

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ХИМОВА**

**Елена Сергеевна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА  
С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ПРЕ-ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТЬЮ НОВЫМИ И ПЕРЕПРОФИЛИРОВАННЫМИ  
ПРЕПАРАТАМИ**

3.1.26. Фтизиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Марьяндышев Андрей Олегович

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Архангельск – 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Фторхинолоны.....	19
1.2 Бедаквилин .....	26
1.3 Линезолид .....	35
1.4 Клофазимин .....	47
1.5 Деламамид.....	55
1.6 Исследования режимов терапии с новыми противотуберкулезными препаратами .....	63
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	69
2.1 Методология исследования укороченных 12-месячных режимов лечения туберкулеза с пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в Архангельской области .....	69
2.2 Методология исследования пероральных 9-месячных режимов лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в объединенной когорте Архангельской и Владимирской областей ...	73
2.3 Методология оценки безопасности укороченных режимов химиотерапии с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.....	79
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	89
3.1 Результаты когортного анализа эффективности укороченных 12-месячных режимов лечения туберкулеза с пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в Архангельской области .....	89

3.2 Результаты лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии укороченными 9-месячными пероральными режимами лечения в объединенной когорте Архангельской и Владимирской областей.....	102
3.3 Оценка безопасности новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в укороченных режимах химиотерапии устойчивого туберкулеза.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	131
ВЫВОДЫ .....	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

За последние 20 лет такие мероприятия национальной туберкулезной программы, как внедрение быстрых методов молекулярно-генетического тестирования, совершенствование системы мониторинга, повышение качества и доступности медицинской помощи позволили снизить смертность от туберкулеза в шесть раз, а заболеваемость – в три раза [5]. Поэтому в 2021 году, Российская Федерация (РФ) покинула список стран с высоким бременем туберкулеза, однако продолжает оставаться одной из 12 лидирующих стран с высокой распространенностью туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) [102].

Лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза (МБТ) – это один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии. К 2023 году показатель эффективного лечения МЛУ-ТБ в мире составил 64% в то время, как в России данный показатель оставался на уровне 51%. Неоптимальные режимы лечения, неправильная дозировка препаратов, низкая приверженность больных к соблюдению длительного и токсичного лечения, медленный прогресс в разработке новых лекарств могут быть факторами, способствующими нарастанию лекарственной устойчивости микобактерии и снижению доли успешно излеченных больных. Намеченные на 2030 год целевые показатели Стратегии по ликвидации туберкулеза не могут быть достигнуты без внедрения научных исследований и разработок. В число приоритетных задач входит разработка и внедрение безынъекционных коротких схем лечения туберкулеза, ориентированных на пациента [102].

Одним из способов укорочения и повышения эффективности схем этиотропной терапии является применение эффективной комбинации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов (ПТП). Основываясь

на мировом опыте лечения МЛУ-ТБ, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году обновила классификацию ПТП с учетом их эффективности и безопасности. Так, три препарата группы А (левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид) считаются первоочередными при составлении индивидуализированного режима лечения МЛУ-ТБ. Схема должна быть дополнена препаратами группы В, к которой отнесены клоfazимин и циклосерин. Инъекционные препараты, протионамид, парааминосалициловая кислота, этамбутол и пипразинамид, традиционно используемые в режимах лечения МЛУ-ТБ, отнесены к группе С и не являются приоритетными. Канамицин и капреомицин полностью исключены из руководства, так как их применение было связано с ухудшением результатов лечения мировой когорты. К группе С также отнесен новый препарат деламанид в связи с недавним внедрением в клиническую практику и малого количества наблюдений. Действующие клинические рекомендации РФ, опубликованные в 2022 году, включают новую классификацию ВОЗ как основу для формирования режимов лечения МЛУ-ТБ. Однако, инъекционные схемы, длительностью 18-20 месяцев остаются основными в терапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ в российской практике [12].

Безопасность используемых схем химиотерапии также является предметом особого внимания, так как возникшие неблагоприятные эффекты могут снижать эффективность химиотерапии и способствовать амплификации лекарственной устойчивости возбудителя. По данным подробного анализа безопасности инъекционных режимов лечения в России, у каждого четвертого больного с МЛУ-ТБ (24,94%, n=500) выявлялись тяжелые побочные реакции [4].

Несмотря на то, что безыноекционные укороченные схемы уже стали приоритетными для ряда стран с высокой распространенностью МЛУ-ТБ, их внедрение в национальную программу имеет ограничения, связанные с региональным профилем резистентности циркулирующих микобактерий и доступностью новых препаратов. Группа экспертов ВОЗ по разработке сводного руководства предусмотрела возможность модификации и внедрения схем терапии

с учетом региональных особенностей путем организации операционных клинических исследований [10].

В настоящее время полностью пероральные укороченные режимы лечения с применением новых ПТП не внедрены во фтизиатрическую практику лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ в Российской Федерации, что повышает актуальность исследований в данной области в современных условиях.

### **Степень разработанности темы исследования**

На современном этапе развития науки химиотерапия является основным способом лечения туберкулеза. В условиях роста доли лекарственно-устойчивого туберкулеза на фоне сниженных показателей эффективности его лечения, а также в виду снижения приоритетности инъекционных препаратов, в Российской Федерации возникает необходимость изучения новых безынъекционных режимов этиотропной химиотерапии.

Малоизученной областью также является подбор эффективной комбинации препаратов для лечения пре-ШЛУ-ТБ, доля которого в России составляет 23,5%, когда применение фторхинолонов (группа А) нецелесообразно. По данным ВОЗ, уровень излечения данной когорты пациентов в России составил лишь 46% к 2023 году [102].

Опыт применения деламанида и клофазимина в составе полностью пероральных схем лечения устойчивого туберкулеза, а также профиль безопасности новых комбинаций препаратов крайне ограничен для российской когорты пациентов, что связано с недавней регистрацией данных препаратов на территории страны.

Для достижения к 2025 году индикатора эффективности лечения МЛУ-ТБ на уровне 80%, рекомендованного ВОЗ и Поручением Министра здравоохранения РФ № 19 от 07.02.2023, необходим поиск новых эффективных и безопасных режимов этиотропной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

## **Цель исследования**

Оценка эффективности и безопасности применения новых укороченных пероральных режимов лечения туберкулеза легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии.

## **Задачи исследования**

1. Провести сравнительный когортный анализ эффективности лечения пре-ШЛУ-ТБ длительными (18-20 месяцев) индивидуализированными режимами химиотерапии и укороченными (12 месяцев) режимами с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.
2. Оценить эффективность лечения МЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ укороченными до 9 месяцев пероральными режимами химиотерапии с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.
3. Определить характер и долю нежелательных явлений химиотерапии с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, включая уровень серьезных нежелательных явлений.

## **Научная новизна исследования**

Впервые выполнен когортный анализ результатов лечения пре-ШЛУ-ТБ с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.

Впервые клинически обосновано применение 4-компонентной безыньекционной схемы лечения (бедаквилин + деламаид + линезолид + клофазимин) длительностью 12 месяцев у больных пре-ШЛУ-ТБ.

Впервые для российской когорты пациентов изучена эффективность пероральных 4-компонентных 9-месячных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ.

Впервые для российской когорты выполнен анализ безопасности комбинации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в укороченных режимах лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ.

Впервые изучен спектр лекарственной устойчивости микобактерии к бедаквилину и линезолиду у больных с МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ при назначении укороченных 9-месячных пероральных режимов химиотерапии в Архангельской области.

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

Разработанные безынъекционные схемы химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ позволили сократить сроки химиотерапии и повысить её эффективность.

Полученные результаты позволили создать научно-обоснованный подход к применению укороченных схем химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ легких путём доказанной клинической эффективности.

Основные результаты исследования могут быть основой для дальнейшего совершенствования схем химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза при воздействии дополнительных медицинских и социальных факторов с учетом отдаленных результатов лечения данной категории больных.

Результаты диссертационного исследования в комплексе с другими публикациями позволили обосновать регистрацию на территории Российской Федерации и включение в клинические рекомендации деламанида и клофазимина, а также внесение деламанида в список жизненно важных лекарственных препаратов (ЖВЛП).

Изученный профиль нежелательных явлений режимов химиотерапии с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов позволил внедрить активный мониторинг их безопасности в местах проведения исследования.



## Методология и методы исследования

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили рекомендации ВОЗ, публикации зарубежных и российских ведущих ученых в области фтизиатрии.

Предметом исследования являлись режимы химиотерапии с новыми противотуберкулезными препаратами и определяемый ими уровень эффективности и профиль безопасности лечения для исследуемой популяции.

Объектом исследования были больные туберкулёзом органов дыхания, вызванным штаммами возбудителя с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью в двух субъектах Российской Федерации (Архангельская и Владимирская области).

Для обоснования сокращения сроков лечения пре-ШЛУ-ТБ до 12 месяцев при включении новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов выполнен сравнительный ретроспективный когортный анализ их эффективности в Архангельской области за период с 2010 по 2021 годы. Объем выборки включал всех пациентов, зарегистрированных на территории в изучаемый период. Для сравнения характеристик и исходов лечения в группах сравнения использован критерий Хи-квадрат Пирсона. Методы Каплана-Мейера с доверительным интервалом 95% использованы для оценки времени до наступления конверсии культуры. Для расчета отношения рисков при оценке взаимосвязи между фактором риска и исходом химиотерапии использован логистический регрессионный анализ Кокса с соответствующим доверительным интервалом в 95% и р-значением менее 0,05.

Для оценки эффективности укороченных до 9 месяцев полностью пероральных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ выполнено проспективное операционное исследование в Архангельской и Владимирской областях Российской Федерации за период с 2021 по 2023 годы. Рассчитанный объем выборки операционного исследования составил 175 пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ. Объем выборки рассчитан с учетом показателей заболеваемости ЛУ-ТБ

в Архангельской и Владимирской областях и порога в 15% предполагаемого уровня согласия пациентов на лечение по данным других операционных исследований. При вероятности альфа-ошибки в 5%, доле благоприятных исходов  $p=0,8$  и размере выборки  $n=175$ , допустимая погрешность при исчислении доли благоприятных исходов составляет  $\pm 5,9\%$ .

При анализе данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ *Stata 14.2*. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями использованы 95% доверительные интервалы частот (95% ДИ). Для описания профиля безопасности различных схем лечения использованы описательные методы статистического анализа. Все статистические тесты выполнялись на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

Количества и пропорции различных исходов лечения туберкулеза рассчитаны с учетом исходов, которые появились первыми в течение периода исследования для неблагоприятных исходов (прерванный курс химиотерапии, смерть, неэффективный курс химиотерапии) или по завершении лечения для тех, кто излечился и завершил лечение (эффективный курс химиотерапии).

По итогам проведенного исследования были предложены выводы и практические рекомендации, систематизированные и изложенные в данной работе.

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

1. Режимы химиотерапии пре-ШЛУ-ТБ органов дыхания с включением комбинации бедаквилина, деламанида, линезолида и клофазимина длительностью не менее 12 месяцев повышают долю излеченных больных, снижают долю пациентов с неэффективным курсом химиотерапии и ускоряют наступление конверсии культуры в сравнении с длительными индивидуализированными инъекционными режимами лечения.

2. Пероральные режимы химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ органов дыхания с включением бедаквилина, линезолида, клофазимина и левофлоксацина или деламаманида длительностью не менее 9 месяцев позволяют достичь индикатора эффективности, рекомендуемого Поручением министра здравоохранения РФ и ВОЗ (более 80%).

3. Пероральные укороченные режимы химиотерапии с новыми и перепрофилированными противотуберкулезными препаратами длительностью 9 месяцев наиболее часто ассоциированы с гепатотоксичностью (26,6%), анемией (13,8%), удлинением интервала QTcF (10,9%) и демонстрируют низкий уровень серьезных нежелательных явлений (9,3%).

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

Достоверность проведенного исследования подтверждается включением достаточного и репрезентативного объема выборок когортного и операционного исследований, использованием верифицированных методов диагностики и оценки эффективности исследуемых режимов химиотерапии. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Результаты диссертационного исследования применяются для организации лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 07.06.2024) и Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи» (акт внедрения от 01.07.2024). Результаты исследования используются в научно-исследовательской работе и учебном процессе на кафедре фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт внедрения № 65/3143 от 02.09.2024).

Результаты настоящего диссертационного исследования пероральных режимов химиотерапии МЛУ-ТБ с новыми и перепрофилированными препаратами использованы при разработке обновленной версии клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2024 года и рекомендованы Российским обществом фтизиатров.

Материалы проведенного исследования представлены и обсуждены на: симпозиуме по инфекционным болезням XLIX, LI и LII Ломоносовских чтениях итоговой научной сессии ФГБОУ ВО «СГМУ» (Архангельск, 2020, 2022, 2023); 52-ой Конференции международного союза борьбы с туберкулезом «52-UNION-TB Conference» (2021); Межрегиональной научно-практической конференции (онлайн) «Актуальные вопросы фтизиатрии» (2021); Межрегиональной конференции «Московская школа фтизиатра» (5 сезон) (Москва, 2021); Всероссийской научно-практической конференции Российского общества фтизиатров с международным участием (Москва, 2022); Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука в теории и практике фтизиатрии и инфекционных заболеваний» (Москва, 2022); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фтизиатрии» (Вологда, 2022); Областной научно-практической конференции «Туберкулез и сочетанные инфекции. Вызовы и перспективы» (Архангельск, 2022); Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious diseases – 30-ECCMID, Париж, 2020, онлайн; 31-ECCMID, онлайн, 2021; 32-ECCMID, Португалия, 2022, онлайн); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и социально значимые инфекции: вызовы и решения в постковидный период» (Москва, 2024); Межрегиональной научно-практической конференции

с международным участием «Короткие курсы лечения туберкулеза» (Архангельск, 2024).

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ, в том числе 3 – из Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 работы опубликовано в зарубежных научных изданиях, входящих в международную реферативную базу данных Scopus, 3 работы опубликовано в материалах международных научно-практических мероприятий.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в определении цели, задач, плана и дизайна исследования, проведении поиска и анализ литературы, обследовании больных туберкулезом с МЛУ, пре-ШЛУ МБТ и назначении исследуемых режимов химиотерапии, контроле процесса лечения и оценке его результатов, активном мониторинге безопасности и купировании нежелательных явлений, наборе и обработке данных, формировании баз данных, а также их интерпретация, анализе практического применения полученных результатов, подготовке публикаций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 169 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав (материалы и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, оценки перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Список литературы включает 210 работ, из которых 13 – отечественных и 197 – зарубежных источников. Работа содержит 13 таблиц и 20 рисунков.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С момента разработки первых противотуберкулезных препаратов в конце 1940-х годов борьба с туберкулезом развивалась посредством различных стратегий. ВОЗ реализовала и расширила три важные глобальные стратегии общественного здравоохранения («DOTS – Непосредственное контролируемое лечение короткими курсами», «Stop TB – Остановить туберкулез» и «End TB – Ликвидировать туберкулез») для улучшения эпидемиологической ситуации во всех странах мира. Стратегии имеют значимое эпидемиологическое воздействие, так как позволили снизить количество потенциальных новых случаев заболевания и смертей.

Первые руководства ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ были опубликованы в 1996-1997 годах, а в 2006 году были определены наиболее эффективные препараты в программных условиях различных стран [170]. С 2007 года в Российской Федерации пациенты с МЛУ-ТБ получали схему лечения длительностью 20-24 месяца (IV режим) в соответствии с действующим приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [8]. Приоритетными препаратами применяемого режима были инъекционные препараты (канамицин, капреомицин, амикацин), фторхинолоны, этионамид, циклосерин и парааминосалициловая кислота (ПАСК).

Приобретение устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам (ПТП) – это закономерный эволюционный процесс, возникающий в ответ на широкое применение антибактериальных средств. Так, уже в 2006 году в Южной Африке была зафиксирована первая вспышка туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), по результату которой Глобальная целевая группа ВОЗ впервые определила ШЛУ-ТБ как заболевание, вызванное штаммом МБТ, устойчивым к любому фторхинолону и к одному из трех

инъекционных препаратов, в дополнение к множественной лекарственной устойчивости [163].

Первый глобальный отчет ВОЗ об исходах лечения МЛУ-ТБ был опубликован в 2012 году и содержит данные пациентов, начавших лечение в 2009 году. Общий успех лечения МЛУ-ТБ в мире составил лишь 48%, у 10% лечение оказалось неудачным, а 28% пациентов прервали курс лечения. После сообщений о случаях ШЛУ-ТБ из Индии и других стран, ВОЗ призвала к внедрению точных и воспроизводимых тестов лекарственной чувствительности для своевременной верификации штаммов с ШЛУ [100].

Режим химиотерапии ШЛУ-ТБ (V режим) в России впервые был утвержден в 2014 году в первых клинических рекомендациях Российского Общества Фтизиатров, когда появилась возможность назначения курса бедаквилина, сроком на 6 месяцев для повышения эффективности лечения. Бедаквилин чаще всего использовался в комбинации с такими перепрофилированными для лечения туберкулеза препаратами, как линезолид и карбапенемы [13]. Несмотря на повышение доступности бедаквилина и линезолида, к 2017 году в России курс химиотерапии был признан эффективным лишь у 54% МЛУ-ТБ больных [101]. Низкий уровень эффективности регистрировался и во многих других странах мира и мог быть обусловлен значительной долей пациентов, прервавших лечение вследствие длительности и токсичности терапии. Это поспособствовало появлению мировой тенденции к сокращению сроков лечения устойчивого туберкулеза. Однако для этого требуются клинические исследования по оценке риска рецидивов при уменьшении длительности терапии.

Столкнувшись с неудовлетворительными результатами лечения МЛУ-ТБ, исследовательский проект фонда противодействия туберкулезу в Бангладеш (KNCV) был посвящен поиску более короткой и эффективной схемы лечения. После оценки нескольких комбинаций препаратов и длительности лечения 9-месячный режим был признан наиболее эффективным. Так, в 2014 году первая стадия исследования «*STREAM*» стала первым международным контролируемым клиническим исследованием III фазы по оценке укороченной схемы лечения

устойчивого к рифампицину туберкулеза. Этот режим включал высокие дозы изониазида в комбинации с гатифлоксацином, клофазимином, этамбутолом, пиразинамидом, протионамидом и канамицином. Интенсивная фаза длилась от четырех до шести месяцев, с переходом на фазу продолжения в течение пяти месяцев. Исследование показало, что эффективность 9-месячного режима не уступала длительному 20-24-месячному режиму, рекомендованному ВОЗ. Более короткая схема лечения привела к излечению без последующего рецидива у 87,9% (n=206, 95%; ДИ 82,7-91,6). Позже в 2014 году была опубликована обновленная информация, показывающая схожие результаты для расширенной когорты пациентов (n=515) [91, 181].

В Российской Федерации применить короткий «Бангладеш-режим» не представлялось возможным в связи с отсутствием регистрации клофазимина. Поэтому возможная модификация режимов лечения началась с сокращения сроков уже внедренных в практику схем. Так, в 2016 году в трех областях России (Архангельская, Мурманская, Белгородская) было организовано пилотное исследование, целью которого стало сравнение эффективности режимов лечения МЛУ-ТБ длительностью 18-24 месяцев, рекомендованных Федеральными клиническими рекомендациями с тем же самым режимом, укороченным до 12 месяцев. По данным Центра мониторинга и противодействия распространению туберкулеза на 2016 год, эффективность лечения больных МЛУ-ТБ в Российской Федерации соответствовала уровню общемирового показателя и составила 53,5%. Укороченный же режим лечения МЛУ-ТБ больных длительностью 12 месяцев позволил повысить уровень эффективности до 81% без возникновения последующих случаев раннего рецидива [4].

Однако, стоит отметить, что как укороченный до 12 месяцев режим пилотного исследования в России, так и «Бангладеш-режим» включали инъекционные препараты. В исследовании «*STREAM*» несмотря на значительную экономическую выгоду для системы здравоохранения за счет меньшей продолжительности лечения, участники обеих групп имели одинаковую частоту нежелательных явлений 3-й степени тяжести или выше [91].



В 2020 году ВОЗ обновила рекомендации по снижению приоритетности инъекционных препаратов и включила новую 9-месячную полностью пероральную краткосрочную схему лечения, состоящую из бедаквилина, левофлоксацина или моксифлоксацина, этионамида, этамбутола, изониазида в высоких дозах, пипразинамида и клофазимина для пациентов с МЛУ-ТБ без устойчивости к фторхинолонам. Однако, согласно анализу Европейского региона ВОЗ, высокая распространенность устойчивости МБТ к этамбутолу (64%), пипразинамиду (58%) привела к минимальному программному внедрению коротких 9-месячных курсов из руководства ВОЗ и продолжению использования более длительных режимов [147]. Вызывает беспокойство и нарастающая резистентность к фторхинолонам. По последним эпидемиологическим оценкам совокупная доля устойчивости к фторхинолонам среди пациентов с МЛУ-ТБ составляет 27% в мире (95% ДИ: 22-33) и 23,5% в России [89]. Таким образом, укорочение сроков терапии должно дополняться включением в схему эффективных препаратов с наилучшим профилем безопасности.

Разработка новых препаратов и вывод его на рынок – это очень трудоемкий и дорогостоящий процесс, который может занять многие годы. Для активизации усилий по разработке новых соединений и перепрофилированию уже имеющихся лекарств в сотрудничестве с фармацевтической промышленностью и Глобальным альянсом по разработке противотуберкулезных препаратов были созданы несколько исследовательских консорциумов (*Global TB Alliance*): Панафриканский консорциум по оценке противотуберкулезных антибиотиков (*PanACEA*), Международный консорциум по испытаниям химиотерапевтических препаратов при туберкулезе (*INTERTB*), Консорциум по исследованиям туберкулеза (*TBTC*), Группа клинических исследований синдрома приобретенного иммунодефицита (*ACTG*), Проект по ускорению разработки новых методов лечения туберкулеза (*PAN-TB*), и недавний консорциум по разработке препаратов и схем лечения туберкулеза (*UNITE4TB*) [149].

Благодаря поддержке исследований разработан «портфель» новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, находящихся

на стадии доклинической и клинической разработки (рисунок 1) [25], который представляет собой самый крупный «портфель» в истории разработки и создания противотуберкулезных антибиотиков. Тем не менее, исследования по дальнейшему изучению этих препаратов и их оптимального применения все еще продолжаются.

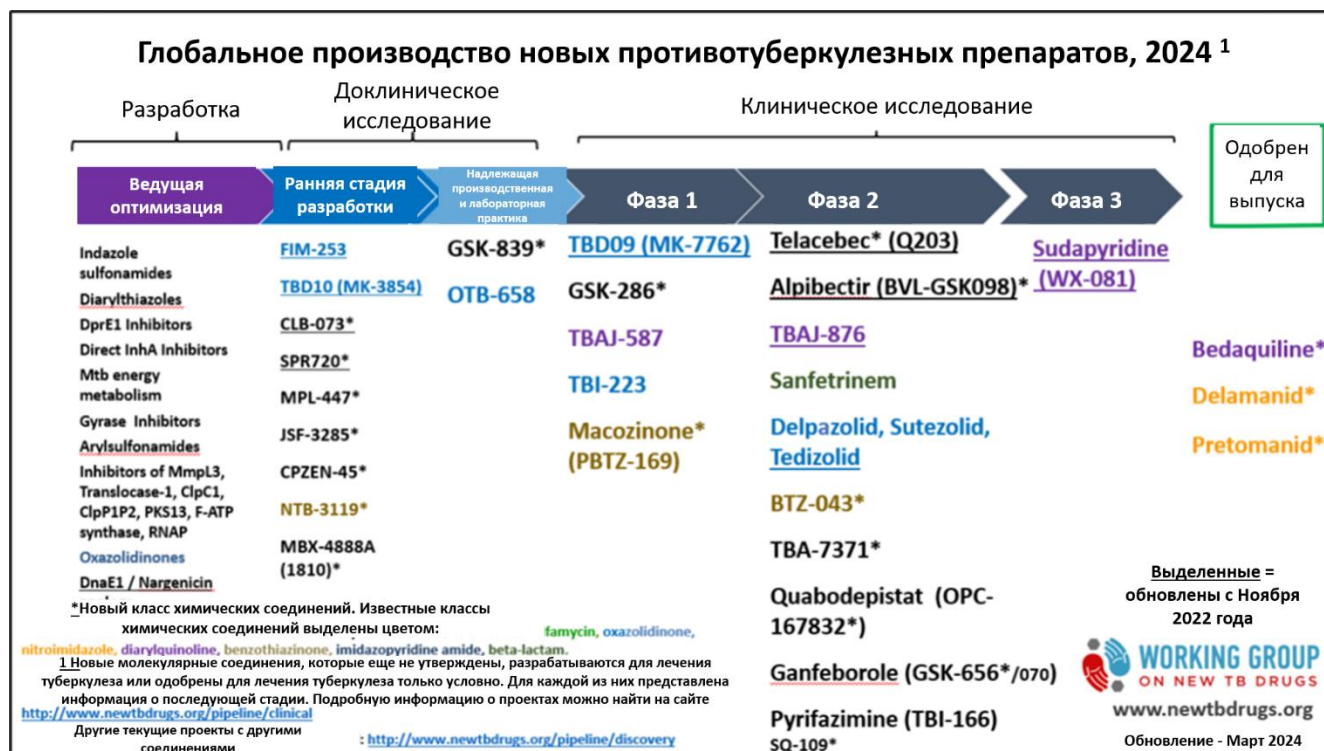


Рисунок 1 – Глобальная линейка новых противотуберкулезных препаратов (по состоянию на март 2024 года)

В данной главе представлен литературный обзор доступных и зарегистрированных на территории России противотуберкулезных препаратов. Для каждого лекарственного средства описаны фармакокинетические и фармакодинамические особенности при туберкулезе, лекарственные взаимодействия и профиль безопасности. Понимание данных параметров позволит учесть их при составлении эффективного режима химиотерапии.

## 1.1 Фторхинолоны

Использование фторхинолонов в клинических испытаниях в качестве противотуберкулезных препаратов началось в 1985 году, когда Цукамура сообщил об исследовании, в ходе которого 19 пациентов с МЛУ-ТБ получали офлоксацин в комбинации с другими препаратами в течение 6-8 месяцев. В 2009 году фторхинолоны были одобрены ВОЗ в качестве препаратов второго ряда для лечения туберкулеза [207]. Кроме того, они обладают благоприятными фармакокинетическим профилем и хорошей абсорбцией, включая эффективное проникновение в макрофаги хозяина.

Такие препараты, как офлоксацин [115, 146], ципрофлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин и ломефлоксацин, прошли клинические испытания и показали свою эффективность *in vitro* в отношении МБТ [132]. Позже при изучении безопасности многие фторхинолоны были изъяты из обращения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов (*Food and Drug Administration, FDA*) в виду их токсичности при систематическом приеме: тровафлоксацин (в виду выраженного токсического действия на печень), гатифлоксацин (в виду гипогликемии и гипергликемии), грепафлоксацин (из-за токсического действия на сердце), темафлоксацин (из-за острой почечной недостаточности, гепатотоксичности, гемолитической анемии, коагулопатии и гипогликемии), а также ломефлоксацин, спарфлоксацин и эноксацин (*Brian J. Werth, Pharm D, University of Washington School of Pharmacy*).

Существующие данные исследований *in vitro*, на животных и людях последовательно демонстрируют эффективность фторхинолонов против микобактерий туберкулеза с превосходством левофлоксацина и моксифлоксацина (рисунок 2). Таким образом, с учетом накопленного опыта к настоящему времени лишь два препарата группы фторхинолонов – левофлоксацин (Lfx) и моксифлоксацин (Mfx), рекомендованы ВОЗ для лечения устойчивых форм туберкулеза (группа А) [204].

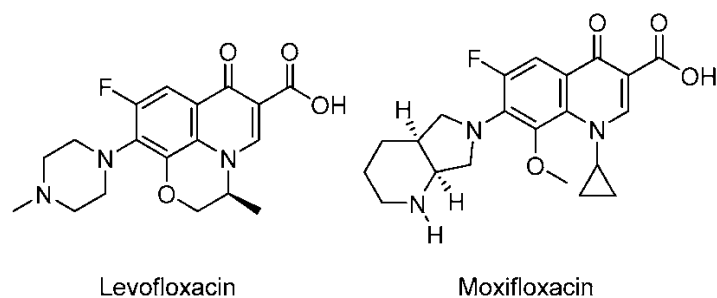


Рисунок 2 – Структурная формула левофлоксацина и моксифлоксацина [10]

Бактерицидная активность фторхинолонов опосредована ингибированием фермента ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, которые обеспечивают раскручивание бактериальной молекулы ДНК в процессах репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК [95]. ДНК-гираза представляет собой тетрамерный белок A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, где субъединица А несет активный центр «разрыва-соединения», а субъединица В способствует гидролизу АТФ. Анализ генома *M.tuberculosis* выявил последовательности нуклеотидов *gyrA-gyrB*, которые кодируют субъединицы А и В ДНК-гиразы [136], и гены *parC* и *parE*, кодирующие топоизомеразу IV. Например, моксифлоксацин прочно связывается как с ДНК-гиразой, так и с топоизомеразой IV, предотвращая возникновение лекарственной устойчивости [104].

При пероральном приеме моксифлоксацин быстро всасывается. Абсолютная биодоступность составляет около 91% вне зависимости от приема пищи. После однократного применения 400 мг моксифлоксацина максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) в плазме крови достигается в течение 0,5-4 часов. После прохождения биотрансформации моксифлоксацин выводится из организма почками и кишечником в неизменном виде, не подвергаясь биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450, что снижает вероятность лекарственных взаимодействий с другими ПТП. Моксифлоксацин быстро распределяется в тканях и органах и связывается с белками крови (главным образом, с альбуминами) примерно на 45%. В отличие от левофлоксацина,

моксифлоксацин преимущественно поглощается активированными макрофагами, тем самым достигая более высоких концентраций в месте инфицирования МБТ [64, 94]. Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме крови, создаются также в носовых пазухах, в экссудате из очага кожного воспаления, в органах брюшной полости и перитонеальной жидкости, а также в тканях женских половых органов [35].

Согласно фармакокинетическим исследованиям по сравнению с моксифлоксацином, левофлоксацин имеет более высокие максимальные концентрации в плазме, наибольший объем распределения и более длительный период полувыведения. Медиана периода полувыведения составляет 7,4 часа для левофлоксацина и 6,5 часа для моксифлоксацина. Клиренс препарата у детей ускоряется до 3-4 часов [97, 159].

При приеме внутрь левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается, а прием пищи также мало влияет на скорость и полноту абсорбции. Биодоступность 99%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет 1-2 часа. Связь с белками плазмы на 30-40%. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфноядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги.

Бактерицидная активность фторхинолонов зависит от их разовой концентрации в плазме, следовательно прием суточной дозы однократно приведет к большей эффективности по сравнению с разделенными порциями. Согласно обзору фармакокинетических исследований, только около 20% пациентов достигали целевой концентрации свободного левофлоксацина в плазме. Это дает повод для беспокойства по поводу вариабельности фармакокинетики левофлоксацина у разных пациентов, что приводит к субоптимальным концентрациям препарата при стандартизированной дозе у части пациентов с МЛУ-ТБ. В исследованиях было отмечено развитие лекарственной устойчивости к фторхинолонам у 12% пациентов при приеме стандартных дозировок в лечении МЛУ-ТБ [159]. Влияние полиморфизма генома пациента на фармакокинетические параметры фторхинолонов при лечении МЛУ-ТБ было показано и в ряде других

исследованиях, что подчеркивает необходимость мониторинга концентрации фторхинолонов в плазме для учета индивидуальной variability фармакокинетики и предотвращения лекарственной устойчивости [167, 195].

ВОЗ рекомендует принимать моксифлоксацин в фиксированной дозе 400 мг независимо от массы тела для пациентов без факторов риска токсичности, либо режим высоких доз от 400 до 800 мг в день в зависимости от веса. В отношении левофлоксацина, рекомендовано прием стандартной дозы 1000 мг один раз в день без деления на порции. Для пациентов с массой тела  $\geq 70$  кг рекомендованы дозы левофлоксацина в диапазоне 17-20 мг/кг [159]. Для детей рекомендуемая доза левофлоксацина составляет 15-20 мг/кг один раз в день, включая случаи туберкулезного менингита [183].

Однако в недавнем популяционном фармакокинетическом исследовании, стандартные дозы левофлоксацина и моксифлоксацина не обеспечили бактерицидной концентрации у пациентов при лечении МЛУ-ТБ. Значимыми предикторами, влияющими на концентрацию данных фторхинолонов оказались индекс массы тела (ИМТ) и уровень креатинина ( $p=0,01$ ) [165].

Фармакокинетические исследования в Южной Африке по применению фторхинолонов среди детей, включая ЛЖВ также продемонстрировали недостаточную концентрацию моксифлоксацина и левофлоксацина у детей с МЛУ-ТБ, получавших рекомендованные педиатрические дозы (10 мг/кг и 15-20 мг/кг один раз в день соответственно) [62].

Антациды и препараты железа, часто используемые для контроля гастроинтестинальных побочных реакций и анемии на фоне химиотерапии туберкулеза, значительно снижают биодоступность фторхинолонов. Также рекомендуется избегать одновременной терапии фторхинолонами и антиаритмическими препаратами класса IA (например, дизопирамид, хинидин, прокаинамид) и класса III (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид, соталол) [144].

Одновременное применение кортикостероидов может повысить риск развития тендинита и разрыва сухожилия, связанного с лечением

фторхинолонами. Тендинит и разрыв сухожилия чаще всего поражают ахиллово сухожилие, однако в литературе имеются сообщения о случаях поражения вращательной манжеты плеча, кисти, бицепса и большого пальца. В некоторых случаях требовалось хирургическое вмешательство, что сопровождалось длительной инвалидизацией. Разрыв сухожилия может произойти во время лечения или в течение нескольких месяцев после завершения терапии фторхинолонами. Механизм поражения остается неизвестным [144].

В последних фармакодинамических исследованиях южноафриканской популяции, живущей с ВИЧ по изучению лекарственного взаимодействия моксифлоксацина и эфавиренза, было показано повышенный внутренний клиренс моксифлоксацина у участников, получавших АРТ на основе эфавиренза. Моксифлоксацин метаболизируется под действием УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УГТ). Индукция УГТ эфавирензом, вероятно, объясняет снижение концентрации моксифлоксацина в плазме на 44% при одновременном применении антиретровирусной терапии (АРТ) на основе эфавиренца у пациентов с туберкулезом [155].

Эфавиренз в комбинации с фторхинолонами может также вызывать значительное удлинение интервала QT у пациентов с генотипом CYP450 2B6, что повышает риск желудочковых аритмий, включая трепетание-мерцание и внезапную смерть [155].

Сообщалось, что некоторые хинолоновые антибиотики усиливают гипопротромбинемический эффект варфарина и других кумариновых антикоагулянтов. Клинические исследования подтвердили связь между приемом препаратов группы фторхинолонов и увеличением международного нормализованного отношения (МНО) в течение 2-16 дней после начала терапии хинолонами [27, 135]. Данный побочный эффект может усугублять риски кровотечения при линезолид-ассоциированной тромбоцитопении.

Ранние обзоры по оценке эффективности и безопасности фторхинолонов применительно к МЛУ-ТБ были ограничены малым количеством рандомизированных контролируемых исследований. Однако анализ имеющихся

данных показал, что включение фторхинолона в режим лечения туберкулеза снижает общую смертность от всех причин, а также повышает вероятность благоприятного исхода лечения в 3 раза по сравнению с группой пациентов, не получающих фторхинолоны [96].

Исследования в группах левофлоксацина и моксифлоксацина показали сопоставимые уровни успеха лечения (87,0 против 81,1%,  $p=0,38$ ) и сроки конверсии культуры (на жидких средах 27 дней против 45 дней,  $p=0,11$ ; на плотных средах 17 дней против 42 дней,  $p=0,14$ ). Однако, у пациентов в группе левофлоксацина наблюдалось больше нежелательных явлений (79,2% против 63,5%,  $p=0,03$ ), преимущественно со стороны костно-суставной системы (37,7 против 14,9%,  $p=0,001$ ) [43].

Последний систематический обзор и метаанализ данных включает восемь исследований с общим количеством 1447 пациентов, начавших лечение МЛУ-ТБ. Включение моксифлоксацина было связано с более высокой вероятностью излечения по сравнению с левофлоксацином (ОШ=1,94; 95% ДИ 1,16-3,25,  $p=0,01$ ). Однако, не было обнаружено существенных различий в степени конверсии культуры мокроты (ОШ=1,15; 95% ДИ 0,82-1,60;  $p=0,43$ ). Кроме того, не было существенной разницы в увеличении риска желудочно-кишечных расстройств (ОШ=1,28; 95% ДИ=0,98-1,68;  $p=0,05$ ), гепатотоксичности (ОШ=0,91; 95% ДИ=0,64-1,30;  $p=0,6$ ), кожных реакций (ОШ=1,11; 95% ДИ=0,74-1,67;  $p=0,62$ ) и изменения зрения (ОШ=1,47; 95% ДИ=0,74-2,89;  $p=0,27$ ) [104].

По совокупным результатам, ВОЗ включила левофлоксацин и моксифлоксацин в группу А в качестве приоритетных препаратов для включения в схему МЛУ-ТБ при подтверждении чувствительности к ним по данным тестов лекарственной чувствительности [204].

По данным метаанализа побочные эффекты, связанные с применением фторхинолоном соответствовали легкой или умеренной степени тяжести и требовали прекращения лечения лишь у 1-2% взрослых. Наиболее частыми побочными эффектами, зарегистрированными у взрослых, были желудочно-кишечные расстройства (0,9-4,7%), нейротоксичность (0,9-4,7%), гипогликемия,



анемия, конъюнктивит и сыпь. Реже встречались фототоксичность, тендинит и удлинение интервала QT [183].

По данным исследования «*STREAM*», при одновременном назначении моксифлоксацина и клофазимины в составе «бангладеш-режима» (n=282), у 94 (33,3%) пациентов развилось тяжелое удлинение интервала QT: у 31 зафиксировано удлинение QTcF более 500 мс и у 92 пациентов наблюдалось увеличение QTcF на 60 мс по сравнению с исходным уровнем. Среднее время до проявлений кардиотоксических проявлений составило 18-20 недель. Удлинение QTcF более 500 мс наиболее часто встречалось у пациентов из Монголии (10/22, 45,5%) по сравнению с 3,5-11,9% в других центрах исследования (p<0,001). Высокий исходный уровень QTcF до начала терапии повышал риск тяжелого удлинения QTcF в 6 раз (ОШ 5,99; 95% ДИ 2,04-17,62) [168].

Фторхинолоны могут вызывать изменения уровня глюкозы у пациентов без сахарного диабета и стойкую гипогликемию у пациентов с диабетом. Механизм гипогликемии опосредован увеличением секрецией инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, в то время как механизмы гипергликемии не определены. Гипергликемия была зарегистрирована у 34% пациентов, принимавших фторхинолоны в восьми исследованиях (n=4663), тогда как гипогликемия наблюдалась у 35% пациентов в одиннадцати исследованиях (n=6208). Наличие сопутствующей хронической болезни почек при сахарном диабете повышает риск дисгликемии. Некоторые побочные эффекты были расценены, как серьезные, когда требовалась госпитализация и неотложная помощь [11]. Результаты метанализа данных показали, что моксифлоксацин имел более высокую связь с риском гипогликемии в сравнении с левофлоксацином [103, 108].

Фторхинолоны, хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер, могут вызывать судороги, повышение внутричерепного давления, тремор и галлюцинации [28, 70, 141]. К редким опубликованным побочным эффектам со стороны центральной нервной системы (ЦНС) относится и острая токсическая энцефалопатия, связанная с приемом фторхинолонов при лечении МЛУ-ТБ [107]. Производителями заявлено, что использование фторхинолонов связано

с повышенным риском периферической нейропатии, или возможно ее усугубление при сахарном диабете и приеме линезолида в режиме лечения. На основе отчетов о серии таких клинических случаев организация FDA опубликовала предупреждения в отношении полинейропатии в 2013 году и дисгликемии в 2018 году при приеме фторхинолонов [108].

При появлении симптомов диареи и интоксикации следует учитывать, что применение антибиотиков широкого спектра (к которым относятся фторхинолоны) изменяет микрофлору толстой кишки, что может приводить к чрезмерному росту *Clostridium difficile*, чьи токсины А и В вызывают колит.

Левифлоксацину часто отдают предпочтение из-за несколько более высокого потенциала кардиотоксичности моксифлоксацина, однако левифлоксацин больше связан с нарушениями опорно-двигательного аппарата у детей [62]. Таким образом, независимо от выбора фторхинолонов, необходимо осуществлять активный мониторинг и управление безопасностью противотуберкулезных препаратов у всех пациентов, получающих курс лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

## 1.2 Бедаквилин

В 2004 году в научном журнале *Science* появились первые сообщения об открытии вещества с принципиально новым механизмом против *M.tuberculosis*. Появилась надежда на достижение качественного терапевтического скачка для управления глобальной эпидемией устойчивого туберкулеза.

При рутинном поиске нового антибиотика широкого спектра действия исследователи компании *Janssen Pharmaceuticals (Jonson & Jonson, США)* открыли класс соединений, называемых диарилхинолинами, действующими против непатогенного возбудителя *Micobacteria smegmatis*, который является быстрорастущим родственным штаммом *M.tuberculosis*. Дальнейшие химические

эксперименты привели к еще более мощному веществу R207910 [53]. Во II фазу клинических исследований на людях вещество R207910 получило название ТМС207, которое впоследствии и стало Бедаквилином (Bdq), (рисунок 3).

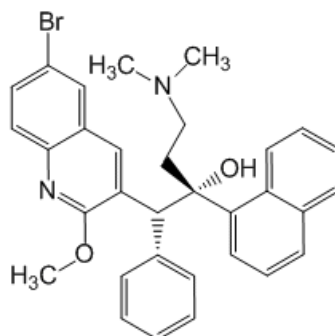


Рисунок 3 – Химическая формула бедаквилина

Данное химическое соединение было идентифицировано путем скрининга с использованием живых микобактерий вместо популярного целевого высокопроизводительного скрининга, который использует робототехнику для выявления множества соединений. Данная стратегия позволила обнаружить новый класс ингибиторов мембран-связанного фермента, вырабатывающего аденозинтрифосфат (АТФ). Такие ингибиторы с меньшей вероятностью были бы обнаружены при использовании более традиционных подходов.

Чтобы точно определить мишень полученного соединения, команда исследователей *Andris et al.* секвенировала геномы штаммов *M.tuberculosis* и *M.smegmatis*, устойчивых к исследуемому веществу R207910. Ученые идентифицировали две различные мутации в гене *atpE*, который кодирует С-субъединицу АТФ-синтазы бактериальной клетки. Введение копии мутантного гена в чувствительный к препарату штамм *M.smegmatis* сделало его устойчивым. Это открытие представляет собой очень убедительное доказательство того, что бедаквлин имеет точечный уникальный механизм действия и блокирует синтез АТФ [172].

На рисунке 4 показано схематическое изображение микобактериальной АТФ-синтазы и трех предполагаемых механизмов (1, 2, 3) того, как бедаквлин (BDQ) вмешивается в активность этого ферментного комплекса.

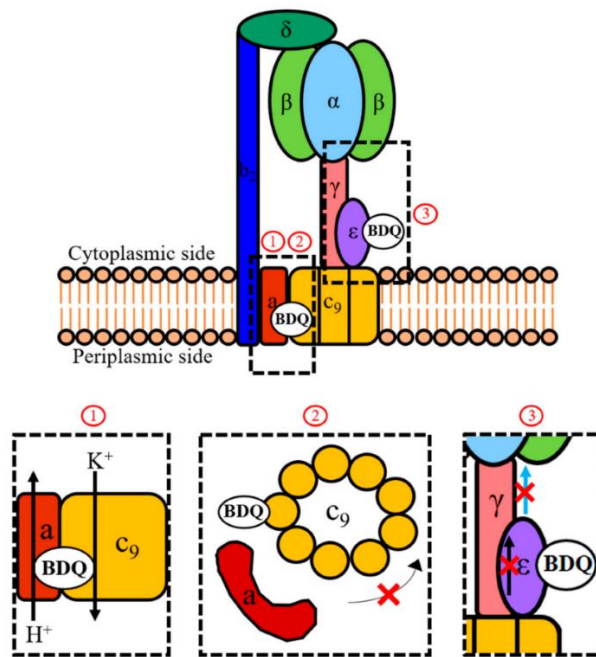


Рисунок 4 – Механизмы действия Бедаквилаина

Во время синтеза АТФ движущая сила протонов приводит к вращению с9-кольца. Это вращение передается  $\gamma$ - и  $\epsilon$ -субъединицами на головку  $\alpha$ <sub>3</sub>,  $\beta$ <sub>3</sub>, где оно управляет синтезом АТФ. Косвенный механизм действия BDQ предполагает, что препарат переносит ионы  $H^+/K^+$  в обратном направлении (1), тем самым нарушает вращение с9-кольца и перенос электронов на АТФ-синтазе. Прямой механизм действия BDQ включает связывание с  $\epsilon$ -субъединицей (3), которое останавливает вращение с9-кольца (2) и, таким образом, ингибирует синтез АТФ [176].

При приеме с пищей, содержащей приблизительно 22 грамма жиров, относительная биодоступность бедаквилаина увеличивается примерно в 2 раза по сравнению с приемом натощак, с достижением максимальной концентрации в плазме ( $C_{max}$ ) через 5 ч после приема препарата [FDA, 2012].

У мышей бедаквиллин распределяется главным образом в легочной ткани, при этом значительные концентрации обнаруживались также в печени и селезенке [171]. У человека наивысшие концентрации создаются в легочной паренхиме, лимфатических узлах, селезенке, почках и печени, в то время как проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) незначительное.

Бедаквилин окисляется до активного производного (N-десметил-бедаквилина) и оба соединения выводятся с длительным конечным периодом полувыведения (50-60 часов у мышей), за счет медленного высвобождения из легких и селезенки. У людей высвобождение бедаквилина и N-десметил-бедаквилина из тканей происходит медленнее, чем у мышей, и конечный период полувыведения для обоих соединений составляет в среднем около 5,5 месяцев (от 2 до 8 месяцев) [161]. В экспериментальных моделях лечения подтвердилось, что фармакокинетические особенности препарата с длительным периодом полувыведения сохраняют бактерицидную активность у грызунов при интермиттирующем комбинированном режиме лечения [17, 54].

У людей активный метаболит N-десметил-бедаквилин также является основным циркулирующим метаболитом, но его образование происходит менее интенсивно, чем у мышей. Воздействие N-десметил-бедаквилина на человека примерно в 4-5 раз ниже, чем воздействие самого бедаквилина, однако, оба соединения обладают аддитивным бактерицидным эффектом [161]. И бедаквилин и его активный метаболит представляют собой катионные амфифильные соединения, что объясняет их широкое распределение и аккумуляцию в различных тканях организма [161].

При исследовании фармакодинамических характеристик бедаквилина у пациентов Южной Африки с использованием метода жидкостной масс-спектрометрии сыворотки крови было выявлено, что, бактерицидная активность бедаквилина зависит от времени и имеет отсроченное начало. Максимальная экспозиция бедаквилина достигается к концу 14-дневного периода дозирования по 400 мг один раз в день, когда культура микобактерий в системе MGIT еще положительная. Далее при дозировании 200 мг × 3 раза в день бактерицидная концентрация остается стабильной и позволяет добиться конверсии культуры к восьмой неделе лечения в составе комбинированного режима МЛУ-ТБ [189].

Бедаквилин в значительной степени метаболизируется цитохромом P450 CYP3A до менее активного N-монодесметилового метаболита. Эфавиренз – один из наиболее широко назначаемых антиретровирусных препаратов из группы

ингибиторов обратной транскриптазы, может индуцировать СYP3A и снижать концентрацию бемаквилена, тем самым провоцируя амплификацию устойчивости к нему. Исследование с участием здоровых добровольцев выявило снижение суммарной концентрации бемаквилена на 20% при одновременном применении с эфавирензом (600 мг один раз в день в течение 27 дней) [30]. Кроме того, индивидуальная вариабельность фармакокинетики эфавиренца может отличаться в зависимости от генетического варианта фермента СYP2B6 у человека [175]. Таким образом, в комбинации с бемаквилином стоит отдавать предпочтение группе ингибиторов интегразы (долутегравир, ралтегравир).

У здоровых добровольцев однократное применение бемаквилена в дозе 300 мг в комбинации с рифампицином в дозе 600 мг снижало системную экспозицию бемаквилена на 52% по сравнению с приемом отдельно. Доклинический фармакологический анализ на животных методом жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии показал, что ципрофлоксацин и флуконазол также оказывают заметное влияние на фармакокинетику бемаквилена [30].

При изучении фармакодинамических взаимодействий в комбинированных схемах на основе бемаквилена показано, что пиразинамид повышал эффективность бемаквилена почти в два раза. Напротив, претоманид и изониазид ухудшают антибактериальную активность бемаквилена [145].

Экспериментальные исследования демонстрируют значимое превышение концентрации бемаквилена при совместном применении с куркумином (куркума) и 6-гингеролом (имбирь), которые пациенты могут принимать в качестве биологически активных добавок к пище. Данное неблагоприятное взаимодействие может усугубить побочные эффекты [78]. Одновременное применение с алкоголем может увеличить риск гепатотоксичности, связанной с применением бемаквилена.

Бемаквилин в экспериментах *in vitro* активен как против лекарственно-чувствительных, так и против лекарственно-устойчивых форм *M.tuberculosis* [54]. Монотерапия бемаквилином у мышей обеспечивала высокий бактерицидный эффект, а его использование в комбинации с рифампицином, изониазидом

и пипразинамидом позволило достигнуть конверсии в два раза быстрее [17, 54]. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 75 пациентов из Южной Африки с подтвержденным чувствительным туберкулезом продемонстрирована бактерицидная активность при монотерапии бедаквилином (400 мг) в течение семи дней, сравнимая со стандартной схемой лечения чувствительного туберкулеза без возникновения серьезных нежелательных явлений [74]. Было показано также стерилизующее действие бедаквилина и на «дремлющие» МБТ внутри кальцинированных гранул на моделях морской свинки, что открыло перспективу использования бедаквилина в качестве препарата для лечения латентной туберкулезной инфекции [129]. В ранних публикациях было показано, что бедаквилин обладает бактерицидным действием в отношении широкого спектра микобактерий [54]. Однако, при инфекции *Mycobacterium avium* у мышей получен лишь его бактериостатический эффект, нестойкая конверсия культуры с развитием рецидивов [31, 88]. Вероятнее всего, причиной могло стать лекарственное взаимодействие бедаквилина и рифампицина в используемых режимах.

В рамках IIА фазы клинических исследований была предпринята попытка определить оптимальную комбинацию с бедаквилином в случаях, когда рифампицин не может быть использован (при МЛУ-ТБ, непереносимости или взаимодействии рифампицина с антиретровирусной терапией (АРВТ)). Схема лечения МЛУ-ТБ у мышей в составе амикацина, этамбутола, моксифлоксацина и пипразинамида при добавлении бедаквилина ускоряла наступление конверсии в два раза [55]. Определено, что бактерицидная активность комбинации бедаквилина, моксифлоксацина, пипразинамида, амикацина и этионамида сопоставима с бактерицидной активностью той же комбинации без амикацина и этионамида ( $p < 0,01$ ) [186]. Это дает основание для применения бедаквилина в безыньекционных режимах терапии МЛУ-ТБ.

В исследовании фазы IIВ, проведенном *Diaconu et al.*, 160 пациентов были случайным образом распределены для приема бедаквилина либо плацебо, в сочетании с предпочтительным режимом лечения. Бедаквилин (в сравнении

с плацебо) уменьшал значение медианы времени до конверсии культуры со 125 до 83 дней, и повышал показатель конверсии культуры через 6 месяцев в группе лечения с 58% до 79% [148, 189].

В декабре 2012 года FDA предоставило ускоренную процедуру регистрации бедаквилина в качестве орфанного препарата. Однако потенциальные риски его кардиотоксичности вызывали обеспокоенность: около 11,4% пациентов, принимавших бедаквилин, умерли во время клинических исследований по сравнению с 2,5% пациентов, принимавших плацебо. FDA одобрило бедаквилин как часть комбинированной терапии для лечения МЛУ-туберкулеза легких у взрослых только в случае, если другие схемы не могут быть использованы [134]. По результатам фазы II клинического исследования «C209» в 2013 году ВОЗ опубликовала первые рекомендации по использованию бедаквилина в комбинации со стандартным режимом лечения МЛУ-ТБ сроком не более 6 месяцев в виду кардиотоксических побочных эффектов, а в 2014 году бедаквилин получил одобрение в Европе [25].

Далее снижение смертности при приеме бедаквилина было подтверждено целым рядом обсервационных когортных исследований [82, 197]. В Южной Африке продемонстрирована способность бедаквилина в сочетании со стандартными схемами лечения МЛУ-ТБ снизить показатель смертности от туберкулеза с 25% до 13% [76]. По данным пяти когортных исследований, проведенных в США, Франции, Южной Африке, Грузии и Армении уровень смертности от всех причин составил 10,6% для пациентов получающих бедаквилин [191].

В когортном исследовании, проведенном *Mbuagbaw et al.* и включавшем 537 пациентов, показатель конверсии культуры через 6 месяцев лечения комбинированной терапии с бедаквилином составил 78%, а показатель успешности лечения – 65,8%. В наблюдательных исследованиях совокупный показатель успешности для схем, содержащих бедаквилин достигал 74,7%, а в экспериментальных исследованиях – 86,1% [36].



Согласно метаанализу, проведенному ВОЗ с участием 391 пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом, 69% пациентов, получавших бедаквилин, достигли успешных результатов лечения, при этом почти у 80% наблюдалась конверсия культуры мокроты после 24 недель лечения. Таким образом, ВОЗ включила бедаквилин в группу А в качестве приоритетного препарата в программах лечения МЛУ-ТБ [204].

АТФ-синтаза (лекарственная мишень бедаквилина) – это жизненно важный фермент, присутствующий у большинства живых организмов. Однако было определено, что существует очень ограниченное сходство нуклеотидных последовательностей между микобактериальными и человеческими белками АТФ-синтазы, что является хорошим признаком безопасности соединения в виду низкого сродства в организме человека [54].

Катионные амфифильные препараты, которым является бедаквилин, могут вызывать фосфолипидоз, характеризующийся накоплением фосфолипидов в клетках. Считается, что именно фосфолипидоз при лечении бедаквилином может иметь клинические последствия, включая удлинение интервала QT, миопатию, гепатотоксичность, нефротоксичность или легочную дисфункцию [175].

По результатам ПВ фазы клинических исследований выявлялись следующие побочные реакции: тошнота – 38% (против 32% в группе плацебо), артралгия – 33% (против 22%), головная боль – 28% (против 12%), кровохарканье – 18% (против 11%), боль в груди – 11% (против 7%), анорексия – 9% (против 4%), повышение трансаминаз – 9% (против 1%), сыпь – 8% (против 4%), увеличение амилазы крови – 3% (против 1%) [148].

Согласно мета-анализу данных от 2017 года с включением 1266 пациентов лишь единичные курсы лечения были прекращены в виду плохой переносимости бедаквилина. В частности, 3,5% прервали прием бедаквилина в виду нежелательных явлений и лишь 0,6% из них – по причине удлинения интервала QT. Большинство пациентов в клинических исследованиях получали бедаквилин в комбинации с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, такими как фторхинолоны, клофазимин, претоманид, деламамид и азитромицин.

Но большинство исследований показали, что вне зависимости от сопутствующего приема лекарств среднее удлинение QTcF составило менее 20 мс, во то время, как критическим значением считается 60 мс. QTc длительностью более 500 мс был зарегистрирован у 3,2% [41].

Центром мониторинга безопасности ВОЗ города Уппсала (Швеция) проводилась оценка причинно-следственной связи нежелательных реакций среди 549 пациентов из Южной Африки. Бедаквилин был связан с 22 (73%) подтвержденными побочными реакциями. У пяти пациентов наступила смерть от аритмии, связанной с бедаквилином [21].

В 2019 году для внедрения фармаконадзора в национальных программах ВОЗ запустила глобальную инициативу активного мониторинга и управления безопасностью новых противотуберкулезных препаратов. В рамках данной инициативы 25 референс-центров по лечению МЛУ-ТБ, расположенных в 15 странах (Африки, Океании и Южной Америки, Австралии, Беларуси, Бельгии, Греции, Индии, Италии, Нидерландов, Перу, Португалии, Российской Федерации (Архангельск и город Москва), Испании, Швеции и Великобритании) ретроспективно собрали данные о взрослых пациентах с МЛУ-ТБ. Наиболее частыми нежелательными явлениями в метаанализе были тошнота (31,5%), отовестибулярная токсичность при использовании инъекционных препаратов (23,3%), периферическая нейропатия (23,3%), рвота (21,2%), анемия (20,9%) и артралгия (20,4%). Явления, предположительно связанные с бедаквилином были зарегистрированы в 19,4% случаев (80 из 413). У 24 (9,7%) из 247 пациентов наблюдалось удлинение QTcF более 500 мс [82]. Суммарный относительный риск кардиотоксичности бедаквилина составил 6,00 (95% ДИ 1,32-27,19) по данным последнего метаанализа данных от 2023 года с участием 22 279 пациентов [191].

Увеличение уровня аминотрансфераз в три раза выше верхней границы нормы (ВГН) выявлялось чаще в группе лечения бедаквилином (11/102 [10,8%] против 6/105 [5,7%]), чем в группе плацебо. Объединенные результаты отношения рисков в рандомизированных и нерандомизированных когортных исследованиях

не выявили существенной разницы в частоте гепатотоксичности при назначении бедаквилина (ОР: 1,61 [95% ДИ: 0,92-2,85]; 1,10, [95% ДИ: 0,55-2,23]) [191].

### 1.3 Линезолид

Линезолид (Lzd) был открыт в середине 1990-х годов и с момента его одобрения в 2000 году он оставался основным препаратом класса оксазолидонов, активного в отношении чувствительных и метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), *S. Epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* [56, 193].

Несколько позже антибактериальная активность линезолида была показана для 15 видов не туберкулезных микобактерий (НМБТ). Чувствительность к линезолиду всех изолятов определена для *M.marinum*, *M.szulgai*, *M.kansasii*, *M.malmoense* и *M.xenopi*, а также для 90% изолятов *M.gordonae* и *M.Triplex* [113]. Затем первый клинический опыт применения линезолида в качестве противотуберкулезного препарата опубликован в 2005 году в Испании, где препарат назначался двум пациентам с резистентной инфекцией *M.bovis* и трем пациентам с легочным МЛУ-ТБ. У пациентов была достигнута конверсия культуры, однако, у большинства больных развилась тяжелая линезолид-ассоциированная анемия, требующая отмены лечения и гемотрансфузии [122].

Линезолид является синтетическим липофильным антибактериальным препаратом и первым лицензированным антибиотиком класса оксазолидинонов (рисунок 5).

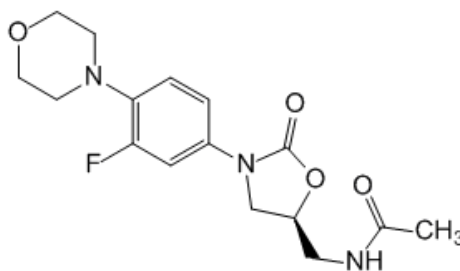


Рисунок 5 – Структурная формула линезолида [184]

Линезолид действует путем связывания с субъединицей будущей рибосомы в области пептидилтрансферазного центра (ПТЦ) и ингибирует способность рибосомальной субъединицы 50S связываться с субъединицей 30S, что предотвращает образование иницирующего комплекса 70S, препятствуя таким образом ранним стадиям синтеза белка [59]. Этот механизм действия является уникальным и отличается от других антибиотиков, которые ингибируют элонгационную часть синтеза белка (рисунок 6) [202].

На рисунке 6, А показан процесс элонгации РНК: инициаторная аминокислота-тРНК находится в Р-сайте иницирующего комплекса. Связывание аминоацил-тРНК с А-сайтом позволяет перенести аминокислоту из сайта Р на аминоацил-тРНК, находящуюся в сайте А. Теперь «свободная» тРНК перемещается в месте связывания РНК, прежде чем она покинет рибосому. Рисунок 6, Б визуализирует блокировку трансляции линезолидом: линезолид связывается с остатками нуклеиновых кислот в пептидилтрансферазном центре, расположенном в А-сайте РНК. Таким образом, линезолид предотвращает образование связи между аминокислотой-инициатором-тРНК в Р-сайте и аминоацил-тРНК в А-сайте и прерывает элонгацию белка [202].

Бактериальная устойчивость к линезолиду развивается в результате точечной мутации в 23S-субъединице рРНК микроорганизма [193]. Мировой показатель устойчивости к данному препарату низкий и составляет 4,2% среди клинических изолятов МТБ. По данным обзора литературы, появление линезолид-резистентных штаммов в когорте больных ШЛУ-ТБ из России, проходящих лечение препаратами группы А, составил у 6,21% ( $n=322$ ) [98].

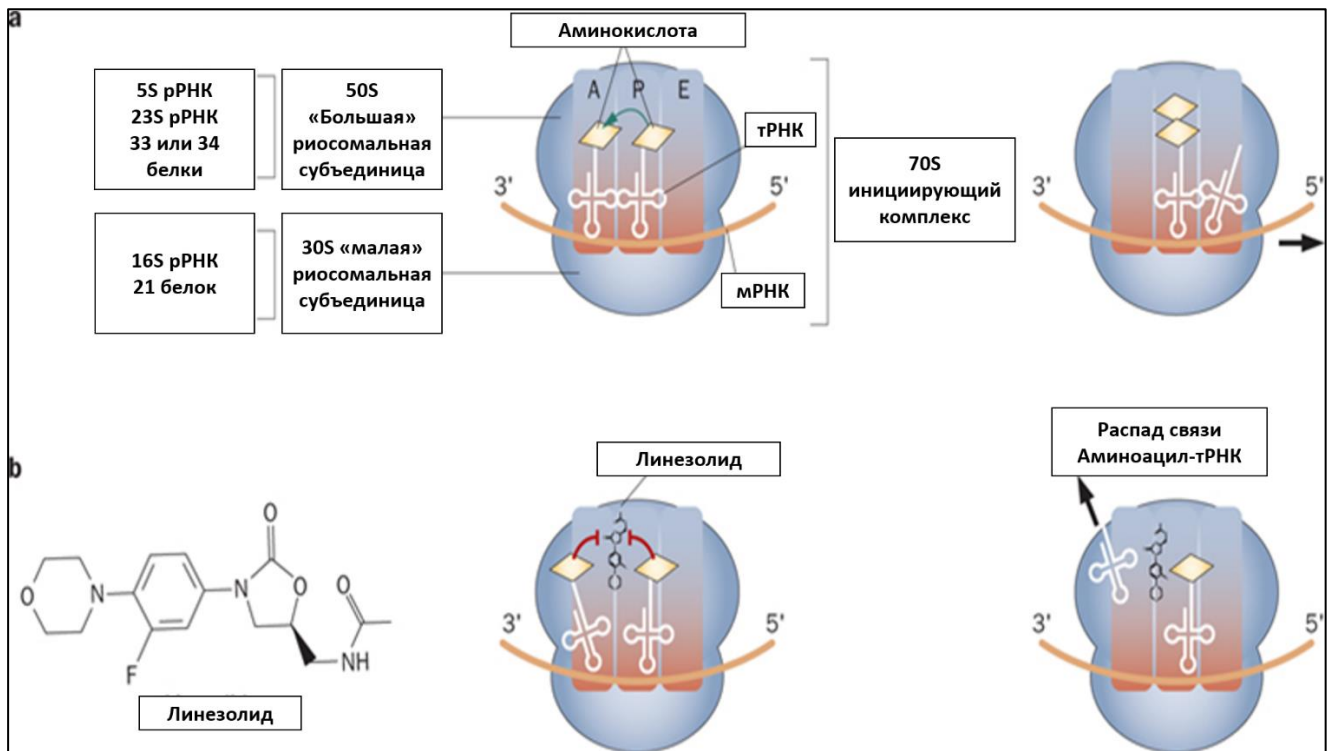


Рисунок 6 – Механизм действия линезолида

Линезолид быстро и интенсивно всасывается с абсолютной биодоступностью почти 100%. Пища не оказывает значимого влияния на фармакокинетику препарата. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 часов приема препарата. Уровень связывания с белками плазмы не зависит от концентрации линезолида и составляет около 31%. Линезолид имеет низкий объем распределения в тканях. Период полувыведения линезолида из плазмы составляет от 3,4 до 7,4 часов [58].

Линезолид метаболизируется до двух фармакологически неактивных метаболитов путем окисления. Этот процесс приводит к образованию двух соединений: метаболита аминоэтоксиуксусной кислоты и гидроксиэтилглицина. Метаболиты, вероятно, не обладают значительной антимикробной активностью, однако превышение концентрации более, чем в три раза у пациентов с клиренсом креатинина менее 40 мл/мин может влиять на развитие побочных эффектов [79]. Необходимо дальнейшее изучение участия метаболитов линезолида в развитии побочных реакций, таких как миелосупрессия.

Считается, что в метаболизме линезолида участвуют как ферментативные, так и неферментативные системы. Клиренс происходит с помощью почечных и надпочечных механизмов. Около 30% дозы выводится в неизменном виде с мочой у пациентов со здоровой функцией почек. Метаболиты в основном выводятся с мочой, и примерно 10% дозы выводится с калом [193].

Как было показано выше при наличии нарушения функции почек наблюдается значительное снижение клиренса линезолида и высокий риск передозировки. Проспективные обсервационные исследования обнаружили, что снижение СКФ было значимым фактором риска для более высоких значений минимальных концентраций линезолида сыворотки [79].

Фармакокинетический профиль линезолида у больных туберкулезом недостаточно изучен, и вопрос баланса дозы между токсичностью и эффективностью до сих пор остается открытым.

Впервые ВОЗ включила линезолид в перечень препаратов с противотуберкулезной активностью в 2008 году, отнеся его к пятой группе препаратов с «неясной эффективностью или неясной ролью в лечении МЛУ-ТБ». Первый метаанализ 11 исследований эффективности линезолида был проведен в 2011 году, включающий 148 пациентов, по данным которого суммарная доля успеха лечения составила 68% (95% ДИ: 58,00-78,99) [59]. Более поздние метаанализы с включением многоцентровых рандомизированных исследований демонстрируют суммарную эффективность 83% (95% ДИ: 75-90%). Уровень конверсии культуры варьировал от 88% до 93,5% по данным различных исследований. Медиана времени конверсии культуры составила 61 день (29;119) [22, 86, 187]. По данным когортного анализа включение линезолида в схемы лечения МЛУ-ТБ значимо увеличивало вероятность наступления благоприятного исхода на 57% (95% ДИ: 10;121) [206].

Также были выполнены испытания по типу исследования «с отсроченным началом», где пациентов с пре-ШЛУ-ТБ азиатской когорты рандомизировали в группы лечения линезолидом одновременно с комбинацией препаратов и с его назначением через 8 недель после начала терапии. Более высокие показатели

успешного лечения отмечались среди лиц, получавших линезолид с начала курса. Совокупные оценки конверсии культуры мокроты и показателей успеха лечения составили соответственно 93,2% и 67,4% у пациентов с пре-ШЛУ-ТБ [121].

Метаанализ научных исследований от 2019 года с общим участием 1678 человек показал, что включение линезолида в схемах лечения МЛУ-ТБ увеличивает вероятность излечения почти в 2,5 раза (ОР 2,36, 95% ДИ: 1,13 до 4,90), в 2 раза повышает вероятность наступления конверсии культуры мокроты через 24 месяца лечения (ОР 2,10, 95% ДИ: 1,30 до 3,40) по сравнению с контрольной группой [120]. На основании последних данных ВОЗ пересмотрела роль линезолида в лечении устойчивых форм туберкулеза и определила в группу А для приоритетного назначения во всех случаях МЛУ-ТБ [204].

Эффективность препарата достаточно изучена, однако вопрос об оптимальной стратегии дозирования остается открытым до сих пор в связи с высокой токсичностью препарата [42]. Однако, не было выявлено существенных различий в успехе лечения при сравнении суточной дозы линезолида (<600 и >600 мг) и средней продолжительности лечения линезолидом (<7 и >7 месяцев) [22, 59, 86]. А позднее было показано, что между группами, получавшими ежедневные дозы линезолида  $\leq 600$  или  $> 600$  мг, смертность была достоверно ниже у пациентов, получавших менее 600 мг/день (значение  $p < 0,001$ ) [187].

Исследование с участием 220 пациентов, получавших линезолид в дозе 600 мг два раза в день, выявило 20-кратную разницу в минимальных концентрациях между испытуемыми. Риск повышенных концентраций линезолида был самым высоким у пожилых людей (>80 лет) и пациентов с нарушением функции почек. Такие факторы, как масса тела, возраст, нарушение функции почек, печени и сопутствующие препараты объясняют значительную вариабельность, наблюдаемую при применении линезолида, но значительная часть вариабельности остается необъясненной [193].

Суточная доза линезолида 1200 мг недавно использовалась наряду с бедаквилином и претоманидом в рамках исследования «*Nix-TB*». Предварительные результаты позволяют предположить, что исследуемый режим

дает хорошие клинические результаты, но у 71% пациентов по крайней мере один раз прерывается прием препаратов из-за токсичности линезолида [123].

Суточная доза 1200 мг не улучшает эффективность по сравнению с дозой 600 мг. У детей доза 15 мг/кг/день была оптимальной, что соответствовало почти 3-кратному ускорению выведения препарата в этой возрастной группе [126]. Фармакокинетическое моделирование при приеме линезолида по 300 мг каждые 12 часов показало 100% достижение целевого показателя эффективности среди пациентов с МЛУ-ТБ. Однако, достичь целевого показателя безопасности было возможным только у 20,7% [123].

Стратегия дозирования 300 мг в сутки нашла применение во фтизиатрической практике для уменьшения токсичности. Так, для 51 пациента с пре-ШЛУ-ТБ в одном из обсервационных исследований линезолид в суточной дозе 300 мг был эффективен у 78% больных и был связан с меньшей нейротоксичностью, чем ежедневная доза 600 или 1200 мг [63]. Однако по данным метаанализа результаты противоречивы в виду гетерогенности исследований малых доз линезолида [123].

Сведения об эффективности дозировки в отношении исходов туберкулеза, при сочетании с другими активными препаратами в рамках курса лечения, а также применение линезолида совместно с другими новыми противотуберкулезными препаратами изучены недостаточно. На данный момент для всех пациентов рекомендуется начинать лечение препаратом в дозировке 600 мг ежедневно и продолжать прием на протяжении всего курса. Допускается снижение дозировки линезолида до 300 мг ежедневно, либо его отмена при развитии выраженной токсичности, ограничивающей его применение [44, 205].

Как для препарата с широким антибактериальным профилем, безопасность линезолида изначально была оценена для немикобактериальных инфекций. Для 2046 пациентов с пневмонией или инфекцией кожи, получавших линезолид, и 2001 пациента, получавших препарат сравнения, в ходе семи контролируемых клинических исследований впервые были определены наиболее частые нежелательные явления: диарея (4,3%;  $p=0,074$ ), тошнота (3,4%;  $p=0,036$ ),



головная боль (2,2%,  $p=0,047$ ). Прекращение лечения из-за серьезных нежелательных явлений были схожими в группах сравнения. Гематологические нарушения были зарегистрированы лишь у 0,1% пациентов, принимавших линезолид, а о клинически значимых гематологических событиях не сообщалось [210].

Однако, особенностью лечения туберкулеза является длительная экспозиция препарата в режиме химиотерапии. Позже было показано, что дозо- и время-зависимые побочные эффекты включают тромбоцитопению, периферическую нейропатию, лактоацидоз и оптический неврит, потенциально приводящий к потере зрения [193]. По данным ранних систематических обзоров использования линезолида при микобактериальных инфекциях сообщалось о 60-75%-ом уровне серьезных нежелательных явлений, зачастую требующих отмены препарата [151]. Описаны наиболее частые серьезные побочные реакции: анемия (38,1%), периферическая нейропатия (47,1%), желудочно-кишечные расстройства (16,7%), неврит зрительного нерва (13,2%) и тромбоцитопения (11,8%). Доля нежелательных явлений была значительно выше, когда суточная доза линезолида превышала 600 мг [59, 86].

К 2015 году системный анализ включал данные 367 пациентов, где основными побочными эффектами оставались периферическая нейропатия 31% (95% ДИ 19-42%) и анемия 25% (95% ДИ 15-34%). Отмечено, что токсическая миелосупрессия оказалась более дозозависимой, тогда как токсичность со стороны нервной системы больше зависела от продолжительности лечения ( $p<0,01$ ) [187]. При изучении распространенности побочных эффектов линезолида среди когорты пациентов из Китая, частота нежелательных событий сравнима с другими исследованиями и включала миелосупрессию (42,5%), периферическую нейропатию (26,0%), неврит зрительного нерва (19,0%) и побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (35,0%) [121].

Последний анализ безопасности, проведенный среди большого числа пациентов с МЛУ-ТБ ( $n=9178$ ), включает оценку риска нежелательных явлений в зависимости от препарата. К препаратам с низким риском возникновения

нежелательных явлений относятся левофлоксацин 1,3% (95% ДИ 0,3-5,0), моксифлоксацин 2,9% (95% ДИ 1,6-5,0), бедаквилин 1,7% (95% ДИ 0,7-4,2) и клофазимин 1,6% (95% ДИ 0,5-5,3). Относительно высокая частота нежелательных явлений, приводящих к прекращению лечения, наблюдалась при применении инъекционных препаратов – амикацина 10,2% (95% ДИ 6,3-16,0), канамицина 7,5% (95% ДИ 4,6-11,9), капреомицина 8,2% (95% ДИ 6,3-10,7); парааминосалициловой кислоты 11,6% (95% ДИ 7,1-18,3) и линезолида 14,1% (95% ДИ 9,9-19,6) [73]. Линезолид был досрочно исключен из схемы у 17,9% участников рандомизированных исследований и у 22,6% участников нерандомизированных клинических испытаний [120].

Таким образом, несмотря на высокую эффективность, линезолид считается самым токсичным из антибиотиков приоритетных групп А и В. Ниже приведены данные публикаций по отдельным побочным эффектам особого интереса, которые вызывают опасения среди исследователей и клиницистов, и требуют активного мониторинга.

*Оптический неврит.* При анализе серии клинических случаев применения линезолида среди пациентов с туберкулезом, оптическая нейропатия определена, как обратимая с восстановлением остроты зрения до исходного уровня в случае незамедлительной отмены препарата при появлении симптомов. Однако, у 64% пациентов после субъективного выздоровления наблюдалось истончение нервных волокон сетчатки или атрофия диска зрительного нерва. В 33% случаев снижения цветового зрения и в 44% случаев снижения остроты зрения регистрировались остаточные дефекты полей зрения [124]. Самые ранние симптомы оптической нейропатии описаны уже через 28 дней лечения, а в среднем появлялись при длительном лечении через 8,5 месяцев по данным обзора серии клинических случаев [154].

*Периферическая нейропатия.* Первые случаи линезолид-ассоциированной полинейропатии появились одновременно с использованием его во фтизиатрической практике в 2004 году [158]. Неврологический мониторинг был

рекомендован специалистами с 2005 года, когда появились сообщения о ранних неврологических отклонениях на второй неделе лечения линезолидом [166].

Исследования *in vitro* показывают, что линезолид токсичен в первую очередь для сенсорных аксонов и шванновских клеток, что снижает проводимость и клинически проявляется сенсорной периферической нейропатией. Разрушение аксонов можно объяснить чрезмерным притоком ионов кальция и снижением мембранного потенциала митохондрий. По мере повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция происходит разрушение цитоскелета, что приводит к деградации аксональных нейрофиламентов и микротрубочек. Таким образом, эксперименты указывают на неспецифический для клеток механизм токсического действия, который может включать митохондриальную дисфункцию [194].

В отличие от оптического неврита, восстановительный потенциал периферической нервной системы ограничен. Имеется малое количество исследований по мониторингу полинейропатии после окончания лечения. По данным одного из таких исследований во Франции симптомы полинейропатии не разрешились у 78% пациентов через 12 месяцев после окончания лечения МЛУ-ТБ [125]. Данный факт демонстрирует влияние нежелательных явлений линезолида на качество жизни после завершения лечения.

*Миелосупрессия.* К настоящему времени механизмы возникновения линезолид-ассоциированной миелосупрессии остаются неясными. Предложенные механизмы включают ингибирование высвобождения тромбоцитов из зрелых мегакариобластов, окислительное повреждение клеток крови, иммуноопосредованные процессы разрушения и ингибирование синтеза митохондриального белка.

Частота тромбоцитопении в клинических исследованиях III фазы, была низкой и затрагивала 2,4% пациентов, получавших терапию линезолидом [25]. Однако по данным последующих метаанализов наблюдались гораздо более высокие показатели тромбоцитопении – от 13,9% до 60,5% [79, 86]. Разницу можно объяснить тем, что пациенты, включенные в последний метаанализ, были

в основном представителями азиатской расы с меньшей массой тела, старшего возраста и коморбидностью, чем пациенты в исследованиях фазы III.

Метаанализ 24 исследований с участием 3580 пациентов определил, что почечная недостаточность повышает риск линезолид-индуцированной тромбоцитопении в 2,5 раза (ОШ 2,51 [95% ДИ: 1,82-3,45]). В исследовании, проведенном в Испании, риск тромбоцитопении был в 4,27 раза выше при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 40 мл/мин в связи с замедлением выведения препарата и повышения его токсической концентрации в крови. По сравнению с исследованиями из азиатских стран, скорректированный риск развития тромбоцитопении был выше по сравнению с когортой западных стран. Этот результат можно объяснить разницей в массе тела между азиатскими и западными популяциями, когда пациенты с меньшей массой тела с большей вероятностью достигали токсического воздействия при той же дозе [79].

*Серотониновый синдром.* Серотониновый синдром представляет собой потенциально смертельное состояние, которое является результатом взаимодействия препаратов и характеризуется внезапным возникновением триады изменений психического статуса, вегетативной дисфункции и нервно-мышечных нарушений. Признаки серотониновой токсичности варьируют от слабо выраженных и неспецифических (возбуждение, диарея, потливость и тахикардия) до тяжелых или опасных для жизни (гипертермия и ригидность мышц). Легкие формы могут быть не распознаны.

Первые найденные данные о предположении серотонинового синдрома при применении линезолида описаны в 2001 году в журнале «Психосоматика» [119], а к сегодняшнему дню опубликован метаанализ данных из более чем 80 исследований, доказывающих их связь. Оксазолидиноны по структуре сходны ингибитором моноаминоксидазы (МАО). У человека существуют две разные формы ферментов МАО: типы А и В. Эти ферменты ответственны за метаболизм моноаминовых нейротрансмиттеров адреналина, норадреналина, серотонина и дофамина. Линезолид проявляет слабые обратимые ингибирующие эффекты МАО обоих типов. Одновременный прием неселективного ингибитора МАО

и ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) является хорошо задокументированной причиной серотонинового синдрома. Однако некоторые препараты, влияние которых на обмен серотонина мало изучены (например, линезолид, меперидин и трамадол) в сочетании с СИОЗС или неселективным ингибитором МАО, также могут вызывать серотониновый синдром [118].

Частота развития данного синдрома малая. Последний системный обзор линезолид-ассоциированного серотонинового синдрома в 2023 году включает данные ретроспективных и обсервационных исследований. Частота серотониновой токсичности при монотерапии линезолидом и при комбинированной терапии с другими препаратами, влияющими на синтез серотонина, составила менее 1%. Во всех случаях, когда линезолид и серотонинергические агенты были прекращены при появлении симптомов токсичности, наблюдалось разрешение симптомов. В 75% случаев сообщалось о разрешении серотониновой токсичности в течение 24-48 часов после прекращения лечения [87].

*Нефротоксичность.* У пациентов с нарушением функции почек более вероятно накопление линезолида и его метаболитов. Период полувыведения линезолида у пациентов со здоровой функцией почек составляет около 5-6 часов, тогда как у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности он удлиняется до 7-8 часов. Накопление исходного лекарственного средства может увеличивать риск токсичности, но клиническое значение накопления метаболитов изучено недостаточно. Многие исследования показали значительную корреляцию между нарушением функции почек и накоплением линезолида и связанной с линезолидом миелосупрессии. Гемодиализ в некоторой степени выводит метаболиты линезолида. Линезолид следует назначать после процедуры гемодиализа, но если он вводится до нее, то коррекция дозы не рекомендуется [193].

*Гепатотоксичность.* Терапия линезолидом была связана с легким и преходящим повышением уровней аминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы в сыворотке крови у 1-10% пациентов. Повышение АЛТ (маркера

лекарственного поражения печени) во время терапии было выше при приеме более высоких доз линезолида, но во всех случаях повышение происходило бессимптомно и проходило после отмены препарата. Однако при терапии линезолидом также сообщалось о нескольких случаях клинически выраженного заболевания печени с синдромом холестаза и о реакции гиперчувствительности с сыпью, эозинофилией и почечной недостаточностью (DRESS-синдром) [128].

Легкая или умеренная дисфункция печени (класс А или В по классификации Чайлд-Пью) существенно не влияет на экспозицию препарата, и коррекция дозы не рекомендуется. Влияние тяжелой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) на фармакокинетику линезолида подробно не изучалось, и в настоящее время нет рекомендаций по изменениям в режиме дозирования. Однако было показано, что нарушение функции печени снижает клиренс линезолида у пациентов в критическом состоянии [193].

*Лактатацидоз.* В публикациях сообщается о лактатацидозе, вызванном линезолидом при применении более 28 дней. Данная серьезная побочная реакция представляет собой повышение уровня молочной кислоты в крови, характеризуется внезапным началом и может привести к летальному исходу из-за полиорганной недостаточности. Лактацидоз обычно возникает в виду повреждения митохондрий гепатоцитов, что приводит к стеатозу и нарушению функции печени, при этом желтуха или повышение ферментов печени могут отсутствовать [128].

Частота возникновения данного эффекта низкая, но потенциально опасная для жизни. Широко применяемый в практике лечения сахарного диабета метформин также ассоциирован с лактоацидозом. Исследование, включающее 253 случая, показало, что смертность от лактоацидоза, связанного с метформином, составила 17,2%. По данным литературы среди 47 задокументированных случаев линезолид-ассоциированный лактатацидоз стал причиной смерти для 12 пациентов (25,5%). Средняя продолжительность применения линезолида при этом составила 64 дня [192].

Как неселективный ингибитор МАО, линезолид может повышать уровень норадреналина и усиливать адренергические эффекты. Поэтому одновременное

применение линезолида с симпатомиметиками или адренергическими агонистами, такими как антигистаминные препараты и бронходилататоры, увеличивает риск побочных эффектов, включая повышенное артериальное давление [193]. В литературе описаны случаи стойкой периферической нейропатии и транзиторной токсичности ЦНС при сочетании линезолида с антихолинергическими препаратами [166].

Ферменты цитохрома P450 печени не играют существенной роли в метаболизме линезолида. Однако имеются сообщения о взаимодействии линезолида с рифампицином, кларитромицином и левотироксинам. Кларитромицин, ингибируя р-гликопротеин, АТФ-зависимый транспортер оттока, увеличивает концентрацию линезолида. Рифампицин и левотироксин являются индукторами того же р-гликопротеина и могут увеличивать клиренс линезолида, снижая его концентрацию в плазме. Ингибиторы протонной помпы, такие как омепразол и пантопразол, а также амиодарон и блокаторы кальциевых каналов могут ингибировать р-гликопротеин и потенциально увеличивать экспозицию линезолида. При взаимодействии линезолида с варфарином может повышаться МНО, что в свою очередь повышает риск кровотечений и может усугубить линезолид-ассоциированную тромбоцитопению. Механизм этого взаимодействия полностью не ясен [193].

#### **1.4 Клофазимин**

Перепрофилированный препарат клофазимин (Cfz) стал применяться для лечения туберкулеза только в последнее десятилетие, хотя известен с 50-х годов прошлого столетия. Первая научная статья о противотуберкулезной активности феназина как группы красителей была опубликована в журнале «Аптечное дело и фармакология» в 1956 году авторами научных лабораторий Ирландии [34]. В следующем году опубликована статья Дублинских ученых в журнале «*Nature*» о

феназине как препарате с противотуберкулезным действием [16]. Клофазимин – это замещенный иминофеназиновый краситель ярко-красного цвета (рисунок 7).

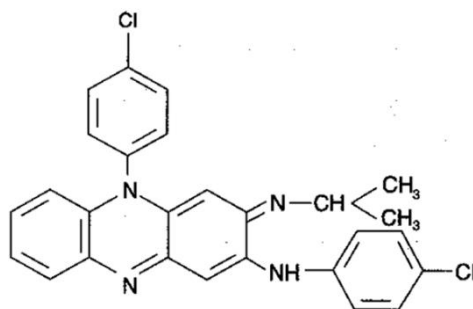


Рисунок 7 – Структурная формула клофазимина

Несмотря на то, что исследования *in vitro* предполагали высокую противотуберкулезную активность, недостаточные результаты такой эффективности *in vivo*, полученные в середине 50-х годов привели к прекращению клинической разработки феназина в качестве противотуберкулезного препарата. Тем не менее, препарат стал востребован для лечения другой микобактериальной инфекции – лепры и является ключевым препаратом в режиме терапии проказы, рекомендованной ВОЗ с 1962 года [40]. В настоящее время ВОЗ рекомендует клофазимин для лечения проказы в дозе 50 мг в день в течение 6-12 месяцев [137].

Усилия по перепрофилированию лекарств в 1990-х годах, направленные на борьбу с ростом случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза, возродили интерес к противотуберкулезной активности клофазимина [26, 81, 111, 130, 139]. В 2010 году в обсервационном исследовании в Бангладеш, клофазимин в составе режима, собранного эмпирическим путем из доступных противотуберкулезных препаратов, показал 87% успеха по сравнению с 50-60% успеха, наблюдаемым при использовании более длительных схем (более 18 месяцев), содержащих инъекции, в программных условиях того времени [180]. Дальнейшие клинические исследования подтвердили эффективность «Бангладешского режима» в различных условиях [18]. Доклинические исследования также продемонстрировали эффект сокращения срока лечения при добавлении клофазимина к комбинации препаратов как первого, так и второго ряда [29, 52]. Это привело к широкому



использованию клофазимина не по прямому назначению в составе, как укороченных (менее 12 месяцев), так и более длительных (18-24 месяцев) схем лечения ЛУ-ТБ. В 2018 году, когда ВОЗ пересмотрела классификацию препаратов для использования в индивидуальных схемах лечения ЛУ-ТБ, клофазимин был переведен из группы 5 (препараты с неясной активностью) в группу В (препараты со вторым по приоритетности применением), укрепляя его роль в качестве ключевого препарата в терапии ЛУ-ТБ [204].

Точный механизм действия клофазимина в отношении *M.tuberculosis* до конца не ясен, но считается, что его основное действие происходит на уровне клеточных мембран, что, вероятно, влияет на связанные с мембраной физиологические процессы, включая клеточное дыхание и транспорт ионов (рисунок 8) [49].

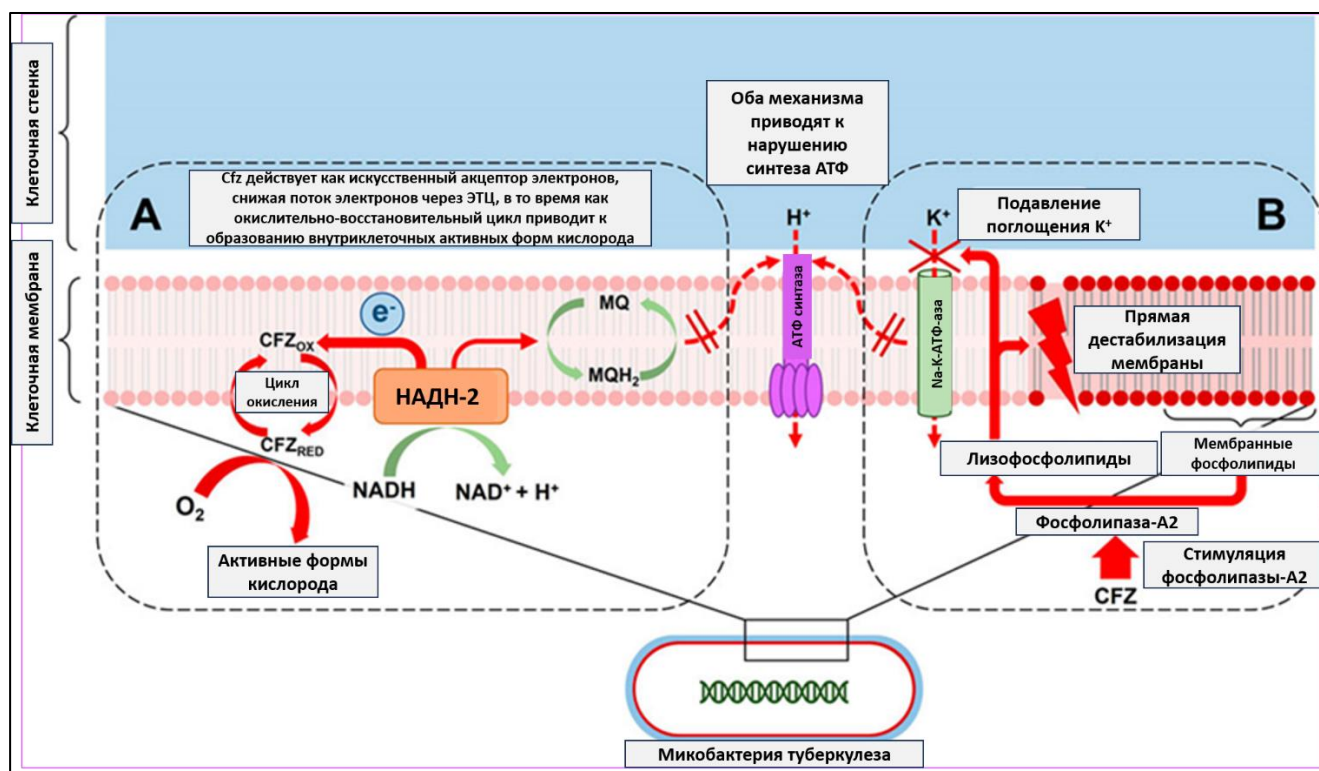


Рисунок 8 – Механизм действия клофазимина

На рисунке 8 представлен механизм действия клофазимина (CFZ), который действует на уровне клеточной мембраны микобактерий:

- рисунок 8, А – CFZ конкурирует с менахином (MQ) в качестве субстрата НАДН-дегидрогеназы 2 типа (NDH-2) на первом этапе микобактериальная

электрон-транспортная цепь (ЭТЦ). Это оттягивает электроны от ЭТЦ, что, возможно, снижает выработку АТФ. Восстановленный CFZ, образующийся в процессе, повторно окисляется в присутствии внутриклеточного кислорода (O<sub>2</sub>), что приводит к образованию внутриклеточных активных форм кислорода;

- рисунок 8, В – клофазимин приводит к увеличению лизофосфолипидов под воздействием фосфолипазы А<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Лизофосфолипиды ингибируют поглощение калия (K<sup>+</sup>) и вызывают прямую дестабилизацию мембран, тем самым нарушая продукцию АТФ [49].

Клофазимин имеет переменную скорость абсорбции у больных проказой, в диапазоне от 45% до 62% после перорального приема. После приема внутрь разовой дозы 300 мг выведение неизмененного клофазимина и его метаболитов в образце суточной мочи было незначительным.

Клофазимин циркулирует в организме человека длительное время и период его полувыведения после многократного перорального приема составляет не менее 70 дней. Часть принятого препарата, извлеченная из фекалий, может представлять собой экскрецию с желчью. Небольшое количество также выводится с мокротой, слюнным секретом и потом.

В виду высокой липофильности, клофазимин склонен к отложению преимущественно в жировой ткани и клетках ретикулоэндотелиальной системы. Он поглощается тканевыми макрофагами по всему организму. При исследовании умерших от проказы больных кристаллы клофазимина были обнаружены в брыжеечных лимфатических узлах, надпочечниках, подкожно-жировой клетчатке, печени, желчи, желчном пузыре, селезенке, тонком кишечнике, мышцах, костях и коже [156].

В доклинических исследованиях *in vitro* и в моделях на мышах монотерапия клофазимином продемонстрировала бактерицидную активность сходную с рифампицином и изониазидом в отношении штаммов *M.tuberculosis*, в том числе устойчивых к препаратам первого ряда [26, 42, 114]. У мышей при монотерапии бактерицидная активность проявляется при более длительном воздействии [50,

160]. В виду медленного выведения клофазимина антимикробная активность сохраняется в течение нескольких недель после прекращения лечения, что, вероятно, способствует укорочению сроков терапии при его применении [47]. Клофазимин обладает мощной бактерицидной активностью против медленно размножающихся и персистирующих форм *M.tuberculosis* с использованием различных моделей *in vivo* [80, 131]. Способность нацеливаться на устойчивые к лекарственным средствам субпопуляции является еще одним фактором, который, как считается, играет роль в потенциале сокращения сроков лечения. Экспериментальные данные исследований подчеркивают необходимость использования клофазимина в составе комбинированных схем, способных воздействовать на *M.tuberculosis* в различных очагах инфекции и физиологических состояниях больного. Клофазимин проявляет аддитивную или синергическую активность с несколькими противотуберкулезными препаратами первого и второго ряда и, как было показано, сокращает время, необходимое для достижения безрецидивного излечения у мышей [29, 112]. В частности, комбинация клофазимина, бедаквилина и пиразинамида является высокоэффективной на мышинной модели [29, 157, 183]. Версия этой комбинации с оптимизированной дозой, отдельно или в сочетании с четвертым сопутствующим лекарственным средством, сокращает время, необходимое для достижения безрецидивного излечения у мышей, на 75-80% [28, 71, 201].

У людей рандомизированные испытания, оценивающие аддитивный эффект клофазимина при лечении ЛУ-ТБ, ограничены четырьмя небольшими испытаниями (49-140 участников), проведенными в Китае, в которых сравнивали клофазимин в сочетании со стандартным лечением [48, 51, 110, 199]. Стандартные схемы лечения во всех этих исследованиях состояли из длительных (более 18 месяцев) схем с инъекционным введением, которые исключали бедаквилин и другие новые или перепрофилированные препараты. Ни в одно из этих испытаний не были включены люди, живущие с ВИЧ, только в одно испытание были включены пациенты с ШЛУ-ТБ и не проводилось последующее наблюдение для оценки рецидива или смерти после завершения лечения.

В исследованиях, в которых участвовали только больные МЛУ-ТБ, успешность лечения в группе клофазимина варьировала от 65,1% до 73,6% и была значительно выше, чем в контрольной группе [48, 51]. Время конверсии культуры мокроты также значительно сократилось в группах клофазимина [48, 51], в то время как другое исследование не показало различий [31]. В исследовании пациентов с ШЛУ-ТБ не было обнаружено значительных различий между группами ни в отношении успеха лечения (36,3% в группе клофазимина, по сравнению с 44,4% в контрольной группе), ни во времени конверсии мокроты [48]. По результатам метаанализа всех четырех испытаний отдано предпочтение группе клофазимина с более высокой суммарной вероятностью успеха лечения (ОР: 1,2 [95%ДИ: 1,0-1,4],  $p=0,020$ ) и более низким риском неэффективного лечения (ОР: 0,5 [95% ДИ: 0,5-0,6];  $p<0,001$ ), с отсутствием разницы в смертности [110]. В большинстве обсервационных исследований отсутствовали группы контроля (без клофазимина) для прямого сравнения. Показатель успешности лечения в исследованиях более коротких режимов, основанных на схеме, использованной *Van Deun et al.*, в Бангладеш колебался от 78,8% до 89,3% среди больных МЛУ-ТБ, несмотря на отсутствие бедаквалина или линезолида [107, 154, 185, 200]. Кроме того, в оригинальном «Бангладешском исследовании» группа, получавшая клофазимин в течение всего курса лечения, достигла 87% успеха лечения по сравнению с 66% в группе, получавшей клофазимин только в течение интенсивной фазы [180]. В метаанализе данных отдельных пациентов обсервационных исследований, объединяющих записи более 12 000 больных ЛУ-ТБ из 25 стран, 824 из которых получали клофазимин, его использование было связано с более высокой вероятностью успеха лечения (скорректированная разница рисков (aRD): 0,06 [95% ДИ: 0,01-0,10]) и в подгруппе ШЛУ-ТБ его использование было связано со снижением смертности (aRD: -0,18 [95% ДИ: от -0,27;-0,10]), но не повышало эффективность лечения [18].

Необходимо отметить, что клофазимин обладает хорошей противотуберкулезной эффективностью для лечения МЛУ-ТБ в комбинации с

новыми противотуберкулезными препаратами, поэтому включение клофазимина настоятельно рекомендуется ВОЗ [204].

Важным фактором использования клофазимина для лечения ЛУ-ТБ является его благоприятный профиль безопасности в сравнении с другими противотуберкулезными препаратами второго ряда. Первые наблюдения приема лекарственного препарата при лечении МЛУ туберкулеза показывают малое количество серьезных побочных реакций. Нежелательные явления, требующие прерывания или прекращения приема препарата, редко сообщаются в статьях по лечению туберкулеза. Хотя у больных проказой после длительного лечения высокими дозами клофазимина сообщалось о серьезных желудочно-кишечных осложнениях [196]. Наиболее опасными и частыми побочными эффектами, связанными с клофазимином, являются окрашивание кожи, желудочно-кишечные расстройства и удлинение интервала QT. Другие кожные симптомы, часто возникающие при применении клофазимина, включают ихтиоз и зуд [182]. У больных проказой также сообщалось об изменении цвета конъюнктивы, склер, слизистой оболочки, мочи, фекалий и пота [142, 182]. В инструкции производителя клофазимина содержится предупреждение о сопутствующем помутнении зрения, жжении и зуде в глазах (*Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2019*).

При регистрации клофазимина FDA для лечения лепры представлены следующие серьезные побочные реакции (*FDA. Label and prescribing information: Lamprone® (Novartis)*): кишечная непроходимость и другие желудочно-кишечные расстройства, удлинение интервала QT, изменение цвета кожи и биологических жидкостей и другие кожные реакции, психологические последствия окрашивания кожи. К побочным реакциям, возникающим более чем у 1% пациентов относятся: пигментация кожи от розовой до коричневатой-черной у 75-100% пациентов в течение нескольких недель лечения; ихтиоз и сухость кожи (от 8% до 28%); сыпь и зуд (от 1% до 5%); боль в животе, диарея, тошнота, рвота (от 40% до 50%); снижение зрения, пигментация конъюнктивы и роговицы из-за отложений кристаллов клофазимина; сухость; жжение; зуд; раздражение; изменение цвета

мочи, кала, мокроты и пота; повышенный уровень сахара в крови; повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Побочными реакциями, встречающимися менее чем у 1% пациентов являются: фототоксичность, эритродермия, угревая сыпь, монилиальный хейлоз, непроходимость кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, анорексия, запор, потеря веса, гепатит, желтуха, эозинофильный энтерит, увеличение печени, диарея, тошнота, макулопатия (ретинопатия «бычьего глаза»), головокружение, сонливость, утомляемость, головная боль, невралгия, нарушение вкуса, депрессия и суицид, вторичные по отношению к пигментации кожи; а также прочие неблагоприятные явления, такие как инфаркт селезенки, тромбоэмболия, анемия, цистит, боль в костях, отек, лихорадка, лимфаденопатия. К лабораторным отклонениям, связанным с клофазимином относят повышенный уровень альбумина, сывороточного билирубина и АСТ, эозинофилию, гипокалиемию (*FDA. Label and prescribing information: Lamprene® (Novartis)*).

В 14-дневном исследовании ранней бактерицидной активности у больных с ЛУ-ТБ монотерапия клофазимином вызывала времязависимое увеличение скорректированного интервала QT, которое было выше, чем в группах исследования, не включавших какие-либо препараты, удлиняющие интервал QT [77]. Клофазимин в дозе 100 мг показал, что значения QT удлиняются больше, чем значения, сообщаемые для других препаратов – моксифлоксацин, бедаквилин и деламанид [32]. Важной проблемой является возможность дополнительной кардиотоксичности при одновременном применении клофазимина с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, как это имеет место в случае с текущими схемами лечения ЛУ-ТБ, рекомендованными ВОЗ. Ввиду этих результатов рекомендуется регулярный электрокардиографический мониторинг при схемах, содержащих клофазимин в сочетании с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

Расстройство желудочно-кишечного тракта (включая анорексию, тошноту и рвоту, диарею и боль в животе) часто упоминается в литературе по лепре, как связанное с клофазимином нежелательное явление и, в частности, связано

с использованием более высоких доз [117]. При лечении ЛУ-ТБ непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта, по-видимому, является меньшей проблемой, чем при лечении прокамы, возможно, из-за более низких доз, используемых при лечении туберкулеза. О симптомах со стороны желудочно-кишечного тракта сообщалось с разной частотой в наблюдательных исследованиях пациентов с туберкулезом, получавших клофазимин [107]. Сообщений о прекращении приема клофазимина из-за желудочно-кишечной непереносимости во время лечения ЛУ-ТБ нет.

Длительные исследования больных лепрой не выявили признаков клинически значимых отклонений в гематологических, почечных, печеночных или панкреатических параметрах крови [37, 105]. Таким образом, препарат обладает необходимой безопасностью и хорошей переносимостью.

Одновременное применение клофазимина может повышать концентрацию препаратов, являющихся субстратами CYP3A4/5, участвующих в метаболизме приблизительно половины используемых лекарственных средств, что может увеличить риск их токсичности и требует отдельного мониторинга безопасности.

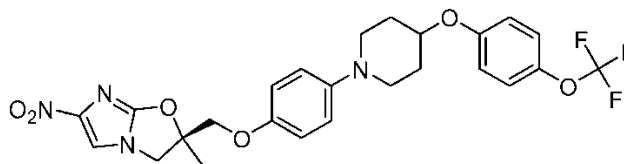
Сообщалось об удлинении интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, получавших клофазимин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT, такими как бедаквилин.

Несмотря на ограниченность данных, клофазимин ассоциирован с низким риском развития нежелательных лекарственных реакций, сравнительно с терапией первой линии лечения туберкулеза. Побочными нежелательными реакциями можно управлять и предупреждать в программных условиях лечения туберкулеза.

## 1.5 Деламамид

Деламамид (ранее известный как OPC-67683) представляет собой производное нитро-дигидроимидазооксазола, принадлежащее к классу

нитроимидазолов. Он был разработан и произведен компанией *Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization* (Осака, Токио, Япония) (рисунок 9).



Delamanid

Рисунок 9 – Структурная формула деламаманида

Первоначально деламаманид (Dlm) исследовался как радиосенсибилизатор для использования в химиотерапии рака, но по счастливой случайности было обнаружено, что предшественник деламаманида обладает мощной бактерицидной активностью против *M.tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью [162]. Также препарат активен в отношении *M.kansasii* и *M.bovis*.

Опубликованные результаты тестирования чувствительности 744 клинических изолятов от пациентов, ранее не принимавших деламаманид, показывают, что уровень естественной резистентности к деламаманиду очень низок – 1,3%. Мутации в генах *ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, связанные с F420-зависимым путем биоактивации, могут привести к устойчивости к деламаманиду [66, 208].

Миколевая кислота является важным компонентом клеточной стенки *M.tuberculosis*, регулирующим проницаемость, кислотоустойчивое окрашивание, жизнеспособность и вирулентность. Деламаманид ингибирует синтез миколевой кислоты и функции клеточного дыхания. Ингибирующий эффект, вероятно, включает высвобождение активных радикалов, таких как оксид азота, которые играют решающую роль в защитном механизме млекопитающих против микобактериальных инфекций [149].

Деламаманид является пролекарством. Фермент деазафлавин-зависимая бактериальная нитроредуктаза метаболизирует деламаманид до промежуточных



продуктов оксида азота и азотистой кислоты, с последующим ингибированием синтеза метоксимиколоевой кислоты, ответственной за выживание как активно реплицирующихся, так и «дремлющих» *M.tuberculosis* [92]. В этом процессе также образуется множество промежуточных продуктов, которые способствуют активности деламанида как против чувствительных, так и устойчивых штаммов микобактерий [66].

Помимо высокой бактерицидной активности, деламанид обладает иммуномодулирующим свойством за счет увеличения цитокинов Th1, IL-12/23 p40, и снижения экспрессии цитокинов Th2, IL-6 и IL-10. Повышающая регуляция Th1 и понижающая регуляция Th2 деламанидом усиливает бактерицидную активность макрофагов [92].

Деламанид продемонстрировал высокую активность *in vitro* и *in vivo*, в отношении вне- и внутриклеточных штаммов микобактерий как с лекарственной устойчивостью, так и без нее [33, 153].

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы с участием 481 пациента с МЛУ-ТБ показало, что добавление деламанида к стандартному режиму значительно увеличило долю случаев конверсии культуры мокроты через два месяца с 29,6% (плацебо) до 45,4% (деламанид 200 мг в сутки) и 41,9% (деламанид по 400 мг в сутки). А применение деламанида более 6 месяцев по сравнению с применением в течение менее 2 месяцев увеличило долю благоприятного исхода с 55% до 74,5% и снизило смертность с 8,3% до 1,0% [38, 150]. На основании данных исследования фазы IIВ деламанид получил одобрение Европейского медицинского агентства (EMA) в 2014 году [67, 70]. Учитывая острую необходимость безопасного и эффективного лечения, в 2014 году ВОЗ опубликовала временное руководство по использованию деламанида в лечении МЛУ-ТБ [209]. Впоследствии появились рекомендации по применению деламанида при лечении МЛУ-ТБ у детей и подростков в 2016 году [209], а в 2017 году – технический документ ВОЗ об оптимальной практике применения бедаквилаина и деламанида по показаниям, не указанных в инструкции производителя [130].

На следующем этапе рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы проводилось в 17 центрах (Эстония, Латвия, Литва, Молдова, Перу, Филиппины и Южная Африка). Медиана времени до конверсии культуры мокроты не различалась между двумя группами сравнения и составила 51 день в группе деламаида и 57 дней в группе плацебо ( $p=0,0562$ ). Смертность, связанная с нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, была одинаковой в исследуемых группах. Смертельные исходы не были связаны с применением деламаида [84].

Позже в рамках исследования «*EndTB*» с участием 1751 пациента с подтвержденным МЛУ-ТБ, 631 пациент начал лечение деламаидом в 12 центрах (Армения, Бангладеш, Беларусь, Эфиопия, Грузия, Гаити, Казахстан, Кения, Кыргызстан, Лесото, Мьянма и Пакистан). У 80% пациентов произошла конверсия культуры в течение 6 месяцев (95% ДИ: 66-88%). В среднем конверсия культуры наступила через 42 дня (28-68 дней). Эта пропорция была ниже, чем в клиническом исследовании деламаида III фазы и была аналогична таковой в других, меньших по размеру группах наблюдения пациентов, получавших деламаид в рамках программ сострадательного использования [86].

Необычное когортное проспективное исследование было организовано в Грузии, где происходило сравнение режимов лечения, отдельно содержащих бедаквилин и деламаид, вместо оценки эффективности их комбинации. Частота приобретенной лекарственной устойчивости была значительно выше среди пациентов, получавших деламаид в сравнении с бедаквилином (36% против 10% соответственно;  $p<0,01$ ). Скорректированные показатели конверсии культуры мокроты через 2 месяца (67% против 47% соответственно;  $p=0,10$ ) и 6 месяцев (95% против 74% соответственно;  $p<0,01$ ), а также более благоприятные клинические исходы (96% против 72% соответственно;  $p<0,01$ ), были выше среди пациентов, получавших бедаквилин, по сравнению с деламаидом [45].

Применение комбинации бедаквилина и деламаида показали обнадеживающие результаты эффективности в лечении МЛУ-ТБ. Систематический обзор и метаанализ, проведенные *Holmgaard et al.* включили

13 исследований с участием 1031 человека и сообщили о совокупной оценке благоприятного результата лечения 73,1% (95% ДИ: 64,3-81,8%). Обзор также показал, что показатели конверсии посева мокроты через 6 месяцев варьировали от 61% до 95%. В целом, общая доля удлинения интервала QT составила 7,8% (95% ДИ: 4,1-11,6%) [20, 85]. *Franke et al.* провели исследование, в котором проанализировали данные 1109 пациентов, получавших терапию бедаквилином (63%), деламанидом (27%) или обоими препаратами (10%). У 939 пациентов (85%) произошла конверсия культуры в течение 6 месяцев. Частота конверсии культуры была ниже среди лиц, живущих с ВИЧ [60].

В недавнем исследовании *Padmapriyadarsini et al.* сообщили, что после 24-36 недель применения комбинации бедаквилина, деламанида, линезолида и клофазимина у 91% пациентов с пре-ШЛУ-ТБ наблюдались благоприятные исходы лечения. Общая конверсия культуры мокроты к концу 6-го месяца составила 63,6-94,7% для наблюдательных и 87,6-95,0% для экспериментальных исследований. Другое исследование *Kang et al.* показало, что у пациентов с МЛУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ конверсия культуры через 6 месяцев составила 90,7%, 87,8% и 90,6% ( $p=0,952$ ), а благоприятный исход через 12 месяцев составил 87,1%, 82,7% и 85,4% соответственно. В обоих исследованиях широкий профиль резистентности не был связан с неблагоприятным исходом. Высокая эффективность режима, включающего бедаквилин и деламанид, была продемонстрирована низкой частотой рецидивов через 12 месяцев после начала лечения [92].

Мощность рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы была недостаточной для итоговой оценки результатов лечения. Опубликованные исследования проводились на относительно небольших, тщательно отобранных когортах, в основном в рамках программ сострадательного использования. В связи с этим, в новом сводном руководстве ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ деламанид отнесен к препаратам группы С, которые добавляются к режиму лечения пациента, когда лекарства из групп А и В не могут быть использованы [204].

Популяционная фармакокинетическая модель деламанида у пациентов с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом легких была оценена по данным четырех клинических исследований II и III фазы РКИ с участием 744 пациентов.

Относительная биодоступность была на 26% выше после приема вечерних доз, чем при приеме утренних, и на 9% выше в амбулаторных условиях, чем в стационарных. При приеме с пищей биодоступность деламанида увеличивается в 2-4 раза. Относительная биодоступность у пациентов из регионов Азии была на 40-53% выше, чем у пациентов из других регионов. Время достижения пиковой концентрации деламанида составляет 4 часа [179, 203].

Клиренс препарата был выше у пациентов с гипоальбуминемией (менее 34 г/л). При исходном уровне альбумина 28 г/л определено снижение воздействия деламанида на 18%. Его высокое связывание с белками плазмы (более 99,5%), особенно с альбумином, изменяет объем его распределения [149]. Однако, концентрация альбумина в плазме не оказывала заметного влияния на метаболизм деламанида [164]. Деламанид выводится преимущественно с калом, менее 5% – с мочой. Период полувыведения составляет от 30 до 38 часов.

Максимальная концентрация деламанида достигается в легочной ткани, однако имеются данные о бактерицидных концентрациях деламанида в тканях головного мозга кроликов и человека, несмотря на относительно низкие общие уровни лекарств в спинномозговой жидкости и плазме. Однако необходимы дополнительные исследования роли деламанида в качестве препарата для лечения внелегочных форм туберкулеза [65].

Деламанид и его метаболиты не ингибируют и не индуцируют активность ферментов системы цитохрома и, следовательно, имеют низкий потенциал лекарственных взаимодействий [179]. Одновременное применение эфавиренза у ЛЖВ, увеличивало клиренс деламанида на 35%. Однако, по данным популяционного фармакокинетического анализа, клинически значимых изменений фармакокинетики при одновременном применении деламанида с эфавирензом, усиленным ритонавиром, лопинавиром или тенофовиром не наблюдалось, и коррекция дозы деламанида не требуется [68, 150, 164].

Противотуберкулезные препараты фонового режима лечения с деламанидом, используемые в рамках клинических исследований (амикацин, ПАСК, амоксициллин с клавулановой кислотой, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, гатифлоксацин, изониазид, канамицин, левофлоксацин или офлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, пиразинамид), а также ламивудин, тенофовир или пиридоксин; ингибиторы фермента СYP3A4 (изониазид, циметидин, рабепразол и ранитидин) и его индукторы (рифабутин, рифампицин, рифапентин, пантопразол и омепразол) – не оказали влияния на метаболизм деламанида по данным исследований [203].

На экспозицию деламанида также не оказали влияния такие базовые предикторы, как возраст, легкая или умеренная почечная недостаточность, профиль устойчивости к противотуберкулезным препаратам, ВИЧ-статус или маркеры повреждения печени [203].

В первоначальных руководствах по использованию бедаквилина и деламанида подчеркивались потенциальные риски для безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы [39]. Удлинение интервала QT, о котором ранее сообщалось среди пациентов, получавших бедаквилин и/или деламанид в сочетании с клофазимином или фторхинолонами, вызывало опасения из-за его связи с потенциально жизнеугрожающими аритмиями [46, 75, 169, 174]. В рамках проспективного наблюдательного исследования «*EndTB*» в 16 странах при ежемесячном мониторинге ЭКГ сообщается, что клинически значимое удлинение интервала QT было обнаружено у небольшой части пациентов (3%). Такая низкая частота событий особенно примечательна, поскольку 96% пациентов получали как минимум еще один противотуберкулезный препарат, удлиняющий интервал QT (моксифлоксацин, левофлоксацин, клофазимин) к комбинации бедаквилин-деламанид [174].

В когортном фармакокинетическом анализе показано, что данный побочный эффект может быть ассоциирован со способом приема деламанида. Так, доза 200 мг один раз в день, вызывает меньшее удлинение интервала QT, чем схема приема 100 мг два раза в день. Интервал QT удлинялся с 3,8% в группе плацебо

до 9,9% при приеме деламаида 100 мг два раза в день и до 13,1% при приеме 200 мг два раза в день [36, 61, 190].

Последний системный обзор 25 обсервационных и экспериментальных исследований безопасности деламаида демонстрирует, что при схеме, содержащей деламаид наблюдалась меньшая доля удлинения QT (2,4%), чем при схемах, содержащих бедаквилин (10,4%), а также меньшая частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (1,8% против 15,3%) [69].

Среди расширенной когорты из 225 пациентов, проходивших комбинированное лечение бедаквилин-деламаид, был определен следующий профиль нежелательных явлений: удлинение интервала QT (12,8%), психические расстройства (7,1%), желудочно-кишечные расстройства (4,5%), периферическая нейропатия (3,5%), почечная недостаточность/повышение уровня креатинина (2%) и нарушения функции печени/повышение уровня (1,4%) [152]. Согласно мета-анализу данных, удлинение интервала QT не имело связи со смертельными исходами [92].

Таким образом, в некоторых клинических ситуациях деламаид может быть предпочтительнее бедаквилина для лечения туберкулеза у пациентов с вирусным гепатитом С, пациентов, принимающих антиретровирусные препараты, или пациентов, ранее принимавших бедаквилин (в случае неэффективного исхода лечения) или клофазимин (из-за потенциальной перекрестной резистентности с бедаквилином) [141]. В недавнем руководстве также рекомендовано условно включать деламаид в лечение пациентов с МЛУ-ТБ в возрасте 3 лет и старше в более длительных схемах [204]. На основании существующих данных о преимуществах деламаида не исключается пересмотр его приоритетности в классификации ВОЗ.

## 1.6 Исследования режимов терапии с новыми противотуберкулезными препаратами

В мире продолжается поиск укороченных оптимальных комбинаций лечения, ориентированных на пациента. Неоптимальные режимы лечения, неправильная дозировка и индивидуальная вариабельность концентрации препаратов, проблема приверженности больных к соблюдению режима, медленный прогресс в разработке новых лекарств могут быть факторами, способствующими амплификации устойчивости и снижению доли успешно излеченных больных. В 2022 году ВОЗ подчеркнула необходимость дополнительных исследований эффективности и безопасности вариантов полностью пероральных сокращенных (6- или 9-месячных) схем лечения МЛУ/РУ-ТБ, особенно тех, которые включают бедаквилин [204].

*Рандомизированные исследования.* Опубликованы результаты лечения 12-месячного режима из Китая, где добавлялся препарат клофазимин к стандартному режиму: **Cm Cfz Cs Lfx Pto Z**. Результаты эффективности оказались сопоставимы со стандартным инъекционным курсом лечения с долей излеченных пациентов 67,2% [199]. Схожие схемы лечения были исследованы в рамках продолжения исследования «*STREAM-2*», где была проведена сравнительная оценка трех режимов длительностью от 28 до 40 недель: [**Bdq Cfz Z Lfx Hh Km**], [**Bdq Lfx Cfz E Z Hh Pto**] и [**Mfx Cfz E Z Km Hh Pto**]. Уровень эффективности достигал 91%, 83% и 71% соответственно [91].

Многоцентровое рандомизированное исследование в Южной Корее «*MDR-END*» проводило оценку эффективности 9-месячного лечения **Dlm Lzd Lfx Z** в сравнении со стандартной терапией для лечения МЛУ-ТБ. Результаты показали, что эффективность укороченного режима лечения была схожей с таковой при стандартной схеме лечения (75% и 70% соответственно). Значимых различий в безопасности также не было выявлено между контрольной группой и группой более короткого режима лечения [14].

Открытое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование «*The NExT Study*» проведено в пяти центрах Южной Африки для сравнения полностью пероральной комбинации **Lfx Bdq Lzd** продолжительностью 6-9 месяцев с более продолжительной 9-20 месяцев схемой с инъекционными препаратами. У участников группы вмешательства вероятность благоприятного 24-месячного результата была в 2,2 раза выше, чем у участников группы длительного лечения (51% против 22,7%, n=111) [24].

В Беларуси, Южной Африке и Узбекистане проведено рандомизированное клиническое исследование «*TB Practical*», где общая доля пациентов с благоприятным исходом в группе **Bdq Pa (претоманид) Lzd** и **Cfz** составила 81% и 77% в группе **Bdq Pa Lzd** [15].

«*Nix-TB*» – это исследование, организованное в трех центрах Южной Африки с участием пациентов с МЛУ- и ШЛУ-ТБ, не поддающихся лечению или у которых схема терапии второй линии была прекращена из-за побочных эффектов. Режим лечения длительностью 26 недель, включающий **Bdq Pa** и **Lzd** в дозе 1200 мг продемонстрировал 90%-ый уровень излечения (n=109, 95% ДИ: 83 до 95) [198].

К еще продолжающимся клиническим испытаниям относится исследование комбинации различных доз ТВАJ-876 (принадлежит к классу бедаквилина диарилхинолинов), Pa, Lzd в рамках «*NC-009*». Действующее исследование «*SimpliсiTB*» продолжает оценку эффективности перорального режим лечения, состоящий из **Bdq Pa Mfx** и **Z** для пациентов с различным профилем резистентности микобактерии, включая МЛУ-ТБ.

В Российской Федерации применение нового препарата претоманида, одного из компонентов режима ВPaL, имеет ограничения из-за отсутствия его регистрации в стране.

*Операционные исследования.* Преимуществом операционных исследований перед рандомизированными клиническими испытаниями является возможность интеграции исследования в непосредственную клиническую практику в условиях национальной программы той или иной страны с учетом особенностей региона,



а также возможность включения сложных категорий пациентов, которые не могут быть участниками рандомизированных исследований в виду строгих критериев отбора.

510 пациентов с МЛУ-ТБ стали участниками операционного исследования в Казахстане, где исследовались 5-компонентные комбинации, состоящее из **Bdq Lzd** и **Lfx** (группы А), усиленные двумя дополнительными препаратами групп В и С. Общая частота успешного лечения составила 92% (95% ДИ: 89,2-94,2%), с частотами 92% (95% ДИ: 88,9-94,5%), 89% (95% ДИ: 79,8-94,3%) и 100% (95% ДИ: 85,7-100%) для схем, усиленных Cs + Cfz, Dlm + Z, и Dlm + Cfz соответственно [173]. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности схем, с суммарной долей нежелательных явлений 3 степени тяжести и выше на уровне 9% (n=252).

В период пандемии COVID-19 в Республике Таджикистан, 431 пациент был включен в исследование различных модификаций режимов лечения МЛУ-ТБ. Наилучшая эффективность отмечена у пациентов, получавших короткий полностью пероральный режим лечения (4-6 **Bdq Lfx Cfz Z E Hh Eto** / 5 **Lfx Cfz Z E**) – 98%. На втором месте по эффективности был короткий модифицированный режим лечения (**Lfx Bdq Lzd Cfz Cs**, 39 недель) и короткий ВPaL режим – 92%. Эффективность длительных индивидуализированных режимов была ниже и составила 70-76% [12].

Проспективное операционное когортное исследование эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ проведено в Республике Беларусь, где изучались модифицированные короткие режимы (**Bdq Lfx Lzd Cfz** + Cs или **Dlm**) длительностью 39 недель и режим лечения ВPaLM (**Bdq Pa Lzd Mfx**) продолжительностью 24 недели. Установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ с применением модифицированных коротких режимов и режима ВPaLM является высокой и составляет 90,7% (487/537) и 94,2% (131/139) соответственно [8].

Крупнейшее на сегодняшний день когортное исследование, изучающее эффективность и безопасность 9-месячного полностью перорального лечения,

состоящего из **Bdq Lzd Lfx Cfz** и **Cs** или **Dlm** включает 2636 пациентов из 13 стран Европейского региона ВОЗ. Эффективный курс лечения был зарегистрирован у 2181 (82,7%) участников. В группе безопасности из 2813 участников, получивших хотя бы одну дозу ПТП, у 252 (9,0%) участников было зарегистрировано 301 нежелательное явление, представляющее интерес, наиболее частым из которых была миелосупрессия (n=157, 52,2%) [83].

Имеется мало исследований по применению коротких пероральных режимов лечения пре-ШЛУ-ТБ. В операционном исследовании в Китае была изучена 5-компонентная схема лечения **Bdq Lzd Cfz Cs Z** длительностью 9 месяцев для 26 пациентов с пре-ШЛУ-ТБ с благоприятным исходом 83%. Анализ безопасности для общей когорты включал нежелательные явления, требующие коррекции схемы, которые наблюдались у 69,2% (72/104) участников и в основном были связаны с использованием **Lzd** и **Z**. Удлинение интервала QT более 500 мс, которое приводило к отмене препарата, наблюдалось редко (5,8%) [178].

Таким образом, режимы химиотерапии, представленные в операционных исследованиях выше, в основном содержат пять препаратов, рекомендуемых ВОЗ. Исследование «Сохранение эффективного лечения туберкулеза» («*Preserving Effective TB Treatment study*», *PETTS*) и более ранний метаанализ отдельных пациентов продемонстрировали, что включение как минимум четырех эффективных препаратов улучшает успех лечения и снижает уровень смертности. Однако, оптимальное количество препаратов, необходимое для создания эффективной схемы лечения, остается неопределенным [188].

\*\*\*

В рамках различных исследований в ходе последних лет предпринимаются попытки сократить продолжительность индивидуализированных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и применять в лечении сочетание препаратов, отличающихся более легкой переносимостью. Ожидается, что руководства ВОЗ по лечению туберкулеза, обновленные в июне 2020 года помогут достигнуть

существенных улучшений в исходах лечения, а также повысить качество жизни пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, учитывая более короткую продолжительность курсов и их меньшую токсичность. Для обоснования длительности и состава изучаемых режимов лечения в рамках диссертационного исследования представлен обзор литературы по эффективности в отношении устойчивых штаммов *M.tuberculosis* и профилю ожидаемых побочных реакций на основании операционных и клинических рандомизированных исследований.

В научной литературе продолжается дискуссия по нескольким важным направлениям. Во-первых, остается открытым вопрос о необходимом количестве эффективных препаратов в режимах лечения устойчивого туберкулеза. Подчеркивается необходимость назначения как минимум четырех противотуберкулезных препаратов с сохраненной чувствительностью микобактерии к ним, однако большинство публикаций представляют результаты 5-мponentных схем лечения и демонстрируют их высокую эффективность. Более того, применение такого компонента представленных укороченных схем, как пипразинамид представляется нецелесообразным в России в связи с высоким уровнем резистентности возбудителя к нему. Данные по применению 4-компонентных полностью пероральных схем лечения в мировой литературе ограничены. Вторым важным предметом изучения является кардиологическая безопасность беквимилина в сочетании с другими кардиотоксическими препаратами (фторхинолоны, деламаид, клофазимин). По данным обзора литературы уровень кардиотоксичности варьирует от 5 до 20% пациентов и зависит от схемы лечения и длительности режима. Дискутабельным остается вопрос о высокой токсичности линезолида и в частности, о стратегии его дозирования или полной отмены при возникновении побочных эффектов и влияния данного фактора на исход лечения. Данные об эффективности и безопасности применения укороченных пероральных режимов лечения пре-ШЛУ-ТБ также крайне ограничены.

В рамках рандомизированного клинического исследования «ТБ-*PRACTECAL*» продемонстрирована высокая эффективность так называемого

режима ВРaL длительностью 6 месяцев, однако претоманид еще не имеет регистрацию на территории Российской Федерации.

В соответствии с новой версией клинических рекомендаций в Российской Федерации укороченные пероральные режимы химиотерапии длительностью 9 месяцев начнут в полной мере применяться с 2025 года, и вопрос их эффективности и безопасности применительно для российской когорты пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ требует дальнейшего изучения.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Методология исследования укороченных 12-месячных режимов лечения туберкулеза с пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в Архангельской области

Когортное ретроспективное исследование организовано на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (ГБУЗ АО «АКПТД») и включает все случаи пре-ШЛУ-ТБ органов дыхания, зарегистрированные с января 2010 по апрель 2021 годы. Выбор временного периода анализа обусловлен внедрением молекулярно-генетической и фенотипической (жидкие питательные среды) верификации туберкулеза для всех пациентов с 2010 года и началом операционного исследования новых 9-месячных режимов химиотерапии с апреля 2021 года. Все случаи туберкулеза в Архангельской области из гражданского и пенитенциарного секторов рассматриваются и регистрируются централизованно решением врачебной комиссии ГБУЗ АО «АКПТД». Каждому пациенту имеет индивидуальный регистрационный номер. Данные о случаях туберкулеза, проведенных исследованиях, тестах лекарственной чувствительности, лечении и его результатах получены из региональной компьютерной программы «inIT-MED», созданной на базе кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «СГМУ»), и федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова» и ГБУЗ АО «АКПТД». Источниками информации также были первичная медицинская документация, регистрационные и отчетные формы:

Медицинская карта «Лечение больного туберкулезом» (форма № 01-ТБ/у), «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (форма №081/у). Данные из компьютерных медицинских систем соответствуют данным Федерального регистра больных туберкулезом.

В каждом районе Архангельской области (22) организована работа противотуберкулезных кабинетов при центральных городских, районных больницах и фельдшерско-акушерских пунктах (ФАП), где возможно выявление пациентов, начальное обследование, сбор диагностического материала, его транспортировка в клиничко-диагностическую лабораторию ГБУЗ АО «АКПТД», контроль лечения и мониторинг побочных реакций. Сотрудники противотуберкулезных кабинетов регулярно проходят обучение на кафедре фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «СГМУ» в области оказания фтизиатрической помощи, включая применения новых противотуберкулезных препаратов. Лечение проводится семь дней в неделю в стационаре или в амбулаторных условиях, в зависимости от состояния пациента. Прием противотуберкулезных препаратов на стационарном и амбулаторном этапах проводился строго под контролем медицинского персонала с регистрацией доз в «Медицинской карте лечения больного туберкулезом» № 01-ТБ/у и системе «inIT-MED».

Согласно алгоритму диагностики туберкулеза в Архангельской области до начала лечения материал (мокрота и/или бронхиальные смывы) от всех пациентов исследовался фенотипическим методом на жидких питательных средах (ВАСТЕС MGIT) и молекулярно-генетическими методами Xpert MTB/RIF, GenoTypeMTBDR*plus* и GenoTypeMTBDR*sl* [99] с определением лекарственной устойчивости к препаратам первого и второго ряда. Вышеперечисленные молекулярно-генетические методы и внедрение тестов лекарственной чувствительности на жидких питательных средах внедрены в Архангельской области с 2010 года [2].

Режим лечения туберкулеза с устойчивостью к фторхинолонам в Архангельской области был сформирован в соответствии с клиническими рекомендациями следующим образом: интенсивная фаза лечения сроком

8 месяцев с включением инъекционного препарата (капреомицина/канамицина/амикацина), фторхинолона (моксифлоксацина/левофлоксацина в дозировке 1000 мг), пипразинамида, циклосерина/теризидона, протинамида/этионамида, дополнительно могли быть назначены парааминосалициловая кислота, имипенем в комбинации с амоксициллином клавуланатом. При наличии положительной бактериологической и клинико-рентгенологической динамики пациенты переводились на фазу продолжения лечения с отменой инъекционного препарата сроком на 12-18 месяцев.

С 2015 года добавление бедаквилина и линезолида к вышеперечисленным режимам лечения стало возможным в рамках клинических рекомендаций. Включение деламанида и клофазимина осуществлялось по решению Врачебной комиссии по жизненным показаниям с разрешения Министерства Здравоохранения РФ в связи с отсутствием регистрации препаратов на территории страны на момент исследования. Поставка данных противотуберкулезных препаратов осуществлялась в рамках территориальной гуманитарной программы сострадательной помощи больным туберкулезом в Архангельской области. Однако, покрыть лечение было возможным лишь пациентов с наиболее широким спектром лекарственной устойчивости (к изониазиду, рифампицину, форхинолонам и инъекционным препаратам одновременно) в связи ограниченным количеством препаратов.

С 2019 года объем гуманитарной помощи позволил покрыть лечением всех пациентов с пре-ШЛУ-ТБ вне зависимости от ТЛЧ к инъекционным препаратам и позволил полностью исключить их из схем химиотерапии. Режим лечения был сформирован по схеме: бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламанид длительностью 12 месяцев без формирования фаз интенсивного лечения и продолжения. По решению врачебной комиссии с учетом тяжести состояния и/или двустороннего распространения туберкулезного процесса у части больных в режим химиотерапии был дополнен имипенемом в комбинации с амоксициллина клавуланатом. Одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «СГМУ» на данное исследование получено 28.03.2018 года (протокол № 02/03-

18), дополнительное этическое разрешение на выполнение расширенного сравнительного анализа получено 08.10.2021 года (протокол № 08-10/21).

Таким образом, для анализа эффективности исследуемая когорта разделена на две группы сравнения по принципу назначенного лечения (анализ типа «intention-to-treat»):

1) Группа пациентов с пре-ШЛУ-ТБ, которым назначено лечение индивидуализированными режимами в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями РФ длительностью 18-20 месяцев.

2) Группа пациентов с пре-ШЛУ-ТБ, которым назначено лечение укороченными до 12 месяцев режимами лечения с включением как минимум одного из новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламанид).

Критериями включения пациентов на лечение новыми препаратами в составе укороченного режима были:

1) Наличие у пациента МЛУ/РУ-ТБ легких с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам, подтвержденного молекулярными и/или фенотипическим ТЛЧ.

2) Наличие у пациента туберкулеза легких без подтверждения молекулярными или фенотипическим ТЛЧ при наличии контакта с бактериологически-подтвержденным случаем МЛУ-ТБ легких с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам при выявлении клинико-рентгенологических признаков туберкулеза легких.

3) Желание и возможность дать информированное согласие на включение новых препаратов в режим лечения.

В связи с назначением лечения по жизненным показаниям, клинический протокол не предусматривает критерии исключения.

Дозировка новых противотуберкулезных препаратов осуществлялась в соответствии с инструкцией производителя с учетом массы тела пациента и сопутствующих заболеваний.



## **2.2 Методология исследования пероральных 9-месячных режимов лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в объединенной когорте Архангельской и Владимирской областей**

Перспективное операционное исследование перорального 9-месячного режима лечения среди пациентов с МЛУ-ТБ гражданского общества с устойчивостью к фторхинолонам или без нее было организовано во Владимирской и Архангельской областях Российской Федерации. Пациенты пенитенциарного сектора не включались в исследование. Начало включения пациентов в операционное исследование во Владимирской области началась с «20» февраля 2021 года, в Архангельской области с «01» апреля 2021 года. Конечная дата проведения анализа эффективности и безопасности выполнена на «30» апреля 2024 года после завершения лечения последнего пациента, включенного в исследование.

Обоснованием для объединения когорт пациентов Архангельской и Владимирской областей является достижение целевого количества пациентов для повышения достоверности статистического анализа и доступность Центра специализированной фтизиопульмонологической помощи Владимирской области к услугам высокоспециализированной лаборатории для проведение теста на лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам первого (изониазид, рифампицин) и второго ряда, включая фторхинолоны, линезолид и бедаквилин.

До начала химиотерапии бактериологическое исследование мокроты и/или иных образцов выполнялось для всех пациентов, включая исследование методом Xpert MTB/RIF и/или отечественной системой ПЦР в режиме реального времени «Амплитуб-РВ» и «Амплитуб-МЛУ-РВ», и молекулярными методами гибридизации с ДНК-зондами. Лицам, у которых было определено наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом прямой микроскопии мазка

мокроты, выполнено определение устойчивости к фторхинолонам молекулярными методами гибридизации с ДНК-зондами. Система ДНК-зондов GenoTypeMTBDR*plus* и GenoTypeMTBDR*sl* (Hain, Lifescience GmbH, Германия) имеет техническое ограничение в виде возможности получения достоверного результата только из нативной мокроты с положительным результатом бактериоскопического исследования на КУМ. В случае отрицательного результата бактериоскопии на КУМ, гибридизация ДНК-зондами производилась из образца положительной культуры.

Для всех пациентов Архангельской области при определении роста микобактерий в системе ВАСТЕС MGIT определен фенотипический тест лекарственной чувствительности к фторхинолонам, бедаквилину и линезолиду. Согласно алгоритмам диагностики туберкулеза во Владимирской области, фенотипический ТЛЧ к бедаквилину и линезолиду осуществлялся только для пациентов с подтвержденной устойчивостью к фторхинолонам либо при высоком риске устойчивости на основании анамнеза. При неоднозначных результатах ТЛЧ образцы мокроты пациентов транспортировались в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации («НМИЦ ФПИ», г. Москва), где производился контроль ТЛЧ.

Всем участникам исследования присвоен уникальный номер при регистрации случая туберкулеза на врачебной комиссии. Всем пациентам с зарегистрированным диагнозом МЛУ-ТБ предложено участие в операционном исследовании в соответствии с критериями включения и исключения. Предписанный режим лечения назначался после получения пациентом всей необходимой информации от лечащего врача и подписания информированного добровольного согласия. Клинический протокол исследования рассмотрен и одобрен Локальным Комитетом по Этике ФГБОУ ВО «СГМУ» (№ 2/04-20 от 27 апреля 2020 года, после редакции клинического протокола № 01/02-21 от 17 февраля 2021).

#### Критерии включения:

- наличие у пациента МЛУ или пре-ШЛУ-ТБ, подтвержденного молекулярно-генетическими и/или фенотипическими методами из образца мокроты (и/или иного материала), взятого в течение 90 дней до начала лечения;
- наличие зарегистрированного МЛУ или пре-ШЛУ-ТБ (клинически) на основании близкого контакта с больным туберкулезом, у которого ЛУ-ТБ задокументирован и подтвержден с использованием молекулярно-генетических и/или фенотипических методов;
- желание и возможность пациента или законного представителя дать информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее наблюдение.

#### Критерии исключения:

- наличие в анамнезе аллергических реакций или реакций гиперчувствительности к любому из препаратов, входящих в предлагаемую схему лечения;
- наличие туберкулезного менингита, туберкулёза центральной нервной или костно-суставной систем;
- регистрация не корригируемого лечением интервала QT по формуле Фредерика продолжительностью свыше 500 миллисекунд (мс) в течение 30 дней до начала исследования;
- регистрация не корригируемого лечением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) более пяти норм;
- предыдущее лечение ТБ с использованием любых препаратов из предложенного режима на протяжении больше одного месяца, если нет данных ТЛЧ о наличии чувствительности к предложенным препаратам;
- устойчивость к бедаквилину и/или линезолиду до начала или в процессе лечения;
- применение любого из препаратов, прием которых противопоказан на фоне лечения МЛУ/РУ-ТБ по укороченной схеме;
- отсутствие возможности перорального приема препаратов;

- отзыв согласия на участие в исследовании;
- переход пациентов в иное лечебное учреждения, где не может быть предоставлено лечение в соответствии с клиническим протоколом.

Пациентам, не соответствующим критериям отбора, выходящим из исследования или отказывающимся в нем участвовать, был назначен режим лечения в соответствии с результатом ТЛЧ и действующими на период исследования клиническими рекомендациями.

Режим химиотерапии был сформирован в соответствии с их приоритетной эффективностью по ВОЗ, тестом лекарственной чувствительности к фторхинолонам и возраста. Для взрослых, включая беременных женщин и детей от 6 лет, без установленной устойчивости к фторхинолонам одновременно назначались бедаквилин, линезолид, левофлоксацин и клофазимин. Для взрослых, включая беременных женщин и детей от 6 лет, с установленной устойчивостью к фторхинолонам режим лечения включал бедаквилин, линезолид, клофазимин и деламанид. Лечение предполагало ежедневный прием лекарственных препаратов в пероральной форме под непосредственным контролем медицинского персонала (включая дистанционный видеоконтроль) сроком 9 месяцев (270 доз). В случае отсутствия конверсии культуры после трех месяцев лечения выполнялся контрольный ТЛЧ к фторхинолонам, бедаквилину, линезолиду. При сохранении чувствительности лечение могло быть продлено до 10-11 месяцев. В случае выявления сопутствующих заболеваний или состояний, режим мог быть скорректирован по решению врачебной комиссии учреждения. Все лекарства, используемые в исследовании, а также их поставщики, прошли государственную проверку качества. Подбор дозы осуществлялся в соответствии с рекомендациями ВОЗ (таблица 1) [204].

Лечение под непосредственным контролем проводился семь дней в неделю в стационаре или в амбулаторных условиях, в зависимости от состояния пациента. Социальное и психологическое сопровождение осуществлялось весь курс лечения. Социально-демографические, клинические и лабораторные данные собираются на всех включенных пациентов, с использованием утвержденных форм

и регистров исследования, медицинских информационных систем противотуберкулезных учреждений. Всем пациентам с туберкулезом выполнены тесты на ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов и тест на беременность для женщин.

Таблица 1 – Дозировка препаратов, применяемых в режимах для лечения МЛУ-ТБ с учетом веса пациентов старше 14 лет

Препарат (группа)	Форма	30-45 кг	46-70 кг	>70 кг	Макс. суточная доза
Lfx (A)	250 мг таблетка	3 таб/день	4 таб/день	4 таб/день	1500 мг
Bdq (A)	100 мг таблетка	4 таб/день первые 2 недели; затем 2 таб/день Пн/Ср/Пт до конца лечения (6 мг/кг/день в начале; 3 мг/кг 3х в неделю до окончания лечения)			
*Lzd (A)	600 мг таблетка	12 мг/кг	1 таб/день	1 таб/день	1200 мг
Cfz (B)	100 мг капсула	1 капс/день	1 капс/день	1 капс/день	
Dlm (C)	50 мг таблетка	2 таб 2 раза/день	2 таб 2 раза/день	2 таб 2 раза/день	200 мг
Примечание – * – возможно уменьшение дозы линезолида до 600 мг три раза в неделю или до 300 мг в день у пациентов с периферической нейропатией по решению лечащего врача.					

Исходы химиотерапии оценивались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Решение о регистрации исхода принималось врачебными комиссиями противотуберкулезных учреждений на основании бактериологической, клинической, рентгенологической динамики в соответствии с клиническим протоколом:

1. «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологическими методами» регистрировался в случае, когда пациент с бактериологически подтвержденным МЛУ-ТБ завершил 9-11 месяцев лечения согласно утвержденного протоколом режима без доказательств неэффективного

лечения, при наличии как минимум двух отрицательных результатов последовательных посевов, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней, на конец лечения и как минимум за месяц до него.

2. «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически» регистрировался, если пациент завершил 9-11 месяцев лечения согласно утвержденного протоколом режима без доказательств неэффективного лечения, но без бактериологических доказательств (отрицательный результат посева или микроскопии мокроты до начала лечения).

3. «Неэффективный курс химиотерапии» относился к больному, лечение которого было прекращено или в постоянной схеме лечения требуется замена как минимум двух ПТП вследствие:

- отсутствия конверсии культуры после 5 месяцев лечения, или
- бактериологической реверсии культуры через 5 месяцев лечения среди пациентов с предыдущей конверсией культуры, или
- получения данных, свидетельствующих о дополнительной приобретенной устойчивости к исследуемым препаратам, или
- развития нежелательной реакции на препараты (которая ведет к замене как минимум двух противотуберкулезных препаратов в режиме).

4. Исход «Умер» регистрировался в случае смерти пациента по любой из причин во время курса лечения.

5. «Прерванный курс химиотерапии» устанавливался пациентам, лечение которых было прервано на два месяца подряд или более.

### **2.3 Методология оценки безопасности укороченных режимов химиотерапии с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов**

Активный мониторинг и управление безопасностью применения противотуберкулезных препаратов осуществлялся в соответствии с положениями руководства ВОЗ [19]. Задачами активного мониторинга были: укрепление и поддержание приверженности к лечению, сбор достоверной информации о безопасности применения комбинации новых противотуберкулезных препаратов и выработка стратегии эффективного мониторинга и предупреждения нежелательных явлений. Все сведения о нежелательных явлениях регистрировались в медицинской документации пациентов с описанием типа, степени тяжести, даты начала и исхода. До начала курса, а также на всем его протяжении проводились мероприятия по санитарному просвещению пациентов и консультирование в отношении нежелательных реакций. Клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг безопасности и эффективности осуществлялся в соответствии с клиническим протоколом с учетом сопутствующих заболеваний и состояний пациента.

В рамках когортного анализа 12-месячных курсов лечения выполнен ретроспективный анализ побочных реакций. С 2010 года в Архангельской области для определения степени тяжести побочных реакций использовалась классификация «*Division of AIDS*» (DAIDS, таблица для оценки тяжести неблагоприятных событий у взрослых и детей, версии 1.0, от 2009 года, затем версия 2.1 от июня 2017 года Национального института здравоохранения, аллергии и инфекционных заболеваний, отдел СПИДа, США).

В рамках операционного исследования 9-месячных пероральных курсов лечения выполнен проспективный анализ всех нежелательных явлений. Для определения их степени тяжести использовалась классификация «*Common Terminology Criteria for Adverse Events*» (CTCAE, «Общие терминологические

критерии для нежелательных явлений», версия 5.0 от ноября 2017 года отдела лечения и диагностики рака Национального института рака, США).

Серьезные нежелательные явления (СНЯ) определены как любые нежелательные явления или реакции на фоне химиотерапии, которые приводят к одному из следующих исходов: смерти; постоянной/значительной потере трудоспособности; госпитализации или ее продлению для купирования нежелательного явления; угрозе жизни; а также иные, серьезные с медицинской точки зрения обстоятельства. При возникновении СНЯ случай рассматривался на врачебной комиссии и принималось решение об отмене, коррекции дозы препаратов, коррекции схемы терапии или направления на консультацию специалистов и лечения.

При каждом визите пациента проводился опрос на предмет клинических проявлений различных НЯ. К характерным симптомам частых нежелательных явлений относились: проявления со стороны органов ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), проявления со стороны психики (психоз, депрессия, тревожность, суицидальные мысли), сыпь, нарушение слуха, периферическая невропатия (онемение, жжение, нарушение двигательной функции), проявления электролитных нарушений (боли в мышцах, ощущение сердцебиения), желтушность, боли в суставах, клинические проявления нарушений со стороны системы крови, а также кардиотоксические эффекты (обмороки, ощущение перебоев в сердце, боль за грудиной).

По данным литературы определены следующие клинически значимые нежелательные явления особого интереса:

- удлинение интервала QT более 450 мс любой степени тяжести (корректированный по формуле Фредерика);
- любые проявления неврита зрительного нерва;
- признаки или симптомы периферической полинейропатии;
- миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения) любой степени тяжести;



- гепатит (повышение уровня АЛТ/АСТ более, чем в 3 раза от ВГН и/или сопутствующее повышение уровня билирубина в 2 и более раз от ВГН);
- любые нежелательные явления, ведущие к постоянной коррекции режима лечения, вне зависимости от степени тяжести;
- беременность во время лечения.

Тесты на выявление беременности проводились перед началом лечения, а также при каждом врачебном визите, если есть неуверенность в соблюдении методов контрацепции. Необходимость в продолжении (или прерывании) лечения в случае беременности оценивалась индивидуально. Беременные женщины, участвующие в операционном исследовании, могли продолжить курс лечения даже во время беременности, при условии, что они предоставили свое согласие на лечение и последующее наблюдение до конца беременности. Женщины, отказывающиеся от гормональной контрацепции, не исключались из исследования, при условии их согласия на использование других форм контрацепции во время исследования. Методы контрацепции обсуждались индивидуально. Между оральными контрацептивами и лекарственными средствами, используемыми в этом исследовании, лекарственных взаимодействий не выявлено.

Таким образом, все нежелательные явления, представляющие особый интерес, нежелательные явления 3 или 4 степени тяжести и все серьезные нежелательные явления были задокументированы.

График обследования пациента в рамках операционного исследования для выявления нежелательных явлений, оценки клинической и бактериологической эффективности лечения включает перечень лабораторных, клинических, скрининговых и физикальных методов обследования и представлен в таблице 2.

Таблица 2 – График оценки эффективности и активного мониторинга нежелательных явлений 9-месячных пероральных режимов химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ

Параметр оценки	До начала лечения	Через 14 дней	Месяц химиотерапии									Месяц наблюдение в 3 ГДН			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9-11	3	6	9	12
Микроскопия мокроты	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Молекулярно-генетическое исследование	+														
Культуральное исследование	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фенотипический ТЛЧ <sup>1</sup>	+					+	+	+	+	+	+				
Вес	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+				
Рост	+														
Физикальный осмотр <sup>2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рентгенография/КТ ОГК	+				+			+			+	+	+	+	+
ВИЧ	+														
CD4 и вирусная нагрузка	+							+					+		+
HBsAg, анти-HCV	+														
Тест на беременность <sup>3</sup>	+														
ЭКГ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Уровень глюкозы натощак <sup>4</sup>	+														
Общий анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Продолжение таблицы 2

Параметр оценки	До начала лечения	Через 14 дней	Месяц химиотерапии									Месяц наблюдение в 3 ГДН			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9-11	3	6	9	12
Общий анализ мочи	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
АСТ, АЛТ, билирубин общий	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Креатинин, мочеви́на, СКФ	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+				
Калий, магний, кальций сывороточный	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+				
HbA1c при сахарном диабете	+				+			+			+		+		+
Опрос на выявления клинический проявлений НЯ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Неврологический скрининг полинейропатии	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Тест Ишихара, острота зрения	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Психосоциальная оценка	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Примечание – 1 – фенотипический ТЛЧ будет осуществляться при всех положительных результатах культуры после третьего месяца лечения для выявления приобретенной лекарственной устойчивости; 2 – физикальный осмотр проводится вне графика при каждом визите фтизиатра; 3 – Тест на беременность выполняется в случае несоблюдения мер контрацепции или подозрении на беременность; 4 – при сахарном диабете график контроля гликемии индивидуален в зависимости от стадии и течения диабета.															

Исследования до начала лечения включали: микроскопию мазка мокроты по Цилю-Нильсену, молекулярно-генетическое и культуральное исследование мокроты, включая фенотипический ТЛЧ, анализ клинических и эпидемиологических данных, вес, рост, физикальный осмотр (далее производился при каждом визите фтизиатра), рентгенографию или спиральную компьютерную томограмму органов грудной клетки, определение антител к ВИЧ, уровень CD4 и вирусную нагрузку при положительном ВИЧ-статусе, HBsAg, анти-HCV, тест на беременность (для женщин), ЭКГ с расчетом скорректированного интервала по формуле Фредерика, уровень сахара в крови натощак, общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), калий, магний и кальций сыворотки крови, гликированный гемоглобин (HbA1c) при наличии сахарного диабета, психосоциальную оценку, скрининг периферической полинейропатии, тест Ишихара для оценки цветоощущения и оценка остроты зрения при помощи таблицы оптотипов, осмотр офтальмолога, опрос пациента на предмет клинических проявлений нежелательных явлений (далее производился при каждом визите фтизиатра).

Через 7 дней после начала химиотерапии выполнялось ЭКГ с расчетом скорректированного интервала по формуле Фредерика. Через 14 дней после начала химиотерапии проводилось ЭКГ в расчетом скорректированного интервала по формуле Фредерика, общий анализ крови, АЛТ, АСТ, билирубин (таблица 3).

Через месяц после начала химиотерапии (и далее как минимум ежемесячно) исследовались следующие параметры: микроскопия и культуральное исследование мокроты, вес, ЭКГ с расчетом скорректированного интервала по формуле Фредерика, ОАК, ОАМ, АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, расчет СКФ, калий, магний, кальций сыворотки крови, психосоциальная оценка, скрининг периферической полинейропатии, тест Ишихара (цветоощущение) и оценка остроты зрения при помощи таблицы оптотипов.

Рентгенологическая динамика оценивалась на третьем, шестом и девятом месяцах химиотерапии.

Таблица 3 – Мониторинг ЭКГ

<b>ЧСС</b> <b>(ударов в минуту)</b>		<b>45</b>	<b>50</b>	<b>55</b>	<b>60</b>	<b>65</b>	<b>70</b>	<b>75</b>	<b>80</b>	<b>85</b>	<b>90</b>	<b>95</b>	<b>100</b>	<b>105</b>	<b>110</b>	<b>115</b>	<b>120</b>	<b>125</b>	<b>130</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>145</b>	<b>150</b>
<b>Интервал R-R</b> <b>(сек)</b>		<b>1,33</b>	<b>1,20</b>	<b>1,09</b>	<b>1,00</b>	<b>0,92</b>	<b>0,86</b>	<b>0,80</b>	<b>0,75</b>	<b>0,71</b>	<b>0,67</b>	<b>0,63</b>	<b>0,60</b>	<b>0,57</b>	<b>0,55</b>	<b>0,52</b>	<b>0,50</b>	<b>0,48</b>	<b>0,46</b>	<b>0,44</b>	<b>0,43</b>	<b>0,41</b>	<b>0,40</b>
Интервал QT мсе к	<b>300</b>	273	282	291	300	308	316	323	330	337	343	350	356	362	367	373	378	383	388	393	398	403	407
	<b>310</b>	282	292	301	310	318	326	334	341	348	355	361	368	374	379	385	391	396	401	406	411	416	421
	<b>320</b>	291	301	311	320	329	337	345	352	359	366	373	379	386	392	397	403	409	414	419	424	429	434
	<b>330</b>	300	311	321	330	339	347	355	363	371	378	385	391	398	404	410	416	421	427	432	438	443	448
	<b>340</b>	309	320	330	349	358	358	366	374	382	389	396	403	410	416	422	428	434	440	446	451	456	461
	<b>350</b>	318	329	340	350	359	368	377	385	393	401	408	415	422	428	435	441	447	453	459	464	470	475
	<b>360</b>	327	339	350	360	370	379	388	396	404	412	420	427	434	441	447	454	460	466	472	477	483	489
	<b>370</b>	336	348	359	370	380	390	399	407	416	424	431	439	446	453	460	466	473	479	485	491	497	502
	<b>380</b>	345	358	369	280	390	400	409	418	427	435	443	451	458	465	472	479	485	492	498	504	510	516
	<b>390</b>	354	367	379	390	401	411	420	429	438	446	455	462	470	477	484	491	498	505	511	517	523	529
	<b>400</b>	363	376	389	400	411	421	431	440	449	458	466	474	482	490	497	504	511	518	524	531	537	543
	<b>410</b>	373	386	398	410	421	432	442	451	460	469	478	486	494	502	509	517	524	531	537	544	550	556
	<b>420</b>	382	395	408	420	431	442	452	462	472	481	490	498	506	514	522	529	536	543	550	557	564	570
	<b>430</b>	391	405	418	430	442	453	463	473	483	492	501	510	518	526	534	542	549	556	563	570	577	584
	<b>440</b>	400	414	427	440	452	463	474	484	494	504	513	522	530	539	547	554	562	569	577	584	590	597
	<b>450</b>	409	423	437	450	462	474	485	495	505	515	524	534	542	551	559	567	575	582	590	597	604	611
<b>460</b>	418	433	447	460	472	484	496	506	517	527	536	545	554	563	571	580	588	595	603	610	617	624	

Продолжение таблицы 3

<b>ЧСС</b> <b>(ударов в минуту)</b>		<b>45</b>	<b>50</b>	<b>55</b>	<b>60</b>	<b>65</b>	<b>70</b>	<b>75</b>	<b>80</b>	<b>85</b>	<b>90</b>	<b>95</b>	<b>100</b>	<b>105</b>	<b>110</b>	<b>115</b>	<b>120</b>	<b>125</b>	<b>130</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>145</b>	<b>150</b>
<b>Интервал R-R</b> <b>(сек)</b>		<b>1,33</b>	<b>1,20</b>	<b>1,09</b>	<b>1,00</b>	<b>0,92</b>	<b>0,86</b>	<b>0,80</b>	<b>0,75</b>	<b>0,71</b>	<b>0,67</b>	<b>0,63</b>	<b>0,60</b>	<b>0,57</b>	<b>0,55</b>	<b>0,52</b>	<b>0,50</b>	<b>0,48</b>	<b>0,46</b>	<b>0,44</b>	<b>0,43</b>	<b>0,41</b>	<b>0,40</b>
Интервал	<b>470</b>	427	442	457	470	483	495	506	517	528	538	548	557	566	575	584	592	600	608	616	623	631	638
QT мсе к	<b>480</b>	436	452	466	480	493	505	517	528	539	549	559	569	578	587	596	605	613	621	629	637	644	651
	<b>490</b>	445	461	476	490	503	516	528	539	550	561	571	581	590	600	609	617	626	634	642	650	658	665
	<b>500</b>	454	471	486	500	514	526	539	550	562	572	583	593	603	612	621	630	639	647	655	663	671	679
	<b>510</b>	463	480	495	510	524	537	549	561	573	584	594	605	615	624	634	643	651	660	668	676	684	692
	<b>520</b>	472	489	505	520	534	547	560	572	584	595	606	617	627	636	646	655	664	673	681	690	698	706
	<b>530</b>	482	499	515	530	544	558	571	583	595	607	618	628	639	649	658	668	677	686	694	703	711	719
	<b>540</b>	491	508	525	540	555	568	582	594	606	618	629	640	651	661	671	680	690	699	708	716	725	733
	<b>550</b>	500	518	534	550	565	579	592	605	618	630	641	652	663	673	683	693	702	712	721	729	738	746
	<b>560</b>	509	527	544	560	575	590	603	616	629	641	653	664	675	685	696	706	715	725	734	743	751	760
	<b>570</b>	518	536	554	570	585	600	614	627	640	652	664	676	687	698	708	718	728	738	747	756	765	774
	<b>580</b>	527	546	563	580	596	611	625	638	651	664	676	688	699	710	720	731	741	751	760	769	778	787
	<b>590</b>	536	555	573	590	606	621	636	649	663	675	688	700	711	722	733	743	754	763	773	783	792	801
	<b>600</b>	545	565	583	600	616	632	646	660	674	687	699	711	723	734	745	756	766	776	786	796	805	814

После регистрации исхода «эффективный курс химиотерапии» пациенты переводились в 3 группу диспансерного наблюдения и обследовались каждые три месяца с включением: микроскопии мазка мокроты, культуральное исследование мокроты, ЭКГ с расчетом скорректированного интервала по формуле Фредерика, ОАК, скрининг периферической полинейропатии, тест Ишихара и оценка остроты зрения при помощи таблицы опто типов, рентгенологического обследования легких.

График мониторинга мог быть скорректирован с более частым контролем параметров оценки в зависимости от состояния пациента, коморбидного фона и переносимости лечения.

В рамках операционного исследования 9-месячных курсов лечения с целью раннего выявления признаков и симптомов периферической полинейропатии ежемесячно использовался краткий скрининг периферической нейропатии, основанный на опыте операционного исследования «*EndTB*». У пациента может быть диагностирована периферическая нейропатия при наличии жалоб на типичные симптомы (онемение, покалывание, жжение, боль), плюс пониженное ощущение вибрации в больших пальцах ног или пониженные сухожильные рефлексы в области голеностопного сустава.

На первом этапе производился опрос пациента на предмет симптомов нейропатической боли в виде «жжения», «покалывания» и/или «прострелов» с оценкой выраженности симптомов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 1 до 10 баллов для каждой из нижних конечностей. При оценке пациентом от 1-3 пунктов по ВАШ присваивался 1 балл, от 4 до 6 – 2 балла, от 7 до 10 – максимальная оценка в 3 балла.

На втором этапе производилась оценка вибрационной чувствительности камертоном с частотой колебаний 128 Гц путем его активизации и прикладывания к костным выступам каждой из стоп. Ощущение вибрации более 10 секунд считалось нормой (0 баллов), при ощущении вибрации от 6 до 10 секунд – слабое снижение (1 балл), ощущение вибрации менее 5 секунд расценивалось, как

умеренное снижение (2 балла), отсутствие ощущений вибрации соответствовало тяжелому снижению чувствительности (3 балла).

На третьем этапе скрининга производилась оценка глубоких сухожильных рефлексов при помощи неврологического молоточка в области ахиллова сухожилия. При отсутствии рефлекса присваивалось 0 баллов, гипоактивный рефлекс соответствовал 1 баллу, нормальный глубокий сухожильный рефлекс – 2 баллам, гиперактивный рефлекс – 3 баллам.

Регистрация нежелательного явления производилась при сочетании, когда балл субъективной нейропатии выше 0 и, как минимум, при наличии одного двустороннего объективного результата (изменение в ощущении вибрации или изменение глубокого сухожильного рефлекса в области голеностопного сустава).

Лечение всех нежелательных явлений зависело от степени тяжести в соответствии с используемой классификацией и проводилось согласно клиническим рекомендациям, утвержденным местным разработанным протоколам купирования побочных реакций.



## Глава 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Результаты когортного анализа эффективности укороченных 12-месячных режимов лечения туберкулеза с пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в Архангельской области

Эпидемиологическая ситуация МЛУ-ТБ в Архангельской области благоприятная и имеет общую тенденцию к сокращению случаев, однако ежегодная доля пациентов с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам остается стабильной на протяжении всего изучаемого периода (рисунок 10). За период с 2010 по 2021 годы 269 случаев пре-ШЛУ-ТБ были зарегистрированы в гражданском и пенитенциарном секторах Архангельской области.

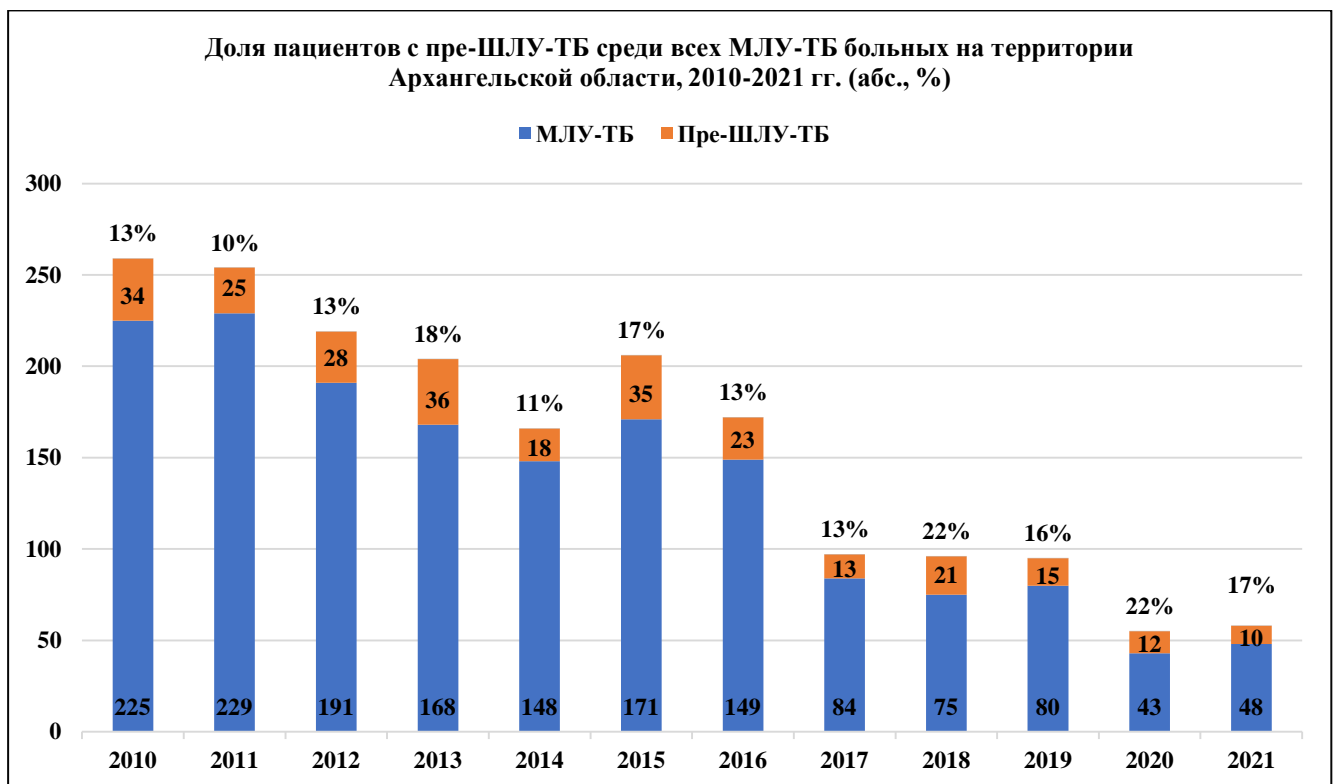


Рисунок 10 – Абсолютные показатели заболеваемости МЛУ-ТБ и доля пре-ШЛУ-ТБ в Архангельской области за 2010-2021 годы

В первую группу сравнения вошли 196 пациентов, которым было назначено лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Вторая группа сравнения включает 73 пациента и сформирована с 2015 года, когда включение новых препаратов и укорочение режима стало возможным. Заболеваемость пре-ШЛУ-ТБ (абсолютные значения) в гражданском и пенитенциарном обществах Архангельской области за изучаемый период представлена на рисунке 11.

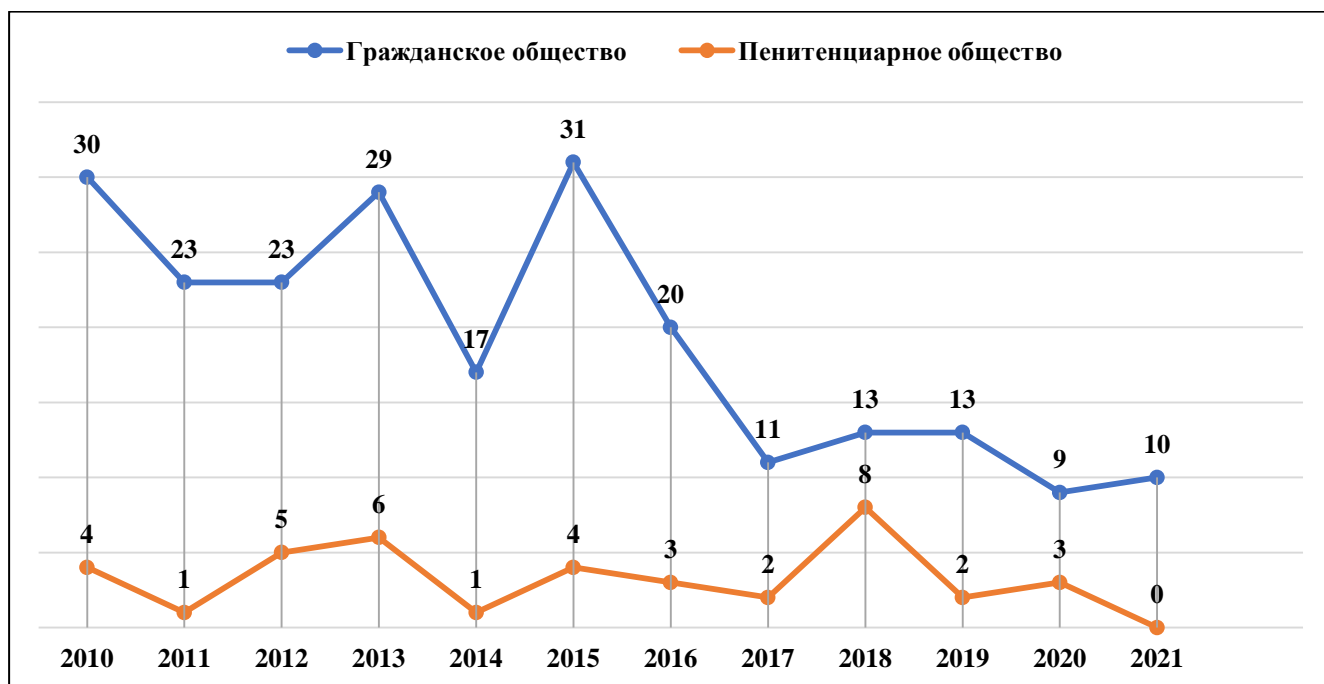


Рисунок 11 – Абсолютные показатели заболеваемости пре-ШЛУ-ТБ за период с 2010 по 2021 годы в гражданском и пенитенциарном секторах Архангельской области (n=269)

В первой изучаемой группе более половины пациентов (n=123, 61,8%) уже получали лечение туберкулеза в анамнезе. Во второй группе сравнения 50 пациента (68,5%) также имели более одного случая туберкулеза легких. Если за изучаемый период времени пациент получал несколько курсов лечения, то при статистическом анализе каждый случай туберкулеза у одного и того же пациента учитывался, как отдельный случай лечения и относился к группе сравнения в зависимости от режима химиотерапии.

Для каждого пациента определена категория случая при регистрации туберкулеза. Среди пациентов 1 группы сравнения у 73 человек (37,2%) зарегистрирован «новый случай» туберкулеза органов дыхания; 22 пациента (11,2%) имели рецидив заболевания, а для 16 пациентов (8,2%) имеет место рецидив МЛУ-ТБ; 22 пациента возобновили терапию после прерванного лечения (11,2%); значимая доля больных (58 пациентов, 29,6%) имели неэффективный результат предыдущего курса лечения туберкулеза; три пациента (1,5%) прибыли из других регионов РФ и категорию случая достоверно определить не удалось, и у еще двух зарегистрированных больных категория определена как «другой» в виду отсутствия медицинских данных (1,0%).

Категории случая второй группы сравнения распределились следующим образом: 24 (32,9%) пациента имели новый случай заболевания; 10 (13,7%) выявлен рецидив заболевания; у 8 больных (11,0%) определен рецидив МЛУ-ТБ; 10 пациентов (13,7%) начали лечение после прерванного курса химиотерапии, 19 (26,0%) больных взяты на повторное лечение после неэффективного курса химиотерапии; два (2,7%) человека прибыли из других регионов РФ.

Таким образом, большинство пациентов из групп сравнения определены к категориям «новый случай» и «после неэффективного курса химиотерапии» ( $p=0,64$ ). Распределение пациентов по категориям случая в зависимости от года регистрации представлено на рисунке 12.

Средний возраст пациентов составил 40 (31;48) и 39,5 (32;47) лет в группах сравнения, в группу лечения укороченными режимами химиотерапии был зарегистрирован один подросток 16 лет. Традиционно, большинство пациентов были лицами мужского пола: 159 (81,1%) и 56 (76,7%) пациентов в первой и второй группах соответственно. В изучаемых группах зарегистрировано 37 (18,9%) и 17 (23,3%) женщин соответственно ( $p=0,422$ ). Беременных женщин в изучаемой когорте не было. Большинство пациентов первой группы были городскими жителями ( $n=90$ , 45,9%), 68 пациентов являлись жителями сельской местности (34,7%). Во второй группе незначительно преобладали сельские жители ( $n=40$ , 54,8%) над городскими ( $n=31$ , 42,5%).

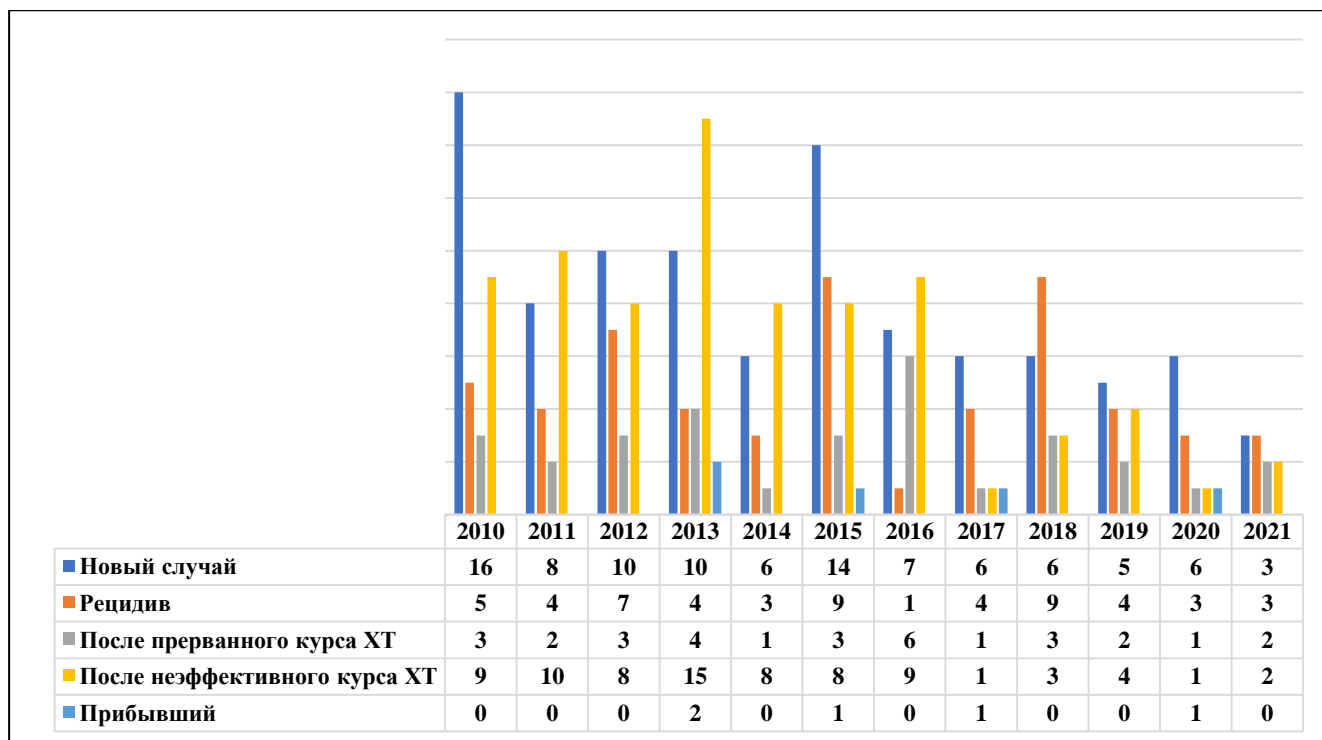


Рисунок 12 – Абсолютное количество пациентов по категории случая туберкулеза за период с 2010 по 2021 годы среди пациентов с пре-ШЛУ-ТБ в Архангельской области (n=269)

Для повышения количества наблюдений в анализ включены пациенты из медицинской организации Управления федеральной системы исполнения наказания РФ (УФСИН): 38 пациентов первой группы (19%) и 2 (2,7%) из второй группы сравнения. Статистическая разница в группах сравнения оказалась значимой ( $p < 0,05$ ), вероятно за счет большего применения в системе УФСИН стандартных схем химиотерапии и ограниченным применением новых ПТП.

Преобладающим путем выявления туберкулеза в обеих группах сравнения остается обращение пациента с жалобами в медицинские организации: 82 (41,8%) и 48 (65,7%) человек соответственно. Также 48 (24,5%) и 20 (27,4%) пациентов соответственно выявлены методом лучевого скрининга. При обследовании по контакту с больными туберкулезом выявлены 11 пациентов (5,6%) из первой и 4 пациента (5,6%) из второй группы. Посмертно туберкулез диагностирован у 4 больных (2,0%). Для 51 пациента первой группы (26%) и 1 пациента из второй группы (1,4%) информация о пути выявления не оценена из-за отсутствия данных.

Сравнение групп по данному параметру не выявило статистически значимых отличий ( $p=0,3$ ).

Бактериологическая и/или молекулярно-генетическая верификация диагноза составила более 98% для обеих групп сравнения ( $n=198$  и  $n=72$  соответственно). Всего у трех пациентов диагноз установлен клинически на основании тесного контакта с бактериологически-подтвержденным больным и наличием рентгенологических изменений в легких (1,0% и 1,4% в группах). Также у одного из больных туберкулез установлен на основании гистологических данных резецированной ткани легкого (0,5%).

У пяти больных (2,6%) первой группы дополнительно к легочному поражению определена внелегочная локализация туберкулеза в виде: туберкулезного менингита ( $n=1$ ), плеврита ( $n=3$ ), плеврита + туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов ( $n=1$ ), а также одного случая генерализованного милиарного туберкулеза. Среди пациентов второй группы (2,7%) у двух больных дополнительно к легочной установлено внелегочное поражение: туберкулезный плеврит в одном случае и плеврит в сочетании с поражением почек в другом.

Показатель определения МБТ методом микроскопии мазка мокроты окраской по Цилю-Нильсену чаще всего связан с наличием полостей распада легочной ткани. Так, в первой группе у 145 (74,0%) пациентов определена фаза распада до начала химиотерапии и у 140 (71,4%) больных определены кислотоустойчивые микобактерии методом микроскопии мокроты. Для 15 пациентов (7,7%) из первой группы данные о фазе распада или рентген-данные отсутствуют. У 48 (65,8%) пациентов второй группы определялись микобактерии в мазке мокроты до начала лечения и 56 (76,7%) имели распад ткани легкого.

Положительный ВИЧ-статус задокументирован у восьми (4,0%) пациентов из первой группы и шести (8,2%) пациентов группы лечения новыми ПТП. Положительные маркеры вирусного гепатита С определены у 15 (7,7%) и 8 (11,1%) пациентов в группах сравнения. Для 62 (31,6%) и 64 (87,7%) пациентов первой группы не удалось найти данные о ВИЧ-статусе и гепатите С.

Злоупотребление алкоголем на фоне лечения задокументировано у 52 пациентов первой группы (26,5%) и 38 пациентов второй группы (52,1%). Группы были сопоставимы между собой по возрастно-половому составу и характеристикам туберкулёзного процесса. Ниже в таблице 4 суммированы данные по основным клинико-рентгенологическим и демографическим показателям.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика основных клинико-рентгенологических, демографических показателей в группах сравнения изучаемой когорты, Архангельская область, 2010- 2021 гг.

Характеристика	1 группа (n=196)	2 группа (n=73)	Хи-квадрат Пирсона, p-value
Возраст, медиана (Q1;Q3)	40 (31;48)	39,5 (32;47)	
Пол			
Мужской	159 (81,1%)	56 (76,7%)	F=0,64
Женский	37 (18,9%)	17 (23,3%)	p=0,422
Категория случая			
Новый	73 (37,2%)	24 (32,9%)	F=5,16 p=0,6402
Рецидив	22 (11,2%)	10 (13,7%)	
Рецидив МЛУ-ТБ	16 (8,2%)	8 (11,0%)	
После прерванного лечения	22 (11,1%)	10 (13,7%)	
После неэффективного лечения	58 (29,6%)	19 (26,0%)	
Прибывшие	1 (1,5%)	2 (2,7%)	
Иное	2 (1,0%)	–	
Место жительства			
Городской житель	90 (45,9%)	31 (42,5%)	F=15,01 p=0,0005
Сельский житель	68 (34,7%)	40 (54,8%)	
Система ФСИН	38 (19,4%)	2 (2,7%)	
Путь выявления			
При обращении с жалобами	82 (41,8%)	48 (65,8%)	F=3,53 p=0,3169
Скрининг	48 (24,5%)	20 (27,4%)	
По контакту	11 (5,6%)	4 (5,5%)	
Посмертно	4 (2,0%)	–	
Нет данных*	51 (26,0%)	1 (1,4%)	

Продолжение таблицы 4

Характеристика	1 группа (n=196)	2 группа (n=73)	Хи-квадрат Пирсона, p-value
Бактериологическая/МГМ верификация диагноза	193 (98,5%)	72 (98,6%)	F=1,18 p=0,757
Клинически	2 (1,0%)	1 (1,4%)	
Гистологически	1 (0,5%)	–	
Локализация туберкулеза			F=1,34 p=0,511
Легочный ТБ	190 (96,9%)	71 (97,3%)	
Легочный + внелегочный ТБ	5 (2,6%)	1 (2,7%)	
Генерализованный ТБ	1 (0,5%)	–	
Распад легочной ткани			F=6,29 p=0,043
Да	145 (74,0%)	56 (76,7%)	
Нет	36 (18,4%)	17 (23,3%)	
Неизвестно*	15 (7,7%)	–	
Результат микроскопии мазка по Цилю-Нильсену (до начала лечения)	53 (27,0%)	25 (43,2%)	F=4,5 p=0,2124
КУБ (-)	140 (71,4%)	48 (65,8%)	
КУБ (+)	3 (1,5%)	–	
Нет данных*			
ВИЧ-статус			F=2,07 p=0,1502
Положительный	8 (4,0%)	6 (8,2%)	
Отрицательный	126 (64,3%)	65 (89,0%)	
Нет данных*	62 (31,6%)	2 (2,7%)	
Вирусный гепатит С			F=0,8 p=0,37
Положительный	15 (7,7%)	8 (11,1%)	
Отрицательный	79 (40,3%)	64 (87,7%)	
Нет данных*	102 (52,0%)	–	
Синдром зависимости от алкоголя	52 (26,5%)	38 (52,1%)	F=0,28 p= 0,0599
Примечание – * – отсутствие данных по некоторым клиническим характеристикам обусловлено ограничением доступа к медицинской документации пациентов ФСИН и/или утратой медицинской документации.			

В большинстве случаев пре-ШЛУ-ТБ лекарственная устойчивость к фторхинолонам уже сопровождалась устойчивостью хотя бы к одному из инъекционных препаратов (канамицин, капреомицин, амикацин) в обеих группах сравнения, что до обновления в 2021 году руководства ВОЗ, считалось критерием ШЛУ-ТБ [138] (рисунок 13).

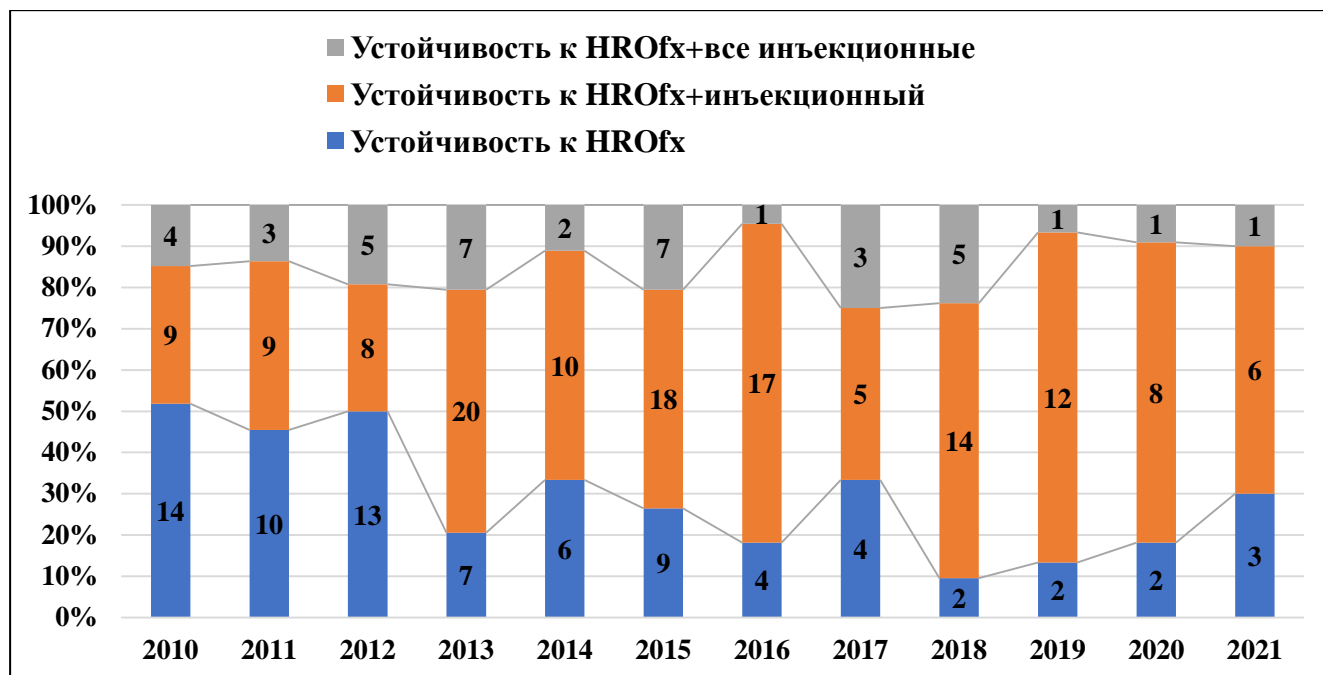


Рисунок 13 – Профиль лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза среди пациентов с МЛУ-ТБ за период с 2010-2021 гг. (n=269)

Из 269 зарегистрированных случаев пре-ШЛУ-ТБ 73 пациента не начали лечение по следующим причинам: смерть от туберкулеза до начала курса ХТ (n=30; 40,5%), смерть от других причин до начала курса ХТ (n=5; 6,8%), пациенты, получали только паллиативную помощь по решению врачебной комиссии (n=11; 14,9%), отказ от лечения (n=1; 1,4%), выбытие на другую территорию (n=11; 14,9%), потеря пациента до начала лечения (n=4; 5,4%), отсутствие данных из системы УФСИН о схеме лечения и/или исходе лечения (n=11, 16,2%). Таким образом, исход имеют 196 пациентов, начавших лечение пре-ШЛУ-ТБ, из них 124 пациента получали индивидуализированный режим химиотерапии в соответствии с клиническими рекомендациями и 72 пациента



получали укороченный до 12 месяцев курс химиотерапии с добавлением новых ПТП. Режимы лечения пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Состав режимов химиотерапии туберкулеза легких с пре-ШЛУ-ТБ, Архангельская область, 2010-2021 гг.

<b>Режимы в соответствии с клиническими рекомендациями РОФ (n=124)</b>
8 Z Mfx Pto PAS Cs Cm/12-18 Z Mfx Pto PAS Cs
8 Z Lfx Pto PAS Cs Cm/12-18 Z Lfx Pto PAS Cs
8 Z Cm Mfx Pto Cs /12-18 Z Mfx Pto Cs
8 Z Mfx Pto PAS Cs Cm Clr Amx [Bdq] [Lzd]/12-18 Z Mfx Pto PAS Cs Clr Amx
<b>Укороченные 12-месячные режимы с включением новых препаратов (n=72)</b>
<b>Bdq Lzd Dlm Cfz (n=24)</b>
<b>Bdq Dlm Cfz Lzd Imp+Amx/clv (n=9)</b>
<b>Bdq Dlm Cfz Amx/clv (n=1)</b>
<b>Bdq Dlm Lzd Pto Cs Cm (n=1)</b>
<b>Bdq Dlm Lzd Mfx Imp+Amx/clv Cm (n=1)</b>
<b>Bdq Lzd Cfz Cm Pto Z (n=1)</b>
<b>Dlm Lzd Cm Z Imp+Amx/clv Pto Cs (n=1)</b>
<b>Dlm Mfx Cm Imp+Amx/clv (n=1)</b>
<b>Lzd Mfx Cm Pto Cs PAS (n=1)</b>
<b>Lzd E Mfx Cm Imp+Amx/clv Pto Cs SQ109 (n=1)</b>
<b>Lzd Mfx Cm Imp+Amx/clv Pto Cs (n=1)</b>
<b>Lzd Cm Lfx Z Cs PAS Pto Imp+Amx/clv (n=1)</b>
<b>Lzd Cm Mfx Z Cs Pto Imp+Amx/clv (n=1)</b>
<b>Bdq Cm Mfx Cs Pto Z Imp+Amx/clv (n=4)</b>
<b>Bdq Lzd Cm Mfx/Lfx Z Cs Pto Imp+Amx/clv (PAS) (n=22)</b>
<b>Bdq Lzd Imp+Amx/clv 9 (n=1)</b>
<b>Bdq Cfz Km Lfx Cs Pto Z (n=1)</b>

Исходы курсов химиотерапии в 1 и 2 группах сравнения (соответственно): эффективный курс ХТ зарегистрирован у 59 (47,6%) и 45 (62,5%) пациентов; прервали курс ХТ 22 (17,7%) и 13 (18%) пациентов; неэффективный курс ХТ установлен у 27 (21,8%) и 6 (8,3%) больных; смерть от иных причин наступила

у 5 (4,0%) и 6 (8,3%); смерть от туберкулеза наступила у 7 (5,6%) и 1 (1,4%) больных; переведены – 4 (3,2%) и 1 (1,4%) пациента. При применении критерия хи-квадрат Пирсона для сравнения исходов лечения выявлены статистически значимые различия в группах сравнения ( $p=0,001$ ,  $F=24,73$ ) (таблица 6).

Таблица 6 – Исходы курсов химиотерапии в группах сравнения, Архангельская область, 2010-2021 гг. (n=196)

<b>Исходы лечения</b>	<b>Первая группа (n=124)</b>	<b>Вторая группа (n=72)</b>
<b>Эффективный курс ХТ</b>	<b>59 (47,6%)</b>	<b>45 (62,5%)</b>
Прерванный курс ХТ	22 (17,7%)	13 (18%)
<b>Неэффективный курс ХТ</b>	<b>27 (21,8%)</b>	<b>6 (8,3%)</b>
Смерть от иных причин	5 (4,0%)	6 (8,3%)
Смерть от ТБ	7 (5,6%)	1 (1,4%)
Переведены	4 (3,2%)	1 (1,4%)
Рецидивы	4 (6,8%)	0
<i><b>F для теста Хи-квадрат Пирсона=24,73, p=0,001</b></i>		

Из пациентов первой группы, имевших эффективный курс химиотерапии, у четырех пациентов (6,8%) был зарегистрирован рецидив заболевания. Рецидив выявлен на разных сроках после успешного завершения лечения: у двух пациентов – через три года, у одного – через четыре года и у одного из больных рецидив зарегистрирован в первый год после окончания лечения. Однако, связь с режимом лечения не установлена, так как для определения причины рецидива (истинный рецидив или реинфицирование) необходимо дополнительное исследование образцов культуры методами молекулярно-эпидемиологического анализа.

Для дальнейшего статистического анализа влияния новых препаратов на исход химиотерапии, все результаты лечения пациентов из групп сравнения были объединены в две группы: благоприятный исход (включает исходы

«эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологически» и «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически») и неблагоприятный исход («неэффективный курс ХТ», «прерванный курс ХТ» и смерть на фоне химиотерапии). Модель логистического регрессионного анализа Кокса продемонстрировала, что включение в схему химиотерапии хотя бы одного из новых лекарственных препаратов повышает вероятность благоприятного исхода в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а одновременное назначение четырех новых препаратов (Bdq+Lzd+Cfz+Dlm) увеличивает шанс излечения в 3,7 раза ( $p < 0,01$ ) (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты регрессионного анализа Кокса для оценки влияния новых противотуберкулезных препаратов на исход заболевания (n=196)

<b>Режим химиотерапии</b>	<b>Отношение рисков (OR)</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>p-value</b>
Включение одного из новых лекарственных препаратов	1,655	[1,257-8,822]	0,015
Включение в схему лечения 4-х новых лекарственных препаратов	3,694	[2,232-19,759]	0,001

Основным показателем эффективности химиотерапии по данным ВОЗ является наступление стойкой конверсии культуры. Для определения факторов, влияющих на конверсию культуры в изучаемой когорте, также был выполнен регрессионный анализ Кокса. В качестве учитываемых переменных включались: пол, возраст, место жительства, алкоголь, категория случая, исход, результаты теста лекарственной чувствительности, схема лечения, наличие полостей деструкции, место проживания, путь выявления.

Наличие полостей распада, методы выявления туберкулеза, место проживания пациента, а также факт злоупотребления алкоголем не влияли на конверсию культуры в данной регрессионной модели. Статистически значимыми переменными, влияющими на конверсию культуры стали: пол, категория случая («рецидив МЛУ-

ТБ», «после неэффективного курса ХТ»), наличие устойчивости хотя бы к одному из инъекционных препаратов, включение в режим лечения новых препаратов. Немодифицируемый фактор риска в виде наличие мужского пола и наличие неэффективного исхода лечения в прошлом увеличивает шанс неблагоприятного исхода в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Наличие дополнительной устойчивости к инъекционным препаратам у фторхинолон-резистентных случаев МЛУ-ТБ и категория рецидива МЛУ-ТБ повышает шанс неблагоприятного исхода в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Однако добавление в схему химиотерапии хотя бы одного из новых лекарственных препаратов увеличивает шанс наступления конверсии культуры в 2 раза ( $p < 0,05$ ), а при назначении 4-компонентного режима (Bdq+Lzd+Cfz+Dlm) повышает вероятность наступления конверсии культуры в 4 раза ( $p < 0,05$ ). Результаты логистического регрессионного анализа представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Факторы, влияющие на конверсию культуры по данным логистического регрессионного анализа Кокса среди пациентов, получающих химиотерапию туберкулеза за 2010-2021 гг. (n=196)

Факторы риска	Отношение рисков (OR)	95% ДИ	p-value
<b>Мужской пол</b>	<b>0,596</b>	<b>[0,336-1,055]</b>	<b>0,076</b>
Возраст	1,004	[0,982-1,027]	0,712
<i>Категория случая</i>			
Рецидив	0,767	[0,378-1,555]	0,463
<b>Рецидив МЛУ-ТБ</b>	<b>0,416</b>	<b>[0,169-1,02]</b>	<b>0,055</b>
После прерванного лечения	0,613	[0,247-1,519]	0,29
<b>После неэффективного лечения</b>	<b>0,518</b>	<b>[0,28-0,957]</b>	<b>0,036</b>
Прибывший	1,086	[0,238-4,955]	0,915
<i>Место проживания</i>			
Село	1,174	[0,723-1,906]	0,517
<i>Путь выявления</i>			
При обращении с жалобами	1,143	[0,68-1,923]	0,614
Скрининговое обследование	1,11	[0,471-2,616]	0,812

Продолжение таблицы 8

Факторы риска	Отношение рисков (OR)	95% ДИ	p-value
Наличие полостей распада в легких	1,222	[0,648-2,307]	0,536
<b>Наличие устойчивости к инъекционным препаратам</b>	<b>0,433</b>	<b>[0,257-0,73]</b>	<b>0,002</b>
<b>Включение в режим лечения одного из новых лекарственных препаратов</b>	<b>2,088</b>	<b>[1,173-3,715]</b>	<b>0,012</b>
<b>Включение в схему лечения 4-х новых лекарственных препаратов</b>	<b>4,143</b>	<b>[2,22-7,732]</b>	<b>0</b>
Злоупотребление алкоголем	1,059	[0,66-1,696]	0,813

Методом Каплана-Мейера составлен график времени наступления конверсии культуры (в месяцах) в зависимости от схемы лечения (рисунок 14).

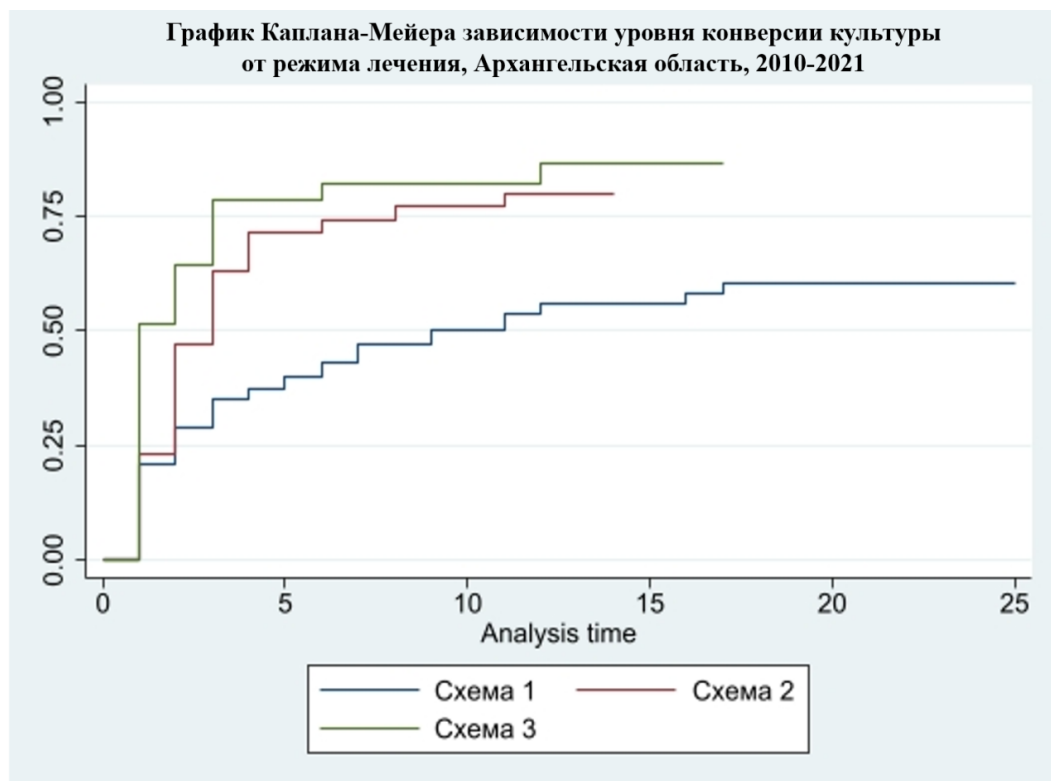


Рисунок 14 – График Каплана-Мейера зависимости уровня конверсии культуры от режима лечения, Архангельская область, 2010-2021 гг.

На графике рисунка 14 «Схема 1» (синяя линия) соответствует индивидуализированному режиму ХТ согласно Клиническим рекомендациям, «Схема 2» (красная линия) отражает укороченные режимы ХТ с включением, как минимум одного нового противотуберкулезного препарата, и «Схема 3» (зеленая линия) представляет укороченный режим химиотерапии с одновременным включением 4 препаратов (Bdq+Lzd+Cfz+Dlm).

### **3.2 Результаты лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии укороченными 9-месячными пероральными режимами лечения в объединенной когорте Архангельской и Владимирской областей**

С 2021 по 2023 годы в гражданском секторе Архангельской и Владимирской областей зарегистрировано 470 случаев МЛУ-ТБ легких, из них 91 пациент с пре-ШЛУ-ТБ и два пациента с ШЛУ-ТБ. По решению врачебных комиссий противотуберкулезных центров критериям включения в операционное исследование соответствовали 175 пациентов. Абсолютное количество и доля пациентов с МЛУ-ТБ, зарегистрированных и включенных в исследование представлены на рисунке 15.

Оставшиеся 126 пациентов (26,8%) начали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями в виду регистрации случая раньше и позже сроков проведения исследования и не смогли стать его участниками. 14 пациентов умерли (3,0%) и два пациента (0,4%) были потеряны для наблюдения до начала любой противотуберкулезной терапии. Девять пациентов (1,9%) были в местах лишения свободы или другие регионы, где организовать лечение не представлялось возможным, а также 10 больных (2,1%) начали лечение в рамках другого операционного исследования по изучению эффективности и безопасности укороченных до 6 месяцев схем лечения.

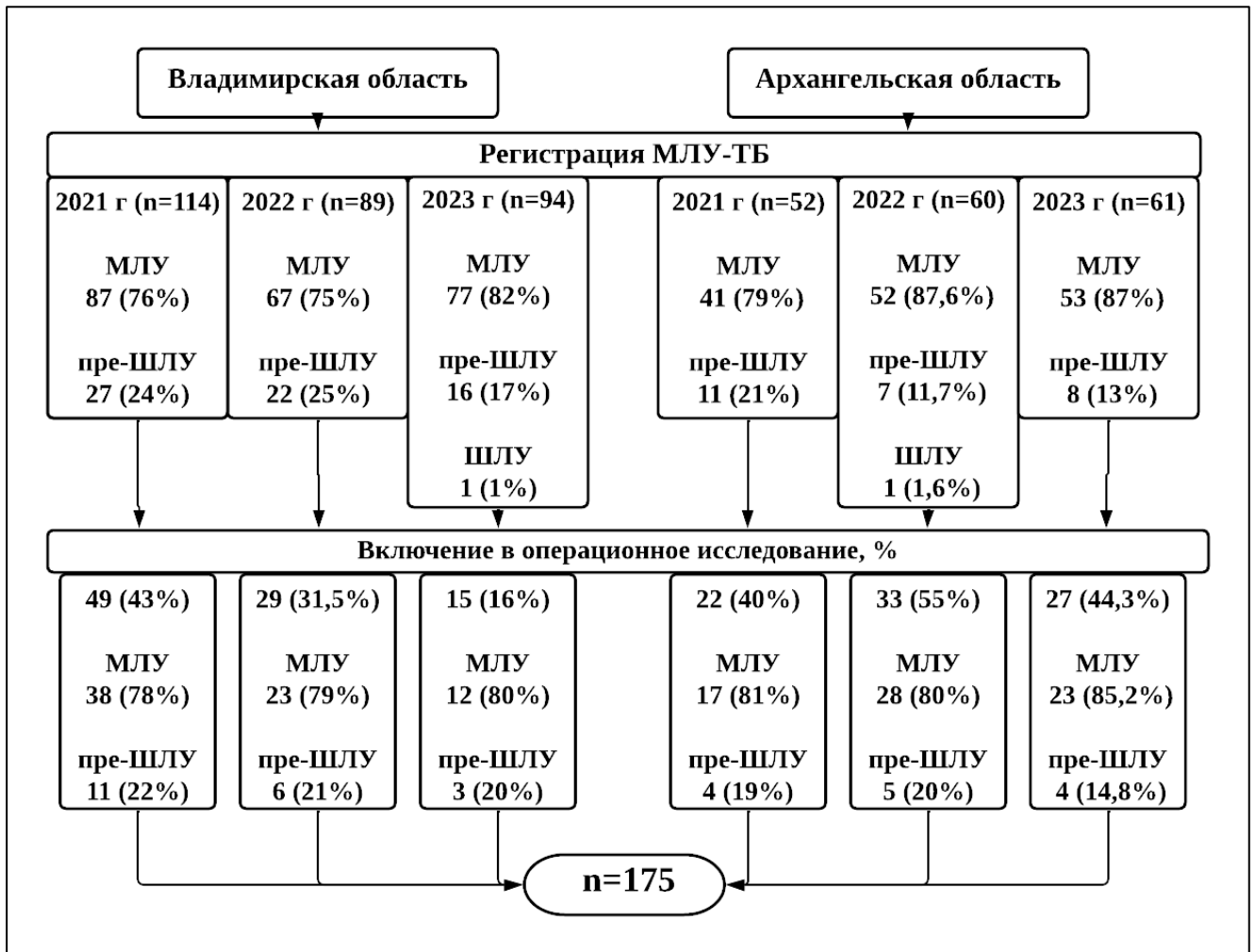


Рисунок 15 – Регистрация и включение в операционное исследование пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ во Владимирской и Архангельской областях, 2021-2023 гг.

23 пациента (4,9%) прибыли с уже назначенным режимом химиотерапии из других регионов страны или МЛС. Данная причина характерна больше для Владимирской области в связи с высоким уровнем внутренней миграции людей в центральном регионе страны. В это число входят также случаи, когда индивидуализированный режим химиотерапии был назначен по результату консультации пациента в федеральном центре. Для 45 пациентов (9,6%) ожидание результата ТЛЧ к фторхинолонам (более 4-х недель) не позволило включить пациентов своевременно. Данная причина характерна больше для пациентов Владимирской области в связи с действующим алгоритмом по отправке образцов для тестирования к фторхинолонам в НМИЦ ФПИ на начальных этапах организации исследования. 12 пациентам (2,6%), включая детей и подростков,

МЛУ-ТБ зарегистрирован клинически на основании анамнеза, но без достоверных данных о ТЛЧ источника инфекции, в связи с чем был назначен курс химиотерапии в соответствии с клиническими рекомендациями.

До начала лечения у семи пациентов (1,5%) были диагностированы следующие сопутствующие патологии, являющиеся противопоказаниями к приему исследуемых препаратов: нарушение ритма сердца (n=2), терминальная почечная недостаточность (n=1), высокая активность вирусного гепатита С (n=1), терминальная стадия цирроза печени на фоне первичного билиарного цирроза (n=1), тяжелая анемия (n=1), тяжелая полинейропатия (n=1). Один пациент не смог подписать информированное добровольное согласие на назначение схемы лечения из-за бессознательного состояния после черепно-мозговой травмы. Для одного пациента распространенное злокачественное новообразование (ЗНО) органов лица и шеи привело к невозможности перорального приема препаратов схемы. Зарегистрированы четыре случая генерализованного туберкулеза, один из которых сопровождался поражением ЦНС и пять случаев костно-суставного туберкулеза, которые являются критериями исключения по утвержденному клинической протоколу исследования в связи с недостаточно изученной эффективностью изучаемых препаратов в отношении данных локализаций ТБ.

Для одного пациента (0,2%) заказ препаратов оказался невозможным ввиду отсутствия документов, удостоверяющих личность, и еще один пациент отказался от любого обследования и лечения (0,2%). В 2023 году двум пациентам (0,4%) из обоих регионов короткий режим не мог быть назначен в связи с регистрацией рецидива, возникшего после изучаемого 9-месячного лечения в 2022 году, а для пяти пациентов (1,1%) – по причине неэффективного исхода 9-месячного курса лечения. Для трех пациентов (0,6%) определена устойчивость к бедаквину и/или линезолиду из образца мокроты до начала лечения. Для семи пациентов (1,5%) низкая приверженность к любой противотуберкулезной терапии стала препятствием для участия в исследовании. Организационные причины также были препятствием к включению пациентов. Так, для 17 пациентов (3,6%), зарегистрированных в 2022 году, лечение короткими курсами не могло быть



организовано в виду временной логистической задержки в поставках новых противотуберкулезных препаратов. Таким образом, 175 пациентов начали лечение короткими курсами химиотерапии.

В дальнейшем восемь пациентов, начавших новый режим лечения, были выведены из когорты и переведены на стандартный режим лечения по следующим причинам: из-за подтверждения устойчивости к изучаемым препаратам в образце мокроты до начала лечения; выбытия в федеральную систему исполнения наказания (УФСИН); снятия диагноза МЛУ-ТБ; случая туберкулем головного мозга у одной из пациенток на 4-м месяце химиотерапии; а также выявления туберкулезного спондилита, подтвержденного на 8-м месяце лечения пациента после диагностической операции. Представленный ниже рисунок 16 отражает процедуру включения пациентов в исследование.

Таким образом, преобладающими критериями исключения среди 295 исключенных пациентов стали: получение индивидуального режима химиотерапии с включением исследуемых препаратов более 4-х недель (n=45, 9,6%), ожидание результата теста лекарственной чувствительности к фторхинолонам более 4-х недель (n=23, 4,9%), а также временные перерывы в поставках лекарственных препаратов, не зарегистрированных в РФ на момент исследования (n=17, 3,6%).

Последующий анализ эффективности выполнен для всех пациентов, имеющих исход короткого курса лечения (n=167).

Средний возраст пациентов составил 43 года (38; 52). Участниками исследования стали два подростка – 17 и 14 лет. Максимальный возраст пациента составил 74 года. Клинический протокол предполагает включение детей младше шести лет. Однако, в Архангельской области дети не включены ввиду отсутствия заболеваемости МЛУ-ТБ среди детского населения в период исследования. Во Владимирской области дети не участвовали в операционном исследовании по решению врачебной комиссии. Большинство пациентов были лицами мужского пола (139; 83,2%). Среди 28 женщин (16,8%) у одной пациентки наступила беременность на 4-м месяце химиотерапии.

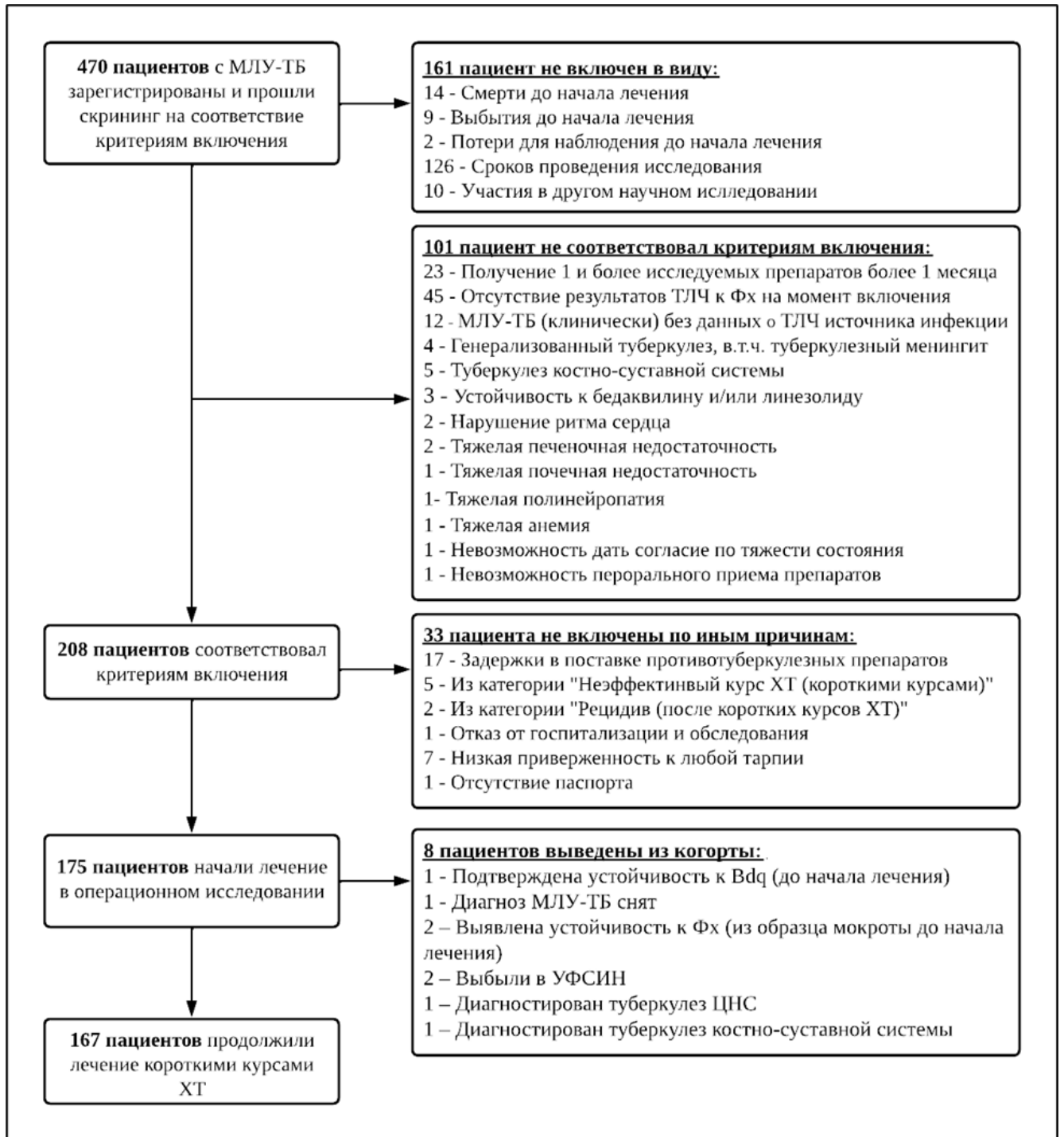


Рисунок 16 – Критерии исключения пациентов с МЛУ-ТБ из операционного исследования, Архангельская и Владимирская области, 2021-2023 гг.

Категория случая определена для всех пациентов на момент регистрации туберкулеза. Для большинства пациентов случай МЛУ-ТБ зарегистрирован впервые (107; 64%). Поровну распределились пациенты, имеющие рецидив МЛУ-

ТБ и безуспешный курс лечения в прошлом (по 16; 9,6%). Ранее излечились от лекарственно чувствительного туберкулеза 19 пациентов (11,4%) и прервали предыдущий курс лечения семь участников (4,2%). Два пациента (1,2%) имели иную категорию регистрации. До начала лечения положительная микроскопия мазка мокроты была определена у 124 больных (74,3%). Полостные изменения на рентгенограмме/компьютерной томограмме органов грудной клетки были обнаружены более чем у половины участников (114; 68,3%). У большинства больных (149; 89,2%) был получен рост культуры микобактерии туберкулеза. ДНК возбудителя определена в диагностическом материале у 164 (98,2%) пациентов. На этапе включения двум пациентам определена гетерорезистентность к рифампицину, данные случаи расценены, как МЛУ-ТБ и включены в исследование. Три случая МЛУ-ТБ (1,8%) зарегистрированы клинически на основании иммунологических, рентгенологических и эпидемиологических данных. Во всех трех случаях источниками инфекции были пациенты с МЛУ-ТБ с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам. Режим химиотерапии сформирован в соответствии с тестом лекарственной чувствительности источника инфекции.

У большинства пациентов определялось наличие полостей деструкции легочной паренхимы при лучевом исследовании до начала лечения (105 пациентов, 67,7%). У 50 пациентов (32,3%) отсутствовали полости распада легких по данным рентгенологического исследования. Преобладающей формой туберкулеза стала инфильтративная – 98 (58,7%) и диссеминированная – 38 (22,7%). В остальных случаях туберкулез представлен очаговой и фиброзно-кавернозной формами (в равных долях – 10; 6,0%), а также кавернозной формой (2; 1,2%), казеозной пневмонией (3; 1,8%), туберкулемой (5; 3,0%). Зарегистрирован один случай (0,6%) генерализованного туберкулеза (диссеминированный туберкулез легких, туберкулез мочеполовой системы и периферических лимфоузлов), который не сопровождался поражением центральной нервной и/или костно-суставной систем был включен в исследование.

У всех пациентов выполнено исследование антител к ВИЧ и маркеры вирусных гепатитов. В изучаемой когорте выявлено 22 пациента, живущих с ВИЧ инфекцией (13,2%), остальные 145 пациентов имели отрицательный ВИЧ-статус (86,8%). Все пациенты, имеющие положительный ВИЧ-статус получали АРВТ, скорректированную в соответствии с лекарственным взаимодействием с бетадаквином. В среднем уровень CD4-лимфоцитов в начале лечения составлял 147 клеток в мл (73,75; 346,25) у пациентов с ВИЧ. Вирусный гепатит С выявлен у 28 (16,8%). Пациенты не получали этиотропное лечение вирусного гепатита С. У 139 (83,2%) пациентов анализ не выявил маркеры вирусных гепатитов. Иными клиническими значимыми заболеваниями являются сахарный диабет, который выявлен у 14 пациентов (8,4%), злокачественные новообразования (ЗНО) различной локализации установлены у 10 (6,0%) участников исследования. Клинико-демографические показатели изучаемой когорты суммированы в таблице 9.

Таблица 9 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, имеющих исход лечения в объединенной когорте Архангельской и Владимирской области, 2021-2023 гг. (n=167)

Характеристика		Значение
Средний возраст, медиана (Q1; Q3)		43 (38;52)
Пол:	Мужской	139 (83,2%)
	Женский	28 (16,8%)
Категория случая:		
	Новый случай	107 (64%)
	Рецидив	19 (11,4%)
	Рецидив МЛУ-ТБ	16 (9,6%)
	После прерванного лечения	7 (4,2%)
	После неэффективного лечения	16 (9,6%)
	Другие	2 (1,2%)

## Продолжение таблицы 9

Характеристика	Значение
Форма туберкулеза: Инфильтративная Диссеминированная Очаговая Кавернозная Фиброзно-кавернозная Казеозная пневмония Туберкулема Генерализованная	 98 (58,7%) 38 (22,7%) 10 (6,0%) 2 (1,2%) 10 (6,0%) 3 (1,8%) 5 (3,0%) 1 (0,6%)
Деструктивные формы легочного туберкулеза Отсутствие полостей деструкции легких	114 (68,3%) 53 (31,7%)
Результат бактериоскопического исследования мазка мокроты: Положительный Отрицательный	 124 (74,3%) 43 (25,7%)
Культуральное подтверждение диагноза: Положительный Отрицательный Контаминация	 149 (89,2%) 16 (9,6%) 2 (1,2%)
Молекулярно-генетическая верификация ТБ: Выделена ДНК МБТ ПЦР на ДНК МБТ отрицательная	 164 (98,2%) 3 (1,8%)
ВИЧ-статус: Положительный Отрицательный	 22 (13,2%) 145 (86,8%)
Маркеры вирусного гепатита С: Положительные Отрицательные	 28 (16,8%) 139 (83,2%)
Сахарный Диабет: Да Нет	 14 (8,4%) 153 (91,6%)

## Продолжение таблицы 9

Характеристика	Значение	
Злокачественные новообразования:	Да	10 (6,0%)
	Нет	157 (94,0%)
Синдром зависимости от алкоголя:	Да	60 (35,9%)
	Нет	107 (64,1%)

У всех пациентов подтверждена легочная локализация туберкулеза, однако у 13 пациентов дополнительно выявлена внелегочная локализация (7,8%): плеврит (n=6), туберкулез периферических лимфоузлов (n=1), туберкулез кишечника (n=2); один случай туберкулезного перикардита выявлен на фоне лечения, с определением ДНК МБТ из выпотной перикардальной жидкости; два случая туберкулеза гортани и миндалин и туберкулезный эпидидимит подтверждены гистологически. Для двух пациентов с туберкулезом гортани и миндалин туберкулезные гранулемы описаны на фоне рака гортани.

ТЛЧ производился для всех пациентов из нативной мокроты и/или культуры. Для пациентов с отрицательными результатами бактериоскопии из нативной мокроты постановка ДНК зондов не проводилась согласно инструкции системы GenoTypeMTBDR*plus* и GenoTypeMTB*sl* (Hain, LifescienceGmbH, Германия). При росте МБТ в системе MGIT проводился ТЛЧ из образца культуры. ТЛЧ к инъекционным и другим препаратам второго ряда определялся индивидуально в зависимости от алгоритма диагностики на территориях.

Результаты полного ТЛЧ в центрах операционного исследования для всех пациентов с МЛУ-ТБ представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты тестирования на лекарственную чувствительность к препаратам второго ряда до начала лечения пациентов с МЛУ-ТБ Архангельской и Владимирской областей (n=167)

Место исследования	Владимирская область (n=88)			Архангельская область (n=79)		
	уст	чув	нет данных	уст	чув	нет данных
Ofx/Lfx/Mfx	17 (19,3%)	67 (76,1%)	3 (3,4%)	13 (16,5%)	63 (79,7%)	3 (3,8%)
Lzd	0	28 (31,8%)	60 (68,2%)	0	66 (83,5%)	13 (16,5%)
Bdq	0	30 (34,1%)	58 (65,9%)	0	66 (88,4%)	13 (10,1%)
Am/Cm/Km	43 (48,9%)	33 (37,5%)	12 (13,6%)	39 (49,4%)	30 (38,0%)	7 (8,9%)
E	61 (69,1%)	13 (14,8%)	14 (15,9%)	57 (72,2%)	13 (16,5%)	9 (11,4%)
Z	51 (58,0%)	12 (13,6%)	25 (28,4%)	–	–	–
PAS	4 (4,5%)	12 (13,6%)	72 (81,8%)	–	–	–
Pto	1 (1,1%)	12 (13,6%)	75 (85,2%)	–	–	–
Cs	8 (9,1%)	13 (14,8%)	67 (76,1%)	–	–	–

Результаты ТЛЧ к фторхинолонам (Фх), бедаквилину (Bdq), линезолиду (Lzd), инъекционным препаратам (Inj) представлены на рисунке 17.

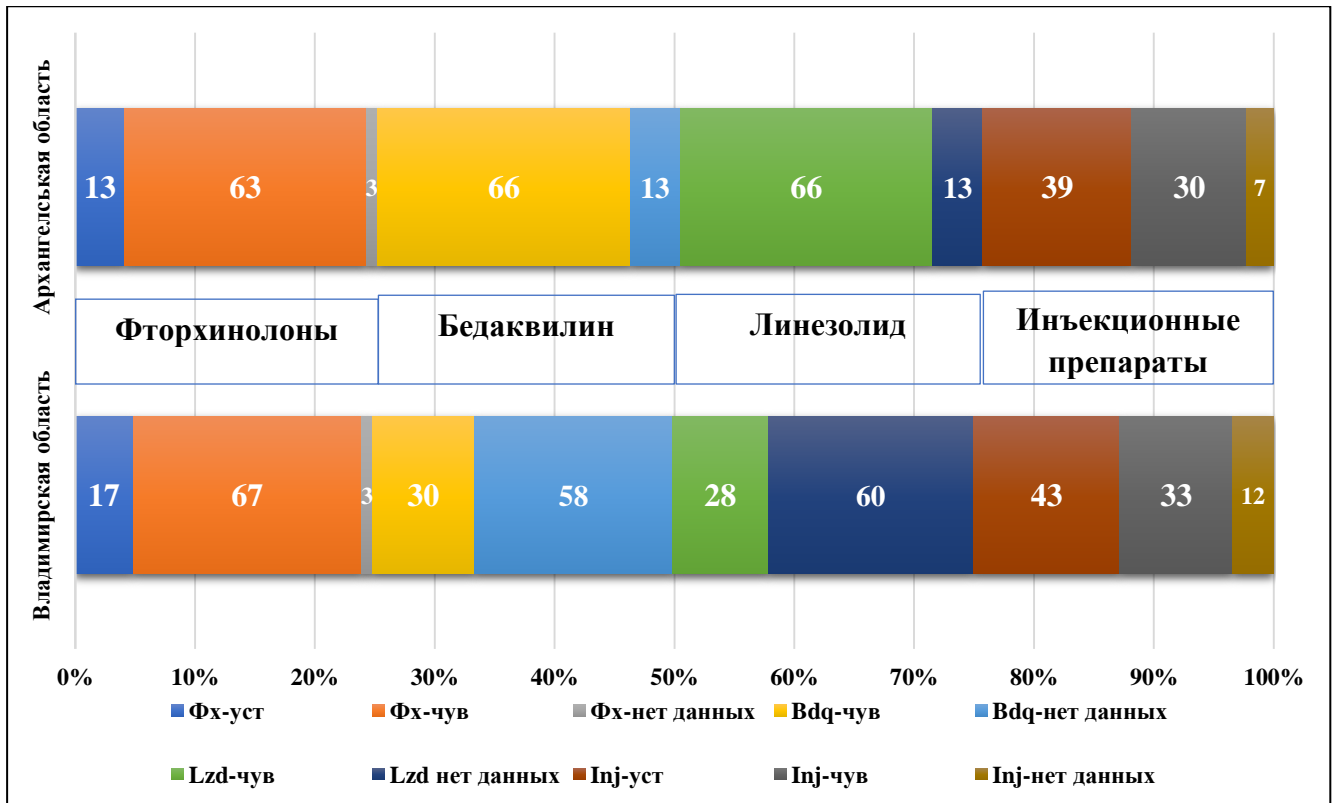


Рисунок 17 – Результаты теста лекарственной чувствительности к фторхинолонам (Фх), бедаквалину (Bdq), линезолиду (Lzd), инъекционным препаратам (Inj) среди пациентов операционного исследования (n=167)

Все пациенты получали режим лечения в зависимости от теста лекарственной чувствительности и переносимости препаратов в соответствии с клиническим протоколом. Верифицирован Пре-ШЛУ-ТБ у 30 пациентов объединенной когорты (18,0%), МЛУ-ТБ – у 130 (79%). Для трех пациентов ТЛЧ к фторхинолонам не определен в виду отрицательного результата молекулярно-генетического теста ДНК-зондов и/или результата культуры (клиническая регистрация ТБ). Для четырех пациентов ТЛЧ к фторхинолонам выполнен, но не верифицирован ПЦР-системой.

128 пациентов с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам и три пациента с клинической регистрацией МЛУ-ТБ, начали лечение по схеме Lfx Bdq Lzd Cfz. У двух больных режим был скорректирован до начала лечения. В одном случае линезолид заменен на деламаид по причине детского церебрального паралича и хронической анемии. У другого пациента замена левофлоксацина



на деламанид обусловлена непереносимостью фторхинолонов в анамнезе и комплексной сопутствующей патологией.

30 пациентов с устойчивостью к фторхинолонам начали лечение по схеме Bdq Lzd Cfz Dlm.

У четырех больных ТЛЧ к фторхинолонам выполнен, но не верифицирован, поэтому в трех случаях назначена схема МЛУ-ТБ, а для одного пациента определена схема пре-ШЛУ-ТБ в связи с высокой вероятностью устойчивости к фторхинолонам (лечение МЛУ-ТБ в анамнезе). Информация о назначении схем этиотропной терапии суммирована в таблице 11.

Таблица 11 – Режимы химиотерапии в зависимости от результатов теста лекарственной устойчивости (ТЛЧ) к фторхинолонам в объединенной когорте Архангельской и Владимирской областей, 2021-2023 гг. (n=167)

<b>ТЛЧ к фторхинолонам</b>	<b>Количество</b>	<b>Схема лечения</b>
Чувствительность сохранена	130	Lfx Bdq Lzd Cfz (n=134)
МЛУ-ТБ (клинически)	3	Lfx Bdq Dlm Cfz (n=1)
ТЛЧ не верифицирован	3	Bdq Lzd Cfz Dlm (n=1)
	1	Bdq Lzd Cfz Dlm (n=31)
Устойчивость	30	

Длительность лечения составила 9 месяцев вне зависимости от ТЛЧ и могла быть продлена максимум до 11 месяцев в зависимости от конверсии культуры.

До ожидания ТЛЧ или результатов дополнительного обследования для 55 пациентов Владимирской области и трех пациентов из Архангельской области был назначен индивидуализированный инъекционный курс противотуберкулезного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями до включения в операционное исследование. В течение 4-х недель стандартной терапии после получения ТЛЧ пациенты были переведены на короткий курс лечения. Среднее количество дней стандартной терапии составило 20 дней

(12; 25), а количество дней полного курса лечения удлинилось в среднем до 291 дня (165; 306).

109 пациентов сразу начали пероральный укороченный курс химиотерапии с комбинацией новых препаратов. Для них среднее количество дней лечения составило 275 дней (269; 290). После назначения короткой схемы МЛУ-ТБ при получении устойчивости к фторхинолонам левофлоксацин заменялся на деламанид в течение первого месяца лечения.

Из 167 у 137 пациентов (82%) зарегистрирован «эффективный курс химиотерапии» на основании стойкой конверсии культуры и/или положительной клинико-рентгенологической динамики. В результате наблюдения излеченных пациентов по 3 группе диспансерного наблюдения у двух больных (1,5%) диагностирован рецидив МЛУ-ТБ при обследовании на 6-м и 9-м месяцах после завершения лечения соответственно. Единственный случай лечения беременной женщины завершился излечением. Родоразрешение прошло без осложнений и завершилось рождением здорового ребенка.

В 15 случаях (9%) был зарегистрирован «прерванный курс химиотерапии», включая одного пациента, прервавшего терапию по медицинским показаниям в связи с хронической болезнью почек (ХБП). В среднем пациенты, прервавшие ХТ, принимали препараты менее полугода – 151 доза ПТП (98; 209,5).

Проводимое лечение оказалось неэффективным в семи случаях (4,2%) из-за отсутствия конверсии мокроты (n=3), необходимости замены двух препаратов (непереносимость Lzd и Dlm, n=1), появления резистентности к Bdq (n=2), и негативной рентгенологической динамикой туберкулезного плеврита (n=1).

Три пациента имеют исход «смерть от туберкулеза», еще трое больных скончались от прогрессирования ЗНО, два пациента умерли от госпитальной и коронавирусной пневмоний соответственно. Таким образом, смерть на фоне химиотерапии наступила у восьми человек (4,8%).

По решению врачебной комиссии хирургическое удаление туберкулемы легкого было выполнено только одному пациенту на 5-м месяце химиотерапии с последующим продлением лечения до 11 месяцев с целью соблюдения

клинических рекомендаций по длительности лечения после оперативного вмешательства.

Основным критерием эффективности считалась стойкая конверсия культуры на фоне ежемесячного контроля химиотерапии. Для определения среднего времени наступления конверсии культуры выполнен анализ Каплана-Мейера для пациентов, завершивших курс с результатом «эффективный курс химиотерапии» и имеющие положительный результат культуры до начала лечения. В среднем конверсия среди излеченных больных наступила через один месяц лечения (1;3). На графике Каплана Мейера представлено время наступления конверсии культуры среди излеченных пациентов (рисунок 18).

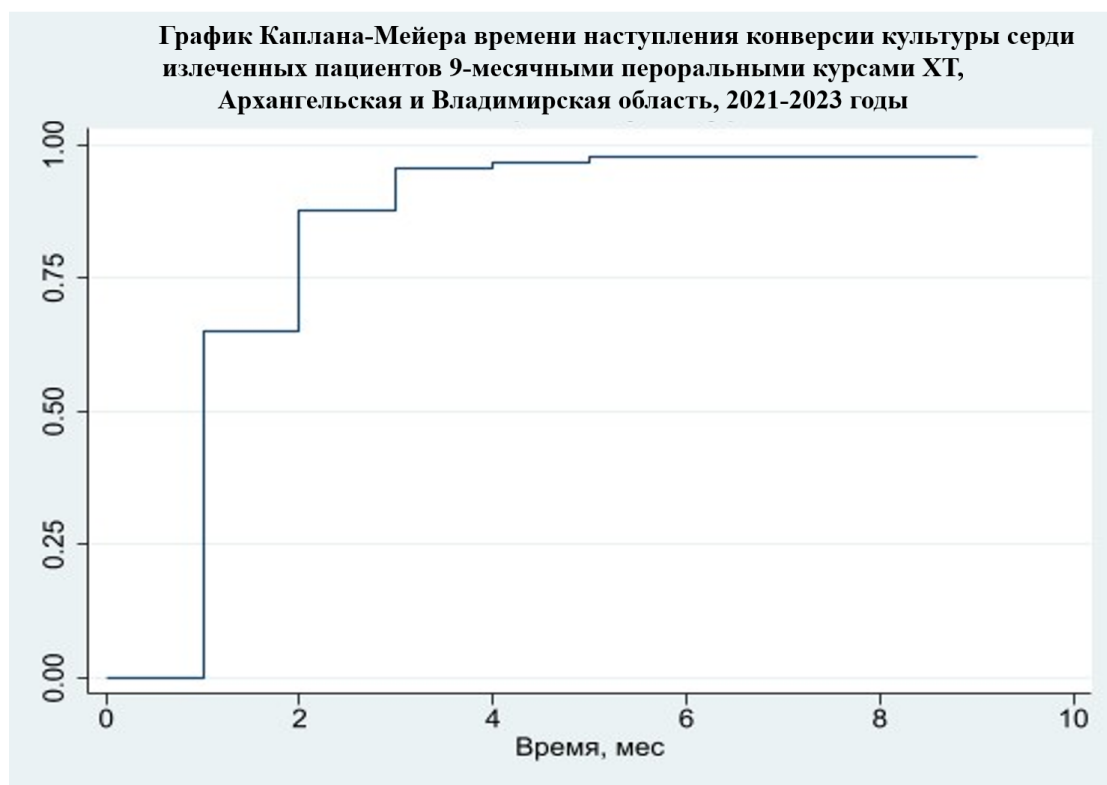


Рисунок 18 – Время наступления конверсии культуры мокроты среди излеченных пациентов при применении 9-месячного укороченного режима, 2021-2023 гг.

### **3.3 Оценка безопасности новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в укороченных режимах химиотерапии устойчивого туберкулеза**

При ретроспективном анализе безопасности 12-месячных курсов лечения с применением комбинации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов зарегистрировано 417 нежелательных явления. Наиболее частые из них были представлены: гепатотоксической и нефротоксической реакциями (в равных долях по 12,9%), аллергические реакции в 11,3% и гипокалиемией 10,8% случаев.

Зарегистрировано 54 эпизода повышение ферментов печени (12,9%), 3 из которых расценены серьезными и потребовали временной отмены препаратов и интенсивной комплексной терапии в условиях круглосуточного стационара. В среднем гепатотоксические проявления проявлялись на 3 (1; 6) месяце лечения. Длительность купирования 1 эпизода в среднем составила 29 дней (12,25; 60), большинство побочных реакций разрешились с благоприятным исходом, лишь у 4 пациентов явления токсического гепатита не купированы к концу наблюдения на фоне дополнительного лечения.

Нефротоксическая реакция (n=54, 12,9%) регистрировалась в среднем на 3-м месяце лечения (2; 4), и в большинстве случаев соответствовала 1-2 степени тяжести. Однако, для 3 пациентов потребовалась временная отмена противотуберкулезных препаратов для проведения инфузионной терапии. У 5 пациентов СКФ не восстановилась до нормальных значений. Один эпизод нефротоксичности в среднем длился 17 дней (10; 52,25) до момента купирования.

Аллергические реакции в виде эозинофилии крови с явлениями аллергического дерматита или без него (n=47, 11,3%) не являлись тяжелыми и не требовали отмены терапии. Возникали в ранний период лечения на 2 месяце (1; 4). Один эпизод в среднем длился 27 дней (16; 60), все аллергические проявления были купированы местной и/или медикаментозной терапией.

Электролитные нарушения в основном представлены гипокалиемией (n=45; 10,8%) и гипомагниемией (n=13, 3,1%), 1-2 степени тяжести. В среднем электролитные нарушения проявлялись в ранний период лечения на 2 и 3 месяцах ХТ и разрешались в течение месяца. У одного пациента эпизод гипокальциемии возник на 7-м месяце лечения на фоне снижения магния и калия в крови. Все пациенты с электролитными нарушениями получали медикаментозную терапию электролитами.

Зарегистрированы гематологические нарушения в виде анемии (n=34, 8,2%) и тромбоцитопении (n=4, 0,96%), в том числе два серьезных эпизода анемии, вероятно связанные с линезолидом. У 6 пациентов уровень гемоглобина стабилизировался, но не нормализовался. В среднем данные НЯ возникали на 3-м месяце ХТ (2; 6), один эпизод в среднем длился 61 день (30; 114). Все НЯ успешно купированы.

Линезолид-ассоциированная периферическая полинейропатия регистрировалась в 6,95% случаев (n=29) и соответствовала 1-2 степени тяжести, у трех больных потребовалось исключение линезолида из схемы. Явления нейропатии возникали в среднем на 4-м месяце ХТ (2; 6). Длительность одного эпизода до улучшения составляла 139 дней (56; 196,25). У всех пациентов полинейропатия разрешилась с остаточными последствиями, либо не была купирована.

Желудочно-кишечные расстройства проявлялись в виде тошноты/рвоты (n=27, 6,5%), и диареи (n=12, 2,9%) и соответствовали легкой степени тяжести. Для одного пациента выраженная тошнота и рвота 3 степени потребовала временной отмены лечения Vdq+Lzd+Dlm+Cfz, и полностью не разрешилась на фоне лечения. Диспепсия в среднем возникала на 2-м месяце (1; 3,5) и длилась в среднем 15 дней (7; 39,25). Диарея, вероятнее, являлась проявлением дисбактериоза, проявлялась в среднем к 4-му месяцу лечения и купировалась в среднем за 28 дней (9; 43). Эпизоды панкреатита у четырех пациентов, которые могли быть связаны с приемом линезолида, были успешно купированы.

Кардиотоксические нежелательные события в виде удлинения интервала QTcF (n=18) в основном регистрировались у пациентов, получающих терапию одновременно Bdq+Lzd+Dlm+Cfz (n=11). Два кардиотоксических нежелательных явления расценены, как серьезные (удлинение более 500 мс) и были купированы у одной пациентки путем исключения клофазимина, в другом случае на фоне консервативной терапии. У трех других пациентов интервал QT полностью не нормализовался к концу наблюдения в результате регулярного мониторинга. Также зарегистрированы нарушения ритма сердца легкой степени (n=11) на первом месяце лечения и могли быть связаны с туберкулезным процессом в легких и уровнем воспаления.

Зарегистрировано 12 эпизодов артралгии и/или миалгии (2,9%), которые соответствовали средней степени тяжести, так как потребовали назначения противовоспалительного курса лечения. Для одной пациентки эпизод артралгии плечевых суставов отмечен, как клинически значимый, так как сопровождался ограничением двигательной функции плечевых суставов ввиду болевого синдрома. Все эпизоды успешно купированы в среднем в течение 30 дней.

Все зарегистрированные эпизоды острого гастрита потребовали дополнительного лечения (n=10; 2,4%) и были успешно купированы. Гастрит в основном манифестировал во второй половине курса лечения (на 6-м месяце ХТ).

Токсичность со стороны ЦНС проявилась судорожным синдромом (n=9; 2,2%), а для 5 пациентов в виде генерализованных судорог, которые были экстренно купированы. В среднем судорожные проявления возникали на 2-м месяце лечения (1; 4). Эпизод клинически выраженной депрессии зарегистрирован у пациентки на 9-м месяце терапии циклосерином. Депрессия разрешилась после замены циклосерина на деламанид в течение 14 дней. Три эпизода токсической энцефалопатии проявились в первый месяц лечения в виде комплекса симптомов: снижения памяти и концентрации внимания, головных болей и шума в ушах. Для одного пациента симптомы не были полностью купированы на фоне медикаментозного лечения.

У одного из пациентов с положительным ВИЧ-статусом развилось серьезное нежелательное явление в виде офтальмологической токсичности обоих глаз. Проявления данного НЯ включали значительное ухудшение зрения, паралич глазодвигательных мышц, и проявились после коррекции АРВТ по показаниям врача-инфекциониста на этравирин, долутегравир, ритонавир, дарунавир на 9-м месяце химиотерапии туберкулеза. Два других эпизода снижения зрения маловероятно связаны с химиотерапией, и не сопровождалась отеком зрительного нерва.

На 6-м месяце лечения у одной пациентки зарегистрирован случай редкого нежелательного явления – серотониновый синдром, который соответствовал легкой степени тяжести и был купирован после отмены линезолида. Три зарегистрированных эпизода гипоальбуминемии не потребовали отмены терапии деламанидом. Все нежелательные явления представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Характер, время возникновения, максимальная степень тяжести нежелательных явлений, зарегистрированных за период лечения пре-ШЛУ-ТБ 12-месячными режимами химиотерапии, Архангельская область, 2015-2021 гг. (n=417)

Нежелательное явление (НЯ)	Количество абс. (%)	Количество серьезных НЯ, %	Время возникновения НЯ, (месяц лечения) Медиана (Q1; Q3)	Средняя длительность НЯ, (в днях) Медиана (Q1; Q3)	Макс. степень тяжести НЯ
Всего	417	8 (1,9%)			
<b>Гепатотоксическая</b>	<b>54 (12,9%)</b>	3 (5,6%)	3 (1; 6)	29 (12,25; 60)	4
<b>Нефротоксическая</b>	<b>54 (12,9%)</b>	0	2,5 (2; 4)	17 (10; 52,25)	3
<b>Аллергическая реакция</b>	<b>47 (11,3%)</b>	0	3 (2; 7,25)	31 (20; 72)	3
<b>Гипокалиемия</b>	<b>45 (10,8%)</b>	0	3 (2; 6)	13 (8,5; 26)	2
Анемия	34 (8,2%)	2 (5,9%)	3 (2; 6)	61 (30; 114)	4
Полинейропатия	29 (6,95%)	0	4 (2; 6)	139 (56; 196,25)	2

## Продолжение таблицы 12

Нежелательное явление (НЯ)	Количество абс. (%)	Количество серьезных НЯ, %	Время возникновения НЯ, (месяц лечения) Медиана (Q1; Q3)	Средняя длительность НЯ, (в днях) Медиана (Q1; Q3)	Макс. степень тяжести НЯ
Тошнота/рвота	27 (6,5%)	0	2 (1; 3,5)	15 (7; 39,25)	3
Удлинение QTcF	18 (4,3%)	2 (11,1%)	4 (2; 9,25)	15 (7,75; 38,25)	4
Гипомагниемия	13 (3,1%)	0	2 (2; 3,75)	30,5 (25,75; 66,5)	2
Диарея	12 (2,9%)	0	4 (2; 7)	28 (9; 43)	1
Артралгия/миалгия	12 (2,9%)	0	6 (2,5; 7)	31,5 (10; 56,75)	2
Нарушение ритма сердца	11 (2,6%)	0	1 (1; 5)	23 (9; 25)	1
Гастрит	10 (2,4%)	0	6 (2; 6,5)	18,5 (6; 31,25)	2
Судорожный синдром	9 (2,2%)	0	2 (1; 4)	1,5 (1; 39,75)	2
Гиперурикемия	9 (2,2%)	0	2 (2; 5)	130 (95; 235)	3
Гипотиреоз	7 (1,7%)	0	7 (7; 9)	120 (92; 138)	1
Панкреатит	4 (0,96%)	0	4,5 (3,5; 5,25)	65 (37,5; 90,25)	3
Ототоксичность	4 (0,96%)	0	8 (7; 10)	-	3
Тромбоцитопения	4 (0,96%)	0	5 (1,75; 9)	60 (55; 60)	3
Гипоальбуминемия	3 (0,7%)	0	2 (1,5; 7)	32 (25; 103)	3
Офтальмотоксичность	3 (0,7%)	1 (33,3%)	7 (7; 8,5)	90 (90; 122,5)	4
Токсическая энцефалопатия	3 (0,7%)	0	1 (1; 3)	35 (25,5; 39,5)	2
Гипокальциемия	1 (0,2%)	0	7	23	1
Серотониновый синдром	1 (0,2%)	0	6	16	1
Депрессия	1 (0,2%)	0	9	14	2
Гинекомастия	1 (0,2%)	0	1	90	1

Зарегистрированы побочные реакции, наиболее вероятно связанные с другими препаратами второго ряда в схемах химиотерапии. Так, гиперурикемия, вероятнее связанная с пиразинамидом, зарегистрирована у 9 пациентов (2,2%) на 2-м месяце лечения. У четырех пациентов (0,96%), получающих капреомицин в схеме с новыми препаратами, возник эпизод ухудшения слуха до 3 степени



в среднем на 8-м месяце лечения. Эпизоды ототоксичности не разрешились после лечения. Гипотиреоз легкой степени были зарегистрирован у семи пациентов (1,7%). В трех случаях потребовалась гормональная заместительная терапия левотироксином. Эпизод гинекомастии, также как и гипотиреоз, вероятно ассоциирован с протионамидом. Общая доля серьезных нежелательных явлений низкая и составляет 1,9% (n=8). Наглядно характер нежелательных явлений 12-месячных курсов лечения, включая СНЯ, представлен на рисунке 19.

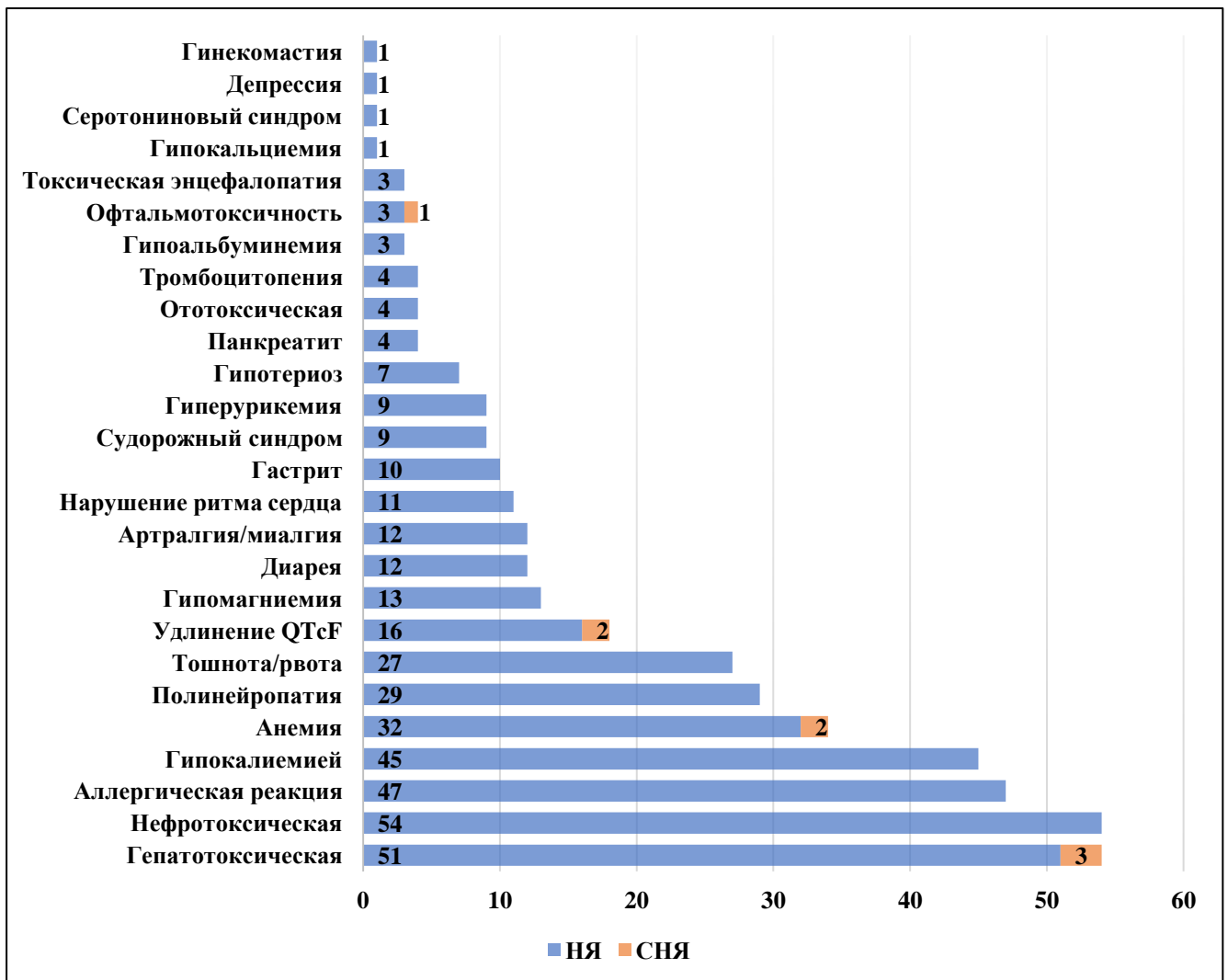


Рисунок 19 – Характер нежелательных явлений в когорте пациентов, получающих укороченные 12-месячные режимы лечения пре-ШЛУ-ТБ, 2015-2021 гг. (n=417)

При расширенном мониторинге безопасности пероральных 9-месячных схем лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ за период с февраля 2021 по август 2024 года

зарегистрировано 493 нежелательных явления. Определены наиболее частые нежелательные явления: гепатотоксическая реакция (131; 26,6%), анемия (68; 13,8%), удлинение QTcF (54; 10,95%).

Гепатотоксическая реакция (n=131, 26,6%) в основном представлена синдромом цитолиза 1-2 степени тяжести: медиана уровня АСТ составила 90,5 (60,28; 149,25), максимальный зафиксированный показатель 772 Ед/л, медиана АЛТ - 107,3 (78,4; 159,5), с максимальным повышением до 714 Ед/л. Для четырех пациентов гепатотоксическая реакция представлена холестатическим синдромом с повышением уровня билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). У 29 пациентов зарегистрировано более двух эпизодов токсического гепатита на фоне терапии. Побочные реакции, потребовавшие временной отмены препаратов и инфузионной терапии, расценены как серьезные (n=13, 9,9%). В среднем манифестация гепатита возникала на ранних сроках ХТ - на 2-м месяце (1; 5). Средняя продолжительность одного эпизода составила 45 дней (21,75; 89), максимальная длительность одного эпизода 268 дней. Большинство НЯ были успешно купированы консервативной терапией. Лишь в одном случае отмечено ухудшение, и 18 эпизодов не купированы несмотря на проводимую терапию.

Анемия на фоне лечения вероятнее была связана с линезолидом (n=68, 13,8%). В среднем анемия возникала после трех месяцев лечения (1; 6), однако единичные эпизоды возникали в первый и девятый месяцы ХТ. Для большинства пациентов анемия соответствовала легкой и средней степеням тяжести. Анемия 3 степени тяжести и выше выявлена у 16 пациентов. В среднем гемоглобин снижался до 94,5 г/л (77,25; 103,75), с минимальным зафиксированным показателем 48 г/л. У 12 пациентов (17,6%) анемия соответствовала критериям серьезности, так как потребовалась временная отмена терапии и/или проведение гемотрансфузии. В среднем один эпизод анемии длился 79 дней (30; 141), с максимальной длительностью 300 дней у одного из пациентов. Большинство эпизодов были купированы полностью с нормализацией гемоглобина, у малой части пациентов (n=5) анемия была частично купирована, и один случай сопровождался ухудшением показателей в динамике. К гематологическим нежелательным

явлениям относились 12 эпизодов тромбоцитопении, 4 из которых сочетались с анемией. В среднем уровень тромбоцитов снижался до  $72 \times 10^9/\text{мл}$  (49,75; 101,5), с максимальным падением до  $42 \times 10^9/\text{мл}$ . Один эпизод купирован при переливании тромбоцитарной массы и расценен как серьезный.

При проведении ежемесячного неврологического скрининга зарегистрированы 48 эпизодов периферической полинейропатии. Один эпизод расценен как серьезный (клинически значимый). Для трех пациентов зарегистрировано более одного эпизода ухудшения полинейропатии за курс лечения. В среднем признаки полинейропатии манифестировали после трех месяцев лечения (1; 6). Средняя длительность одного эпизода составляла 86 дней (35,5; 190), с максимальной длительностью до 262 дней. В половине случаев ( $n=24$ , 50%) полинейропатия не разрешилась к окончанию лечения.

Зарегистрировано 54 эпизода (10,9%) удлинения интервала QTcF, для 11 пациентов эпизоды удлинения зафиксированы дважды в процессе лечения. В среднем удлинение интервала QTcF регистрировалось на 4-м месяце лечения (3; 6). Более поздние эпизоды зафиксированы на 8-м и 9-м месяцах ХТ. В среднем интервал QTcF удлинялся до 474 мс (460; 499), с максимальным удлинением 573 мс. Средняя длительность одного эпизода до момента купирования составила 15 дней (7; 31). Максимальная длительность у одного из пациентов составила 170 дней, данное НЯ не соответствовало критериями серьезности. Большинство эпизодов разрешились с благоприятным исходом, лишь четыре эпизода возникшие на поздних этапах лечения, не были купированы.

При мониторинге ЭКГ у шести больных зафиксированы различные варианты нарушения ритма и проводимости, в основном проявлялись синусовой тахикардией, единичной экстрасистолией и снижением процессов реполяризации. Однако зафиксированы три эпизода нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий (ФП), которые возникли на ранних этапах лечения. Эпизоды расценены, как серьезные, так как потребовали временной отмены ПТП и антиаритмического лечения. Все эпизоды аритмии были успешно купированы. У одной пациентки эпизод ФП сопровождался выпотным перикардитом,

с выделением ДНК МБТ при исследовании перикардиальной жидкости на фоне ВИЧ-инфекции.

Со стороны желудочно-кишечного тракта выявлены 24 эпизода (4,9%) тошноты и рвоты легкой степени тяжести, лишь два эпизода тошноты не купировались к концу терапии. Длительность тошноты в среднем составила 8 дней (2; 23). Зафиксированы шесть эпизодов (1,2%) диареи 1-2 степени тяжести. У одного пациента диарея 2 степени тяжести и длительностью 50 дней возникла на фоне кандидозной инфекции (двухкратное выделение *Candida albicans* из образцов фекалий).

В медицинской документации зафиксированы 23 случая инфекций различной этиологии: короновиральная инфекция (n=10), острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) средней степени тяжести (n=1), кандидозная инфекция ротовой полости подтверждена у шести пациентов, опоясывающий лишай с болевым синдромом у одной пациентки. Один пациент скончался от осложнений коронавирусной пневмонии. Случаи госпитальной пневмонии (n=2), вызванные *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* у одного пациента привела к смерти, у второго разрешилась на фоне антибактериальной терапии. В остальном вирусные респираторные инфекции разрешились без осложнений, три пациента завершили лечение с явлениями кандидозной инфекции, включая кандидозный колит.

Выявлено 19 эпизодов нефротоксической реакции (3,9%) в виде снижения скорости клубочковой фильтрации и, в единичных случаях, в виде изменения осадка мочи. В среднем нефротоксичность определялась на 3-м месяце лечения (1; 5,25), самые поздние эпизоды зарегистрированы на 7-м и 8-м месяцах ХТ у двух больных. Для четырех пациентов нефротоксическая реакция расценена, как серьезная, потребовавшая временной отмены препаратов. Для одного пациента хроническая болезнь почек имела прогрессирующее течение на фоне химиотерапии со снижением скорости клубочковой фильтрации до 5 мл/мин, когда потребовались процедуры гемодиализа. Для пяти пациентов эпизод нефротоксичности не был купирован к окончанию лечения.

Среди аллергических проявлений зарегистрированы 19 эпизодов аллергического дерматита и три эпизода эозинофилии в ранний период лечения легкой степени тяжести ( $n=21$ ; 4,3%).

Артралгия и/или миалгия ( $n=22$ ; 4,5%) соответствовали 1-2 степени тяжести, и в основном регистрировались в первые три месяца лечения. Длительность одного эпизода в среднем составила 74 дня (29,75; 125,25), с максимальной длительностью 182 дня у одного из пациентов.

Электролитные нарушения представлены гипомagneмией ( $n=21$ ; 4,3%), гипокалиемией ( $n=13$ ; 2,6%) и гипокальциемией ( $n=4$ ; 0,8%). Три эпизода гипокальциемии соответствовали 3 степени и сочетались с гипоальбуминемией. В основном электролитные нарушения выявлены в первые три месяца лечения и соответствовали легкой степени тяжести. Поздний эпизод гипомagneмией 3 степени на 9 месяце терапии зафиксирован у беременной пациентки по окончании лечения и маловероятно связан с химиотерапией. Большинство электролитных нарушений скорректированы в течение месяца после выявления. Более половины эпизодов снижения уровня калия и магния сопровождались удлинением интервала QT.

При скрининге неврита зрительного нерва выявлены: один эпизод изменения цветовосприятия и два эпизода снижения остроты зрения легкой степени тяжести. Вероятно, данные проявления не были связаны с лечением линезолидом, так как оставались стабильными на фоне лечения без отмены линезолида и не сопровождались отеком диска зрительного нерва при офтальмоскопии.

Со стороны центральной нервной системы зарегистрированы: эпизод пареза нижних конечностей, который потребовал госпитализации, полностью разрешился в течение недели; генерализованные судороги ( $n=1$ ), купированные на фоне противосудорожной терапии. Данные побочные эффекты маловероятно связаны с противотуберкулезным лечением. Эпизод острого психоза (делирия) вероятнее всего связан с синдромом отмены алкоголя. Эпизод тревожности зарегистрирован у пациентки, у которой впоследствии диагностированы

туберкулемы головного мозга на 4-м месяце химиотерапии и послужили критерием исключения из исследования.

Выявлены четыре эпизода панкреатита с повышением панкреатической амилазы 2-3 степени, несерьезные. Эпизоды у пациентов развились на разных этапах лечения: 1, 2, 4, 5 месяцы ХТ. В среднем длительность эпизода гиперамилаземии составила 33 дня (18,5; 75,5). В исходе панкреатит купирован без осложнений.

У одного пациента выявлен фотоаллергический дерматит, вероятно связанный с применением левофлоксацина, и купирован без тяжелых последствий.

К редким нежелательным явлениям (менее 1%) относятся: гипокальциемия, гипоальбуминемия, панкреатит, гиперурикемия, головокружение, абдоминальная боль, острый гастрит, судорожный синдром, паралич нижних конечностей, тревожность, делирий, пигментация, зуд, раздражение кожи, фотодерматит, головная боль, лихорадка, лейкоцитоз, острая задержка мочи, гипергликемия, гиперкалиемия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, желудочно-кишечное кровотечение, дисбактериоз, плеврит, большой гидроперикард. Эпизод артрита расценен как клинически значимый и был купирован заменой левофлоксацина на деламанид. Характер, время возникновения, максимальная степень тяжести нежелательных явлений, зарегистрированных за период лечения 9-месячными режимами химиотерапии представлены в таблице 13 и на рисунке 20.

Таблица 13 – Характер, время возникновения, максимальная степень тяжести нежелательных явлений, зарегистрированных за период лечения 9-месячными режимами химиотерапии, Архангельская и Владимирская области, 2021-2024 гг. (n=493)

Нежелательное явление (НЯ)	Количество абс. (%)	Количество серьезных НЯ, %	Время возникновения НЯ, (месяц лечения) Медиана (Q1; Q3)	Средняя длительность НЯ, (в днях) Медиана (Q1; Q3)	Макс. степень тяжести НЯ
Всего	493	46 (9,3%)			
<b>Гепатотоксическая</b>	<b>131 (26,6%)</b>	13	2 (1; 5)	45 (21,75; 89)	3
<b>Анемия</b>	<b>68 (13,8%)</b>	12	3 (1; 6)	79 (30; 141)	4
Тромбоцитопения	12 (2,4%)	1	2 (1; 3)	33 (25,25; 93,75)	3
<b>Удлинение QTcF</b>	<b>54 (10,95%)</b>	6	4 (3; 6)	15 (7; 31)	3
Нарушение ритма сердца	6 (1,2%)	3	2,5 (2; 3,75)	-	4
Полинейропатия	48 (9,7%)	1	3 (1; 6)	86 (35,5; 190)	3
Диспепсия	24 (4,9%)	0	1 (1; 2)	8 (2; 23)	2
Инфекции	23 (4,7%)	4	3 (2; 5)	15 (7; 18)	4
Артралгия/миалгия	22 (4,5%)	0	1 (1; 4)	74 (29,75; 125,25)	2
Аллергическая реакция	21 (3,9%)	0	2 (1; 3)	29 (9,5; 49,75)	2
Гипомагниемия	21 (4,3%)	0	3 (1; 4,75)	30 (19,75; 43,75)	3
Нефротоксическая	19 (3,9%)	4	3 (1; 5,25)	51,5 (37; 161)	4
Гипокалиемия	13 (2,6%)	0	2 (1; 3,25)	15 (10; 30,25)	2
Диарея	6 (1,2%)	0	1 (1; 2)	4 (3,75; 15,5)	2
Гипоальбуминемия	5(1,0%)	0	1; 3	14; 19	2
Гипокальциемия	4 (0,5%)	0	1; 3	17; 19	3
Панкреатит	4 (0,8%)	0	3 (1,75; 4,25)	33 (18,5; 75,5)	3
Гиперурикемия	3 (0,6%)	0	2 (1; 3)	29 (16,25; 31,25)	3
Головокружение	2 (0,4%)	0	4; 8	13; 198	2
Абдоминальная боль	2 (0,4%)	0	3; 5	10; 1	2
Острый гастрит	2 (0,4%)	0	2; 3	10; 11	2

Продолжение таблицы 13

<b>Нежелательное явление (НЯ)</b>	<b>Количество абс. (%)</b>	<b>Количество серьезных НЯ, %</b>	<b>Время возникновения НЯ, (месц. лечения) Медиана (Q1; Q3)</b>	<b>Средняя длительность НЯ, (в днях) Медиана (Q1; Q3)</b>	<b>Макс. степень тяжести НЯ</b>
Снижение остроты зрения	2 (0,4%)	0	9	89	1
Лейкоцитоз	2 (0,5%)	0	1; 2	122; 32	2
Пигментация/зуд/ раздражение кожи	2 (0,4%)	0	2; 6	13; 45	2
Тревожность	1 (0,2%)	0	1	-	1
Изменение цветовосприятия	1 (0,2%)	0	3	185	1
Судорожный синдром	1 (0,2%)	0	4	1	2
Паралич нижних конечностей	1 (0,2%)	1	8	5	3
Делирий	1 (0,2%)	0	2	29	2
Фотодерматит	1 (0,2%)	0	3	7	2
Головная боль	1 (0,2%)	0	4	4	2
Лихорадка	1 (0,2%)	0	1	32	2
Выпотной артрит	1 (0,2%)	1	1	1	3
Острая задержка мочи	1 (0,2%)	0	3	2	2
Гипергликемия	1 (0,2%)	0	9	28	1
Гиперкалиемиа	1 (0,2%)	0	1	14	1
Артериальная гипертензия	1 (0,2%)	0	2	30	2
Артериальная гипотензия	1 (0,2%)	0	6	-	2
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (0,2%)	0	8	1	1
Дисбактериоз	1 (0,2%)	0	3	28	1
Плеврит, большой гидроперикард	1 (0,2%)	0	1	3	3





Рисунок 20 – Характер и доля нежелательных явлений укороченных 9-месячных режимов лечения МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ, 2021-2024 гг. (n=493)

\*\*\*

Таким образом, для обоснования эффективности 4-компонентных режимов химиотерапии длительностью 12 месяцев выполнен ретроспективный когортный анализ за период с 2010 по 2021 годы в Архангельской области.

В ретроспективную когорту вошли все пациенты с пре-ШЛУ-ТБ (269 зарегистрированных случаев), которые были разделены на две группы: 1-ая группа – 196 пациентов с назначением длительной схемы лечения по клиническим рекомендациям, 2-ая группа – 73 пациента с назначением укороченной схемы химиотерапии с включением новых и перепрофилированных ПТП. Группы были сопоставимы между собой по возрастно-половому составу и характеристикам туберкулёзного процесса. Определены факторы, влияющие на скорость наступления конверсии культуры мокроты. Наилучший результат в отношении скорости наступления конверсии мокроты показан для пациентов, получающих одновременно четыре препарата в схеме (Bdq+Lzd+Cfz+Dlm). Отмечено снижение доли пациентов с неэффективным исходом лечения в группе укороченных схем химиотерапии с 21,8% до 8,3% и повышение доли эффективно излеченных больных с 47,6% до 62,5% (Критерий Chi<sup>2</sup>, F=24,73, p=0,001).

С 2021 по 2023 года в Архангельской и Владимирской области выполнено проспективное операционное исследование, в рамках которого пациенты как с МЛУ-ТБ, так и с пре-ШЛУ получали 4-компонентный безыньекционный режим химиотерапии. При сохранении чувствительности к фторхинолонам режим лечения включал Lfx+Bdq+Lzd+Cfz, при наличии устойчивости к фторхинолонам – Bdq+Lzd+Cfz+Dlm длительностью 9 месяцев. В исследование включено 167 пациентов, соответствующих критериям включения. Исследуемые режимы лечения позволили достигнуть эффективного курса химиотерапии у 82% пациентов.

Ретроспективно проанализированы побочные эффекты 12-месячных режимов лечения пре-ШЛУ-ТБ новыми и перепрофилированными препаратами, преобладающими из которых стали гепатотоксическая, нефротоксическая, аллергические реакции и электролитные нарушения. Для оценки безопасности 9-месячных безыньекционных режимов лечения был разработан протокол активного мониторинга для раннего выявления побочных реакций. В рамках данного протокола, наиболее частым побочным эффектом стали гепатотоксическая реакция, анемия и удлинение QTcF. Общая доля серьезных нежелательных явлений составила 9,3% (n=46).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственно устойчивый туберкулез по-прежнему является одной из глобальных проблем здравоохранения и одной из причин преждевременной смертности. Данные, полученные от стран и представленные ВОЗ в 2021 году, подтвердили, что последствия пандемии COVID-19 отбросили глобальный прогресс в борьбе с туберкулезом на несколько лет назад. Для достижения прежних показателей успеха, в 2023 году Глобальный план по борьбе с туберкулезом был обновлен и предполагает повышение показателя успешного лечения до 90% к 2030 году для всех форм туберкулеза [9].

Назначение эффективной и безопасной комбинации химиотерапевтических средств, основанной на тесте лекарственной чувствительности, является одним из ключевых мер по предотвращению распространения МЛУ-ТБ инфекции. Для достижения высоких показателей эффективности одной из задач является введение более коротких схем (менее четырех месяцев) для лечения всех форм туберкулеза с использованием трех или четырех новых лекарств без перекрестной резистентности к существующим препаратам [9]. Однако, внедрение режимов химиотерапии, ориентированных на пациента, может иметь ограничения, связанные с доступностью тестов лекарственной чувствительности и новых противотуберкулезных препаратов, а также с региональными показателями устойчивости микобактерий.

По данным крупных метаанализов, в случае сохранения чувствительности микобактерии к фторхинолонам, их применение значительно повышает эффективность комбинации препаратов в лечении МЛУ-ТБ. Это позволило ВОЗ отнести левофлоксацин и моксифлоксацин к группе А по приоритетности назначения. Однако, на протяжении длительного их применения во фтизиатрической практике, фторхинолоны не всегда использовались в эффективных комбинациях препаратов. Результатом этого является селекция

устойчивых штаммов микобактерий к фторхинолонами нарастание доли пациентов с пре-ШЛУ-ТБ.

Определение пре-ШЛУ-ТБ, как формы заболевания, вызванного, устойчивой к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам микобактерией, было сформулировано ВОЗ в 2021 [138]. В связи с этим количество клинических исследований по изучению эффективных пероральных схем лечения туберкулеза при данном спектре устойчивости крайне ограничено.

С 2013 года в России стали доступны новый препарат бедаквилин и перепрофилированный антибиотик широкого спектра линезолид, также отнесенные к приоритетной группе А по очередности включения в схему. Несмотря на то, что данные препараты демонстрируют высокие показатели эффективности, остро стоит вопрос о безопасности линезолида в отношении периферической нейропатии и миелосупрессии, а также токсичности бедаквилина в отношении сердечно-сосудистой системы и печени. Так, при оценке нежелательных явлений новых ПТП в составе длительных режимов лечения российской когорты больных с МЛУ-ТБ, частота нежелательных реакций 3-4 степени тяжести (24,6%) почти вдвое превышала аналогичную по данным метаанализов ВОЗ [1]. Нежелательные явления полностью пероральных схем химиотерапии для российской когорты недостаточно изучены.

Зарегистрированный в 2021 году новый антибактериальный препарат деламанид с высокой противотуберкулезной активностью также не имеет широкого применения среди пациентов с МЛУ-ТБ в России. Одним из первых перепрофилированных препаратов, показавшим высокую бактерицидную активность в отношении устойчивых штаммов микобактерий стал противолепрозный препарат клофазимин. Однако, с момента ликвидации проказы в России препарат был снят с производства. Во многих странах интерес к противотуберкулезной активности клофазимина вернулся с ухудшением эпидемиологических показателей МЛУ-ТБ. В Российской Федерации данный препарат был повторно зарегистрирован в 2023 году и до сегодняшнего дня

не имеет широкого применения у пациентов с МЛУ-ТБ в новых комбинациях препаратов.

В соответствии с действующими до 2025 года клиническими рекомендациями в Российской Федерации пациенты с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ получают индивидуализированный режим лечения длительностью 18-20 месяцев с включением инъекционных препаратов (канамицин, капреомицин, амикацин), фторхинолонов, бедаквилина, линезолида, циклосерина, протионамида/этионамида, парааминосалициловой кислоты, пипразинамида, этамбутола, деламанида в зависимости от теста лекарственной чувствительности и переносимости.

Высокая доля резистентности микобактерий к этамбутолу, пипразинамиду, низкая переносимость инъекционных препаратов, протионамида/этионамида и парааминосалициловой кислоты, а также нарастающая доля устойчивости к фторхинолонам определяют низкий уровень эффективности лечения данной категории больных. В связи с тем, что в Российской Федерации эффективность и профиль безопасности полностью пероральных укороченных схемы химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ мало изучены, данная тема представляет высокий научный и практический интерес.

Исходя из вышеизложенного была сформулирована цель исследования – изучение эффективности и безопасности новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в составе укороченных полностью пероральных режимов лечения туберкулеза легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии.

В задачи исследования входило: провести сравнительный когортный анализ эффективности лечения пре-ШЛУ-ТБ длительными (18-20 месяцев) индивидуализированными режимами химиотерапии и укороченными (12 месяцев) режимами с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов; оценить уровень эффективности лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ укороченными до 9 месяцев пероральными режимами химиотерапии; и определить характер и долю нежелательных явлений новых

и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, включая уровень серьезных нежелательных явлений.

Для решения поставленных задач на начальных этапах выполнен анализ эпидемиологических показателей МЛУ-ТБ в Архангельской области с 2010 по 2021 годы и отобраны пациенты с устойчивостью к фторхинолонам (пре-ШЛУ-ТБ) с учетом нового определения пре-широкой лекарственной устойчивости микобактерий, предложенного ВОЗ в 2021 году. За изучаемый период доля пре-ШЛУ-ТБ пациентов сохраняется на 13-22% и не превышает средний показатель по стране.

Повышение доступности новых противотуберкулезных препаратов (деламаида и клофазимида) в Архангельской области с 2015 года в рамках программ сострадательной помощи позволило сократить сроки лечения пациентов с пре-ШЛУ-ТБ до 12 месяцев в рамках протокола исследования. Таким образом, для выполнения когортного анализа 269 зарегистрированных случаев пре-ШЛУ-ТБ были разделены на две группы сравнения в зависимости от схемы химиотерапии: 1-ая группа – 196 пациентов с назначением длительной схемы лечения по клиническим рекомендациям, 2-ая группа – 73 пациента с назначением укороченной схемы химиотерапии с включением новых и перепрофилированных ПТП.

В обеих группах преобладали мужчины – 159 (81,1%) в 1-ой группе и 56 (76,7%) во 2-ой группе ( $p>0,05$ ), преимущественно молодого возраста 40 лет (31;48) в 1-ой группе и 39,5 лет (32;47) во 2-ой группе. В структуре категории случая преобладали пациенты с новым случаем туберкулеза 73 пациента (37,2%) в 1-ой группе и 24 (32,9%) во 2-ой группе, и из категории «после неэффективного курса ХТ» – 58 пациентов (29,6%) из 1-ой группы и 19 (26,0%) пациентов 2-ой группы ( $p>0,05$ ).

Отмечена высокая частота бактериовыделения в 1-ой и 2-ой группах: у 140 (71,4%) и 48 (65,8%) больных, установленная методом микроскопии мазка мокроты. У подавляющего большинства (более 98% для обеих групп сравнения) диагноз пре-ШЛУ-ТБ был подтвержден бактериологическими и молекулярно-

генетическими методами. В разные годы за изучаемый период от 50 до 90% больных пре-ШЛУ-ТБ уже имели устойчивость к инъекционным препаратам.

Негативными медицинскими факторами, статистически значимо влияющими на эффективность химиотерапии, стали: наличие рецидива МЛУ-ТБ, неэффективного исхода лечения в прошлом ( $p < 0,05$ ) и наличие дополнительной устойчивости к инъекционным препаратам ( $p < 0,01$ ). При этом включение в схему лечения новых препаратов статистически значимо ускоряло наступление конверсии культуры ( $p < 0,05$ ).

При анализе результатов лечения больных с пре-ШЛУ-ТБ отмечено достоверное снижение доли пациентов с неэффективным исходом лечения в группе укороченных схем химиотерапии (6 пациентов; 8,3%) в сравнении с индивидуализированными длительными режимами (27 пациентов; 21,8%) и повышение доли эффективно излеченных больных – 59 (47,6%) и 45 (62,5%) в группах сравнения соответственно (Критерий  $\chi^2$ ,  $p = 0,001$ ,  $F = 24,73$ ). Однако, большей части пациентов наряду с новыми и перепрофилированными препаратами добавлялись инъекционные препараты и/или внутривенные инфузии имипенема.

На основании улучшения исходов лечения пре-ШЛУ-ТБ 12-месячных режимов химиотерапии по результатам когортного анализа было организовано проспективное операционное исследование по оценке эффективности и безопасности укороченных 9-месячных полностью пероральных режимов лечения МЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ в двух административных регионах России.

Из 470 зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ, 167 пациентов соответствовали критериям включения и завершили курс химиотерапии. Большинство пациентов были лицами мужского пола (139; 83,2%). Средний возраст пациентов составил 43 года (38; 52). В исследование включены взрослые, два подростка и беременная женщина.

Для большинства пациентов случай МЛУ-ТБ зарегистрирован впервые (107; 64%). До начала лечения положительная микроскопия мазка мокроты была определена у 124 больных (74,3%). Ко-инфекции ВИЧ и гепатит С составили

13,2% и 16,8% соответственно. У большинства больных (149; 89,2%) был получен рост культуры микобактерии туберкулеза, в то время как ДНК возбудителя определена в диагностическом материале у 164 (98,2%) пациентов. У большинства пациентов был подтвержден МЛУ-ТБ – у 130 (79%), в то время как пре-ШЛУ-ТБ подтвержден у 30 пациентов объединенной когорты (18,0%).

В зависимости от ТЛЧ и переносимости были назначены 4-компонентные комбинации новых препаратов: Lfx + Bdq + Lzd + Cfz (n=134), Lfx + Bdq + Dlm + Cfz (n=1), Bdq + Lzd + Cfz + Dlm (n=1), Bdq + Lzd + Cfz + Dlm (n=31).

Эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 137 (82%) пациентов. На этапе проведения анализа у двух из излеченных больных позже зарегистрирован рецидив заболевания (1,5%). 15 пациентов (9%) прервали лечение, семь пациентов (4,2%) имели неэффективный курс химиотерапии и у восьми пациентов наступила смерть в период лечения (4,8%). В среднем конверсия культуры микобактерии туберкулеза наступала уже после первого месяца химиотерапии (1; 3).

Полученные результаты эффективности 4-компонентных 9-месячных курсов химиотерапии соотносятся с результатами наиболее крупного операционного исследования 5-компонентных 9-месячных пероральных схем лечения стран Европейского региона, по данным которого доля излеченных больных составила 82,7% [83].

Для оценки профиля безопасности изначально были ретроспективно проанализированы нежелательные явления, возникшие у пациентов с пре-ШЛУ-ТБ на фоне 12-месячных режимов лечения с включением новых и перепрофилированных ПТП. Всего было зарегистрировано 417 побочных реакций, восемь из которых (1,9%) были расценены, как серьезные. Наиболее частым побочным эффектом стала гепатотоксическая (54 эпизода, 12,9%), связанная в основном с бедаквилином и пипразинамидом по данным анализа медицинской документации. Нефротоксическая реакция (54 эпизода, 12,9%), аллергические реакции (47 эпизодов, 11,3%) и гипокалиемия (45 эпизодов, 10,8%) связывались с инъекционными препаратами, которые назначались большей части



больных дополнительно к новым противотуберкулезным препаратам. Лишь одно нежелательное явление привело к необратимой потере зрения на фоне химиотерапии, остальные серьезные нежелательные явления были успешно купированы медикаментозной терапией или коррекцией схемы лечения.

Основываясь на данных о безопасности когортного анализа, данных международных клинических исследований и рекомендаций ВОЗ, рассмотренных в первой главе диссертации, был разработан протокол активного расширенного мониторинга безопасности в рамках последующего операционного исследования. При применении 9-месячных полностью пероральных режимов лечения зарегистрировано 493 нежелательных явления, самыми частыми из которых стали: гепатотоксическая реакция (26,6%), анемия (13,8%), удлинение QTcF (11,0%). Самым частым жизнеугрожающим нежелательным явлением стала анемия, вероятнее связанная с линезолидом (n=12). Все кардиотоксические серьезные нежелательные реакции, включая аритмии, были успешно купированы. Одно нежелательное явление в виде снижения скорости клубочковой фильтрации до терминальной стадии привело к окончательной отмене химиотерапии туберкулеза и возникло на фоне сопутствующей ХБП. Нежелательным явлением, не разрешившимся к окончанию терапии в половине случаев, стала линезолид-ассоциированная полинейропатия, выявленная при внедрении ежемесячного скрининга периферической нейропатии в местах проведения исследования. Общий уровень серьезных побочных реакций составил 9,3%. Данные о безопасности соотносятся с данными операционного исследования стран Европейского региона, включающее 2636 пациентов с ЛУ-ТБ, у 252 (9,0%) из которых было зарегистрировано нежелательное явление 3 и 4 степени тяжести наиболее частым из которых также была миелосупрессия (n=157, 52,2%). Удлинение интервала QTcF 3 степени и более наблюдалось у 49 (16,3%) пациентов. Гепатотоксичность в данном операционном исследовании была ниже, чем в исследуемой когорте Архангельской и Владимирской областей, и зарегистрирована у 24 (0,9%) пациентов, среди них гепатит 3 степени и выше зарегистрирован в 8,3% случаев [83]. Повышенный уровень гепатотоксичности

в рамках диссертационного исследования может быть связан с высоким уровнем злоупотребления алкоголем до и/или во время лечения, которое наблюдалось у 36% больных в то время, как у пациентов международного операционного исследования он составил 15% [83].

Суммируя результаты проведённых исследований по изучению эффективности схем химиотерапии у больных с устойчивым туберкулёзом легких, следует отметить явное преимущество лечения, основу которых составляют 4-компонентные (безинъекционные) схемы: левофлоксацин + бедаквилин + линезолид + клофазимин для пациентов с МЛУ-ТБ с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам; и бедаквилин + линезолид + клофазимин + деламамид для пациентов с пре-ШЛУ-ТБ. Данные схемы обладают благоприятным профилем безопасности, однако требуют внедрения активного мониторинга побочных реакций при их применении.

## ВЫВОДЫ

1. Включение в режим лечения пре-ШЛУ-ТБ легких хотя бы одного из новых или перепрофилированных лекарственных препаратов (бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламамид) повышает вероятность наступление конверсии культуры в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Одновременное назначение 4-компонентного режима лечения пре-ШЛУ-ТБ сроком не менее 12 месяцев (бедаквилин + линезолид + клофазимин + деламамид) повышает наступление конверсии культуры в 4 раза ( $p < 0,01$ ). Включение новых и перепрофилированных ПТП в укороченных до 12 месяцев схемах терапии пре-ШЛУ-ТБ снижало неэффективный исход лечения с 21,8% до 8,3% и повышало долю эффективно излеченных больных с 47,6% до 62,5% в сравнении с индивидуализированными длительными инъекционными режимами лечения ( $p < 0,05$ ).

2. Применение укороченных полностью пероральных 4-компонентных режимов лечения МЛУ-ТБ (левофлоксацин + бедаквилин + линезолид + клофазимин) и пре-ШЛУ-ТБ (бедаквилин + линезолид + клофазимин + деламамид) сроком не менее 9 месяцев позволило достичь эффективного курса химиотерапии у 82% пациентов, начавших лечение и впервые достичь индикаторы эффективности, установленные Поручением министра здравоохранения РФ № 19 от 07.02.2023 и ВОЗ.

3. В рамках активного мониторинга безопасности определены основные типы побочных реакций комбинированной 4-компонентной химиотерапии и организован фармаконадзор за новыми противотуберкулезными препаратами. При применении 9-месячных полностью пероральных режимов лечения зарегистрировано 493 нежелательных явления, самыми частыми из которых стали: гепатотоксическая реакция (26,6%), анемия (13,8%), удлинение QTcF (10,9%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии рекомендуется режим химиотерапии, состоящий из левофлоксацина, бедаквилаина, линезолида и клофазимины длительностью не менее 9 месяцев.

2. Для повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии рекомендуется режим химиотерапии, состоящий из бедаквилаина, линезолида, клофазимины и деламанида длительностью не менее 9 месяцев.

3. Для повышения безопасности химиотерапии рекомендуется внедрение активного мониторинга побочных реакций вне зависимости от схемы лечения. Активный мониторинг должен быть направлен в первую очередь на раннее выявление токсического гепатита, миелосупрессии, кардиотоксичности, полинейропатии и офтальмотоксичности.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные данные об эффективности применения новых и перепрофилированных препаратов в составе полностью пероральных режимов лечения могут быть основой дальнейшего совершенствования схем химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, ориентированных на пациента. Необходимо проведение дополнительных научных исследований по изучению отдаленных результатов лечения больных, получивших укороченный полностью пероральный режим химиотерапии.

Описанный профиль нежелательных явлений требует дальнейшего анализа их связи с новыми и перепрофилированными препаратами, что будет являться основой для расширения информации о безопасности новых режимов лечения. В связи с недавней регистрацией деламанида и клофазимина, полученные данные о безопасности могут быть использованы для совершенствования системы фармаконадзора и разработки эффективного алгоритма раннего предупреждения и купирования побочных реакций с целью повышения безопасности пациентов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ	– Аланинаминотрансфераза
АРТ	– Антиретровирусная терапия
АСТ	– Аспаратаминотрансфераза
АТФ	– Аденозинтрифосфорная кислота
ВГН	– Верхняя граница нормы (лабораторного показателя)
ВИЧ	– Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБУЗ АО «АКПТД»	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер»
ГГТП	– Гамма-глутамилтранспептидаза
ГЭБ	– Гематоэнцефалический барьер
ДИ	– Доверительный интервал
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
ИМТ	– Индекс массы тела
ЛЖВ	– Лица живущие с ВИЧ
ЛУ-ТБ	– Лекарственно-устойчивый туберкулез
МАО	– Ингибитор моноаминоксидазы
МБТ	– Микобактерия туберкулеза
МЛУ-ТБ	– Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НМТ	– Нетуберкулезные микобактерии
НЯ	– Нежелательное явление
ОРВИ	– Острая респираторная вирусная инфекция
Пре-ШЛУ-ТБ	– Туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью
ПТП	– Противотуберкулезные препараты
ПТЦ	– Пептидилтрансферазный центр рибосомы

ПЦР	– Полимеразная цепная реакция
РКИ	– Рандомизированное клиническое исследование
РНК	– Рибонуклеиновая кислота (мРНК – информационная РНК; тРНК – транспортная РНК)
РУ-ТБ	– Рифампицин-устойчивый туберкулез
СКФ	– Скорость клубочковой фильтрации
СНЯ	– Серьезное нежелательное явление
СОЭ	– Скорость оседания эритроцитов
СПИД	– Синдром приобретенного иммунодефицита
ТЛЧ	– Тест лекарственной чувствительности
УГТ	– Уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза
ФАП	– Фельдшерско-акушерский пункт
ФГБОУ ВО «СГМУ»	– Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет»
ФГБУ «НМИЦ ФПИ»	– Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФСИН	– Федеральная система исполнения наказания
ЦНС	– Центральная нервная система
ШЛУ-ТБ	– Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
ЭКГ	– Электрокардиография
ЭТЦ	– Микобактериальная электрон-транспортная цепь
Am	– Амикацин
Amx/Clv	– Амоксициллин с клавулановой кислотой
Bdq	– Бедаквилин
Cfz	– Клофазимин
Cm	– Капреомицин
Cs	– Циклосерин

Dlm	– Деламамид
E	– Этамбутол
EMA	– Европейское медицинское агентство
Eto	– Этионамид
FDA	– (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
Gfx	– Гатифлоксацин
H	– Изониазид
Hh	– Изониазид в высоких дозах
Km	– Канамицин
Lfx	– Левофлоксацин
Lzd	– Линезолид
Mfx	– Моксифлоксацин
MGIT	– (англ. Mycobacteria Growth Indicator Tube) – автоматизированная система обнаружения роста микобактерий
MQ	– Менахинон
NDH-2	– НАДН-дегидрогеназный комплекс дыхательной цепи
Ofx	– Офлоксацин
OR	– Относительный риск
QTcF	– Скорректированный интервал QT с поправкой по формуле Фредерика
Pa	– Претоманид
PAS	– Парааминосалициловая кислота
PLA 2	– Фосфолипаза A2
Pto	– Протионамид
Union TB	– Международный союз борьбы с туберкулезом
Z	– Пиразинамид



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, О.В. Родина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.
2. Выявление *M. tuberculosis* с использованием картриджной технологии у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты в региональной лаборатории / П.И. Елисеев, Е.И. Никишова, А.Ю. Крупская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 36-42.
3. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях / А.О. Марьяндышев, А.И. Кулижская, Е.С. Химова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 5-10.
4. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Д.Ю. Щегерцов, О.В. Филинюк, Л.Н. Буйнова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43.
5. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2020-2021 гг.: аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов [и др.]. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. – 63 с.
6. Оценка эффективности 9 и 6 месячных режимов лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым или рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь / Н.В. Яцкевич, Э. Гурбанова, Г.Л. Гуревич, Е.М. Скрягина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 34-41.
7. План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2023-2030 гг. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2023. –

112 с. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374027/9789289060400-rus.pdf> (дата обращения: 11.09.2024).

8. Российская Федерация. Мин-во здравоохранения. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации : приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109: в ред. от 5 июня 2017 г. // Экологический вестник России. – 2005. – № 11, № 12.

9. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2019. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/329298/9789289054461-rus.pdf> (дата обращения: 11.09.2024).

10. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339991> (дата обращения: 11.09.2024).

11. Тиллоева, З.Х. Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан / З.Х. Тиллоева, А.С. Мирзоев // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 24-33.

12. Туберкулез у взрослых : клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»; Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». – 2022. – 151 с. URL: <https://edu.nmrc.ru/wpcontent/uploads/2023/07/KP16.pdf> (дата обращения: 11.09.2024).

13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров» – 3-е издание. – 2015. – 23 с. – URL: [https://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec2018.pdf](https://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2018.pdf) (дата обращения: 11.09.2024).

14. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant

tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea / J. Mok, M. Lee, D.K. Kim [et al.] // *The lancet*. – 2022. – Vol. 400, № 10362. – P. 1522-1530.

15. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis / B.T. Nyang'wa, C. Berry, E. Kazounis [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2022. – Vol. 387, № 25. – P. 2331-2343.

16. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity / V.C. Barry, J.G. Belton, M.L. Conalty [et al.] // *Nature*. – 1957. – Vol. 4568, № 179. – P. 1013-1015.

17. A once-weekly r207910-containing regimen exceeds activity of the standard daily regimen in murine tuberculosis / N. Veziris, M. Ibrahim, N. Lounis [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2009. – Vol. 179, № 1. – P. 75-79.

18. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis / A.J. Nunn, P.P.J. Phillips, S.K. Meredith [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 380, № 13. – P. 1201-1213.

19. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation. – Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2015. – 28 p.

20. Advances of new drugs bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children / H. Zhu, X. Zhou, Z. Zhuang [et al.] // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2023. – № 13. – P. 1183597.

21. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases / J. Jones, V. Mudaly, J. Voget [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 544.

22. Agyeman, A.A. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / A.A. Agyeman, R. Ofori-Asenso // *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 41.

23. Alsayed, S.S.R. Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets / S.S.R. Alsayed, H. Gunosewoyo // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, № 6. – P. 5202.
24. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the next study) / A. Esmail, S. Oelofse, C. Lombard [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2022. – Vol. 205, № 10. – P. 1214-1227.
25. Anti-TB clinical pipeline // Working Group on new TB drugs: web site. – URL: <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical> (access date: 11.09.2024).
26. Antituberculosis activities of clofazimine and its new analogs B4154 and B4157 / V.M. Reddy, G. Nadadhur, D. Daneluzzi [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1996. – Vol. 40, № 3. – P. 633-636.
27. Arnold, L.M. Moxifloxacin and warfarin: additional evidence for a clinically relevant interaction / L.M. Arnold, L.R. Nissen, T.M.H. Ng // Pharmacotherapy. – 2005. – Vol. 25, № 6. – P. 904-907.
28. Artificial intelligence enabled parabolic response surface platform identifies ultra-rapid near-universal TB drug treatment regimens comprising approved drugs / D.L. Clemens, B.Y. Lee, A. Silva [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. e0215607.
29. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice / J.H. Grosset, S. Tyagi, D.V. Almeida [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2013. – Vol. 188, № 5. – P. 608-612.
30. Assessment of preclinical drug interactions of bedaquiline by a highly sensitive LC-ESI-MS/MS based bioanalytical method / P. Kotwal, A. Magotra, A. Dogra [et al.] // Journal of chromatography B: analytical technologies in the biomedical and life sciences. – 2019. – Vol. 1112. – P. 48-55.
31. ATP synthase inhibition of mycobacterium avium is not bactericidal / N. Lounis, T. Gevers, J. Van den Berg [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2009. – Vol. 53, № 11. – P. 4927-4929.

32. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline / A.H. Diacon, R. Dawson, F. von Groote-Bidlingmaier // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – Vol. 191, № 8. – P. 943-953.

33. Barry, P.J. Novel agents in the management of mycobacterium tuberculosis disease / P.J. Barry, T.M. O'Connor // *Current Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 14, № 18. – P. 2000-2008.

34. Barry, V.C. Antituberculosis activity in the phenazine series. isomeric pigments obtained by oxidation of o -phenylenediamine derivatives / V.C. Barry, M.L. Conalty, E.E. Gaffney // *Journal of pharmacy and pharmacology*. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 1089-1096.

35. Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc. Avelox (moxifloxacin hydrochloride) tablets and injection for IV use prescribing information. – New Jersey: Whippany, 2019. – URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/021085s063lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021085s063lbl.pdf) (access date: 11.09.2024).

36. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / H. Hatami, G. Sotgiu, N. Bostanghadiri [et al.] // *Jornal Brasileiro de pneumologia*. – 2022. – Vol. 48. – P. e20210384.

37. Biochemical and hematological side effects of clofazimine in leprosy patients / R.H. Costa Queiroz, A.M. de Souza, S.V. Sampaio, E. Melchior Jr. // *Pharmacological research*. – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 191-194.

38. Blair, H.A. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis / H.A. Blair, L.J. Scott // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 91-100.

39. Brigden, G. New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: Clinical utility of bedaquiline and delamanid / G. Brigden, C. Hewison, F. Varaine // *Infection and Drug Resistance*. – 2015. – Vol. 8. – P. 367-378.

40. Browne, S.G. «B 3» in the treatment of leprosy. Preliminary report of a pilot trial / S.G. Browne, L.M. Hogerzeil // *Leprosy review*. – 1962. – Vol. 33. – P. 6-10.

41. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence / E. Pontali, G. Sotgiu, S. Tiberi [et al.] // *European respiratory journal*. – 2017. – Vol. 50, № 5. – Art. 1701462.

42. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against mycobacterium tuberculosis : in vitro , intracellular, and in vivo studies / C. Jagannath, M.V. Reddy, S. Kailasam [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 1995. – Vol. 151, № 4. – P. 1083-1086.

43. Choice between levofloxacin and moxifloxacin and multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes / Y.A. Kang, T.S. Shim, W.J. Koh [et al.] // *Annals of the American thoracic society*. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 364-370.

44. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / K. Dheda, K.C. Chang, L. Guglielmetti [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2017. – Vol. 23, № 3. – P. 131-140.

45. Clinical outcomes among patients with drug-resistant tuberculosis receiving bedaquiline- or delamanid-containing regimens / R.R. Kempker, L. Mikiashvili, Y. Zhao [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 9. – P. 2336-2344.

46. Clinical significance of QT-prolonging drug use in patients with MDR-TB or NTM disease / H.Y. Yoon, K.W. Jo, G.B. Nam, T.S. Shim // *International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2017. – Vol. 21, № 9. – P. 996-1001.

47. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy / R.V. Swanson, N.C. Ammerman, B. Ngcobo [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2016. – Vol. 60, № 5. – P. 2864-2869.

48. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China / S. Tang, L. Yao, X. Hao [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2015. – Vol. 60, № 9. – P. 1361-1367.

49. Clofazimine for the treatment of tuberculosis / J.A.M. Stadler, G. Maartens, G. Meintjes, S. Wasserman // *Frontiers in pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1100488.

50. Clofazimine has delayed antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* both in vitro and in vivo / N.C. Ammerman, R.V. Swanson, A. Tapley [et al.] // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 455-461.

51. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial / H. Duan, X. Chen, Z. Li [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 190-195.

52. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis / S. Tyagi, N.C. Ammerman, S.Y. Li [et al.] // *Proceedings of the national academy of sciences*. – 2015. – Vol. 112, № 3. – P. 869-874.

53. Cohen, J. New TB drug promises shorter, simpler treatment / J. Cohen // *Science*. – 2004. – Vol. 5703, № 306. – P. 1872.

54. Cole, S.T. TB – a new target, a new drug / S.T. Cole, P.M. Alzari // *Science*. – 2005. – Vol. 5707, № 307. – P. 214-215.

55. Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration / N. Lounis, N. Veziris, A. Chauffour [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, № 11. – P. 3543-3547.

56. Comparative activity of linezolid against staphylococci and enterococci isolated in Italy / S. Stefani, M.L. Mezzatesta, G. Tempera [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. 368-372.

57. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort / L. Guglielmetti, D. Le Dû, M. Jachym [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 188-194.

58. Concise clinical review of hematologic toxicity of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: role of mitochondria / A. Oehadian, P. Santoso, D. Menzies [et al.] // *Tuberculosis and respiratory diseases*. – 2022. – Vol. 85, № 2. – P. 111-121.

59. Cox, H. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [Review article] / H. Cox, N. Ford // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 447-454.

60. Culture conversion at 6 months in patients receiving delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis / K.J. Seung, P. Khan, M.F. Franke [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 2. – P. 415-418.

61. Cumulative fraction of response for once- and twice-daily delamanid in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis / S. Mallikaarjun, M.L. Chapagain, T. Sasaki [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2021. – Vol. 65, № 1. – e01207-1220.

62. Current status of pharmacokinetic and safety studies of multidrug-resistant tuberculosis treatment in children / A.J. Garcia-Prats, E.M. Svensson, E.D. Weld [et al.] // *the international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2018. – Vol. 22, № 5. – P. 15-23.

63. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients / W.J. Koh, Y.R. Kang, K. Jeon [et al.] // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2012. – Vol. 67, № 6. – P. 1503-1507.

64. Dartois, V. Pharmacology and lesion penetrating properties of second- and third-line antituberculous agents used in the Management of Multidrug-Resistant (MDR) and Extensively-Drug Resistant (XDR) tuberculosis / V. Dartois, C.E. Barry // *Current clinical pharmacology*. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 96-114.

65. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans / E.W. Tucker, L. Pieterse, M.D. Zimmerman [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2019. – Vol. 63, № 10. – P. e00913-00919.

66. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) / Y. Liu, M. Matsumoto, H. Ishida [et al.] // *Tuberculosis*. – 2018. – Vol. 111. – P. 20-30.



67. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis / V. Skripconoka, M. Danilovits, L. Pehme [et al.] // *European respiratory journal*. – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 1393-1400.

68. Delamanidcoadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects / S. Mallikaarjun, M.L. Chapagain, T. Sasaki [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2016. – Vol. 60, № 10. – P. e01207-01220.

69. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / M.J. Nasiri, M. Zangiabadian, E. Arabpour [et al.] // *International journal of infectious diseases*. – 2022. – Vol. 124. – P. S90-S103.

70. Delytba information // The European Medicines Agency (EMA): web site. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delytba> (access date: 11.09.2024).

71. Drug regimens identified and optimized by output-driven platform markedly reduce tuberculosis treatment time / B.Y. Lee, D.L. Clemens, A. Silva [et al.] // *Nature communications*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – Art. 14183.

72. Drug resistant TB – latest developments in epidemiology, diagnostics and management / S. Tiberi, N. Utjesanovic, J. Galvin [et al.] // *International journal of infectious diseases*. – 2022. – Vol. 124. – P. S20-S25.

73. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis / Z. Lan, N. Ahmad, P. Baghaei [et al.] // *The lancet respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383-394.

74. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis / R. Rustomjee, A.H. Diacon, J. Allen [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2008. – Vol. 52, № 8. – P. 2831-2835.

75. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study / G. Ferlazzo, E. Mohr, C. Laxmeshwar [et al.] // *The lancet infectious diseases*. – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 536-544.

76. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study / K. Schnippel, N. Ndjeka, G. Maartens [et al.] // *The lancet respiratory medicine*. – 2018. – Vol. 9, № 6. – P. 699-706.
77. Effect of clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis / M.T. Abdelwahab, R. Court, D. Everitt [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2021. – Vol. 65, № 7. – P. e0268720.
78. Effect of natural phenolics on pharmacokinetic modulation of bedaquiline in rat to assess the likelihood of potential food-drug interaction / P. Kotwal, A. Dogra, A. Sharma [et al.] // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2020. – Vol. 68, № 5. – P. 1257-1265.
79. Effect of renal function on the risk of thrombocytopaenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis / C. Shi, J. Xia, J. Ye [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. – 2022. – Vol. 88, № 2. – P. 464-475.
80. Effect of various drugs on differentially detectable persisters of *Mycobacterium tuberculosis* generated by long-term lipid diet / S.R. Khan, U. Venugopal, G. Chandra [et al.] // *Tuberculosis*. – 2019. – Vol. 115. – P. 89-95.
81. Effective treatment of acute and chronic murine tuberculosis with liposome-encapsulated clofazimine / L.B. Adams, I. Sinha, S.G. Franzblau [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1999. – Vol. 43, № 7. – P.1638-1643.
82. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study / S.E. Borisov, K. Dheda, M. Enwerem [et al.] // *European respiratory journal*. – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 1700387.
83. Effectiveness and safety of modified fully oral 9-month treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: a prospective cohort study / O. Korotych, J. Achar, E. Gurbanova [et al.] // *Lancet infectious diseases*. – 2024. – Vol. 24, № 10. – P. 1151-1161.

84. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial / F. von Groote-Bidlingmaier, R. Patientia, E. Sanchez [et al.] // *The lancet respiratory medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 249-259.

85. Efficacy and tolerability of concomitant use of bedaquiline and delamanid for multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / F.B. Holmgaard, L. Guglielmetti, T. Lillebaek [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2023. – Vol. 76, № 7. – P. 1328-1337.

86. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis / G. Sotgiu, R. Centis, L. D'Ambrosio [et al.] // *European respiratory journal*. – 2012. – Vol. 40, № 6. – P. 1430-1442.

87. Elbarbry, F. Linezolid-associated serotonin toxicity: a systematic review / F. Elbarbry, N. Moshirian // *European journal of clinical pharmacology*. – 2023. – Vol. 79, № 7. – P. 875-883.

88. Emergence of mmpT5 Variants during bedaquiline treatment of mycobacterium intracellulare lung disease / D.C. Alexander, R. Vasireddy, S. Vasireddy [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 574-584.

89. Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / G. Diriba, A. Alemu, B. Yenew [et al.] // *International journal of infectious diseases*. – 2023. – Vol. 132. – P. 50-63.

90. Evaluation of genetic mutations associated with phenotypic resistance to fluoroquinolones, bedaquiline, and linezolid in clinical mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / Q. An, R. Lin, Q. Yang [et al.] // *Journal of global antimicrobial resistance*. – 2023. – Vol. 34. – P. 214-226.

91. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre,

randomised, non-inferiority trial / R.L. Goodall, S.K. Meredith, A.J. Nunn [et al.] // *The lancet*. – 2022. – Vol. 10366, № 400. – P. 1858-1868.

92. Favorable outcome of individual regimens containing bedaquiline and delamanid in drug-resistant tuberculosis: a systematic review / O.N. Putra, Y. Yulistiani, S. Soedarsono [et al.] // *International journal of mycobacteriology*. – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 1.

93. Fennig, S. Ofloxacin-induced delirium [2] / S. Fennig, L. Mauas // *Journal of clinical psychiatry*. – 1992. – Vol. 4, № 53. – P. 137-138.

94. Fluoroquinolone efficacy against tuberculosis is driven by penetration into lesions and activity against resident bacterial populations / J. Sarathy, L. Blanc, N. Alvarez-Cabrera [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2019. – Vol. 63, № 5. – P. e02516-02518.

95. Fluoroquinolone interactions with *Mycobacterium tuberculosis* gyrase: Enhancing drug activity against wild-type and resistant gyrase / K.J. Aldred, T.R. Blower, R.J. Kerns [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – Vol. 113, № 7. – P. 839-846.

96. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis / S. Moadebi, C.K. Harder, M.J. Fitzgerald [et al.] // *Drugs*. – 2007. – Vol. 67, № 14. – P. 2077-2099.

97. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children / S. Thee, A.J. Garcia-Prats, P.R. Donald [et al.] // *Tuberculosis*. – 2015. – Vol. 95, № 3. – P. 229-245.

98. Gan, W.C. Mechanisms of linezolid resistance in *Mycobacteria* / W.C. Gan, H.F. Ng, Y.F. Ngeow // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16, № 6. – P. 784.

99. Genotype MTBDRplus. Instructions for use // Hain Lifescience: web site. – URL: <http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html> (access date: 11.09.2024).

100. Global Tuberculosis Report, 2012. – Geneva: World Health Organization, 2012. – 39 p. – URL: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/75938/9789241564502\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/75938/9789241564502_eng.pdf) (access date: 11.09.2024).

101. Global Tuberculosis Report, 2017. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 90 p. – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/259366> (access date: 11.09.2024).

102. Global Tuberculosis Report, 2023. – Geneva: World Health Organization, 2023. – 47 p. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1> (access date: 11.09.2024).

103. Granados, J. Disglucemia asociada a fluoroquinolonas: una revisión estructurada / J. Granados, M. Ceballos, P. Amariles // *Revista Médica de Chile*. – 2018. – Vol. 146, № 5. – P. 618-626.

104. Guan, Y. Meta-analysis on effectiveness and safety of moxifloxacin in treatment of multidrug resistant tuberculosis in adults / Y. Guan, Y. Liu // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, № 25. – P. e20648.

105. Hastings, R.C. Long term clinical toxicity studies with clofazimine (B663) in leprosy / R.C. Hastings, R.R. Jacobson, J.R. Trautman // *International journal of leprosy*. – 1976. – Vol. 44, № 3. – P. 287-293.

106. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses / A. Piubello, S.H. Harouna, M.B. Souleymane [et al.] // *The International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1188-1194.

107. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon / C. Kuaban, J. Noeske, H.L. Rieder [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 517-524.

108. How safe are fluoroquinolones for diabetic patients? a systematic review of dysglycemic and neuropathic effects of fluoroquinolones / A. Althaqafi, M. Ali, Y. Alzahrani [et al.] // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2021. – Vol. 17. – P. 1083-1090.

109. Idiopathic intracranial hypertension after ofloxacin treatment / J.C. Getenet, B. Croisile, A. Vighetto [et al.] // *Acta neurologica scandinavica*. – 1993. – Vol. 87, № 6. – P. 503-504.

110. Impacts of clofazimine on the treatment outcomes of drug-resistant tuberculosis / M.G. Wang, X.M. Liu, S.Q. Wu, J.Q. He // *Microbes and infection*. – 2023. – Vol. 25, № 1-2. – Art. 105020.

111. In vitro activities of free and liposomal drugs against Mycobacterium avium-M. intracellulare complex and M. tuberculosis / R.T. Mehta, A. Keyhani, T.J. McQueen [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1993. – Vol. 37, № 12. – P. 2584-2587.

112. In vitro activity against Mycobacterium tuberculosis of levofloxacin, moxifloxacin and UB-8902 in combination with clofazimine and pretomanid / A. López-Gavín, G. Tudó, A. Vergara [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2015. – Vol. 46, № 5. – P. 582-585.

113. In vitro activity of linezolid against slowly growing nontuberculous mycobacteria / B.A. Brown-Elliott, C.J. Crist, L.B. Mann [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2003. – Vol. 47, № 5. – P. 1736-1738.

114. In vitro and in vivo activity of clofazimine against Mycobacterium tuberculosis persists / J. Xu, Y. Lu, L. Fu [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2012. – Vol. 16, № 8. – P. 1119-1125.

115. In-vitro activity of ofloxacin against mycobacterium tuberculosis and its clinical efficacy in multiply resistant pulmonary tuberculosis / W.W. Yew, S.Y. Kwan, W.K. Ma [et al.] // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 1990. – Vol. 26, № 2. – P. 227-236.

116. Jain, A.K. Black brown discoloration and hairy tongue – a rare linezolid side effect / A.K. Jain, M.M. Puri, R. Sarin // *Indian journal of tuberculosis*. – 2017. – Vol. 64, № 1. – P. 44-46.

117. Jopling, W.H. Complications of treatment with clofazimine (Lamprene: b663) / W.H. Jopling // *Leprosy review*. – 1976. – Vol. 47, № 1. – P. 1-3.

118. Lawrence, K.R. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data / K.R. Lawrence, M. Adra, P.K. Gillman // *Clinical infectious diseases*. – 2006. – Vol. 42, № 11. – P. 1578-1583.

119. Linezolid and serotonin syndrome / S. Lavery, H. Ravi, W.W. McDaniel [et al.] // *Psychosomatics*. – 2001. – Vol. 42, № 5. – P. 432-434.
120. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis / B. Singh, D. Cocker, H. Ryan, D.J. Sloan // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2019. – Vol. 3, № 3. – Art. CD012836.
121. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / Z. Lifan, B. Sainan, S. Feng [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2019. – Vol. 23, № 12. – P. 1293-1307.
122. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis / J. Fortún, P. Martín-Dávila, E. Navas [et al.] // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2005. – Vol. 56, № 1. – P. 180-185.
123. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation / J. Millard, H. Pertinez, L. Bonnett [et al.] // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2018. – Vol. 73, № 7. – P. 1755-1762.
124. Linezolid toxic optic neuropathy: a case report and review of visual prognosis / K.J. Toolan, J. Fondriest, K. Keenan [et al.] // *American journal of ophthalmology case reports*. – 2023. – Vol. 32. – Art. 101922.
125. Linezolid-associated neurologic adverse events in patients with multidrug-resistant tuberculosis, France / M. Jaspard, N. Butel, N. El Helali [et al.] // *Emerging infectious diseases*. – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1792-1800.
126. Linezolid-based regimens for multidrug-resistant tuberculosis (TB): a systematic review to establish or revise the current recommended dose for TB treatment / M.S. Bolhuis, O.W. Akkerman, M.G.G. Sturkenboom [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2018. – Vol. 67, Suppl. 3. – P. S327-S335.
127. Linezolid-containing Treatment Regimens for Tuberculosis in Children / L.M. Prieto, B. Santiago, T. Del Rosal [et al.] // *Pediatric infectious disease journal*. – 2019. – Vol. 38, № 3. – P. 263-267.

128. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury // National Library of Medicine: web site. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548245/> (access date: 11.09.2024).

129. Location of persisting mycobacteria in a guinea pig model of tuberculosis revealed by R207910 / A.J. Lenaerts, D. Hoff, S. Aly [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, № 9. – P. 3338-3345.

130. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis / L. Guglielmetti, M. Jaspard, D. Le Dû [et al.] // *European respiratory journal*. – 2017. – Vol. 49, № 3. – Art. 1601799.

131. Low-oxygen-recovery assay for high-throughput screening of compounds against nonreplicating mycobacterium tuberculosis / S.H. Cho, S. Warit, B. Wan [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, № 4. – P. 1380-1385.

132. Lowther, J. Fluoroquinolones and tuberculosis / J. Lowther, A. Bryskier // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2002. – Vol. 11, № 2. – P. 233-258.

133. Maartens, G. Linezolid for treating tuberculosis: a delicate balancing act / G. Maartens, C.A. Benson // *EBioMedicine*. – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 1568-1569.

134. Mahajan, R. Bedaquiline: first FDA-approved tuberculosis drug in 40 years / R. Mahajan // *International journal of applied and basic medical research*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1.

135. Mathews, S. Anticoagulation-related outcomes in patients receiving warfarin after starting levofloxacin or gatifloxacin / S. Mathews, J. Cole, R.A. Ryono // *Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 1446-1452.

136. Mdluli, K. Mycobacterium tuberculosis DNA Gyrase as a target for drug discovery / K. Mdluli, Z. Ma // *Infectious disorders – drug targets*. – 2007. – Vol. 7, № 2. – P. 159-168.

137. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline / M.C. Cholo, M.T. Mothiba, B. Fourie, R. Anderson // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 338-353.



138. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. – Geneva: World Health Organization, 2021. – 19 p. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/338776/9789240018662-eng.pdf?sequence=1> (access date: 11.09.2024).

139. Mehta, R.T. Liposome encapsulation of clofazimine reduces toxicity in vitro and in vivo and improves therapeutic efficacy in the beige mouse model of disseminated Mycobacterium avium-M. intracellulare complex infection / R.T. Mehta // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1996. – Vol. 40, № 8. – P. 1893-1902.

140. Mitchison, D.A. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy / D.A. Mitchison // Tubercle. – 1985. – Vol. 66, № 3. – P. 219-225.

141. Mohd Shariff, N. Recent advancement and future perspective for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis / N. Mohd Shariff // Nanotechnology based approaches for tuberculosis treatment. – 2020. – P. 231-250.

142. Moore, V.J. A review of side-effects experienced by patients taking clofazimine / V.J. Moore // Leprosy review. – 1983. – Vol. 54, № 4. – P. 327-335.

143. Moxifloxacin induced encephalopathy in disseminated tuberculosis: a case report / G.K. Mittal, V.A.S.K. Reddy, S.M. Akhtar, H. Kaur // Indian journal of tuberculosis. – 2020. – Vol. 67, № 3. – P. 423-425.

144. Moxifloxacin tablets prescribing information / FDA: web site. – URL: <https://www.drugs.com/pro/moxifloxacin-tablets.html> (access date: 11.09.2024).

145. Muliaditan, M. Della Evaluation of pharmacokinetic- pharmacodynamic relationships and selection of drug combinations for tuberculosis / M. Muliaditan, O. Pasqua // British journal of clinical pharmacology. – 2021. – Vol. 87, № 1. – P. 140-151.

146. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients / S.D. Ahuja, D. Ashkin, M. Avendano [et al.] // PLoS Medicine. – 2012. – Vol. 8, № 9. – P. e1001300.

147. Multidrug-resistant TB in Eastern region of the EU: is the shorter regimen an exception or a rule? / Y. Balabanova, L. Fiebig, O. Ignatyeva [et al.] // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72, № 9. – P. 850-852.

148. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline / A.H. Diacon, A. Pym, M.P. Grobusch [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.

149. New and repurposed drugs for the treatment of active tuberculosis: an update for clinicians / J.M. Aguilar Diaz, A.A. Abulfathi, L.H. Te Brake [et al.] // *Respiration*. – 2023. – Vol. 102, № 2. – P. 83-100.

150. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective / I.D. Olaru, F. von Groote-Bidlingmaier, J. Heyckendorf [et al.] // *European respiratory journal*. – 2015. – Vol. 45, № 4. – P. 1119-1131.

151. Ntziora, F. Linezolid for the treatment of patients with [corrected] mycobacterial infections [corrected] a systematic review / F. Ntziora, M.E. Falagas // *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. – 2007. – Vol. 11, № 6. – P. 606-611.

152. Onakpoya, I.J. Drugs used in the treatment of tuberculosis and leprosy / I.J. Onakpoya // *A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions*. – 2022. – P. 311-331.

153. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice / M. Matsumoto, H. Hashizume, T. Tomishige [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2006. – Vol. 11, № 3. – P. e466.

154. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases / D. Brandariz-Núñez, V. Hernández-Corredoira, E. Guarc-Prades, B. García-Navarro // *Farmaciahospitalaria*. – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 61-65.

155. Optimizing moxifloxacin dose in MDR-TB participants with or without efavirenz coadministration using population pharmacokinetic modeling / M.T. Chirehwa, J.E. Resendiz-Galvan, R. Court [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2023. – Vol. 67, № 3. – P. e0142622.

156. Outcomes of a nine-month regimen for rifampicin-resistant tuberculosis up to 24 months after treatment completion in nine African countries / V. Schwœbel, A. Trébucqa, Z. Kashongwebet [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 20. – Art. 100268.

157. Output-driven feedback system control platform optimizes combinatorial therapy of tuberculosis using a macrophage cell culture model / A. Silva, B.Y. Lee, D.L. Clemens [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – Vol. 113, № 15. – P. E2172-2179.

158. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid / A.M. Bressler, S.M. Zimmer, J.L. Gilmore, J. Somani // *The lancet infectious diseases*. – 2004. – Vol. 4, № 8. – P. 528-531.

159. Pharmacokinetic/pharmacodynamic-based optimization of levofloxacin administration in the treatment of MDR-TB / S. Ghimire, N. Van't Boveneind-Vrubleuskaya, O.W. Akkerman [et al.] // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2016. – Vol. 71, № 10. – P. 2691-2703.

160. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clofazimine in a mouse model of tuberculosis / R.V. Swanson, J. Adamson, C. Moodley [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2015. – Vol. 59, № 6. – P. 3042-3051.

161. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and Its N - desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis / M.C. Rouan, N. Lounis, T. Gevers [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol. 56, № 3. – P. 1444-1451.

162. Pieroni, M. Antituberculosis agents: beyond medicinal chemistry rules / M. Pieroni // *Annual reports medicinal chemistry*. – 2019. – P. 27-69.

163. Pillay, M. Evolution of the extensively drug-resistant F15/LAM4/KZN strain of mycobacterium tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa / M. Pillay, A.W. Sturm // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 45. – P. 1409-1414.

164. Population pharmacokinetics of delamanid and its main metabolite DM-6705 in drug-resistant tuberculosis patients receiving delamanid alone or

coadministered with bedaquiline / L. Tanneau, M.O. Karlsson, A.H. Diacon [et al.] // *Clinical pharmacokinetics*. – 2022. – Vol. 61, № 8. – P. 1177-1185.

165. Population pharmacokinetics of levofloxacin and moxifloxacin, and the probability of target attainment in ethiopian patients with multidrug-resistant tuberculosis / T. Sidamo, P.S. Rao, E. Aklillu [et al.] // *Infection and drug resistance*. – 2022. – Vol. 15. – P. 6839-6852.

166. Possibly linezolid-induced peripheral and central neurotoxicity: report of four cases / T. Ferry, B. Ponceau, M. Simon [et al.] // *Infection*. – 2005. – Vol. 33, № 3. – P. 151-154.

167. Prospective evaluation of improving fluoroquinolone exposure using centralised therapeutic drug monitoring (TDM) in patients with tuberculosis (PERFECT): a study protocol of a prospective multicentre cohort study / S.H. van den Elsen, M.G. Sturkenboom, O. Akkerman [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10, № 6. – P. e035350.

168. QT prolongation in the STREAM Stage 1 Trial / G. Hughes, H. Bern, C.Y. Chiang [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2022. – Vol. 26, № 4. – P. 334-340.

169. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment / I. Monedero-Recuero, L. Hernando-Marrupe, A. Sánchez-Montalvá [et al.] // *International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2018. – Vol. 22, № 12.

170. Rich, M. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / M. Rich. – Geneva: World Health Organization, Stop TB Department, 2008. – 272 p.

171. Rivers, E. New anti-tuberculosis drugs with novel mechanisms of action / E. Rivers, R. Mancera // *Current medicinal chemistry*. – 2008. – Vol. 15, № 19. – P. 1956-1967.

172. Rubin, E.J. Toward a new therapy for tuberculosis / E.J. Rubin // *New England journal of medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 9. – P. 933-934.

173. Safety and effectiveness of three novel all-oral shortened regimens for rifampicin- or multidrug-resistant tuberculosis in Kazakhstan / M. Rashitov, M. Franke, L. Trevisi [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2024. – Vol. 79, № 4.

174. Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB cohort / C. Hewison, U. Khan, M. Bastard [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2022. – Vol. 75, № 6. – P. 1006-1013.

175. Safety, tolerability, and pharmacokinetic interactions of the Antituberculous Agent TMC207 (Bedaquiline) with efavirenz in healthy volunteers / K.E. Dooley, J.G. Park, S. Swindells [et al.] // *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. – 2012. – Vol. 59, № 5. – P. 455-462.

176. Sarathy, J.P. Re-Understanding the mechanisms of action of the anti-mycobacterial drug bedaquiline / J.P. Sarathy, G. Gruber, T. Dick // *Antibiotics*. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 261.

177. Sarro, A. Adverse reactions to fluoroquinolones. An overview on mechanistic aspects / A. Sarro, G. Sarro // *Current medicinal chemistry*. – 2001. – Vol. 8, № 4. – P. 371-384.

178. Selecting an appropriate all-oral short-course regimen for patients with multidrug-resistant or pre-extensive drug-resistant tuberculosis in China: A multicenter prospective cohort study / L. Fu, X. Zhang, J. Xiong [et al.] // *International journal of infectious diseases*. – 2023. – Vol. 135. – P. 101-108.

179. Shaik, A.B. Antitubercular drugs Elsevier / A.B. Shaik, M. Rahman // *Medicinal chemistry of chemotherapeutic agents*. – 2023. – P. 217-265.

180. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis / A. Van Deun, A.K. Maug, M.A. Salim [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2010. – Vol. 182, № 5. – P. 684-692.

181. Short-course regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a decade of evidence / A. Trébuçq, T. Decroo, A. Van Deun [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 55.

182. Splenic infarction and tissue accumulation of crystals associated with the use of clofazimine (Lamprene; B663) in the treatment of pyoderma gangrenosum / A.C. McDougall, W.R. Horsfall, J.E. Hede [et al.] // *British journal of dermatology*. – 1980. – Vol. 102, № 2. – P. 227-230.

183. Sterilizing activity of novel TMC207- and PA-824-Containing regimens in a murine model of tuberculosis / R. Tasneen, S.Y. Li, C.A. Peloquin [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55, № 12. – P. 5485-5492.

184. SUBSTANCE RECORD Linezolid. Open chemistry database PubChem // National library of medicine: web site. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/135030187> (access date: 11.09.2024).

185. Successful ‘9-month Bangladesh regimen’ for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients / K.J. Aung, A. Van Deun, E. Declercq[et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1180-1187.

186. Synergistic activity of R207910 Combined with pyrazinamide against murine tuberculosis / M. Ibrahim, K. Andries, N. Lounis [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, № 3. – P. 1011-1015.

187. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / X. Zhang, M.E. Falagas, K.Z. Vardakas [et al.] // *Journal of thoracic disease*. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 603-615.

188. The changing paradigm of drug-resistant tuberculosis treatment: successes, pitfalls, and future perspectives / N. Dookie, S.L. Ngema, R. Perumal [et al.] // *Clinical microbiology reviews*. – 2022. – Vol. 35, № 4. – P. e0018019.

189. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis / A.H. Diacon, A. Pym, M. Grobusch [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 23. – P. 2397-2405.

190. The effect of anti-tuberculosis drug pharmacokinetics on QTc prolongation / Y. Jin, D. Benkeser, M. Kipiani [et al.] // *International journal of antimicrobial agents*. – 2023. – Vol. 62, № 4. – Art. 106939.

191. The efficacy and safety of bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis / E. Tong, Q. Wu, Y. Chen [et al.] // *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12, № 9. – P. 1389.

192. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis / Y. Mao, D. Dai, H. Jin [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 36. – P. e12114.

193. Therapeutic drug monitoring can improve linezolid dosing regimens in current clinical practice: a review of linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics / G.G. Rao, R. Konicki, D. Cattaneo [et al.] // *Therapeutic drug monitoring*. – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 83-92.

194. Toxicity to sensory neurons and Schwann cells in experimental linezolid-induced peripheral neuropathy / I. Bobylev, H. Maru, A.R. Joshi, H.C. Lehmann // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2016. – Vol. 71, № 3. – P. 685-691.

195. Transporter and metabolizer gene polymorphisms affect fluoroquinolone pharmacokinetic parameters / A. Nurul, B. Melisa, S. Prayudi, R. Rovina // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 1063413.

196. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis / N. Ahmad, S.D. Ahuja, O.W. Akkerman [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 10150, № 392. – P. 821-834.

197. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis / N. Ndjeka, F. Conradie, K. Schnippel [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2015. – Vol. 19, № 8. – P. 979-985.

198. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis / F. Conradie, A.H. Diacon, N. Ngubane [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382. – P. 893-902.

199. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized control trial in China / Y. Du, C. Qiu, X. Chen [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 4. – P. 1047-1054.

200. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries / A. Trébucq, V. Schwoebel, Z. Kashongwe [et al.] // *The*

international journal of tuberculosis and lung disease. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 17-25.

201. Ultra-rapid near universal TB drug regimen identified via parabolic response surface platform cures mice of both conventional and high susceptibility / B.Y. Lee, D.L. Clemens, A. Silva, [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. e0207469.

202. Velez, J.C. A case of lactic acidosis induced by linezolid / J.C. Velez, M. Janech // Nature reviews. Nephrology. – 2010. – Vol. 6. – P. 236-242. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/42611439\\_A\\_case\\_of\\_lactic\\_acidosis\\_induced\\_by\\_linezolid](https://www.researchgate.net/publication/42611439_A_case_of_lactic_acidosis_induced_by_linezolid) (access date: 11.09.2024).

203. Wang, X. Population pharmacokinetic analysis of delamanid in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis / X. Wang, S. Mallikaarjun, E. Gibiansky [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2021. – Vol. 65, № 1. – P. e01202-01220.

204. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2020. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> (access date: 11.09.2024).

205. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update // World Health Organization: web site. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> (access date: 11.09.2024).

206. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis / K.C. Chang, W.W. Yew, C.M. Tam, C.C. Leung // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2013. – Vol. 57, № 9. – P. 4097-4104.

207. WHO Management of MDR-TB: a field guide: a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI). – Geneva: Organization World



Health, 2009. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547765> (access date: 11.09.2024).

208. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update / F. Mirzayev, K. Viney, N.N. Linh [et al.] // European respiratory journal. – 2021. – Vol. 57, № 6. – Art. 2003300.

209. World Health Organization The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance // World Health Organization: web site. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505482> (access date: 11.09.2024).

210. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III Studies / E. Rubinstein, R. Isturiz, H.C. Standiford [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2003. – Vol. 47, № 6. – P. 1824-1831.