

*На правах рукописи*

**Родина Ольга Викторовна**

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПО РЕЖИМАМ С  
ВКЛЮЧЕНИЕМ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**3.1.26. Фтизиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Сергей Евгеньевич Борисов**

**Официальные оппоненты:**

**Шовкун Людмила Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующая

**Челнокова Ольга Германовна**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующая

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава Российской Федерации

Защита состоится «28» ноября 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; [www.critub.ru](http://www.critub.ru))

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Согласно оценкам ВОЗ, в 2021 году общее число заболевших туберкулезом в мире составило 10,6 млн человек, что на 4,5% больше, чем в 2020 году. Эффективность лечения пациентов, получавших лечение от туберкулеза схемами первой линии, составила 86% (Global TB Report WHO, 2022), тем не менее в 2021 г. от туберкулеза умерли 1,4 млн человек.

Несмотря на улучшение эпидемиологических показателей за последнее десятилетие, ситуация по туберкулезу в Российской Федерации сохраняется напряженной (Global TB Report WHO, 2022). В 2020 г. было впервые выявлено 46 108 больных, в 2021 г. – 44 038, показатель заболеваемости составил соответственно 31,5 и 30,2 на 100 тыс. населения, смертности – 4,7 и 4,3 на 100 тыс. населения, распространенности – 70,3 и 63,1 на 100 тыс. населения (Васильева И.А. и соавт., 2022).

Одной из самых серьезных проблем современной фтизиатрии является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ). Лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ, требует схем, включающих препараты второго ряда, которые являются более дорогостоящими и вызывают больше побочных эффектов, чем препараты первого ряда для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза. Для туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя характерна высокая смертность (по оценке ВОЗ, риск больного туберкулезом с МЛУ МБТ умереть от туберкулеза составляет не менее 40%) и недостаточная эффективность лечения (по данным ВОЗ – не более 60%) (Global TB Report WHO, 2022).

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ, что обусловлено относительно высокой заболеваемостью туберкулезом и высокой долей туберкулеза с МЛУ МБТ среди больных, как впервые выявленных, так и среди всех состоящих на учете больных туберкулезом органов дыхания. С целью существенного повышения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ разрабатываются и внедряются новые противотуберкулезные препараты и режимы лечения. В настоящее время лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя подразумевает принципиально новый подход к формированию режимов химиотерапии, с приоритетом препаратов, недавно разрешенных для применения во фтизиатрии, в первую очередь – бедаквилина и линезолида. При подтвержденной эффективности таких режимов (Борисов С.Е. и соавт., 2015; Борисов С.Е. и соавт., 2019; Тихонов А.М. и соавт. 2018; Филиппов А.В. и соавт., 2019; Diacon A.H. и соавт., 2012) следует отметить недостаток данных по их безопасности.

Клинические исследования режимов с одновременным включением новых препаратов (бедаквилина и линезолида) продолжаются. Данные о частоте и спектре отдельных нежелательных реакций (в том числе класс-специфичных для новых препаратов – нейро- и

кардиотоксических) неоднозначны. Неясным остается ряд вопросов: влияние нежелательных реакций на реализацию режима химиотерапии, роль лекарственных взаимодействий и поликомпонентной сопутствующей патологии, предикторы серьезных побочных реакций, способы минимизации этого риска, организация клинико-лабораторного мониторинга и своевременной коррекции нежелательных реакций.

В настоящее время, с увеличением доли больных с поликоморбидной патологией, непереносимостью препаратов первого ряда, «особыми ситуациями», требующими индивидуализации режимов, все чаще обсуждается включение новых препаратов в режимы лечения пациентов без верифицированной МЛУ/ШЛУ возбудителя. При этом расширяется потенциальная «ниша» применения новых препаратов, а также увеличивается риск развития и модификации их побочных эффектов в условиях отягощенного коморбидного фона. Соответственно, возрастает актуальность всесторонней оценки безопасности применения новых препаратов в реальной клинической практике.

#### **Степень разработанности темы**

Нежелательны побочным реакциям (НПР) противотуберкулезной химиотерапии в последнее десятилетие был посвящен ряд работ как оригинального, так и мета-аналитического характера. Все они указывают на значительную частоту развития НПР, что влияет на приверженность к лечению (Arbex, М.А. и соавт., 2010; Yadav S. И соавт, 2011) и на реализацию запланированного режима химиотерапии вследствие частой вынужденной отмены противотуберкулезных препаратов (Мишин В. Ю. и соавт,2011; Avong Y.K. и соавт, 2015; Damasceno G.S. и соавт., 2013; Nathanson E. И соавт., 2004).

Противотуберкулезная химиотерапия с использованием препаратов резервного ряда, применяемая в основном для лечения больных с устойчивостью МБТ к препаратам первого ряда, приводит к особо значительному числу побочных эффектов. Однако токсичность некоторых новых противотуберкулезных препаратов, не была полностью оценена. Установлено, что бедаквилин, линезолид и фторхинолоны обладают определенной токсичностью (Bothamley GN.,2022; Diacon A.H., 2014; Shi L., 2021), причем их широкое введение в режимы химиотерапии у пациентов с различными фоновыми заболеваниями, нарушениями метаболизма и проч. может привести к усилению известных и развитию новых НПР.

В доступных работах нет сведений о возможном взаимном потенцирующем эффекте бедаквилина и линезолида, фторхинолонов и других препаратов резервного ряда на нежелательные реакции. Остаются неясными частота и спектр нежелательных реакций в условиях широкого использования новых препаратов у российской популяции больных туберкулезом.

### **Цель исследования**

Совершенствование подходов к диагностике, прогнозированию и купированию нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных, получающих режимы химиотерапии с бедаквилином и линезолидом.

### **Задачи исследования**

1. Выявление факторов, влияющих на частоту возникновения нежелательных реакций при использовании режимов с включением бедаквиллина и линезолида и определение групп риска нежелательных реакций, ассоциированных с применением данных препаратов.

2. Сравнение частоты и степени тяжести нежелательных реакций на фоне режимов этиотропного лечения больных туберкулезом органов дыхания с включением линезолида, линезолида и бедаквиллина, и без включения данных препаратов.

3. Оценка влияния нежелательных реакций при использовании режимов с включением и без включения бедаквиллина и линезолида на переносимость этиотропной противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом органов дыхания.

4. Анализ спектра нежелательных побочных реакций и определение возможностей атрибуции различных реакций конкретным противотуберкулезным препаратам.

5. Разработка комплекса мероприятий по диагностике, профилактике и купированию нежелательных реакций, ассоциированных с применением новых препаратов при противотуберкулезной химиотерапии.

### **Научная новизна исследования**

В ходе исследования впервые:

Проведен сравнительный анализ нежелательных реакций, развивающихся при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с включением и без включения линезолида и бедаквиллина.

Выявлены наиболее часто встречающиеся варианты нежелательных побочных реакций химиотерапии туберкулеза при использовании режимов лечения, основанных на новых противотуберкулезных препаратах – линезолиде и бедаквиллине.

Доказана хорошая переносимость новых режимов химиотерапии, сформированных на основе бедаквиллина и линезолида.

Выявлены факторы повышенного риска развития нежелательных побочных реакций химиотерапии туберкулеза при использовании режимов лечения, основанных на линезолиде и бедаквиллине.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Доказано отсутствие новых вариантов нежелательных побочных реакций, их учащения и/или появления более тяжелых клинических проявлений при внедрении новых

противотуберкулезных препаратов – линезолида и бедаквилина.

Показана необходимость лабораторного и инструментального мониторинга, дополнительных консультаций специалистов и медикаментозного обеспечения для профилактики и купирования нежелательных побочных реакций при использовании режимов лечения, основанных на новых противотуберкулезных препаратах – линезолиде и бедаквилине.

Определены критерии формирования групп высокого риска нежелательных реакций при назначении режимов химиотерапии туберкулеза, включающих линезолид и бедаквилин.

Сформированы комплексы лечебно-диагностических мероприятий по диагностике, профилактике, купированию наиболее часто встречающихся при химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания нежелательных реакций.

### **Методология и методы исследования**

Для изучения безопасности режимов противотуберкулезной химиотерапии, включающих новые препараты, в сравнении с традиционными схемами лечения больных проведено открытое сравнительное нерандомизированное одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование, включившее 239 пациентов. Для решения задачи прогнозирования НПР при режимах химиотерапии, основанных на включении бедаквилина и линезолида, помимо основной группы пациентов (80 чел.) были дополнительно обследованы 54 пациента, получавших подобное лечение.

Открытый и нерандомизированный характер исследования обусловлен использованием в назначаемых режимах химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез» и/или их применением в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях.

Для сбора данных при исследовании эффективности и безопасности режима этиотропной химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ, основанного на первоочередном включении новых препаратов, была создана персональная база данных с помощью приложения Microsoft Office Excel.

При анализе данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот (95%ДИ). Для оценки влияния на исходы лечения различных факторов вычисляли отношение шансов (ОШ). Все статистические тесты выполняли на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Значимыми факторами риска класс-специфичных нежелательных побочных реакций при лечении по режимам с включением линезолида и бедаквилина являются: для нейротоксических реакций – любое заболевание нервной системы, поликоморбидность, отягощенный лекарственный анамнез и наличие клинико-лабораторных признаков синдрома

интоксикации; для кардиотоксических нежелательных реакций – возраст старше 60 лет, наличие трех и более сопутствующих заболеваний, хроническая обструктивная болезнь легких, включение в режим химиотерапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc.

2. Нежелательные побочные реакции являются неотъемлемой частью этиотропного лечения туберкулеза; достоверных различий по частоте нежелательных побочных реакций у пациентов, получавших лечение с включением линезолида, линезолида и бедаквилина, и без включения данных препаратов, выявлено не было, как по отдельным видам реакций, так и по частоте реакций 3-4 степени тяжести.

3. Нежелательные побочные реакции оказывают существенное влияние на реализацию режима этиотропной химиотерапии и требуют отмены препарата-виновника или полной отмены терапии более чем в 50% случаев их развития.

4. Наиболее распространенными типами нежелательных побочных реакций у пациентов, получавших лечение с включением линезолида, линезолида и бедаквилина, и без включения данных препаратов, являются аллергические, гепатотоксические, нейротоксические, гастроинтестинальные и артралгии и/или гиперурикемия (по отдельности или вместе). Несмотря на сложности атрибуции нежелательных побочных реакций при поликомпонентной химиотерапии туберкулеза, в большинстве случаев можно выделить препарат-виновник.

5. При своевременном выявлении нежелательных побочных реакций, правильном определении препарата-виновника и рациональном лечении максимально возможная схема противотуберкулезной терапии может быть сохранена не менее чем у 90% пациентов.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивались четкой постановкой исследовательских задач, использованием статистических методов, адекватных целям и задачам исследования, комплексным анализом и интерпретацией полученных данных в контексте отечественного и мирового опыта. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором лично. Исследование выполнено в ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» в период 2014-2021 гг.

Результаты исследования представлены на V, VI, VII, IX Ежегодных конференциях московских фтизиатров (2017-2021); на VI Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург, в 2017); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (г. Москва, 2018); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза и инфекционных заболеваний» (г. Москва, 2018); на Юбилейной научно-

практической конференции «Новые горизонты фтизиатрии», посвящённая 75-летию Новосибирского НИИ туберкулёза (г. Новосибирск, 2019) и на международном конгрессе 29<sup>th</sup> ERS International Congress (Madrid, Spain, 2019).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.26. Фтизиатрия – области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п. 6. Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями;

п. 8. Негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция.

#### **Связь темы диссертации с планом научных работ организации**

Исследование являлось частью комплексной программы научных исследований ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦБТ ДЗМ) «Разработка новых стандартов и протоколов лечения больных туберкулезом на основе усовершенствованных схем химиотерапии. Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения побочных реакций химиотерапии. Новые протоколы раннего выявления туберкулеза у детей и взрослых. Совершенствование методов лечения больных внелегочными формами туберкулеза»; номер госрегистрации 01201457861. Протокол исследования был рассмотрен и утвержден этическим комитетом МНПЦБТ ДЗМ 24.10.2018 г. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук утверждена Ученым советом МНПЦБТ ДЗМ 25.10.2018 г.

#### **Внедрение в практику результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу клиник и филиалов ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», используются в материалах лекционного курса и практических занятий со слушателями, проходящими обучение на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования» Минздрава России, а также при проведении школ московских фтизиатров.

#### **Личное участие автора в получении научных результатов**

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора, включая планирование исследования, определение цели и постановку задач, выборку и формализацию данных с внесением в базу данных, динамическое ведение базы данных по субъектам исследования, промежуточный и заключительный анализ полученных данных, оценку результатов, подведение итогов, формулировку выводов, интерпретацию и анализ практического применения полученных результатов, подготовку публикаций и текста диссертации. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации,



состоит в непосредственном участии в проведении исследования на каждом его этапе: отборе и обследовании пациентов, назначении исследуемых режимов химиотерапии, наблюдении за процессом лечения и оценке его результатов.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации, одна из которых опубликована в журнале из международной базы цитирования Scopus.

### **Объём и структура диссертационной работы**

Диссертация изложена на 213 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 50 рисунками, содержит 3 клинических наблюдения. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике клинического материала и примененных методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 157 источника: 55 отечественных и 102 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

На базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (МНПЦБТ) проведено открытое сравнительное нерандомизированное одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование. Поскольку использовали препараты, не имеющие в инструкции показания «туберкулез», и/или их применяли в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях, назначение и реализацию режимов химиотерапии осуществляли в соответствии с российскими законодательными и нормативными актами, решением врачебной комиссии в связи с жизненными показаниями для их применения.

Больные для участия в исследовании были отобраны среди получавших лечение в Клиниках № 1 и № 2 МНПЦБТ, в их число были включены только пациенты, которые полностью могли понять риск, пользу и возможные нежелательные явления, связанные с назначением новых режимов химиотерапии.

### **Критерии включения в исследование:**

1. Наличие туберкулеза органов дыхания с изменениями в легочной ткани (в том числе и при наличии осложнений – поражение бронхов и/или трахеи, плеврит, а также в сочетании с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов), достоверными клинико-лабораторными признаками активности.

2. Невозможность формирования режима химиотерапии, состоящего по меньшей мере из пяти ПТП с достоверной активностью в отношении выделенного от пациента штамма МБТ, вследствие:

- спектра лекарственной устойчивости МБТ;
- противопоказаний к назначению противотуберкулезных препаратов из-за наличия сопутствующих заболеваний и/или серьезных нежелательных побочных реакций (НПР) при использовании того или иного ПТП в прошлом.

3. Возраст пациента 18 лет и старше (без ограничения).

4. Тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского: больной способен как минимум сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала.

#### **Критерии невключения в исследование:**

1. Злокачественные новообразования любой локализации.

2. Наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

3. ВИЧ-инфекция.

4. Беременность и лактация.

5. Значительные отклонения в биохимическом и клиническом анализах крови:

- активность аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ) сыворотки в 3 раза выше верхней границы нормы;

- общий билирубин сыворотки в 2 раза выше верхней границы нормы;

- креатинин сыворотки в 1,5 раза выше верхней границы нормы;

- калий сыворотки – менее 3,0 ммоль/л;

- гемоглобин – менее 80 г/л;

- тромбоциты – менее  $50 \times 10^9$ /л.

**Критерии исключения из исследования** длительность пребывания в стационаре менее 60 дней.

Главным критерием оценки **безопасности и переносимости** режимов химиотерапии туберкулеза была доля (в %) развития нежелательных побочных реакций (НПР). Учитывали частоту (в %) развития НПР в целом, долю больных, прекративших прием противотуберкулезных препаратов вследствие НПР, частоту (в %) нежелательных реакций без отмены противотуберкулезных препаратов и, в особенности, НПР III и IV степени тяжести.

Прием противотуберкулезного препарата/препаратов (препарата-виновника, нескольких подозрительных или всех, включенных в режим) прекращали при НПР III и IV степени тяжести (серьезная<sup>1</sup> НПР), а также при субъективных проявлениях непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения пациентом.

---

<sup>1</sup> Серьезная НПР – любая НПР, приведшая к смерти, к состоянию, представляющему угрозу для жизни, к состоянию, требующему срочной госпитализации или ее продления, к инвалидности или значительной и стойкой нетрудоспособности, к развитию врожденных аномалий, к другим клинически значимым событиям.

### **Методы исследования**

1. Клинические, включающие сбор анамнеза (со слов пациента и по медицинской документации), жалоб, физикальное обследование, расчет индекса массы тела, а также результаты консультаций врачей-специалистов (офтальмолог, ЛОР-врач, терапевт, невролог, нефролог, кардиолог и проч.)

2. Лабораторные, включающие определение показателей:

а) предусмотренных стандартами обследования согласно Приказу № 951 Минздрава России и Федеральным клиническим рекомендациям: исследование мокроты (смыва бронхов) и иного доступного диагностического материала на микобактерии туберкулёза (бактериоскопия, люминесцентная микроскопия, посев на жидкие и плотные питательные среды с определением лекарственной чувствительности, молекулярно-генетическое исследование); клинические анализы крови, мочи, серологическое исследование на сифилис, исследование крови на антитела к ВИЧ, антитела к вирусам гепатита; определение содержания билирубина и аминотрансфераз в крови; определение содержания общего белка крови, определение содержания глюкозы и креатинина крови);

б) дополнительных (оценка биохимических параметров – уровня ферментов холестаза, мочевой кислоты, альбумина, холестерина);

3. Инструментальные: рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, компьютерная томография органов грудной клетки, ЭКГ, функция внешнего дыхания, фибробронхоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям – эхокардиография, эзофагогастродуоденоскопия.

4. Частота и спектр нежелательных реакций химиотерапии были оценены по результатам клинико-лабораторного мониторинга с использованием вышеуказанных методик. Тяжесть нежелательных реакций определялась по модифицированным критериям токсичности NCI CTCAE (версия 5,0) и критериям DMID; связь нежелательных реакций и препаратов в составе схемы лечения — с использованием шкалы Наранжо и методов экспертной оценки.

### **Методы статистической обработки**

Основную обработку данных выполняли на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, version 26.0 for Windows. Описание качественных показателей проводили по порядковой шкале и/или факту наличия признака, с расчетом 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ) для долей с использованием скорректированного метода Вальда. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовали точный критерий Фишера (для двух групп, таблицы 2×2) или  $\chi^2$ -критерий (для трех и более групп).

Для определения факторов риска различных типов НПР сравнивали признаки, характеризующие пациентов с НПР и без таковых. Признаки, по которым были получены

статистически значимые различия, преобразовывали в бинарные переменные; для количественных данных за точку разделения принимали медиану. Далее проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту НПР, с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и его 95%ДИ. На следующем этапе выполняли многофакторное моделирование с использованием метода множественной логистической регрессии, с целью выделения независимых предикторов того или иного типа НПР.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Характеристика включенных в исследование пациентов**

В исследование включены 239 пациентов, разделенные на 3 группы в зависимости от схемы лечения:

1 группа – 82 (34,3%) пациента с МЛУ возбудителя, получали лечение с применением препаратов основного и резервного ряда;

2 группа – 77 (32,2%) пациентов, помимо препаратов основного и резервного ряда в схему лечения был включен линезолид;

3 группа – 80 (33,5%) человек, получали лечение с применением, помимо других препаратов, линезолида и бедаквилина.

В ряде случаев во 2 и 3 группу были включены пациенты с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ к противотуберкулезным препаратам или пациенты без бактериовыделения, которым было невозможно подобрать полноценную схему лечения без «новых» препаратов из-за непереносимости препаратов основного ряда или из-за наличия противопоказаний к их назначению. Три сравниваемые группы пациентов, сформированные на основании назначенного им режима этиотропной противотуберкулезной терапии, не различались статистически достоверно по полу и возрасту ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ).

Среди включенных в исследование пациентов во всех группах преобладали мужчины: в 1-й группе 51 чел. (62,2%), во 2-й – 44 чел. (57,1%), в 3-й – 56 чел. (70%), а также пациенты молодого и среднего возраста – доля лиц в возрасте до 50 лет составила 80% (191 чел.).

У всех пациентов был диагностирован туберкулез органов дыхания с клиническими, рентгенологическими и лабораторными признаками активности специфического процесса.

У значительной части пациентов – 30,1% (72 чел.) – диагноз туберкулеза был впервые установлен более чем за пять лет до включения в исследование, при этом в 3-й группе таких пациентов больше – 34 чел. (32,5%), тогда как в 1-й группе туберкулезный анамнез составил более 5 лет у 20 больных (24,4%), во 2-й группе – у 18 чел. (23,4%).

Распределение больных по категориям (впервые выявленные, рецидивы, пациенты после неэффективного предыдущего курса лечения, прервавшие предыдущий курс лечения) имело статистически значимые различия между группами. Это было обусловлено тем, что как впервые выявленным больным, так и больным с рецидивами туберкулеза в первую очередь предпринимались попытки подобрать схему лечения из препаратов основного и резервного

ряда, и лишь в случае неудачи (неэффективность лечения, либо развитие неблагоприятных побочных реакций, либо при наличии противопоказаний) к схеме присоединяли «новые» препараты (Lzd и Bdq). В тех случаях, когда в стационар поступал пациент с прогрессирующим туберкулезным процессом на фоне лечения или ранее прервавший лечение, в качестве единственной возможности избежать дальнейшего ухудшения назначается максимально эффективная схема с применением и линезолида, и бедаквилина.

Преобладали больные инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом. Статистически значимых различий по формам туберкулеза между группами нет. Не имели легочного процесса 2 (2,6%) больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов из 2-й группы.

У 227 (95,0%) пациентов были выделены культуры МБТ и исследована их лекарственная чувствительность, ещё у 10 (4,2%) имелись анамнестические данные об устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам.

У большинства больных – 197 чел. (82,4%) была выявлена МЛУ МБТ. Обращает на себя внимание отличие спектра лекарственной устойчивости МБТ к препаратам резервного ряда у пациентов 3-й группы. В сравнении с двумя другими группами у этих пациентов значительно больше доля выявления ЛУ к канамицину (62,5%), этионамиду (67,5%), фторхинолонам (офлоксацину 61,3%, левофлоксацину 46,3%, моксифлоксацину 43,8%). Именно широкий спектр устойчивости к препаратам резервного ряда не позволил подобрать достаточную по числу лекарственных препаратов схему противотуберкулезной терапии и потребовал назначения «новых» препаратов – линезолида и бедаквилина.

По структуре ЛУ МБТ к препаратам основного ряда существенных различий между группами нет. Всего было зарегистрировано более 140 вариантов различных сочетаний ЛУ МБТ к ПТП основного и резервного ряда, что ставит под сомнение оправданность эмпирических стандартных режимов химиотерапии у пациентов с МЛУ МБТ. Назначение препаратов резервного ряда пациентам без МЛУ МБТ было связано с наличием ЛУ МБТ к иным препаратам основного и резервного ряда, либо их плохой переносимостью.

Значительно ограничивали возможности формирования эффективного режима химиотерапии и различные сопутствующие заболевания, во многом обусловленные вредными привычками и хроническими интоксикациями, характерными для больных туберкулезом в целом и, в особенности – для лиц с хроническим течением заболевания, составивших большинство среди включенных в исследование пациентов.

Заболевания, оказывавшие неблагоприятное влияние на течение туберкулеза и на переносимость ПТП, выявлены в общей сложности у 92,1% пациентов (220 чел.) – у 71 (86,6%) пациентов 1-й группы, 74 (96,1%) пациентов 2-й группы, 75 (93,8%) – 3-й группе.

Имевшиеся различия по структуре сопутствующей патологии (ХОБЛ, офтальмологическая патология, заболевания ЛОР-органов, сахарный диабет) и вредным

привычкам (злоупотребление алкоголем, потребление психоактивных веществ) были несущественными – в пределах 0,6-4,8%. Во 2-й группе чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы и эндокринологическая патология (без учета сахарного диабета), разница составила 7,2-8,0%. Распространенность заболеваний ЦНС (в основном, энцефалопатий различного генеза), заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, почек и мочевыводящих путей была больше в 3-й группе, разница составляла до 8,0-20,4%.

Помимо более тяжелого коморбидного фона, среди пациентов 3-й группы было значительно больше больных, заболевших туберкулезом в местах лишения свободы – 21,3% (95%ДИ 13,6-31,5%) пациентов против 6,1% (95%ДИ 2,3-13,8%) в 1-й группе и 2,6% (95%ДИ 0,2-9,5%) во 2-й группе, имевших туберкулезный анамнез 10 лет и более – 30,0% (95%ДИ 21,0-40,8%) (в 1-й группе 12,2%, 95%ДИ 6,6-21,2%, во второй 13%, 95%ДИ 7,0-22,5%), пациентов с прогрессированием туберкулеза после прерывания лечения – 15%, 95%ДИ 7,0-22,9% (в 1-й группе 4,9%, 95%ДИ 0,2-9,6%, во 2-й группе 2,6%, 95%ДИ 0,0-6,2%). Включенных в исследование после неэффективного курса лечения в 1-й группе было 9,8% (95%ДИ 3,2-16,3%), во 2-й группе – 14,3% (95%ДИ 6,4-22,2%) и 33,8% (95%ДИ 23,2-44,3%) в 3-й группе.

По основным параметрам туберкулезного процесса отмеченные различия так же свидетельствовали о более тяжелой и прогностически неблагоприятной структуре пациентов 3-й группы: больных с ШЛУ МБТ в ней было 43,8%, 95%ДИ 33,4-54,7% (в 1-й группе – 12,2%, 95%ДИ 6,6-21,2%, во 2-й – 24,7%, 95%ДИ 16,3-35,4%), пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом – 33,8%, 95%ДИ 24,3-44,7% (в 1-й группе – 25,6 %, 95%ДИ 17,3-36,1%, во 2-й – 24,7%, 95%ДИ 16,3-35,4%), двустороннее поражение легких имели 63,8%, 95%ДИ 52,8-73,5% (42,7%, 95%ДИ 32,5-53,5% пациентов 1-й группы и 52,0%, 95%ДИ 41,0-62,8% пациентов 2-й группы).

Можно сделать вывод, что включенные в исследование пациенты достаточно полно представляют популяцию больных туберкулезом в целом (по сопутствующим заболеваниям, вредным привычкам и проч.) и полученные результаты вполне репрезентативны.

### **Режимы химиотерапии**

Формирование режимов химиотерапии туберкулеза у включенных в исследование больных осуществляли, руководствуясь разработанными Российским обществом фтизиатров «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (издание второе, 2014)» и «Методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», утвержденными приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951. Пациентам, начавшим лечение до 2014 года лечение

назначали в соответствии с приказом Минздрава России №109 от 21.02.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Режим химиотерапии назначали с учетом определенного у каждого пациента спектра ЛУ МБТ, наличия противопоказаний и сведений о переносимости лечения в прошлом

Все пациенты, помимо ПТП, получали терапию сопровождения, состоящую как минимум трех-четырех препаратов – гепатопротекторов, эубиотиков, витаминов, антигистаминных препаратов и др. в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. Кроме того, все пациенты, нуждающиеся в лечении сопутствующих заболеваний, получали лечение по назначению врачей-специалистов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Прогнозирование НПР

При анализе основной и дополнительной группы пациентов, специально набранной для изучения НПР сочетания бедаквина и линезолида (в сумме 134 чел.), выделен ряд характеристик пациентов, связанных с более высокой частотой тех или иных НПР. Определены факторы риска тяжелых НПР. Нежелательные реакции 3-4 степени тяжести по критериям DMID и NCI CTCAE отмечены в целом у 29,9% (95%ДИ 22,7-38,1%).

Факторы риска тяжелых НПР – женский пол и отягощенный лекарственный анамнез (значимые НПР на противотуберкулезные препараты в прошлом) – независимо друг от друга существенно (в 3,5–4 раза) увеличивали шансы развития у пациента тяжелых нежелательных реакций, что необходимо учитывать при назначении режима химиотерапии с включением линезолида и бедаквина. При суммации этих факторов (у женщин с тяжелыми НПР в анамнезе) частота развития тяжелых НПР была в 2,87 раза выше (ОШ = 10,33, 95%ДИ 1,12-95,61%). Кроме того, тяжелые реакции при наличии каждого из этих факторов развивались раньше (медиана 24-24,5 нед. по сравнению с 28-31 нед. без факторов риска,  $p < 0,01$  по лог-ранговому тесту). В спектре тяжелых НПР в этой группе лидировали нейротоксические реакции.

Отмена препаратов в связи с НПР потребовалась у 32,8% (95%ДИ 25,5-41,2%), в том числе приоритетных препаратов (группы А по ВОЗ) – у 14,2% (95% ДИ 9,2-21,2%): бедаквина у 6,7%, линезолида у 6,7%, фторхинолонов у 11,2% пациентов. Основной причиной отмены препаратов являлись нейротоксические реакции (34,1% всех случаев отмены). Риск отмены был выше у пациентов женского пола с наличием двух и более сопутствующих заболеваний. Независимым фактором риска отмены любого из препаратов являлся женский пол (ОШ 4,97, 95%ДИ 1,80–13,76) по данным регрессионного анализа).

В качестве значимых, класс-специфичных НПР, выявлены факторы риска нейро- и кардиотоксических НПР. Обращает на себя внимание факт преобладания нейротоксических реакций в данной группе (по сравнению с результатами основного этапа исследования), как в общем спектре, так и среди тяжелых и требующих коррекции терапии НПР. По-видимому, этот факт связан с увеличением размера выборки; не исключено, что по мере накопления опыта и данных мониторинга НПР на фоне новых режимов химиотерапии представления о безопасности лечения, спектре и тяжести нежелательных реакций будут постепенно изменяться.

Основными факторами риска **нейротоксических реакций** при назначении режимов химиотерапии с включением новых препаратов являются любое заболевание нервной системы, поликоморбидность (наличие 3 и более сопутствующих заболеваний), отягощенный лекарственный анамнез (последствия НПР, развившихся при проведении предыдущих курсов химиотерапии) и наличие клинико-лабораторных признаков синдрома интоксикации. При этом последний фактор являлся наиболее значимым, независимым предиктором развития нейротоксических НПР. При сочетании интоксикации, осложнений химиотерапии в анамнезе и неврологической патологии риск нейротоксических реакций возрастал почти в 5 раз (ОШ = 4,76, 95%ДИ 1,20-18,94). Это может быть объяснено ролью высоких концентраций медиаторов воспаления и окислительного стресса, сопутствующих интоксикационному синдрому, в патогенезе данного типа нарушений. Выделение данных факторов позволяет отнести пациента в группу риска до начала химиотерапии, определить показания к индивидуальной стратегии профилактики (избегание максимальных доз потенциально нейротоксичных препаратов, назначение витаминов группы В, нейропротекторов, более тщательный мониторинг неврологического статуса больного).

**Удлинение интервала QTc** зарегистрировано у 21 из 134 пациентов (15,7%, 95%ДИ 10,4-22,8%); клинически значимое удлинение интервала (более 500 мс, с развитием желудочковой аритмии, пресинкопальных и синкопальных состояний) отмечено у 5 чел. (3,7%). Частота удлинения интервала QTc выше у коморбидных пациентов старше 60 лет, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, получающих в составе лекарственной терапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc. Это позволяет формировать группу риска по развитию кардиотоксической реакции, определять показания к назначению медикаментозной профилактики (в частности, назначения верапамила), более частому контролю ЭКГ и уровня электролитов крови.



## **Атрибуция нежелательных реакций при использовании поликомпонентных режимов химиотерапии туберкулеза**

Анализ нежелательных побочных реакций в каждой группе показал, что наиболее безопасными оказались изониазид, этамбутол и бедаквилин. При применении изониазида НПР развились у 9,1% (95%ДИ 3,9–18,8%) пациентов 1-й группы, 10,5% (95%ДИ 3,6–24,7%) пациентов 2-й группы и 6,7% (95% ДИ 0–31,8) – пациентов 3-й группы. Этамбутол вызвал НПР в 1-й группе у 2,0% пациентов (95%ДИ 0,0–11,7%), во 2-й группе – у 3,6% (95%ДИ 0,0–19,2%) и в 3-й группе – у 4,8%, (95%ДИ 0,0–24,4%). Нежелательных побочных реакций, потребовавших отмены бедаквилина у пациентов основной, 3-й группы (80 чел.), зарегистрировано не было.

Пиразинамид, аминогликозиды и капреомицин чаще других препаратов вызвали нежелательные побочные реакции у пациентов. Пиразинамид был признан препаратом-виновником нежелательных побочных реакций у 57,1% (95%ДИ 44,9–68,6%) пациентов 1-й группы, 85,2% (95%ДИ 66,9–94,7%) пациентов 2-й группы и 88,5% (95%ДИ 66,9–94,7%) пациентов 3-й группы. Канамицин в 1-й группе вызвал НПР у 50,0% (95%ДИ 26,8–73,2%) пациентов, во 2-й группе – так же у 50,0% (95%ДИ 21,5–78,5%), в 3-й группе – у 66,7% (95%ДИ 38,8–85,5%) пациентов. Амикацин в 1-й группе стал причиной НПР у 43,5% (95%ДИ 25,6–63,2%) пациентов, во 2-й группе – у 20,0% (95%ДИ 2,0–64,0%) пациентов и в 3-й группе – у 33,3% (95% ДИ 9,3–70,4%). Капреомицин в 1-й группе вызвал НПР у 71,4% (95%ДИ 35,2–92,4) пациентов, во 2-й группе у 46,2% (95%ДИ 23,2–70,9%) пациентов и в 3-й группе – у 63,6% (95%ДИ 35,2–85,0%) пациентов.

Полученные данные позволяют выделить отдельные нежелательные побочные реакции или группы реакций, характерные для конкретных противотуберкулезных препаратов. Так, протионамид чаще других вызывает диспепсию, пиразинамид – гиперурикемию и артралгию, аминогликозиды – ото- или вестибулотоксическую реакцию, капреомицин – бессимптомную эозинофилию и нефропатию, левофлоксацин – артралгию, циклосерин – нейротоксические реакции (психотические реакции разной степени тяжести и судорожный синдром), линезолид – полинейропатию и миелотоксические реакции.

Увеличение частоты назначения этих препаратов заведомо приведет к увеличению частоты связанных с ними НПР. В каждом случае включения данных препаратов в схему лечения необходимо более детальное предварительное обследование для исключения противопоказаний к применению и тщательный мониторинг специфичных для каждого препарата реакций.

### **Общая частота и выраженность НПР**

НПР являются неотъемлемой частью этиотропного лечения туберкулеза и были зарегистрированы у 92,1% всех пациентов (220 из 239 чел.), включенных в исследование.

За все время исследования зарегистрировано 564 нежелательных реакций у 220 пациентов, из них 191 нежелательная реакция у 76 пациентов 1-й группы, 183 реакции у 74 чел. во 2-й группе и 190 эпизодов у 70 больных, включенных в 3-ю группу. Всего нежелательные реакции зарегистрированы у 92,7% (95%ДИ 84,7-96,9%) пациентов 1-й группы, у 96,1% (95%ДИ 88,7-99,1%) во 2-й группе и у 87,5% (95%ДИ 78,3-93,3%) пациентов 3-й группы. Таким образом, статистически достоверных различий в частоте развития НПР у пациентов исследованных групп не отмечено.

Тяжесть НПР определяли по шкале DMID.

Легкие НПР (1-й степени, не требовали отмены противотуберкулезных препаратов) – 110 в 1-й группе (57,3% от всех реакций в этой группе, у 79,3% пациентов, 95%ДИ 69,2-86,7%), 113 – во 2-й группе (61,7% от всех реакций в этой группе, у 89,6 % пациентов, 95%ДИ 80,6-94,9%), 117 – в 3-й группе (61,6% от всех реакций в этой группе, у 78,8%, 95%ДИ 68,5-86,4%).

НПР 2-й степени (в большинстве случаев требовалась отмена противотуберкулезных препаратов, дополнительные обследования и медикаментозные назначения) – 69 в 1-й группе (35,9% от всех реакций в этой группе, у 43,9%, 95%ДИ 33,7-54,7% пациентов), 55 – во 2-й группе (30,1% от всех реакций в этой группе, у 37,7%, 95%ДИ 27,7-48,8% пациентов), 63 – в 3-й группе (33,2% от всех реакций в этой группе, у 41,3%, 95%ДИ 31,1-52,2% пациентов).

НПР 3-4-й степени (тяжелые реакции, в некоторых случаях с угрозой жизни, требующие наблюдения и интенсивной терапии в отделении реанимации): в 1-й группе отмечено 10 реакций 3-й степени и 2 НПР 4-й степени (6,3% от всех реакций в этой группе, у 14,6%, 95%ДИ 8,4-24,1% пациентов), во 2-й группе – 11 нежелательных реакций 3-й степени и 4 тяжелые реакции 4-й степени (8,2% от всех реакций в этой группе, у 18,2%, 95%ДИ 11,0-28,4% пациентов), в 3-й группе – 7 НПР 3-й степени и 3 НПР 4-й степени (5,3% от всех реакций в этой группе, у 11,3% 95%ДИ 5,8–20,2% пациентов).

Достоверных различий по общему числу нежелательных реакций, по числу легких НПР 1-й степени, реакций 2-й степени и тяжелых реакций 3-4-й степени по критериям DMID между группами не было.

3-й и 4-й степени тяжести достигали аллергические, гепатотоксические, диспептические, нейротоксические реакции (психотические, эписиндром, полинейропатия), кардиотоксические, миелотоксические и токсические реакции.

### **Спектр нежелательных реакций**

У рассматриваемых групп пациентов были представлены практически все виды НПР из описанных в доступной литературе (Ливчане Э. 2003, Мишин В.Ю. 2001, Benichou C. Ed. 1994,

Bhushan В. И соавт. 2014, Wu S. И соавт. 2013), но основными были аллергические, гастроинтестинальные, гепатотоксические, нейротоксические реакции и артропатии.

Наиболее часто во всех группах наблюдали аллергические НПР: в 1-й группе у 42,7% (95%ДИ 32,5-53,5), во 2-й группе – 50,7% (95%ДИ 39,7-61,5%), в 3-й группе – 47,5% (95%ДИ 36,9-58,3%). Гепатотоксические НПР отмечены в 1-й группе у 34,2% (95%ДИ 24,8-44,9%), во 2-й – у 24,7% (95%ДИ 16,3-35,4%), в 3-й – у 35,0% (95%ДИ 25,4-45,9%), нейротоксические – в 1-й группе у 26,8% (95%ДИ 18,4-37,4%), во 2-й – у 26,0% (95%ДИ 17,4-36,8%), в 3-й – у 36,3% (95%ДИ 26,6-47,2%), гастроинтестинальные – в 1-й группе у 40,2% (95%ДИ 30,3-51,1%), во 2-й – у 35,1% (95%ДИ 25,3-46,2%), в 3-й – у 35,0% (95%ДИ 25,4-45,9%), артралгии/гиперурикемия (одновременно или отдельно) отметили в 1-й группе у 52,4% (95%ДИ 41,8-62,9%) пациентов, во 2-й – у 40,3% (95%ДИ 30,0-51,4%), в 3-й – у 30,1% (95%ДИ 21,0-40,8%).

В большинстве случаев во всех группах в результате регулярного мониторинга аллергические и гепатотоксические реакции выявляли на ранней стадии, в большинстве случаев без жалоб, они были легкой степени тяжести и, не требуя отмены препаратов, были купированы назначением симптоматического лечения.

Нейротоксические реакции (психотические реакции, судорожный синдром, полинейропатия), не имеющие рутинных методов мониторинга, выявляли по жалобам пациентов. Лечение назначал невролог; в большинстве случаев, учитывая тяжесть реакции и вероятность необратимых последствий, препарат-виновник отменяли. Доля нейротоксических реакций с отменой и без отмены терапии в группах сопоставима. Отменяли препарат-виновник по поводу любой нейротоксической реакции в 1-й группе у 18,3%, (95%ДИ 11,3-28,1%), во 2-й группе – 20,8% (95%ДИ 13,1-31,2%), в 3-й 23,8% (95%ДИ 15,7-34,2%). Нейротоксических НПР без отмены препарата-виновника в 1-й группе было 8,5% (95%ДИ 3,9-16,9%), во 2-й группе 5,2% (95%ДИ 1,6-13,0%), в 3-й – 12,5% (95%ДИ 6,7-21,7%).

Гастроинтестинальные реакции пациенты переносят плохо, поэтому даже при отсутствии тяжелых проявлений НПР в значительной доле случаев (20,7% в 1-й группе, 11,7% во 2-й группе и 7,5% – в 3-й группе) препараты-виновники отменяли. Несколько более высокая доля таких реакций с отменой препарата-виновника в 1-й группе вероятнее всего связана с более частым включением в схему лечения наиболее часто вызывающих данный тип реакций протионамида и аминосалициловой кислоты: 89,0% (95%ДИ 80,2-94,3%) и 65,9% (95%ДИ 55,1-75,2%) соответственно в 1-й группе, 22,1% (95%ДИ 14,2-32,6%) и 49,4% (95%ДИ 38,5-60,3%) во 2-й группе, 35,0% (95%ДИ 25,4-45,9%) и 40% (95%ДИ 30,0-51,0%) в 3-й группе.

Артралгия и гиперурикемия встречались чаще в 1-й группе, что связано со значительно более частым включением в схему лечения пациентов 1-й группы пиразинамида: 76,8%

(95%ДИ 66,6-84,1%) в 1-й группе, 35,1% (95%ДИ 25,3-46,2%) во 2-й и 32,5% (95%ДИ 23,2-43,4%) – в 3-й группе, а также левофлоксацин, который чаще других фторхинолонов вызывает артриты и тендиниты: 56,1% (95%ДИ 45,3-66,3%) в 1-й группе, 26,0% (95%ДИ 17,4-36,8%) во 2-й и 25% (95%ДИ 16,7-35,6%) – в 3-й группе.

### **Влияние нежелательных реакций на реализацию режима химиотерапии**

НПР оказывают существенное влияние на реализацию режима этиотропной химиотерапии. Отмена препарата–виновника или полная отмена всех противотуберкулезных препаратов требовалась в большинстве случаев НПР 2-й степени тяжести, во всех случаях НПР 3-й и 4-й степени тяжести. Коррекция терапии в связи с НПР потребовалась во всех группах с близкой частотой: 48 пациентам (58,5%, 95%ДИ 47,7-68,6%) 1-й группы, 43 пациентам (55,8%, 95%ДИ 44,7-66,4%) во 2-й и 42 пациентам (52,5%, 95%ДИ 41,7-63,1%) 3-й группы. Из них полная временная отмена химиотерапии в связи с НПР понадобилась: 8 пациентам (9,8%, 95%ДИ 4,8-18,3%) 1-й группы, 8 пациентам (10,4%, 95%ДИ 5,1-19,4%) 2-й группе и только 2 пациентам (2,5%, 95%ДИ 0,2-9,2%) 3-й группы. Различия между группами по этому показателю не были статистически достоверны.

Необходимость отмены всех препаратов была обусловлена в одних случаях тяжестью состояния пациента, в других (при тяжелых аллергических реакциях) невозможностью быстро вычислить препарат-виновник и реабилитировать остальные компоненты схемы.

### **Предотвращение и купирование НПР**

Предотвращение и купирование НПР является одним из обязательных компонентов лечебной работы (Иванова Д.А., 2018; Ливчане Э., 2003; Мишин В.Ю., 2007; Мусабекова Г.А., 2006; Мордык А.В., 2008). Решение этих задач позволяет снизить частоту нежелательных реакций и уменьшить их влияние на результаты лечения туберкулеза (Benichou С. Ed. 1994, Ahmad N. и соавт., 2018).

У больных, получающих противотуберкулезное лечение, частота НПР составила, по нашим наблюдениям 92,1%, причем частота НПР, требующих лечения, достигла 71,1% и они отличаются клиническим разнообразием.

Алгоритмы купирования нежелательных реакций представлены в клинических рекомендациях и успешно применяются в повседневной практике. Однако у значительной части больных по ряду причин (тяжесть реакции, недостаточная эффективность стандартных методов лечения, противопоказания к назначению некоторых препаратов) лечение осложнений терапии потребовало дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов и медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Всего у включенных в исследование пациентов дополнительные медикаментозные и немедикаментозные назначения, сверх фигурирующих в действующих клинических

рекомендациях, потребовались в 33 случаях из 132 (25,0%). В частности, более широко применяли экстракорпоральные методы детоксикации (помимо гепатотоксических реакций плазмаферез и гемосорбцию назначали пациентам с аллергическими, артралгией, гиперурикемией, полинейропатией и миелотоксическими реакциями). В комплексе с экстракорпоральными методами детоксикации применяли внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) и ультрафиолетовое облучение крови (УФОК). Быстрая элиминация токсического агента позволяла сократить время купирования НПР и предпринять попытку возобновить химиотерапию.

Достоверных различий в частоте дополнительных назначений между исследованными группами больных не было, хотя чаще всего они применялись в третьей группе.

Имеющиеся наблюдения позволяют предложить эти методы купирования нежелательных реакций в качестве дополнения к указанным в клинических рекомендациях.

В результате проведения лечебно-диагностических мероприятий удалось добиться купирования всех 217 эпизодов НПР, однако в 15 случаях (6,9%, 95%ДИ 4,2–11,2%) у пациентов наблюдали рецидив НПР того же типа. Достоверной разницы по частоте рецидивов НПР одного вида между группами не было. Все рецидивы НПР возникали в случае отмены только препаратов-виновников, после полной временной отмены терапии рецидивов НПР не было.

Возобновление противотуберкулезной терапии является приоритетной задачей, поэтому терапия была возобновлена у 211 чел. (97,2%, 95%ДИ 94,0 – 98,9%) из 217 пациентов. У 6 чел. (2,8%, 95%ДИ 1,1 – 6,0%) курс лечения был завершен.

## **ВЫВОДЫ**

1. Фактором риска развития любой НПР, ассоциированной с назначением режима, включающего бедаквилин и линезолид, является полиморбидность: наличие у пациента двух и более коморбидных заболеваний и состояний увеличивало шансы развития НПР в 4,85 раза. Риск отмены препаратов из-за НПР выше у пациентов женского пола (ОШ 4,38) с наличием двух и более сопутствующих заболеваний (ОШ 3,62). Факторы риска тяжелых НПР – женский пол и отягощенный лекарственный анамнез. При суммации этих факторов частота развития тяжелых НПР была в 2,87 раза выше (ОШ = 10,33).

2. Факторами риска класс-специфичной для бедаквилина кардиотоксической реакции (удлинения интервала QTc) являются: возраст старше 60 лет (ОШ 5,85), наличие трех и более сопутствующих заболеваний (ОШ 3,85), наличие хронической обструктивной болезни легких (ОШ 3,54) и включение в режим химиотерапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc (ОШ 2,52). Основными факторами риска нейротоксических реакций являются любое заболевание нервной системы (ОШ 1,78), поликоморбидность (ОШ 1,66),

отягощенный лекарственный анамнез (ОШ 1,78) и наличие клинико-лабораторных признаков интоксикации (ОШ 3,61).

3. Достоверные различия в частоте развития и в тяжести НПР при использовании режимов с включением бедаквилина и линезолида и без включения новых препаратов отсутствуют: всего НПР зарегистрированы у 92,7% пациентов, получавших схемы химиотерапии без линезолида и бедаквилина, у 96,1% получавших, помимо других противотуберкулезных препаратов линезолид и у 87,5% пациентов получавших и линезолид, и бедаквилин ( $p > 0,05$ ). НПР 3-4-й степени тяжести зарегистрировали соответственно в 6,3%, 8,2% и 5,3% от всех реакций ( $p > 0,05$ ).

4. Коррекция режима химиотерапии в связи с НПР (отмена препарата-виновника или полная отмена терапии) понадобилась более чем в 50% при различных режимах химиотерапии, почти с одинаковой частотой (у 58,5% пациентов, не получавших линезолид и бедаквилин, у 55,8% пациентов получавших линезолид и у 52,5% пациентов, получавших и линезолид, и бедаквилин) ( $p > 0,05$ ).

5. Наиболее частыми вариантами НПР при лечении больных туберкулезом органов дыхания при использовании режимов с включением бедаквилина и линезолида и без включения новых препаратов являются: аллергические (в группе без бедаквилина и линезолида 42,7%, в группе с линезолидом 50,7%, в группе с бедаквилином и линезолидом 47,5%), гастроинтестинальные (40,2%, 35,1%, 35,0% соответственно), гепатотоксические (34,2%, 24,7%, 35,0% соответственно), нейротоксические (26,8%, 26,0%, до 36,5% соответственно) реакции, артропатии (19,5%, 15,6%, 11,3% соответственно), гиперурикемия (32,9%, 24,7%, 18,8% соответственно).

6. Новые противотуберкулезные препараты не приводят к достоверному увеличению частоты НПР или к увеличению степени их тяжести. Частота НПР на линезолид составила 14,3% в группе с включением в схему лечения линезолида и 7,6% в группе с включением линезолида и бедаквилина ( $p > 0,05$ ). НПР, связанных с приемом бедаквилина, в основной группе исследования зарегистрировано не было.

7. Разработанный комплекс мероприятий позволил купировать НПР, обусловившие прерывание курса химиотерапии и/или отмену только препарата-виновника в 100% случаев во всех группах наблюдения. Терапия была возобновлена после отмены препаратов-виновников 97,2% из 217 пациентов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При назначении режима химиотерапии с включением бедаквилина и линезолида необходимо учитывать факторы риска развития любой НПР (поликорморбидность), риска отмены противотуберкулезных препаратов (женский пол и наличие двух и более

сопутствующих заболеваний), риска развития тяжелых НПР (женский пол, отягощенный лекарственный анамнез) и определять индивидуальную стратегию мониторинга и медикаментозной профилактики нежелательных реакций в соответствии с предложенным алгоритмом.

2. При необходимости включения в схему лечения бедаквилина необходимо учитывать факторы риска развития класс-специфичной для бедаквилина кардиотоксической реакции (удлинения интервала QTc), а именно: возраст старше 60 лет, наличие трех и более сопутствующих заболеваний, наличие хронической обструктивной болезни легких и включение в режим химиотерапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc. Пациентам, относящимся к группе риска до начала лечения провести консультацию кардиолога, частота ЭКГ-мониторинга определяется индивидуально на период приема кардиотоксичных препаратов.

3. При необходимости включения в схему лечения линезолида необходимо учитывать факторы риска класс-специфичных для линезолида нейротоксических реакций, а именно: любое заболевание нервной системы, поликоморбидность (наличие 3 и более сопутствующих заболеваний), отягощенный лекарственный анамнез и наличие клинико-лабораторных признаков интоксикации. Пациентам группы риска до начала лечения провести консультацию невролога и/или психиатра, повторные консультации проводить при возникновении жалоб неврологического/психиатрического спектра при активном ежедневном мониторинге.

4. Для надежного купирования нежелательных побочных реакций и продолжения адекватной химиотерапии необходимо расширение спектра диагностических и лечебных мероприятий в сравнении с российскими клиническими рекомендациями за счет назначения дополнительных обследований в процессе мониторинга НПР (частоту лабораторных и инструментальных исследований определять индивидуально в зависимости от клинической ситуации) до нормализации показателей: общий анализ крови для аллергических, миелотоксических НПР, биохимический анализ крови для гиперурикемии, гепатотоксических НПР, общий анализ мочи и биохимический анализ крови для нефротоксических НПР; ЭГДС для гастроинтестинальных НПР, аудиометрию для ототоксических НПР, ЭКГ для кардиотоксических НПР; а также консультации врачей-специалистов до полного регресса симптоматики с последующим контролем для нейротоксических, ото- и вестибулотоксических НПР.

5. Целесообразно применять экстракорпоральные методы детоксикации в комплексе с ВЛОК и УФОК для быстрой элиминации токсического агента, помимо пациентов с гепатотоксическими НПР, пациентам с аллергическими, ототоксическими, нейротоксическими, миелотоксическими НПР, артралгиями и гиперурикемией.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Родина О.В.**, Иванова Д.А. Частота и характер нежелательных побочных реакций на фоне противотуберкулезной химиотерапии препаратами резервного ряда // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 84-85.
2. Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Иванова Д. А., Филиппов А. В., Литвинова Н. В., **Родина О.В.**, Гармаш Ю. Ю., Сафонова С. Г., Богородская Е.М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30–49.
3. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Филиппов А.В., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю., **Родина О.В.** Опыт формирования и реализации IV и V режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания // IV Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (19–21 ноября 2015 г.): тезисы докладов. – СПб., 2015. – С. 157-159.
4. Филиппов А.В., Иванова Д.А., Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю., **Родина О.В.** Безопасность режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания, включающих бедаквилин // IV Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (19–21 ноября 2015 г.): тезисы докладов. – СПб., 2015. – С. 198-200.
5. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Филиппов А.В., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю., **Родина О.В.** Решение задачи этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез в 21-м веке: новые задачи и современные решения: тезисы Всерос. научно-практич. конф. с междунар. участием. – М., 2016. – С. 22-23.
6. **Rodina O.V.**, Borisov S.E., Ivanova D.A. Adverse events in patients with MDR TB, treated by three types of the chemotherapy regimens // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 54. – Suppl. 63. – PA5278; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA5278.
7. Иванова Д.А., Борисов С.Е., **Родина О.В.**, Филиппов А.В., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5-15.
8. Борисов С.Е., Иванова Д.А., **Родина О.В.** Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С. 44-54.
9. **Родина О.В.** Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 1. – С. 77-91.
10. Иванова Д.А., **Родина О.В.**, Борисов С.Е. Факторы риска нежелательных реакций при реализации режимов этиотропного лечения туберкулеза с включением новых препаратов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 1. – С. 65-66.



11. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю., **Родина О.В.** Новые режимы химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // В сборнике: Премия города Москвы в области медицины. Сборник тезисов научных работ, представленных на присуждение премии в 2020 году. – М., 2021. – С. 29-31.

12. **Родина О.В.**, Николенко Н.Ю., Иванова Д.А., Борисов С.Е., Кудлай Д.А. Затраты на устранение нежелательных реакций при различных режимах химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 4. – С. 32-42.

13. Авдентова В.Б., Филиппов А.В., Борисов С.Е., Николенко Н.Ю., **Родина О.В.** Централизованный контроль лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2023. – Т. 11. - № 1. – С. 16-25.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

МБТ – микобактерия туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

НПР – нежелательная побочная реакция

ОШ – отношение шансов

ПТП – противотуберкулезный препарат

ТБ – туберкулез

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

DMID – Division of Microbiology and Infection Diseases, Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США

NCI – CTCAE – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Reactions, Критерии токсичности Национального Института рака США

QT – интервал, расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца T на ЭКГ

QTc – интервал QT, скорректированный с учетом частоты сердечных сокращений