Скрягина Е.М.

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

Skrahina A.

Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

Безопасность и эффективность бедаквилина при лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Safety and Effectiveness of Bedaquiline in the Treatment of Tuberculosis with Multiple and Extensive Drug Resistance of the Pathogen

Резюме

В настоящее время имеются ограниченные фактические данные о безопасности и эффективности бедаквилина при лечении туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя в программных условиях в странах Восточной Европы. В данном общенациональном ретроспективном когортном исследовании с участием взрослых пациентов с множественно/широко лекарственно-устойчивым туберкулезом (М/ШЛУ-ТБ) в Беларуси мы изучали результаты химиотерапии и время до негативации культуры среди пациентов, получавших лечение по режимам химиотерапии с применением бедаквилина (2015–2016 гг.) в сравнении с пациентами, получавшими лечение по стандартным лекарственным схемам (2013–2014 гг.), используя для этого логистическую и конкурирующую регрессию рисков. Кроме того, мы также описали неблагоприятные явления, зарегистрированные в когорте пациентов, получавших бедаквилин. В общей сложности 179 и 746 пациентов были включены в группы, получавшие лечение по режимам с бедаквилином и стандартную химиотерапию, из которых 76,5% и 22,4% имели ШЛУ-ТБ соответственно. Благоприятные результаты лечения были достигнуты у 92,2% пациентов, получавших бедаквилин, и у 57,4% пациентов, получавших лечение по стандартным режимам химиотерапии ($p < 0,001$). Среди пациентов с изначально положительным результатом культуральных исследований к шестому месяцу химиотерапии негативация культуры была достигнута у 87,4% и 60,7% в группах, получавших бедаквилин и стандартную терапию соответственно.

Многофакторная регрессия конкурирующих рисков показала, что режимы химиотерапии с включением бедаквилина были в значительной степени ассоциированы с меньшим временем до негативации культуры (распределенное отношение рисков 2,10; 95% ДИ 1,61–2,74). В целом у 84,4% пациентов, получавших бедаквилин, был зарегистрирован как минимум один неблагоприятный эффект, из которых 15,2% были серьезными. Однако среди этих серьезных неблагоприятных явлений вероятной и возможной причиной возникновения лишь одного из шести случаев соответственно мог быть бедаквилин. Режимы химиотерапии с использованием бедаквилина являются высокоэффективными и имеют приемлемые характеристики

безопасности для применения в обычных программных условиях у пациентов с М/ШЛУ-ТБ. Эти режимы химиотерапии характеризуются отличными результатами лечения и ускоренной негативацией культуры по сравнению с используемыми ранее режимами.

Ключевые слова: туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя, бедаквилин, безопасность и эффективность.

Abstract

Presently, there is limited evidence on the safety and effectiveness of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant pathogen (XDR) in programmatic settings in Eastern Europe. In this nationwide retrospective cohort study involving adult patients with M/XDR-TB in Belarus, we examined the results of chemotherapy and the time until culture negative among patients treated with chemotherapy regimens using bedaquiline (2015–2016) compared with patients on treatment according to standard drug regimens (2013–2014), using logistic and competing risk regression for this. In addition, we also described adverse events reported in a cohort of patients receiving bedaquiline. In total, 179 and 746 patients were included in the groups receiving treatment with bedaquiline and standard chemotherapy, 76.5% and 22.4% had XDR-TB, respectively. Favorable treatment results were achieved in 92.2% of patients receiving bedaquiline, and in 57.4% of patients receiving treatment according to standard chemotherapy regimens ($p < 0.001$). Among patients with an initially positive culture study result, by the sixth month of chemotherapy, culture negativity achieved in 87.4% and 60.7% in the groups receiving bedaquiline and standard therapy, respectively. Multivariate regression of competing risks showed that chemotherapy regimens involving bedaquiline were significantly associated with shorter time until culture negative (distributed risk ratio 2.10; 95% CI 1.61–2.74). Overall, 84.4% of patients receiving bedaquiline had at least one adverse effect, 15.2% were serious. However, among these serious adverse events, the probable and possible cause of the occurrence of only one and six cases, respectively, could be bedaquiline. Chemotherapy regimens using bedaquiline are highly effective and have acceptable safety characteristics for use in Belarus in patients with M/XDR-TB. These chemotherapy regimens characterized by excellent treatment outcomes and accelerated culture negation compared to previously used regimens.

Keywords: tuberculosis, multiple and wide drug resistance of the pathogen, bedaquiline, safety and efficacy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) остается одной из десяти основных причин смертности во всем мире. В 2017 г. расчетное число новых случаев и рецидивов заболевания составило 10 миллионов. ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя является постоянной угрозой для глобальных усилий по борьбе с туберкулезом: согласно оценкам, 558 000 случаев заболевания имеют устойчивость к рифампицину – наиболее эффективному препарату первого ряда, из них 82% имеют множественную лекарственную устойчивость возбудителя [1]. Несмотря на то, что на долю Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) приходится лишь 3% глобального бремени ТБ, бремя МЛУ-ТБ здесь одно из самых высоких. В дополнение к этому показатель успешного лечения пациентов с МЛУ-ТБ на уровне 55% значительно ниже целевого ориентира в 75%, установленного в Плане действий по борьбе с ТБ для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг.

Беларусь входит в число 30 стран с высоким бременем МЛУ-ТБ и имеет самую высокую распространенность множественной лекарственной устойчивости как среди новых случаев (38%), так и среди случаев повторного лечения ТБ (68%) во всем мире [1]. Среди пациентов с МЛУ-ТБ, диагностированным в 2012 г., менее половины (49%) были успешно пролечены [2]. Стандартные режимы химиотерапии МЛУ-ТБ в 2013–2016 гг. применялись на протяжении как минимум 20 месяцев лечения, что приводило к долгосрочному воздействию лекарственной токсичности и осложняло соблюдение пациентами требований химиотерапии. В связи с этим срочно требовалось внедрение новых противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС), которые могли бы обеспечить более эффективное и краткосрочное лечение [3].

Бедаквилин – это бактерицидный диарилхинолон, который ингибирует протонный насос микобактериальной АТФ-синтазы (аденозин 5'-трифосфат), фермента, который необходим для выработки энергии в микобактерии туберкулеза, и в конечном итоге приводит к гибели бактерий. Клинические испытания и обсервационные исследования продемонстрировали его эффективность в достижении ускоренной негативации культуры и улучшения результатов лечения МЛУ-ТБ [4–6]. На основании этих данных ВОЗ недавно рекомендовала бедаквилин для использования в качестве приоритетного лекарственного средства [7]. В сотрудничестве с ВОЗ в 2015 г. Белорусская национальная программа по борьбе с туберкулезом разработала план внедрения бедаквилина. Вместе с тем сохранялась озабоченность по поводу безопасности этого препарата, поскольку высокая смертность была зарегистрирована в группе 160 впервые выявленных пациентов с МЛУ-ТБ и бактериовыделением, которые принимали бедаквилин в рамках исследования в фазе 2b, по сравнению с группой плацебо, в которой применялся предпочтительный основной режим химиотерапии [4]. Однако последующие обсервационные исследования продемонстрировали хорошие результаты лечения и приемлемые характеристики безопасности бедаквилина [8–12], преимущественно в когортах пациентов из ЮАР. Одно исследование даже продемонстрировало снижение смертности от всех причин, ассоциированное с использованием бедаквилина [11]. Тем не менее оценка эффективности и безопасности лечения в обычных программных условиях имеет первостепенное значение. В Восточной Европе были проведены ограниченные оценки безопасности и эффективности бедаквилина в стандартных условиях программ лечения, в то время как в Беларуси таких исследований не проводилось.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности новых режимов химиотерапии, содержащих бедаквилин, по сравнению с предыдущими стандартными режимами лечения пациентов с туберкулезом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, а также изучение безопасности режимов с применением бедаквилина в обычных программных условиях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено общенациональное ретроспективное когортное исследование среди всех взрослых (≥ 18 лет) пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, которые были включены в программу лечения в период с 2013 по 2016 г.

Всем пациентам с туберкулезом с бактериологическим подтверждением диагноза проводили культуральные исследования и тестирование лекарственной чувствительности возбудителя (ТЛЧ) к ПТЛС первого и второго ряда. Пациенты с М/ШЛУ-ТБ поступали либо в Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦПФ), либо в противотуберкулезные областные больницы для прохождения интенсивной фазы лечения до достижения негативации бактериологической культуры мокроты. Все лечение в когорте пациентов, получавших бедаквилин, было проведено на базе РНПЦПФ.

Пациенты были классифицированы как случаи МЛУ-ТБ (резистентность как минимум к изониазиду и рифампицину) или ШЛУ-ТБ (резистентность к любому фторхинолону и как минимум к одному из трех инъекционных препаратов второго ряда (капреомицин, канамицин и амикацин)) на основании положительного результата культурального исследования и тестирования лекарственной чувствительности.

Случаи туберкулеза имели бактериологическое подтверждение по результатам исследований микроскопии мазков и посевов мокроты и/или быстрых молекулярно-генетических тестов. Применяемые быстрые молекулярные тесты включали Xpert/Rif (тест амплификации нуклеиновых кислот на картриджной основе), способный одновременно диагностировать туберкулез и выявлять устойчивость к рифампицину, а также анализы молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA) к ПТЛС первого и второго ряда. Таким образом, диагноз М/ШЛУ-ТБ у пациентов с отрицательным результатом культурального исследования был установлен на основе получения положительного результата исследований, основанных на этих диагностических методах. Все пациенты как с положительным, так и с отрицательным результатом культуральных исследований были включены в анализ окончательных результатов химиотерапии. Однако в анализ времени до негативации культуры были включены только пациенты с положительным результатом культурального исследования.

Все пациенты с М/ШЛУ-ТБ, получавшие лечение по стандартным режимам химиотерапии в 2013–2014 гг., были включены в когорту стандартного лечения. В этот период в стандартную лекарственную схему входило не менее 4 эффективных ПТЛС для интенсивной фазы лечения (≥ 6 месяцев) и как минимум 3 эффективных ПТЛС для поддерживающей фазы (продолжительностью 12–18 месяцев). Лекарственные средства включали амикацин, капреомицин, канамицин, циклосерин, этионамид/протинамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, линезолид, парааминосалициловую кислоту (ПАСК) и пиразинамид.

Все пациенты с М/ШЛУ-ТБ, получавшие бедаквилин в течение 2015–2016 гг. после внедрения этого препарата в клиническую практику, были объединены в одну когорту. Пациенты получали бедаквилин в течение 6 месяцев во время интенсивной фазы химиотерапии с применением как минимум пяти эффективных ПТЛС при МЛУ-ТБ и не менее

шести эффективных ПТЛС при ШЛУ-ТБ, в то время как лекарственная схема в фазе продолжения (12–18 месяцев) включала не менее четырех эффективных ПТЛС. В 2015–2016 гг. в распоряжении фтизиатров были такие ПТЛС, как амикацин, капреомицин, канамицин, циклосерин/те-ризон, этионамид/протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, линезолид, ПАСК, пиразинамид, клоfazимин, бедаквилин и имипенем/циластатин, амоксициллин/клавулановая кислота.

Отбор пациентов для лечения по режимам с применением бедаквилина проводился на основании критериев включения/исключения в соответствии с Руководством ВОЗ по использованию бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [10, 11]. Основными критериями включения в программу лечения бедаквилином были: возраст ≥ 18 лет; нормальные значения интервала QT; уровень активности аминотрансфераз печени не более чем в 3 раза выше, а билирубина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы; отсутствие гиперчувствительности к бедаквилину; низкий риск развития нарушений сердечного ритма; отсутствие беременности и лактации.

Переменные данные, полученные из Национального регистра туберкулеза Беларуси для обеих когорт, включали демографические данные пациентов, данные о режиме химиотерапии, данные о месте жительства (город/село), ВИЧ-статус, результаты исходного ТЛЧ, исходный статус мазка мокроты, результаты химиотерапии, даты начала лечения, ежемесячные результаты мазка и посева в течение первых шести месяцев терапии (с соответствующими датами) и результаты мазка и посева в конце лечения. В отношении пациентов, получавших бедаквилин, из специального регистра фармаконадзора за новыми противотуберкулезными лекарственными средствами в Беларуси также были собраны сведения о типах, степени тяжести и серьезности неблагоприятных явлений. Неблагоприятные явления были классифицированы в соответствии с международным руководством [13]. Серьезные неблагоприятные явления (СНЯ) были определены как явления, которые привели к смерти или угрожающему жизни состоянию, к госпитализации или продлению госпитализации, к стойкой или значительной потере трудоспособности или к развитию врожденной аномалии. Также были включены и серьезные неблагоприятные явления, которые не привели к одному из этих результатов, но требовали соответствующих действий для их предотвращения. Причинно-следственная связь для неблагоприятных явлений определялась с использованием системы оценки причинно-следственной связи ВОЗ – Центра мониторинга Уппсала (УМС) [14]. Определение случаев, категории результатов химиотерапии, регистрация и отчетность осуществлялись в соответствии с руководствами ВОЗ.

Статистический анализ выполнен с использованием R-версии 3.5.2 онлайн-платформы для обработки данных и статистического анализа EasyStat и Stata версии 15.0 (College Station, Техас, США). Благоприятный исход лечения определялся как излечение или завершение лечения. Данные были обобщены с использованием описательной статистики. Результаты лечения пациентов, получавших бедаквилин, сравнивали с результатами применения стандартной химиотерапии с использованием многомерной логистической регрессии с поправкой на заранее

определенные потенциальные вмешивающиеся факторы (возраст, пол, профиль лекарственной чувствительности, ВИЧ-статус, статус мазка мокроты). Уровни значимости были установлены на 5%. Время до негативации культуры в течение первых шести месяцев лечения анализировалось с использованием модели регрессии конкурирующих рисков, причем в качестве конкурирующих рисков рассматривались потери для последующего врачебного наблюдения или смерть. Эта модель использовалась для изучения связи между режимом химиотерапии и временем до достижения негативации культуры, а также для формирования графиков кумулятивной заболеваемости. В целях анализа выживаемости для определения времени до негативации культуры были исключены пациенты с двумя исходными отрицательными результатами культурального исследования, а также пациенты, у которых отсутствовали даты начала лечения и результаты посева во время лечения. Уровни значимости были установлены на 5%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование было включено 925 взрослых пациентов. Исходные характеристики когорт пациентов, получавших бедаквилин (n=179) и лечившихся по стандартным режимам химиотерапии (n=746), приведены в табл. 1. Большую часть участников исследования составляли мужчины (723/925; 78,2%) и пациенты с положительным результатом мазка мокроты (660/925; 71,4%). Большинство пациентов из когорты, получавшей бедаквилин, имели ШЛУ-ТБ (137/179; 76,5%), в то время как большая часть пациентов в когорте, получавшей лечение по

Таблица 1
Исходные характеристики исследуемой когорты пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в Республике Беларусь (2013–2016 гг.), стратифицированной по схеме лечения

		Бедаквилин (n=179)	Стандартное лечение (n=746)	Итого (n=925)
Возраст	(среднее значение +/- CO)	39.83 (+/- 11.65)	44.21 (+/- 12.84)	43.36 (+/- 12.73)
Пол	Женский	51 (28.5%)	151 (20.2%)	202 (21.8%)
	Мужской	128 (71.5%)	595 (79.8%)	723 (78.2%)
Место жительства, n (%)	Сельская местность	68 (38%)	66 (8.8%)	134 (14.5%)
	Город	107 (59.8%)	641 (85.9%)	748 (80.9%)
	Данные отсутствуют	4 (2.2%)	39 (5.2%)	43 (4.6%)
ВИЧ-статус, n (%)	Отрицательный	175 (97.8%)	648 (86.9%)	823 (89%)
	Положительный	4 (2.2%)	44 (5.9%)	48 (5.2%)
	Данные отсутствуют	0 (0%)	54 (7.2%)	54 (5.8%)
Мазок мокроты, n (%)	Отрицательный	53 (29.6%)	210 (28.2%)	263 (28.4%)
	Положительный	126 (70.4%)	534 (71.6%)	660 (71.4%)
	Данные отсутствуют	0 (0%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
ТЛЧ	МЛУ	42 (23.5%)	566 (75.9%)	608 (65.7%)
	ШЛУ	137 (76.5%)	167 (22.4%)	304 (32.9%)
	Данные отсутствуют	0 (0%)	13 (1.7%)	13 (1.4%)

Примечания: ТЛЧ – тестирование лекарственной чувствительности, МЛУ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

Table 1
Baseline characteristics of the study cohort of MDR and XDR-TB patients in Belarus (2013–2016), stratified by treatment regimen

		Bedaquiline (n=179)	Standard treatment (n=746)	Total (n=925)
Age	(mean +/- SD)	39.83 (+/- 11.65)	44.21 (+/- 12.84)	43.36 (+/- 12.73)
Gender	Female	51 (28.5%)	151 (20.2%)	202 (21.8%)
	Male	128 (71.5%)	595 (79.8%)	723 (78.2%)
Residence	Rural	68 (38%)	66 (8.8%)	134 (14.5%)
	Urban	107 (59.8%)	641 (85.9%)	748 (80.9%)
	Missing	4 (2.2%)	39 (5.2%)	43 (4.6%)
HIV status	Negative	175 (97.8%)	648 (86.9%)	823 (89%)
	Positive	4 (2.2%)	44 (5.9%)	48 (5.2%)
	Missing	0 (0%)	54 (7.2%)	54 (5.8%)
Sputum smear	Negative	53 (29.6%)	210 (28.2%)	263 (28.4%)
	Positive	126 (70.4%)	534 (71.6%)	660 (71.4%)
	Missing	0 (0%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
DST	MDR	42 (23.5%)	566 (75.9%)	608 (65.7%)
	XDR	137 (76.5%)	167 (22.4%)	304 (32.9%)
	Missing	0 (0%)	13 (1.7%)	13 (1.4%)

Notes: DST – drug susceptibility testing, MDR – Multi-drug-resistant tuberculosis, XDR – Extensively drug-resistant. Data shown as n(%) or mean(+/-SD), where indicated.

стандартным режимам химиотерапии, была представлена случаями МЛУ-ТБ (566/746; 75,9%). В целом среди всех участников положительный ВИЧ-статус имели 48/925 (5,2%) пациентов. Все пациенты, включенные в когорту для лечения бедаквилином, получали шестимесячный курс химиотерапии с использованием этого лекарственного средства.

Таблица 2
Окончательные результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в Республике Беларусь (2013–2016 гг.), стратифицированные по режимам лечения

	Бедаквилин (n=179)	Стандартное лечение (n=746)	Итого (n=925)
Благоприятные			
Излечение	145 (81%)	339 (45.4%)	484 (52.3%)
Лечение завершено	20 (11.2%)	89 (11.9%)	109 (11.8%)
Неблагоприятные			
Смерть	4 (2.2%)	93 (12.5%)	97 (10.5%)
Безуспешное лечение	3 (1.7%)	116 (15.5%)	119 (12.9%)
Потеря для последующего врачебного наблюдения	7 (3.9%)	105 (14.1%)	112 (12.1%)
Результат не зарегистрирован	0 (0%)	4 (0.5%)	4 (0.4%)

Table 2
Final treatment outcomes for MDR- and XDR-TB patients in Belarus (2013–2016) stratified by treatment regimen

	Bedaquiline (n=179)	Standard treatment (n=746)	Total (n=925)
Favourable			
Cured	145 (81%)	339 (45.4%)	484 (52.3%)
Treatment completed	20 (11.2%)	89 (11.9%)	109 (11.8%)
Unfavourable			
Died	4 (2.2%)	93 (12.5%)	97 (10.5%)
Failure	3 (1.7%)	116 (15.5%)	119 (12.9%)
Lost to follow-up	7 (3.9%)	105 (14.1%)	112 (12.1%)
Not recorded	0 (0%)	4 (0.5%)	4 (0.4%)

Таблица 3

Одномерный и многомерный анализ факторов, связанных с благоприятным исходом лечения пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в Республике Беларусь (2013–2016 гг.)

		Благо- при- ятные, N=593	Неблаго- приятные, N=328	Одномерный, соотношение шансов / средняя разница	P	Много- мерный, отношение шансов	P
Возраст (сред- нее значение +/- CO)		42.67 (+/- 13.03)	44.63 (+/- 12.12)	-1.97 (+/- 6.54)	0.0219	1 [0.99, 1.02]	0.5644
Пол (n, %)	Женский	156 (26.3%)	46 (14%)	2.19 [1.52, 3.14]	<0.001	2.01 [1.35, 2.99]	<0.001
	Мужской	437 (73.7%)	282 (86%)	1		1	
Место жительства (n, %)	Сельская местность	105 (17.7%)	29 (8.8%)	2.15 [1.39, 3.33]	<0.001	1.33 [0.79, 2.24]	0.2885
	Город	467 (78.8%)	277 (84.5%)	1		1	
	Неизвестно	21 (3.5%)	22 (6.7%)	-			
ВИЧ-статус (n, %)	Отрицатель- ный	533 (89.9%)	287 (87.5%)	2.6 [1.44, 4.7]	0.00108	2.01 [1.04, 3.86]	0.0371
	Положитель- ный	20 (3.4%)	28 (8.5%)	1		1	
	Неизвестно	40 (6.7%)	13 (4%)	-			
Мазок мокроты (n, %)	Отрицательно	190 (32%)	73 (22.3%)	1.65 [1.21, 2.25]	0.00164	1.55 [1.08, 2.22]	0.0165
	Положитель- но	403 (68%)	255 (77.7%)	1		1	
	Неизвестно	0 (0%)	0 (0%)	-			
DST (n, %)	МЛУ	382 (64.4%)	224 (68.3%)	0.85 [0.63, 1.13]	0.267	1.78 [1.24, 2.57]	0.0019
	ШЛУ	203 (34.2%)	101 (30.8%)	1		1	
	Неизвестно	8 (1.3%)	3 (0.9%)	-			
Схема лечения (n, %)	Бедаквилин	165 (27.8%)	14 (4.3%)	8.65 [4.92, 15.21]	<0.001	12.81 [6.6, 24.88]	<0.001
	Стандартная	428 (72.2%)	314 (95.7%)	1		1	

Примечания: ТЛЧ – тестирование лекарственной чувствительности, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость. При одномерном анализе для категориальных переменных применялся критерий хи-квадрат Пирсона, а для числовых переменных – t-критерий. В многомерном анализе использовалась логистическая регрессия.

Table 3

Univariable and multivariable analysis of factors associated with favourable treatment outcome among MDR- and XDR-TB patients in Belarus (2013–2016)

		Favourable N=593	Unfavourable N=328	Univariable Odds Ratio/ Mean Difference	P	Multivariable Odds ratio	P
Age (mean +/- SD)		42.67 (+/- 13.03)	44.63 (+/- 12.12)	-1.97 (+/- 6.54)	0.0219	1 [0.99, 1.02]	0.5644
Gender (n, %)	Female	156 (26.3%)	46 (14%)	2.19 [1.52, 3.14]	<0.001	2.01 [1.35, 2.99]	<0.001
	Male	437 (73.7%)	282 (86%)	1		1	
Residence (n, %)	Rural	105 (17.7%)	29 (8.8%)	2.15 [1.39, 3.33]	<0.001	1.33 [0.79, 2.24]	0.2885
	Urban	467 (78.8%)	277 (84.5%)	1		1	
	Missing	21 (3.5%)	22 (6.7%)	-			

Table end 3

HIV-status (n, %)	Negative	533 (89.9%)	287 (87.5%)	2.6 [1.44, 4.7]	0.00108	2.01 [1.04, 3.86]	0.0371
	Positive	20 (3.4%)	28 (8.5%)	1		1	
	Missing	40 (6.7%)	13 (4%)	-			
Sputum smear status (n, %)	Negative	190 (32%)	73 (22.3%)	1.65 [1.21, 2.25]	0.00164	1.55 [1.08, 2.22]	0.0165
	Positive	403 (68%)	255 (77.7%)	1		1	
	Missing	0 (0%)	0 (0%)	-			
DST (n, %)	MDR	382 (64.4%)	224 (68.3%)	0.85 [0.63, 1.13]	0.267	1.78 [1.24, 2.57]	0.0019
	XDR	203 (34.2%)	101 (30.8%)	1		1	
	Missing	8 (1.3%)	3 (0.9%)	-			
Treatment regimen (n, %)	Bedaquiline	165 (27.8%)	14 (4.3%)	8.65 [4.92, 15.21]	<0.001	12.81 [6.6, 24.88]	<0.001
	Standard	428 (72.2%)	314 (95.7%)	1		1	

Notes: DST – drug susceptibility testing, MDR – Multi-drug-resistant, XDR – Extensively drug-resistant. In univariate analysis, Pearson's Chi-Square test was performed for categorical variables and a t-test was used for numerical variables. In multivariate analysis, logistic regression was used.

Подробные результаты лечения пациентов в когортах, получавших бедаквилин и стандартную химиотерапию, приведены в табл. 2. В общей сложности 165/179 (92,2%) пациентов, получавших бедаквилин, и 428/746 (57,4%) пациентов, получавших стандартные режимы химиотерапии, имели благоприятные исходы. На основании результатов многомерного анализа (табл. 3) бедаквилин был в значительной степени ассоциирован с благоприятным исходом лечения (скорректированное отношение шансов (ОШ) 12,81; 95% ДИ 6,6–24,88; $p < 0,001$).

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; $p = 0,037$), отрицательный статус мазка мокроты (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,08–2,22; $p = 0,017$) и МЛУ (по сравнению с ШЛУ) (ОШ 1,78; 95% ДИ 1,24–2,57; $p = 0,0019$) также независимо ассоциировались с повышением шансов благоприятного исхода лечения. В общей сложности 4/179 (2,2%) пациентов в когорте на лечении бедаквилином умерли по сравнению с 93/925 (12,5%) пациентов из когорты на лечении по стандартному режиму химиотерапии.

Негативация культуры определялась как получение двух последовательных отрицательных проб, взятых с интервалом не менее 30 дней. Установленная дата негативации была датой первого из этих образцов.

Из 159 пациентов в когорте на лечении бедаквилином, которые имели положительный результат культурального исследования на момент начала лечения, 72 (45,3%), 124 (78,0%) и 139 (87,4%) достигли негативации культуры к 2-му, 4-му и 6-му месяцу химиотерапии соответственно. Из 642 пациентов, которые получали лечение по стандартному режиму химиотерапии и изначально имели положительный результат культурального исследования, 226 (35,2%), 342 (53,3%) и 390 (60,7%) достигли негативации культуры к 2-му, 4-му и 6-му месяцу химиотерапии соответственно.

Всего из 925 участников 120 имели отрицательные исходные культуры мокроты, 69 не имели результатов культурального исследования за первые шесть месяцев химиотерапии, а у 2 отсутствовали даты начала лечения. Таким образом, в анализ выживаемости для времени достижения негативации культуры были включены в общей сложности 732 пациента.

Месяцы	0 to 1	1 to 2	2 to 3	3 to 4	4 to 5	5 to 6
Бедаквилин						
N	155	111	83	49	27	14
Негативация	44	28	34	18	11	4
Потеряны для наблюдения/умерли	0	0	0	4	2	6
Стандартный режим						
N	577	504	320	216	164	120
Негативация	70	156	74	42	31	17
Потеряны для наблюдения/умерли	3	28	30	10	13	53

Months	0 to 1	1 to 2	2 to 3	3 to 4	4 to 5	5 to 6
Bedaquiline						
N	155	111	83	49	27	14
Conversions	44	28	34	18	11	4
Lost / died	0	0	0	4	2	6
Standard						
N	577	504	320	216	164	120
Conversions	70	156	74	42	31	17
Lost / died	3	28	30	10	13	53

Сводная частота негативации культуры среди пациентов с МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Беларуси (2013–2016 гг.) с использованием модели регрессии конкурирующих рисков

Cumulative incidence of culture conversion among MDR- and XDR-TB patients in Belarus (2013–2016), using competing risks regression model

На рисунке показана сводная частота негативации культуры мокроты в группах пациентов на лечении бедаквилином и по стандартным режимам химиотерапии в течение первых шести месяцев лечения, которая основана на модели регрессии конкурирующих рисков. По данным многофакторного анализа, лечение бедаквилином (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 (по сравнению с ШЛУ) (sHR 1,31; 95% ДИ 1,05–1,64; $p = 0,015$) были ассоциированы с более коротким периодом времени до негативации культуры.

Таблица 4
Многофакторная модель регрессии конкурирующих рисков для времени до негативации культуры среди пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в Республике Беларусь (2013–2016 гг.)

	SHR	P
Возраст		
≤45	1 (ref)	
>45	1.09 (0.91–1.32)	0.344
Пол		
Мужской	1 (ref)	
Женский	1.43 (1.14–1.79)	0.002
Статус мазка мокроты		
Положительный	1 (ref)	
Отрицательный	1.98 (1.6–2.44)	<0.001
ТЛЧ		
ШЛУ	1 (ref)	
МЛУ	1.31 (1.05–1.64)	0.015
ВИЧ-статус		
Положительный	1 (ref)	
Отрицательный	0.91 (0.59–1.41)	0.684
Место проживания		
Город	1 (ref)	
Сельская местность	0.93 (0.7–1.24)	0.641
Режим химиотерапии		
Стандартный	1 (ref)	
С использованием бедаквилина	2.10 (1.61–2.74)	<0.001

Примечания: ТЛЧ – тестирование лекарственной чувствительности; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, SHR – соотношение рисков субраспределения; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

Table 4
Multivariate competing risks regression model for time to culture conversion among MDR- and XDR-TB patients in Belarus (2013–2016)

	SHR	P
Age		
≤45	1 (ref)	
>45	1.09 (0.91–1.32)	0.344
Gender		
Male	1 (ref)	
Female	1.43 (1.14–1.79)	0.002
Sputum smear status		
Positive	1 (ref)	
Negative	1.98 (1.6–2.44)	<0.001
DST		
XDR	1 (ref)	
MDR	1.31 (1.05–1.64)	0.015
HIV status		
Positive	1 (ref)	
Negative	0.91 (0.59–1.41)	0.684
Residence		
Urban	1 (ref)	
Rural	0.93 (0.7–1.24)	0.641
Regimen		
Standard treatment	1 (ref)	
Bedaquiline	2.10 (1.61–2.74)	<0.001

Notes: DST = drug susceptibility testing; MDR: Multi-drug-resistant, SHR = subdistribution hazard ratio, XDR: Extensively drug-resistant.

Таблица 5

Категория, степень тяжести и серьезность нежелательных явлений среди пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, получавших бедаквилин, в Беларуси (2015–2016 гг.)

	Все (%)	Степень тяжести			Серьезность	
		Легкая	Умеренная	Тяжелая	Несерьезное явление	Серьезное явление
Любое неблагоприятное явление, n (%)	151 (84.4)	188	36	37	255	23
Нервная система, n (%)	14 (7.8)	6 (42.3)	4 (28.6)	3 (21.4)	11 (78.6)	3 (21.4)
Сердечно-сосудистая система, n (%)	89 (49.7)	56 (62.9)	5 (5.6)	18 (20.2)	79 (88.8)	10 (11.2)
Желудочно-кишечный тракт, n (%)	28 (15.6)	21 (75)	3 (10.7)	0 (0)	28 (100)	0 (0)
Гастробилиарная система, n (%)	132 (73.7)	98 (74.2)	23 (17.4)	10 (7.6)	128 (97.0)	4 (3.0)
Скелетно-мышечная система, n (%)	9 (5)	7 (77.8)	1 (11.1)	0 (0)	9 (100)	0 (0)
Другие, n (%)	6 (3.4)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	6 (100)

Table 5

Category, severity and seriousness of adverse events among MDR- and XDR-TB patients treated with bedaquiline in Belarus (2015–2016)

	All	Severity			Seriousness	
		Mild	Moderate	Severe	Not serious	Serious
Any adverse event	151 (84.4)	188	36	37	255	23
Nervous system	14 (7.8)	6 (42.3)	4 (28.6)	3 (21.4)	11 (78.6)	3 (21.4)
Cardiac	89 (49.7)	56 (62.9)	5 (5.6)	18 (20.2)	79 (88.8)	10 (11.2)
Gastrointestinal	28 (15.6)	21 (75)	3 (10.7)	0 (0)	28 (100)	0 (0)
Hepatobiliary	132 (73.7)	98 (74.2)	23 (17.4)	10 (7.6)	128 (97.0)	4 (3.0)
Musculoskeletal	9 (5)	7 (77.8)	1 (11.1)	0 (0)	9 (100)	0 (0)
Other	6 (3.4)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	6 (100)

По крайней мере один побочный эффект был зарегистрирован в общей сложности у 151/179 (84,4%) пациентов из когорты на лечении бедаквилином (табл. 5). Наиболее частыми были гепатобилиарные (132/179; 73,7%), сердечные (89/179; 49,7%) и желудочно-кишечные (28/179; 15,6%) неблагоприятные явления. Серьезные неблагоприятные явления наблюдались у 23 пациентов (табл. 6). В пяти случаях удлинения интервала QT в появлении этого состояния подозревали бедаквилин, при этом в четырех случаях эта связь была оценена как возможная, а в одном случае – как вероятная.

В одном случае острой кардиореспираторной недостаточности с летальным исходом причинно-следственная связь с лечением бедаквилином оценивалась как возможная, однако у пациента имелись дополнительные факторы риска развития тяжелого нарушения сердечной деятельности. Из четырех серьезных гепатобилиарных нарушений только в одном случае причинно-следственная связь с бедаквилином была определена как возможная. Все случаи других серьезных побочных реакций не были связаны с лечением бедаквилином и считались результатом применения других противотуберкулезных препаратов.

Насколько нам известно, это самая крупная программная оценка режима химиотерапии с применением бедаквилина, которая была проведена в регионе Восточной Европы, где высоко бремя туберкулеза с расширенным спектром лекарственной устойчивости. Мы обнаружили, что по сравнению с предыдущими режимами химиотерапии лекарственные схемы, содержащие бедаквилин, были высокоэффективными,

Таблица 6

Сводная таблица серьезных неблагоприятных явлений среди пациентов, получавших режим, содержащий бедаквилин, наряду с оценкой причинно-следственной связи, стратифицированной по системам органов

Неблагоприятное явление	Оценка причинно-следственной связи с бедаквилином
Сердечные расстройства	
Инфаркт миокарда Изменения на ЭКГ Удлинение интервала QT	Вероятна
Удлинение интервала QT Брадикардия	Маловероятна
Удлинение интервала QT	Маловероятна
Инфаркт миокарда Изменения на ЭКГ	Маловероятна
Изменения на ЭКГ Удлинение интервала QT	Вероятна
Гипокалиемия Гипомагниемия	Маловероятна
Изменения на ЭКГ Тромбоз	Маловероятна
Сердечная недостаточность Дыхательная недостаточность	Вероятна
Удлинение интервала QT	Вероятна
Удлинение интервала QT Гипокалиемия	Вероятна
Удлинение интервала QT	Вероятна
Гепатобилиарные нарушения	
Токсический гепатит	Маловероятна
Гипербилирубинемия	Маловероятна
Токсический гепатит Гипербилирубинемия	Маловероятна
Токсический гепатит Гипербилирубинемия Повышенный уровень АСТ Повышенный уровень АЛТ	Вероятна (также возможна связь с пиразинамидом)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы	
Токсическая нефропатия	Маловероятна
Токсическая нефропатия Хроническая почечная недостаточность	Маловероятна
Нарушения нервной системы	
Инфаркт мозга	Маловероятна
Потеря сознания Судороги	Маловероятна
Эпилептический статус	Маловероятна
Психиатрические расстройства	
Психомоторное возбуждение	Маловероятна
Нарушения обмена веществ и питания	
Гипокалиемия	Маловероятна
Гипокальциемия	Маловероятна
Кожные и подкожные системы нарушения	
Ангионевротический отек	Маловероятна
Строки таблицы соответствуют неблагоприятным явлениям у отдельно взятых пациентов	

Table 6**Summary of serious adverse events among patients treated with bedaquiline-containing regimen, along with the causality assessment, stratified by organ system**

Adverse event	Causality assessment for bedaquiline
Cardiac disorders	
Myocardial infarction ECG abnormalities abnormal QT prolonged	Probable
QT prolonged Bradycardia	Unlikely
QT prolonged	Unlikely
Myocardial infarction ECG abnormal	Unlikely
ECG abnormal QT prolonged	Possible
Hypokalaemia Hypomagnesiemia	Unlikely
ECG abnormal Thrombosis	Unlikely
Cardiac failure Respiratory failure	Possible
QT prolonged	Possible
QT prolonged Hypokalaemia	Possible
QT prolonged	Possible
Hepatobiliary disorders	
Hepatitis toxic	Unlikely
Hyperbilirubinemia	Unlikely
Hepatitis toxic Hyperbilirubinemia	Unlikely
Hepatitis toxic Hyperbilirubinemia ALT increased AST increased	Possible (Pyrazinamide also possible)
Renal and urinary disorders	
Nephropathy toxic	Unlikely
Nephropathy toxic Renal failure chronic	Unlikely
Nervous system disorders	
Cerebral infarction	Unlikely
Unconsciousness Seizures	Unlikely
Status epilepticus	Unlikely
Psychiatric disorders	
Psychomotor agitation	Unlikely
Metabolism and nutrition disorders	
Hypokaliemia	Unlikely
Hypocalcaemia	Unlikely
Skin and subcutaneous system disorders	
Angioedema	Unlikely
Table rows represent individual patients	

имели более успешные результаты лечения и характеризовались ускоренной негативацией культуры. Кроме того, среди 179 пациентов было зарегистрировано лишь одно серьезное неблагоприятное явление, которое, вероятно, было связано с приемом бедаквилина, и шесть, которые, возможно, были ассоциированы с бедаквилином; все пациенты в когорте завершили шесть месяцев терапии. Наши данные подтверждают недавние сведения из других регионов мира, указывающие на отличные результаты лечения с применением бедаквилина, в том числе на снижение показателя смертности от всех причин [8–12].

Наше сравнение режимов химиотерапии с использованием бедаквилина и ранее применяемых режимов химиотерапии позволило нам изучить влияние бедаквилина на исход лечения и время до негативации культуры в скорректированном анализе. Аналогичный метод был применен ранее в исследовании туберкулеза в Южной Африке [12]. Ограничением этого типа исследования, сравнивающего результаты двух временных отрезков, является то, что другие действенные препараты (такие как фторхинолоны и линезолид) [6] в дополнение к бедаквилину могли быть использованы с различной частотой в режимах химиотерапии когорт 2013–2014 гг. и 2015–2016 гг. Кроме того, развертывание масштабов применения бедаквилина в программных условиях могло также привести к тому, что когорты пациентов на лечении бедаквилином получала более интенсивную терапию и более тщательное последующее наблюдение, чем когорты пациентов на стандартном лечении из-за необходимости обеспечения усиленного фармаконадзора. Более интенсивная медицинская помощь пациентам из группы, получавшей бедаквилин, также может быть результатом их лечения исключительно в условиях специализированного медицинского центра (РНПЦПФ), в отличие от пациентов из группы на лечении по стандартным режимам химиотерапии, которые, как правило, лечились в областных больницах. Каждый из этих факторов мог привести к остаточному смещению с последующим улучшением результатов в когорте пациентов на лечении бедаквилином, которое не было вызвано самим бедаквилином. Кроме того, мы не смогли сравнить результаты безопасности режимов с бедаквилином и стандартными лекарственными препаратами, поскольку исчерпывающие данные о неблагоприятных явлениях были доступны только для когорты пациентов, получавших бедаквилин. Тем не менее наши данные по-прежнему указывают на то, что превосходные результаты лечения могут быть достигнуты у пациентов с высокой резистентностью возбудителя туберкулеза в обычных программных условиях с использованием режимов химиотерапии, содержащих бедаквилин, и тем самым подчеркивают настоятельную необходимость расширения масштабов использования бедаквилина во всех странах с высоким бременем МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Тем не менее следует отметить, что режимы химиотерапии с использованием бедаквилина, рассмотренные в настоящем исследовании, включали в общей сложности не менее пяти препаратов, которые применялись на протяжении как минимум 18 месяцев. Поэтому параллельно с расширением масштабов применения этих режимов химиотерапии приоритетное внимание должно уделяться выявлению более эффективных укороченных режимов, которые не требуют использования инъекционных препаратов и содержат меньшее количество лекарственных средств, для того чтобы улучшить приверженность лечению среди пациентов, снизить риск токсичности и достичь еще более высоких результатов химиотерапии [3].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режимы химиотерапии с использованием бедаквилина являются высокоэффективными и имеют приемлемые характеристики безопасности для пациентов с расширенным спектром лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в Беларуси, с отличными результатами

лечения и укороченным временем до негативации культуры по сравнению с предыдущими режимами химиотерапии. Эти результаты были получены в обычных программных условиях и поэтому, вероятно, могут быть обобщены для других восточноевропейских стран с высоким уровнем лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO (2018) Global tuberculosis report: 2018. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en.
2. Prikaz Ministerstva zdavookhraneniya Respubliki Belarus' ot 30.05.2017, № 601. Klinicheskoe rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza i ego lekarstvenno-ustojchivyykh form [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 30, 2017, No. 601. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis and its drug-resistant forms].
3. Dheda K., Gumbo T., Maartens G., Dooley K.E., McNeerney R., Murray M. et al. (2017) The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*, no 5(4), pp. 291–360. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
4. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P., de los Rios J.M., Gotuzzo E., Vasileva I. et al. (2014) Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *N Engl J Med*, no 371(8), pp. 723–32. doi: 10.1056/NEJMoa1313865.
5. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.-J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C. et al. (2016) Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, no 47(2), pp. 564–74. doi: 10.1183/13993003.00724-2015.
6. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.-W.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al. (2018) Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, no 392(10150), pp. 821–34. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
7. WHO (2018) Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Available at: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf.
8. Hewison C., Bastard M., Khachatryan N., Kotrikadze T., Hayrapetyan A., Avaliani Z. et al. (2018) Is 6 months of bedaquiline enough? Results from the compassionate use of bedaquiline in Armenia and Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*, no 22(7), pp. 766–72. doi: 10.5588/ijtld.17.0840.
9. Guglielmetti L., Le Du D., Jachym M., Henry B., Martin D., Caumes E. et al. (2015) Compassionate Use of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Interim Analysis of a French Cohort. *Clin Infect Dis*, no 60(2), pp. 188–94. doi: 10.1093/cid/ciu786.
10. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., D'Ambrosio L., Centis R. et al. (2017) Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*, no 49(5), pp. 1700387. doi: 10.1183/13993003.00387-2017.
11. Schnippel K., Ndjeka N., Maartens G., Meintjes G., Master I., Ismail N. et al. (2018) Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*, no 6(9), pp. 699–706. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30235-2.
12. Zhao Y., Fox T., Manning K., Stewart A., Tiffin N., Khomo N. et al. (2019) Improved Treatment Outcomes With Bedaquiline When Substituted for Second-line Injectable Agents in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*, no 68(9), pp. 1522–1529. doi: 10.1093/cid/ciy727.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Protocol Development. CTEP. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
14. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment-1-The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment Why causality assessment? [The Internet]. [link given June 23, 2019].

Подана/Submitted: 05.11.2021

Принята/Accepted: 15.12.2021

Контакты/Contacts: alena.skrachina@gmail.com