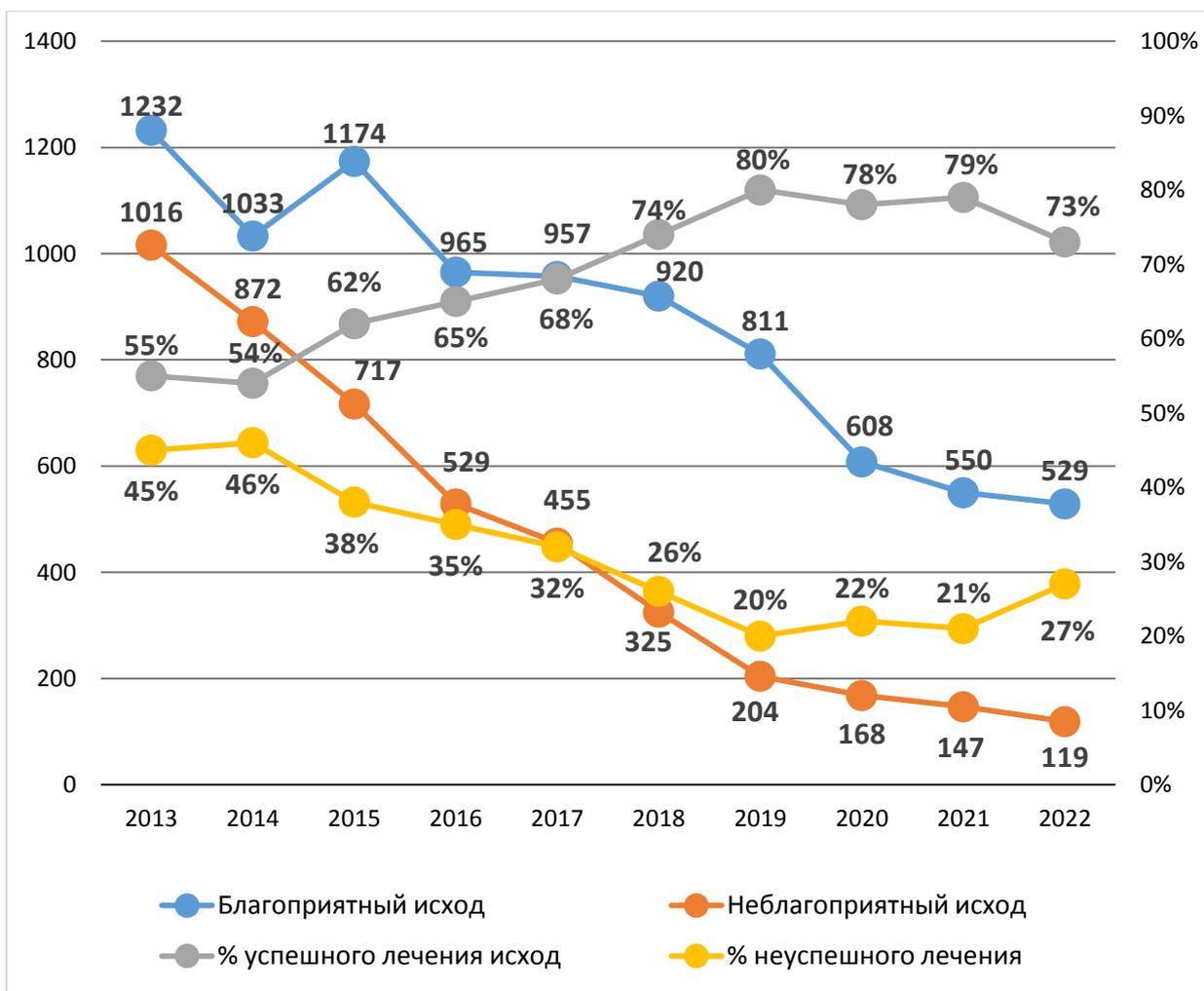


Рисунок 2 – Доля благоприятных и неблагоприятных исходов лечения пациентов с РУ–ТБ за 2013–2022 гг.

Эффективность лечения с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

Удельный вес благоприятных исходов лечения (165 случаев из 179, 92,2%) у пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, получавших бедаквилин-содержащие схемы терапии туберкулеза, значительно выше («излечение» – 145 случаев, что соответствует 81% и «лечение завершено» – 20 случаев, что соответствует 11,2%), чем удельный вес благоприятных исходов лечения (428 случаев из 746, 57,4%) пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, получавших стандартные режимы химиотерапии («излечение» – 339 случаев, что соответствует 45,4% и «лечение завершено» – 89 случаев, что соответствует 11,9%).

Результат многофакторного анализа показал, что использование бедаквилина в режимах лечения М/ШЛУ–ТБ ассоциировалось с благоприятным («излечен» и «лечение завершено») исходом лечения (скорректированное отношение шансов (ОШ) 12,81, 95% ДИ 6,60–24,88; $p < 0,001$).

Принадлежность к женскому полу (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,35–2,99; $p < 0,001$), отрицательный ВИЧ-статус (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,04–3,86; $p = 0,0371$), отрицательный статус мазка мокроты (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,08–2,22; $p = 0,0165$) и МЛУ (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,24–2,57; $p = 0,0019$) ассоциировались с повышением шансов благоприятного исхода лечения («излечен» и «лечение завершено»).

Удельный вес умерших пациентов (4 случая смерти из 179 пациентов, 2,2%) с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, получавших бедаквилин-содержащие схемы терапии, был значительно ниже – в 17,6 раза ($p < 0,001$), чем в когорте пациентов (93 случаев смерти из 746 пациентов, 12,5%) с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, получавших стандартные режимы химиотерапии.

Из 159 пациентов в когорте пациентов, у которых применялась бедаквилин-содержащая схема терапии и которые имели положительный результат культурального исследования на момент начала лечения, 72 (45,3%) пациента, 124 (78,0%) пациента, 139 (87,4%) пациентов абацилировались культуральным методом ко 2-му, 4-му и 6-му месяцу химиотерапии соответственно.

Скорость абацилирования культуральным методом пациентов, получающих бедаквилин-содержащие схемы терапии (2-й месяц – 72 (45,3%) пациента, 4-й месяц – 124 (78,0%) пациента, 6-й месяц – 139 (87,4%) пациентов) значительно выше, чем у пациентов на стандартных режимах терапии (2-й месяц – 226 (35,2%) пациентов, 4-й месяц – 342 (53,3%) пациента, 6-й месяц – 390 (60,7%) пациентов) (рисунок 3). Очевидно, что удельный вес абацилированных культуральным методом пациентов с М/ШЛУ–ТБ, получавших бедаквилин-содержащие схемы терапии, достоверно выше, чем удельный вес таковых на стандартных схемах терапии.

По данным многофакторного анализа, применение бедаквилин-содержащих режимов химиотерапии (распределенное отношение рисков (sHR) 2,10, 95% ДИ 1,61–2,74; $p < 0,001$), принадлежность к женскому полу (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 наличие МЛУ (sHR 1,31, 95% ДИ 1,05–1,64; $p = 0,015$) ассоциировались с более коротким периодом времени до негативного результата культурального исследования.

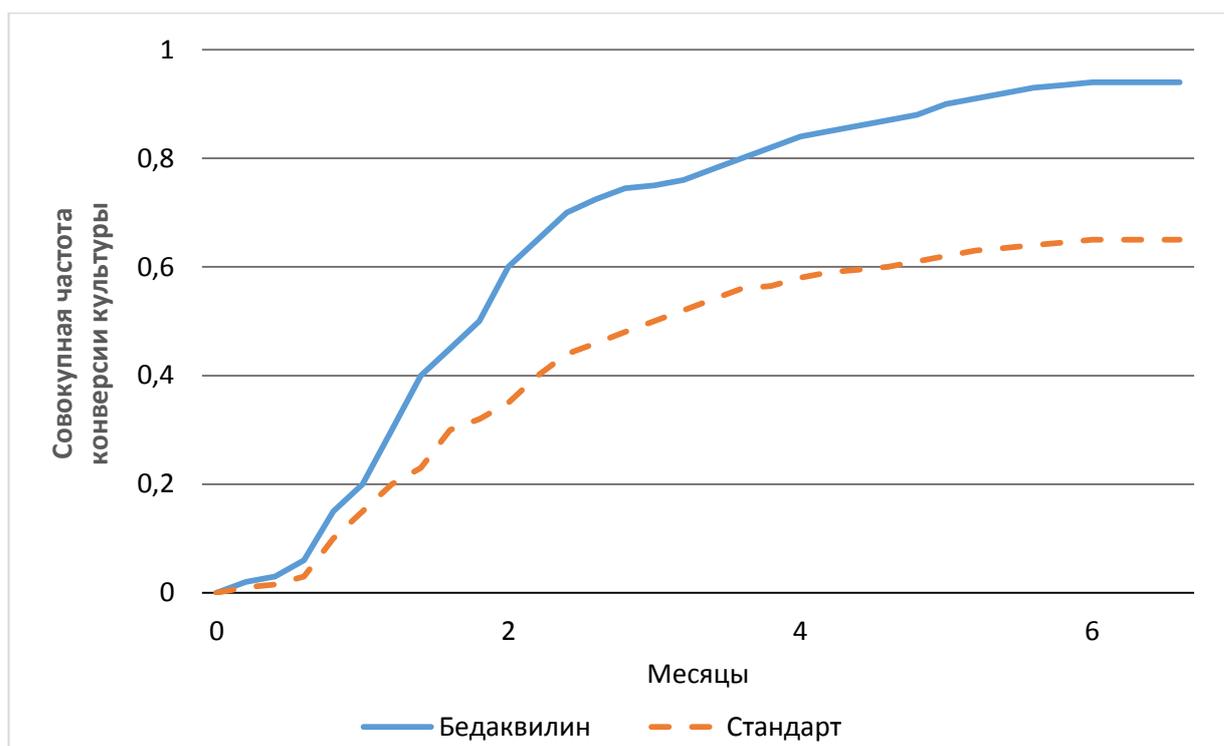


Рисунок 3 – Скорость абацеллирования пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью культуральным методом

Оценка безопасности длительного применения бедаквилина

У подавляющего большинства пациентов ($\geq 90\%$) в группе получавших бедаквилилин < 190 дней и в группе у пациентов, получавших бедаквилилин ≥ 190 дней лечения, наблюдалось, как минимум, одно нежелательное явление (НЯ), всего было зарегистрировано 2030 эпизодов НЯ.

Частота возникновения любого НЯ, связанного с приемом бедаквилина, в течение 5 месяцев после прекращения приема бедаквилина была значительно выше у пациентов, получавших бедаквилилин < 190 дней, по сравнению с пациентами, получавшими бедаквилилин ≥ 190 дней (3,0 против 1,0 на 100 человеко-месяцев, соответственно; $p=0,01$).

Удлинение интервала QTcF было самым распространенным НЯ, связанным с приемом бедаквилина, что составило 72% случаев НЯ в группе, получавшей бедаквилилин < 190 дней (медиана времени до случая НЯ 102 дня (IQR 35–142 дня)), и 100% случаев НЯ в группе длительного лечения (≥ 190 дней) бедаквилином (медиана времени до случая НЯ 112 дней (IQR 109–135 дней)).

Из группы пациентов, получавших бедаквилилин < 190 дней, 6 человек прекратили прием бедаквилина из-за НЯ, связанных с его приемом, в то время как ни один пациент не прекратил прием бедаквилина из-за НЯ, связанных с приемом бедаквилина в группе пролонгированной терапии (≥ 190 дней).

Серьезные нежелательные явления

Наиболее распространенными серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) среди пациентов в группе, получавших бедаквилин <190 дней, были повышение уровня печеночных ферментов (35,5%), эозинофилия (17,8%) и гипокалиемия (13,3%).

В группе длительного (≥ 190 дней) лечения бедаквилином были наиболее распространены удлинение интервала QTcF (27,8%) и гипокалиемия (22,2%).

Многомерный регрессионный анализ показал, что при длительном лечении бедаквилином (≥ 190 дней) по сравнению с терапией бедаквилином <190 дней не наблюдалось значительной разницы в частоте серьезных НЯ ни в течение первых 190 дней применения бедаквилена (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,33–1,61), ни в течение 5 месяцев после прекращения приема бедаквилена (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,42–1,61).

Данное исследование показывает, что длительное применение бедаквилена безопасно при условии строго соблюдения клинического протокола, определяющего частоту обследования пациента при применении ПТЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Установлено, что применение бедаквилин-содержащих режимов достоверно улучшает результаты лечения («излечение» и «лечение завершено»): с использованием бедаквилена – 92,2% пациентов (165/179), а стандартных методов – 57,4% (428/746) [2–А, 3–А, 4–А, 6–А, 8–А, 12–А, 13–А, 19–А, 20–А, 23–А, 24–А].

2. Выявлено, что скорость и частота абацилирования культуральным методом пациентов с М/ШЛУ–ТБ, получающих бедаквилин-содержащие режимы терапии, значительно выше, чем у пациентов на стандартной терапии в мониторируемый период (2-й, 4-й, 6-й месяц наблюдения) ($p < 0,001$) [2–А, 3–А, 4–А, 6–А, 8–А, 11–А, 16–А].

3. Установлено, что принадлежность к женскому полу (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,35–2,99; $p < 0,001$), наличие отрицательного ВИЧ-статуса (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,04–3,86; $p = 0,0371$), отрицательного мазка мокроты (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,08–2,22; $p = 0,0165$) и множественной лекарственной устойчивости (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,24–2,57; $p = 0,0019$) достоверно ассоциировалось с повышением шансов благоприятного исхода лечения бедаквилин-содержащим режимом [2–А, 3–А, 4–А, 6–А, 8–А, 15–А].

4. Доказано, что применение бедаквилин-содержащих режимов химиотерапии (распределенное отношение рисков (sHR) 2,10, 95% ДИ 1,61–2,74; $p < 0,001$), принадлежность к женскому полу (sHR 1,43, 95%-ный ДИ 1,14–1,79; $p = 0,002$), отрицательный статус мазка мокроты (sHR 1,98, 95%-ный ДИ 1,60–2,44; $p < 0,001$) и наличие МЛУ (sHR 1,31, 95% ДИ 1,05–1,64; $p = 0,015$) ассоциировались с более коротким периодом времени до негативации культуры [2–А, 3–А, 4–А, 6–А, 8–А, 17–А, 21–А].

5. Проведена оценка длительного (свыше 6 месяцев) применения бедаквилина, в результате которой установлено, что при лечении бедаквилином ≥ 190 дней и в течение 5 месяцев после прекращения его приема (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,42–1,61) не наблюдалось значительной разницы в частоте серьезных нежелательных явлений [1–А, 5–А, 7–А, 9–А, 10–А, 14–А, 18–А].

6. Выявлено отсутствие достоверной разницы в частоте общих и связанных с бедаквилином серьезных нежелательных явлений у пациентов с М/ШЛУ–ТБ, получавших лечение бедаквилином < 190 дней и ≥ 190 дней [7–А, 22–А].

7. Установлено, что после прекращения приема бедаквилина частота НЯ, связанных с его приемом, была значительно выше у пациентов, получавших бедаквилин < 190 дней, по сравнению с пациентами, получавшими бедаквилин ≥ 190 [1–А, 5–А, 7–А, 9–А, 10–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Алгоритм выбора лечения пациентов с туберкулезом с широкой и множественной лекарственной устойчивостью, разработанный при выполнении диссертационного исследования и представленный в инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [23–А], прошел успешную апробацию в областных противотуберкулезных диспансерах и центрах пульмонологии и фтизиатрии, что подтверждено шестью актами о внедрении. Это отражает перспективность его широкого использования в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с туберкулезом в сети медицинских учреждений Республики Беларусь [11–А, 12–А, 13–А].

Учебно-методическое пособие по современным принципам и методам лечения туберкулеза [24–А], а также статьи, обобщающие стратегии и тактики химиотерапии и лекарственно-устойчивых его форм в Республике Беларусь [19–А, 20–А, 21–А], написанные соискателем в соавторстве, включают обоснованные им схемы проведения химиотерапии туберкулеза, тактики использования современных лекарственных средств, критерии оценки эффективности лечения и возможные нежелательных явления.

Эти материалы рекомендуются для использования в учебном процессе студентов старших курсов медицинских учреждений высшего образования и клинических ординаторов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в журналах, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинским наукам

1–А. Безопасность режимов противотуберкулезной терапии с включением новых и перепрофилированных лекарственных средств / Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич, В. В. Солодовникова, Д. А. Климук, С. Б. Сеткина, Д. А. Ветушко, В. Я. Кралько, А. Е. Скрягин, М. И. Дюсьмикеева, Д. М. Журкин, А. С. Пуховский, И. А. Зюльева, А. А. Холявкин, Д. В. Касперский, Н. А. Воронова, Т. Г. Санукевич // Рецепт. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 160–178.

2–А. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь / Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич, В. В. Солодовникова, М. И. Дюсьмикеева, С. Б. Сеткина, Д. М. Журкин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5–14.

3–А. Эффективность использования новых противотуберкулезных лекарственных средств у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом / Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич, В. В. Солодовникова, М. И. Дюсьмикеева, С. Б. Сеткина, Д. М. Журкин // Лечебное дело. – 2019. – № 1 (65). – С. 30–35.

4–А. Имплементация международных подходов к ликвидации туберкулеза в документах стратегического программно-целевого планирования Республики Беларусь / Г. Л. Гуревич, Е. М. Скрягина, Т. Н. Глинская, Д. М. Журкин // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2021. – № 4 (109). – С. 12–15.

5–А. Глинская, Т. Н. Оценка в динамике вероятности неблагоприятных медико-социальных исходов туберкулеза у взрослого населения Республики Беларусь / Т. Н. Глинская, М. В. Щавелева, Д. М. Журкин // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2021. – № 4 (109). – С. 66–71.

6–А. Разработка и внедрение новых подходов к диагностике и лечению мультирезистентного туберкулеза в Республике Беларусь / Г. Л. Гуревич, Е. М. Скрягина, Т. Н. Глинская, М. И. Дюсьмикеева, Л. К. Суркова, Н. В. Яцкевич, В. В. Солодовникова, В. П. Авчинко, Д. М. Журкин // Медицинские новости. – 2022. – № 8. – С. 21–25.

7–А. Оценка безопасности длительного применения бедаквилина в Республике Беларусь / Д. М. Журкин, Э. Гурбанова, Дж. Р. Кэмпбелл, Д. Мензис, С. Б. Сеткина, Г. Л. Гуревич, В. В. Солодовникова, Д. А. Ветушко,

А. Алтрайя, Е. М. Скрягина, Т. А. Грамузова // *Здравоохранение*. – 2023. – № 10 (919). – 2023. – С. 55–59.

Статьи в зарубежных рецензируемых научных журналах

8–А. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens among adults with multidrug-or extensively drug-resistant pulmonary TB in Belarus: a nationwide cohort study / D. Zhurkin, R. K Gupta, J. Gadoev, A. Dadu, K. Davtyan, H. Hurevich, A. Skrahin, D. Katovich, S. Setkina, O. Gozalov, M. Dara, A. Skrahina // *Public Health Panorama*. – 2019. – Vol. 5, № 4. – P. 412–420.

9–А. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study / O. Akkerman, A. Aleksa, J.-W. Alffenaar, N. H. Al-Marzouqi, M. Arias-Guillén, E. Belilovski, E. Bernal, M. J. Boeree, S. Borisov, J. Bruchfeld, J. C. Loidi, Q. Cai, J. A. Caminero, J. J. C. Gallardo, R. Centis, L. R. Codecasa, Lia D'Ambrosio, M. Dalcolmo, E. Danila, M. Dara, E. Davidavičienė, L. D. Forsman, J. De Los Rios Jefe, J. Denholm, R. Duarte, S. E. Elamin, M. Ferrarese, A. Filippov, Sh. Ganatra, A. Garcia, J.-M. García-García, R. Gayoso, A. M. Montoya, R. G. G. Rosso, G. Gualano, W. Hoefsloot, B. Ilievska-Poposka, J. Jonsson, E. Khimova, L. Kuksa, H. Kunst, R. Laniado-Laborín, Y. Li, C. Magis-Escurra, V. Manfrin, S. Manga, V. Marchese, E. M. Robles, A. Maryandyshev, A. Matteelli, G. B. Migliori, J. B. Mullerpattan, M. Munoz-Torrico, H. M. Hamdan, M. N. Marcos, N. M. Noordin, D. J. Palmero, F. Palmieri, M.-C. Payen, A. Piubello, E. Pontali, A. Pontarelli, S. Quirós, A. Rendon, A. Skrahina, A. Šmite, I. Solovic, G. Sotgiu, M. B. Souleymane, A. Spanevello, M. Stošić, M. Tadolini, S. Tiberi, Z. F. Udwardia, M. van den Boom, M. Vescovo, P. Viggiani, D. Visca, D. Zhurkin, M. Zignol // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 83. – P. 72–76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953827>. – Date of access: 01.12.2023.

10–А. Safety of prolonged treatment with bedaquiline in programmatic conditions / D. Zhurkin, E. Gurbanova, J. R. Campbell, D. Menzies, S. Setkina, H. Hurevich, V. Solodovnikova, D. Viatushka, A. Altraja, A. Skrahina // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8 (2). – [Electronic resource] – Mode of access: <https://openres.ersjournals.com/content/8/2/00685-2021>. – Date of access: 01.12.2023.

Статьи в сборниках научных трудов

11–А. Одновременная быстрая диагностика туберкулеза и лекарственной устойчивости возбудителя на нереспираторных образцах и тканевом материале / М. И. Дюсьмикеева, Е. М. Скрягина, Н. В. Яцкевич, Д. М. Журкин, О. В. Михайлова // *Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения. Респ. Беларусь,*

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии ; под ред. В. А. Горбунова. – Минск : СтройМедиаПроект, 2019. – Вып. 12. – С. 84–87.

12–А. Новые схемы лечения пациентов с широко лекарственно-устойчивым туберкулезом легких в Республике Беларусь / Е. М. Скрягина, В. В. Солодовникова, Д. А. Климук, Д. А. Ветушко, О. Н. Якубеня, Д. М. Журкин, О. В. Михайлова, М. И. Дюсьмикеева // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии ; под ред. В. А. Горбунова. – Минск : СтройМедиаПроект, 2019. – Вып. 12. – С. 103–106.

13–А. Предварительные результаты лечения пациентов с ШЛУ-и преШЛУ–ТБ с использованием новых противотуберкулезных лекарственных средств [Электронный ресурс] / Е. М. Скрягина, В. В. Солодовникова, Д. А. Климук, Д. А. Ветушко, О. Н. Якубеня, Д. А. Журкин // Достижения медицинской науки Беларуси / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч. мед. б-ка. – Минск, 2019. – Вып. XXIV. – Режим доступа: http://med.by/dmn/book.php?book=19–20_4. – Дата доступа: 01.12.2023.

14–А. Модель пациентоориентированного контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях: статистические показатели, целевые индикаторы / Е. М. Скрягина, О. М. Калечиц, Д. М. Журкин, Д. А. Климук, Ж. А. Сапрыкина, Е. Л. Бобрукевич, А. Ф. Белько // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензируемый ежегодный сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2022. – Вып. 12 ; Т. 1 : Клиническая медицина. Профилактическая медицина. – С. 335–340.

15–А. Эпидемиологические особенности туберкулеза в Беларуси на этапе выхода из пандемии COVID-19 и приоритетные направления деятельности противотуберкулезной службы / О. М. Калечиц, Д. М. Журкин, Т. Н. Глинская, Д. А. Климук, Ж. А. Сапрыкина, Е. Л. Бобрукевич, А. Ф. Белько, Л. И. Кравченко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензируемый ежегодный сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2023. – Вып. 13 ; Т. 2 : Фундаментальная наука – медицина. Профилактическая медицина. – С. 174–180.

Статьи в материалах научных конференций

16–А. Диагностика туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью на современном этапе / Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич, А. П. Астровко, Е. Н. Николенко, М. И. Дюсьмикеева, Н. В. Яцкевич,

В. В. Солодовникова, О. М. Калечиц, Г. Л. Бородина, П. С. Кривонос, Ж. И. Кривошеева, Д. М. Журкин, О. В. Михайлова, Н. П. Антонова, А. Е. Скрягин // Рецепт. Приложение : сб. науч. тр. Первого съезда фтизиатров и пульмонологов РБ «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии», г. Минск, 17–18 мая 2018 г. – Минск, 2018. – С. 128–131.

17–А. Распространенность туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в современных условиях / П. С. Кривонос, Г. Л. Бородина, Ж. И. Кривошеева, Д. М. Журкин, О. В. Михайлова, Н. П. Антонова, Н. В. Яцкевич, М. И. Дюсьмикеева, Е. М. Скрягина, А. П. Астровко, Д. А. Климук // сб. науч. тр. Первого съезда фтизиатров и пульмонологов РБ «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии», г. Минск, 17–18 мая 2018 г. – Минск, 2018. – С. 84–86.

18–А. Эффективность и безопасность новых противотуберкулезных лекарственных средств / Е. М. Скрягина, Г. Л. Гуревич, В. В. Солодовникова, Д. А. Климук, М. И. Дюсьмикеева, Д. А. Ветушко, Д. М. Журкин, А. Е. Скрягин, С. Б. Сеткина // сб. науч. тр. Первого съезда фтизиатров и пульмонологов РБ «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии», г. Минск, 17–18 мая 2018 г. – Минск, 2018. – С. 215–220.

19–А. Комплексный метод ускоренной диагностики множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза / М. И. Дюсьмикеева, Н. В. Яцкевич, Е. М. Скрягина, Д. И. Горенок, Д. М. Журкин // Актуальные проблемы микробиологии, вирусологии, иммунологии : материалы юбилейная науч.-практ. конф. БГМУ, г. Минск, 19 октября 2018 г. ; под ред. Т. А. Канашковой. – Минск : БГМУ, 2018. – С. 55–58.

20–А. Компьютерно-томографическая семиотика у пациентов с множественно/широко лекарственно-устойчивым туберкулезом / О. М. Калечиц, Д. А. Климук, Е. М. Скрягина, Е. Л. Бобрукевич, М. И. Дюсьмикеева, Д. М. Журкин // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : сб. тр. Междунар. науч.-практ. конф., г. Гомель, 23–24 мая 2019 г. – Гомель, 2019. – С. 122–124.

21–А. Эффективность применения бедаквилина среди взрослых пациентов с туберкулезом легких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью в Республике Беларусь / Д. М. Журкин, Е. М. Скрягина, А. Е. Скрягин, М. И. Дюсьмикеева, О. В. Михайлова // Современные аспекты здоровьесбережения : сб. тр. юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 55-летию медико-профилактического факультета УО «БГМУ», г. Минск, 23 мая 2019 г. – Минск, 2019. – С. 477–481.

22–А. Глинская, Т. Н. Паллиативная медицинская помощь пациентам с туберкулезом в Республике Беларусь: организационные аспекты и актуальные проблемы / Т. Н. Глинская, Д. М. Журкин, М. В. Щавелева // Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности : материалы XI Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления ; ред. Ю. Ю. Шурыгина. – г. Улан-Удэ, 22–23 сент. 2022 г. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГУТУ, 2022. – С. 61–64.

Инструкция по применению

23–А. Алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов с туберкулезом с широкой и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.03.2020, № 157–1219 / В. В. Солодовникова, Г. Л. Гуревич, Д. А. Ветушко, Т. Н. Глинская, Д. М. Журкин, Е. М. Скрыгина. – Минск, 2020. – 5 с.

Учебно-методическое пособие

24–А. Дюсьмикеева, М. И. Лечение туберкулеза : учеб.-метод. пособие / М. И. Дюсьмикеева, Г. Л. Бородина, Д. М. Журкин. – Минск : БГМУ, 2021. – 90 с.

РЭЗІЮМЭ

Журкін Дзмітрый Міхайлавіч Бедаквілін-змяшчальныя схемы лячэння пацыентаў з множна лекава ўстойлівым туберкулёзам: эфектыўнасць і пераноснасць

Ключавыя словы: множная/шырокая лекавая ўстойлівасць туберкулёзу (М/ШЛУ–ТБ), лячэнне туберкулёзу, эфектыўнасць бедаквілін-змяшчальных рэжымаў лячэння, бяспека працяглага прымянення бедаквіліну, алгарытм выбару хіміятэрапіі М/ШЛУ–ТБ, *M. tuberculosis*

Мэта работы: павысіць эфектыўнасць і пераноснасць лячэння туберкулёзу ў пацыентаў з множнай і шырокай лекавай устойлівасцю за кошт выкарыстання схем лячэння, якія змяшчаюць бедаквілін.

Метады даследавання: рэтраспектыўнае і праспектыўнае кагортавае даследаванне. Неспрыяльныя з’явы былі класіфікаваны ў адпаведнасці з міжнародным кіраўніцтвам Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | СТЕР. Час да негатывацыі культуры на працягу першых шасці месяцаў лячэння аналізаваўся з выкарыстаннем мадэлі рэгрэсіі канкурэнтных рызык, прычым у іх якасці разглядаліся страты для наступнага ўрачэбнага назірання або смерць.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню ўстаноўлена, што прымяненне бедаквіліну дазваляе ў 1,61 разы палепшыць вынікі лячэння («вылячэнне» і «лячэнне завершана»): з выкарыстаннем бедаквіліну вылечана 92,2% пацыентаў (165/179), а стандартных метадаў – 57,4 (428/746). Упершыню ўстаноўлена, што пры лячэнні бедаквілінам ≥ 190 дзён не назіралася значнай розніцы ў частаце сур’ёзных непажаданых з’яў ні на працягу ўсяго перыяду прымянення бедаквіліну (АШ 0,73, 95% ДІ 0,33–1,61), ні на працягу 5 месяцаў пасля спынення яго прыёму (АШ 0,82, 95% ДІ 0,42–1,61).

Рэкамендацыі па выкарыстанні: новая інфармацыя аб эфектыўнасці і працягласці выкарыстання бедаквілін-змяшчальных рэжымаў лячэння пацыентаў з М/ШЛУ–ТБ можа быць выкарыстана пры выбары рэжыму хіміятэрапіі пацыентаў з М/ШЛУ–ТБ. Зацверджаны алгарытм выбару схемы хіміятэрапіі пацыентаў з туберкулёзам з М/ШЛУ–ТБ. Укаранены ў лячэбны працэс устаноў аховы здароўя Рэспублікі Беларусь.

Галіна прымянення: фтызіятрыя, даследаванні, навуковы працэс, лячэбны працэс.

РЕЗЮМЕ

Журкин Дмитрий Михайлович
Бедаквилин-содержащие схемы лечения пациентов
с множественно лекарственно устойчивым туберкулезом:
эффективность и переносимость

Ключевые слова: множественная/широкая лекарственная устойчивость туберкулеза (М/ШЛУ–ТБ), лечение туберкулеза, эффективность бедаквилин-содержащих режимов лечения, безопасность длительного применения бедаквилина, алгоритм выбора химиотерапии М/ШЛУ–ТБ, *M. tuberculosis*

Цель работы: повысить эффективность и переносимость лечения туберкулеза у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью за счет использования схем лечения, содержащих бедаквилин.

Методы исследования: ретроспективное и проспективное когортное исследование. Неблагоприятные явления были классифицированы в соответствии с международным руководством Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | СТЕР. Время до негативации культуры в течение первых шести месяцев лечения анализировалось с использованием модели регрессии конкурирующих рисков, причем в их качестве рассматривались потери для последующего врачебного наблюдения или смерть.

Полученные результаты и их новизна: впервые установлено, что применение бедаквилина позволяет в 1,61 раза улучшить результаты лечения («излечение» и «лечение завершено»): с использованием бедаквилина излечено 92,2% пациентов (165/179), а стандартных методов – 57,4 (428/746). Впервые установлено, что при лечении бедаквилином ≥ 190 дней не наблюдалось значительной разницы в частоте серьезных нежелательных явлений ни в течение всего периода применения бедаквилина (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,33–1,61), ни в течение 5 месяцев после прекращения его приема (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,42–1,61).

Рекомендации по использованию: новая информация об эффективности и длительности использования бедаквилин-содержащих режимов лечения пациентов с М/ШЛУ–ТБ может быть использована при выборе режима химиотерапии пациентов с М/ШЛУ–ТБ. Утвержден алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов с туберкулезом с М/ШЛУ–ТБ. Внедрен в лечебный процесс учреждений здравоохранения Республики Беларусь.

Область применения: фтизиатрия, исследования, научный процесс, лечебный процесс.

SUMMARY

Zhurkin Dmitry Mikhailovich

Bedaquiline-containing regimens for the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis: effectiveness and safety

Keywords: multidrug resistance, extensively drug resistant, tuberculosis treatment, efficacy of bedaquiline-containing regimens, safety of long-term use of bedaquiline, chemotherapy selection algorithm for M/XDR-TB, Mycobacterium tuberculosis

Objective: to improve the efficacy and tolerability of tuberculosis treatment in patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by using treatment regimens containing bedaquiline.

Research methods: retrospective and prospective cohort study. Adverse events were categorised according to the international guideline Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Time to culture negativation during the first six months of treatment was analysed using a competing risks regression model, with loss to follow-up or death as competing risks.

The results obtained and their novelty: for the first time it was found that the use of bedaquiline allows to improve the results of treatment (“cure” and “treatment completed”) by 1.61 times: 92.2% of patients (165/179) were cured with bedaquiline and 57.4 (428/746) with standard methods. For the first time, bedaquiline treatment ≥ 190 days was found to have no significant difference in the incidence of serious adverse events either during the entire period of bedaquiline use (RR 0.73, 95% CI 0.33–1.61) or at 5 months after discontinuation (RR 0.82, 95% CI 0.42–1.61).

Recommendations for use: new information on the efficacy and duration of use of bedaquiline-containing regimens in patients with M/XDR-TB can be used when selecting a chemotherapy regimen for patients with M/XDR-TB. An algorithm for selecting a chemotherapy regimen for M/XDR-TB patients with tuberculosis was approved. Introduced in the treatment process of health care institutions of the Republic of Belarus.

Area of application: TB treatment, research, scientific process, treatment process.

Подписано в печать 30.05.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хегох Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,23. Тираж 60 экз. Заказ 268.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.