

Удлинение интервала QTcF 2 степени чаще наблюдалось у пациентов с более низким успехом лечения и среди умерших во время лечения (таблица 3).

Таблица 3 — Взаимосвязь удлинения интервала QTcF с результатами лечения

Удлинение интервала QTcF	Успех лечения vs Неблагоприятный исход лечения, ОШ (95 % ДИ)	Смертельный исход vs Другие исходы лечения, ОШ (95 % ДИ)
Степень 1	0,7 (0,3–1,8)	5,1 (1,2–21,1)
Степень 2	0,1 (0,02–0,6)	11,8 (1,9–72,2)
Степень 3 – 4	—	—

Выводы

1. Эффективность модифицированного укороченного полностью перорального режима лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом высокая, составила по предварительным данным 90 %.

2. Удлинение QTcF 1–4 степени по шкале тяжести STCAE v.4.03 развилось у 30 % пациентов, включенных в исследование, связано с использованием комбинации лекарственных средств, входящих в данный режим лечения.

3. Тщательный мониторинг ЭКГ на начальном этапе и на протяжении всей терапии необходим для своевременного выявления и устранения возможной дополнительной кардиотоксичности этой комбинации лекарственных средств и повышения шансов на успех лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения Глобальный отчет ВОЗ по туберкулезу [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/20-10-2020-who-2020-global-tb-report-app-now-available-in-english-french-and-russian>. Дата доступа: 01.05.2022.

2. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. 121 с.

3. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. 96 с.

УДК 616-002.5-08:615.015.8

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПОЛНОСТЬЮ ПЕРОРАЛЬНОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

*Яцкевич Н. В.¹, Жевняк С. А.², Побаруева Ю. С.²,
Юденко М. А.³, Скрыгина Е. М.¹*

¹Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»,

²Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»,

³Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь.

Введение

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) является серьезным препятствием в достижении контроля над распространением данного заболевания в мире и одним из наиболее проблематичных аспектов противотуберкулезной химиотерапии (ХТ) [1–3]. Республика Беларусь входит в число 18 стран Европейского региона Всемирной организации здравоохра-

ния (ВОЗ) с высоким уровнем распространения МЛУ-ТБ [1]. На фоне ежегодного снижения заболеваемости всеми формами туберкулеза (ТБ) в Республике Беларусь (заболеваемость ТБ с учетом рецидивов снизилась за 5 лет с 19,3 до 16 на 100 тыс. населения), доля пациентов с МЛУ-ТБ остается прежней (уровень заболеваемости МЛУ-ТБ среди впервые выявленных пациентов в 2017 г. составил 36,7 % в 2021 г. 37,6 %).

Лечение данной категории пациентов вызывает особые трудности, эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя во всем мире не превышает 54 %, туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью — 30 % [4]. Поэтому поиск путей повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ с использованием новых режимов лечения является одним из важнейших и приоритетных направлений современной фтизиатрии.

На показатель успешности лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) влияют такие факторы, как низкая приверженность из-за длительного изнурительного двухлетнего курса лечения, требующего ежедневного приема до 20 таблеток и получения ежедневных болезненных инъекций в течение года, побочных эффектов, отсутствие социальной поддержки [1–4].

Попытки сократить продолжительность лечения и использовать легче переносимую, более эффективную и менее дорогую комбинацию лекарственных средств предпринимались с 1990-х гг. [5]. В результате был разработан стандартизированный режим лечения, состоящий из инъекционного лекарственного средства второго ряда, фторхинолона, этионамида, этамбутола, изониазида в высоких дозах, пипразинамида, клофазимина (Cfz), продолжительностью 9–12 месяцев. В 2016 г. ВОЗ проанализировала данные об эффективности и безопасности укороченного режима лечения пациентов с МЛУ-ТБ и опубликовала условную рекомендацию по его применению. Эффективность данного режима составила 85 % [6–8]. Однако данный режим лечения по-прежнему включал инъекционное лекарственное средство второго ряда, которое применялось в течение 4–6 месяцев.

В 2019 г. ВОЗ проведен анализ результатов программного применения укороченного перорального режима, в котором инъекционное лекарственное средство второго ряда было заменено бедаквилином (Bdq). Эффективность данного режима сопоставима с эффективностью укороченного стандартизированного режима химиотерапии с применением инъекционного лекарственного средства. Тем не менее, схема лечения по-прежнему состояла из семи лекарственных средств, длительность лечения составляла 12 месяцев [9, 10]. В Республике Беларусь этот режим лечения не может быть использован из-за регионального профиля лекарственной устойчивости возбудителя, например, к изониазиду и этионамиду.

В нашем исследовании пациенты получали модифицированный полностью пероральный короткий режим лечения МЛУ-ТБ (мКРЛ), разработанный Европейским бюро ВОЗ. Данная схема ХТ составлена в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2019 г. с использованием всех лекарственных средств из группы А и группы В [1]. Отличие заключается в предложенной продолжительности лечения — 39 недель [9–11].

Цель

Определить эффективность и безопасность мКРЛ пациентов с МЛУ-ТБ с использованием только пероральных лекарственных средств продолжительностью 39 недель.

Материал и методы исследования

Дизайн работы — в исследование включено 95 пациентов с МЛУ-ТБ обоюбого пола в возрасте 18–77 лет, находившихся на стационарном, а затем амбулаторном лечении в Гомеле и Гомельской области, которым был назначен мКРЛ в период с 01.11.2020 г. по 01.09.2022 г.

Критерии включения в исследование:

- 1) информированное согласие на включение в данный исследовательский проект и участие в последующем наблюдении;
- 2) бактериологически подтвержденный ТБ, для которого получены первичные лабораторные данные об устойчивости как минимум к рифампицину.

Критерии исключения:

- 1) неспособность принимать лекарственные средства внутрь;
- 2) прием каких-либо лекарственных средств, для которых противопоказан одновременный прием лекарственных средств, используемых в мКРЛ в рамках операционного исследования;
- 3) наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к каким-либо лекарственным средствам, включенным в мКРЛ;
- 4) наличие подтвержденной устойчивости к фторхинолону и другим компонентам мКРЛ с точными и воспроизводимыми результатами теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) (Bdq, линезолид (Lzd), Cfz);
- 5) лечение ТБ лекарственными средствами, входящими в мКРЛ в течение как минимум одного месяца;
- 6) туберкулезный менингит, милиарный туберкулез, туберкулезный остеомиелит;
- 7) интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia), ≥ 500 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови;
- 8) концентрация АСТ или АЛТ, превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза и более;
- 9) клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела;
- 10) очень тяжелое клиническое состояние (индекс Карновского < 40 или шкала ECOG = 4)

В данном исследовании использовался короткий режим лечения пациентов с МЛУ-ТБ только пероральными лекарственными средствами на основании имеющихся на 2020 г. сведений о безопасности и эффективности этих лекарственных средств.

Схема лечения: 39 недель левофлоксацин (Lfx) + Bdq + Lzd + Cfz + циклосерин (Cs) в дозах согласно весу пациента.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего за период с 01.11.2021 по 01.09.2022 гг. в г. Гомеле и Гомельской области в исследование включено 95 пациентов. Из них 49 пациентов завершили лечение. Исход «излечен» и «лечение завершено» зарегистрирован у 41 (83,7 %) пациента, 3 (6,1 %) пациента умерло (1 пациент — вследствие суицида, 1 — из-за развития антибиотик ассоциированного псевдомембранозного колита, 1 — от трансмурального инфаркта). У 3 (6,1 %) пациентов зарегистрирован исход «потеря для последующего наблюдения», у 2 (4,1 %) пациентов — «неудача в лечении». Один пациент с исходом «неудача в лечении» переведен на стандартный режим лечения по рекомендации международного консилиума из-за отсутствия положительной динамики и сохраняющейся положительной микроскопии мокроты на 8 месяце лечения. Одному пациенту лечение было приостановлено из-за развития серьезной нежелательной реакции 3 степени — удлинение интервала QTcF более 500 мс, которое медленно нормализовалось после отмены ХТ (с 568 до 378 мс).

Выводы

На данном этапе анализа эффективности и безопасности модифицированного полностью перорального короткого режима лечения пациентов с МЛУ-ТБ можно сделать вывод о высокой эффективности данного режима: 83,7% пациентов успешно завершили лечения, и хорошем профиле безопасности: только

одному пациенту лечение прекращено в связи с развитием серьезного нежелательного явления — удлинение интервала QTcF более 500 мс.

Сокращение длительности лечения позволяет существенно снизить количество нежелательных явлений, число потерь для последующего наблюдения, и соответственно, повысит эффективность химиотерапии, улучшит качество жизни пациентов, ускорит процесс возвращения к трудовой деятельности, будет способствовать снижению трансмиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2019.
2. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. / N. Ahmad [et al.] // *Lancet*. 2018. Vol. 392. P. 821–834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
3. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. / K. Dheda [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. 2017. Vol. 23(3). P. 131–140. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.008>.
4. Tuberculosis elimination: where are we now? / A. Matteelli [et al.] // *Eur Respir Rev*. 2018. Vol. 27(148). doi: 10.1183/16000617.0035-2018.
5. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis / A. Van Deun [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010. Vol. 182(5). P. 684–692.
6. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon / C. Kuaban [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2015. Vol. 19(5). P. 517–524.
7. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses / A. Piubello [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2014. Vol. 18(10). P. 1188–1194.
8. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients / K. J. M. Aung [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014. Vol. 18(10). P. 1180–1187.
9. World Health Organization, WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. 2020, World Health Organization: Geneva.
10. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis, WHO, 2019.
11. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis / A. J. Aung [et al.] // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380. P. 1201–1213.