



# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ БЕДАКВИЛИНА РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С. Е. БОРИСОВ, А. В. ФИЛИПPOB, Д. А. ИВАНОВА, Т. Н. ИВАНУШКИНА, Н. В. ЛИТВИНОВА, Ю. Ю. ГАРМАШ

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

**Цель:** определить эффективность и безопасность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом органов дыхания в условиях повседневной клинической практики при минимальных критериях невключения пациентов.

**Материалы и методы.** В проспективном открытом нерандомизированном одноцентровом исследовании у 315 больных изучены эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на первоочередном назначении бедаквилина, линезолида, левофлоксацина/моксифлоксацина и циклосерина/теризидона. Длительность наблюдения за пациентами составила не менее 24 мес., широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) имела место у 52,4%, большинство пациентов (50,8%) имело неэффективный предыдущий курс лечения, серьезная сопутствующая патология выявлена у 89,5% пациентов.

**Результаты исследования.** У 104 пациентов длительность приема бедаквилина была ограничена стандартными 24 нед., у 42 – продлена до 36 нед., у 56 – до 48 нед., а 94 пациента получали бедаквилин более 48 нед. Увеличение длительности приема бедаквилина свыше 24 нед. обеспечило достоверное повышение эффективности лечения (вне зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ) с 66,2% (95%-ный ДИ 54,4-77,9%) до 84,3% (95%-ный ДИ 80,0-89,7%). Отмечена хорошая переносимость используемых режимов: серьезные нежелательные побочные реакции (НПР) отмечены только у 27,6% пациентов, причем вклад бедаквилина в их развитие не является существенным (отмена бедаквилина из-за НПР потребовалась в 2,2% случаев). Спектр НПР практически не отличается от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, эффективность и безопасность химиотерапии, новые противотуберкулезные препараты

**Для цитирования:** Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>

## EFFICACY AND SAFETY OF CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH BEDAQUILINE IN PATIENTS WITH RESPIRATORY TUBERCULOSIS: IMMEDIATE AND FINAL RESULTS

S. E. BORISOV, A. V. FILIPPOV, D. A. IVANOVA, T. N. IVANUSHKINA, N. V. LITVINOVA, YU. YU. GARMASH

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

**The objective of the study:** to determine the efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis in the context of everyday clinical practice with minimal non-inclusion criteria.

**Subjects and methods.** In a prospective, open-label, non-randomized, single-center trial which included 315 patients, the efficacy and safety of chemotherapy regimens were evaluated, when prescribing a regimen the priority was given to bedaquiline, linezolid, levofloxacin/moxifloxacin, and cycloserine/terizidone. Patients were followed up for at least 24 months, 52.4% suffered from extensive drug resistance of *M. tuberculosis* (MTB), the majority of patients (50.8%) had a failure of the previous course of treatment, and serious co-morbidities were found in 89.5% of patients.

**Results.** In 104 patients, the duration of treatment with bedaquiline was limited to standard 24 weeks, in 42 patients, it lasted for 36 weeks, in 56 patients – 48 weeks, and 94 patients received bedaquiline for more than 48 weeks. The increased duration of treatment with bedaquiline for more than 24 weeks provided a significant increase of treatment efficacy (regardless of drug resistance profile) from 66.2% (95% CI 54.4-77.9%) to 84.3% (95% CI 80.0-89.7%). The used regimens were well tolerated: serious adverse events (AE) were observed only in 27.6% of patients, and bedaquiline contribution to their development was not significant (bedaquiline had to be discontinued due to AE in 2.2% of cases). The range of AE practically did not differ from that when using only traditional anti-tuberculosis drugs.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, drug resistance of *M. tuberculosis*, efficacy and safety of chemotherapy, new anti-tuberculosis drugs

**For citations:** Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 5, P. 28-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) и следствие ее амплификации – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – считаются основными фак-

торами, снижающими эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая Россию [2, 20]. Рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в рамках

программы DOTS-plus режимы химиотерапии, основанные на традиционных противотуберкулезных препаратах (ПТП) второго ряда (включая инъекционные аминогликозиды и полипептид) в комплексе с фторхинолонами (как эмпирические, так и оптимизированные на основании определения спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ) [26], не смогли обеспечить достаточное для элиминации туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ повышение эффективности лечения больных в условиях повседневной клинической практики. По последним данным ВОЗ [18], эффективное лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ в мировой когорте 2015 г. (114 180 чел.) зарегистрировано у 55%, а с ШЛУ МБТ (8 399 чел.) – у 34% пациентов. По последним опубликованным российским данным [11], эффективность лечения пациентов по IV и V режимам химиотерапии когорты 2015 г. (24 367 человек) составила 53,5% (95%-ный доверительный интервал 52,9-54,1%). Одной из причин недостаточной эффективности лечения пациентов этой группы является амплификация ЛУ МБТ: по данным метаанализа лечения 6 724 пациентов [17], наличие, помимо МЛУ, устойчивости к инъекционным ПТП снижает эффективность терапии с 64 до 58%, устойчивость к фторхинолонам – до 48%, а ШЛУ МБТ – до 40%.

В подобной ситуации необходимость разработки принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на новых ПТП, стала общепризнанной. В настоящее время проходят клинические испытания (КИ) II-III фазы производные нитроимидазола (РА-824 – претоманид, ОРС67683 – деламанид), новые оксазолидиноны (PNU-100480 – сутезолид, AZD5847), производные этамбутола (SQ109 – этилендиамин), пиролла [22]. Наиболее успешно идет внедрение диарилхинолина бедаквилина (Bdq), который уже после двух КИ II фазы [14, 15] одобрен в ускоренном порядке Управлением США по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration), после чего зарегистрирован как ПТП во многих странах мира, включая Россию [5].

Следует иметь в виду, что ни один из ПТП с новым механизмом действия не может в одиночку решить проблемы этиотропного лечения туберкулеза, необходимо внедрение режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на комплексе новых препаратов. Эта точка зрения подтверждена и в новейших рекомендациях ВОЗ [9, 28].

В КИ Bdq включали в базисный режим химиотерапии, состоявший строго из пяти ПТП (канамицин, офлоксацин, этионамид, пипразинамид и циклосерин/теризидон), либо в более вариабельные режимы из пяти-шести ПТП: аминогликозиды (в основном канамицин), фторхинолоны (в основном офлоксацин), пипразинамид, этионамид, этамбутол, циклосерин/теризидон [27]. При этом достигнуты

достоверно лучшие результаты по критерию прекращения бактериовыделения и его срокам, чем при плацебосодержащих режимах. Полученные с 2013 г. дополнительные данные послужили основанием для включения Bdq в список первоочередных ПТП при лечении больных с МЛУ/ШЛУ МБТ в существенно модернизированных рекомендациях ВОЗ, опубликованных в 2018-2019 гг. [9, 28]. Однако КИ, рассматривающие сочетание в одном режиме Bdq с иными новыми ПТП (например, с линезолидом), пока еще не завершены.

В ряде КИ отмечено значительное число побочных эффектов Bdq (нежелательные побочные реакции (НПР) III и IV степени тяжести более чем у 40% больных) и не получившее ясного объяснения увеличение смертности пациентов от причин, не связанных с туберкулезом (12,7% против 2,5% при приеме плацебо,  $p = 0,017$ ) [27]. При этом в эти КИ не включали больных с ШЛУ МБТ либо исключали их при итоговой оценке эффективности; кроме того, в них не участвовали пациенты с серьезными сопутствующими соматическими заболеваниями, алкогольной зависимостью, наркоманией [15].

Между тем именно больные туберкулезом с ШЛУ МБТ или с МЛУ МБТ в сочетании с ЛУ к фторхинолонам либо инъекционным препаратам нуждаются в лечении новыми препаратами в первую очередь, поскольку у них практически невозможно обеспечить адекватный, как минимум четырехкомпонентный режим химиотерапии [9, 28]. Жизненно необходимы новые препараты и больным с препятствующими назначению полноценного режима химиотерапии сопутствующими заболеваниями и/или плохой переносимостью сразу нескольких ПТП основного и резервного рядов.

Российский опыт включения Bdq в режимы лечения больных туберкулезом (вместе с линезолидом, фторхинолонами и ПТП резервного ряда) ограничивается пока небольшим числом исследований [1, 3, 4, 6-8, 12, 13], причем они касаются только непосредственной эффективности первых шести месяцев интенсивной фазы (длительность приема бедаквилина, оговоренная в инструкции к препарату) и включают относительно небольшое число пациентов. Эффективность всего курса лечения (18-24 мес.), как правило, не рассматривается.

Учитывая особенно высокое эпидемическое значение каждого источника туберкулезной инфекции в мегаполисе, лечение больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ, а также пациентов с высоким риском амплификации ЛУ МБТ из-за невозможности реализации полноценных режимов химиотерапии, содержащих не менее четырех-пяти ПТП [9, 28], является одним из основных приоритетов московской фтизиатрии. Эти обстоятельства и обусловили необходимость настоящего исследования.

Цель исследования: определить эффективность и безопасность режимов химиотерапии, включаю-

щих бедаквилин, у больных туберкулезом органов дыхания в условиях повседневной клинической практики при минимальных критериях невключения пациентов.

## Материалы и методы исследования

### Дизайн исследования

Перспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование проведено на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦ борьбы с туберкулезом). Открытый и нерандомизированный характер исследования обусловлен использованием в назначаемых режимах химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез» и/или их применением в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях. В соответствии с российскими законодательными нормами, в этих случаях назначение того или иного препарата может быть осуществлено только врачебной комиссией, с указанием на наличие жизненных показаний, что делает процедуру назначения режима химиотерапии заведомо открытой, а рандомизация становится ущербной с этической точки зрения. Кроме того, основанием для подобного подхода явилось высказываемое в последние годы мнение о том, что многие вопросы результативности и безопасности длительных режимов химиотерапии туберкулеза не могут быть решены в пределах парадигмы контролируемых рандомизированных слепых КИ, альтернативным путем получения необходимых для клиницистов сведений является повседневная реальная клиническая практика [21].

В ходе подготовки к внедрению режимов химиотерапии, включающих Vd<sub>q</sub>, в марте-апреле 2014 г. в Москве проведено широкое информирование фтизиатров о новых возможностях химиотерапии туберкулеза: сделан доклад о новом препарате на заседании городского Медицинского совета, проведено заседание Московского общества фтизиатров с докладами по фармакодинамике, фармакокинетике и побочным эффектам Vd<sub>q</sub>, в журнале «Туберкулез и социально значимые заболевания» опубликован обзор литературы, подготовлена и распространена краткая памятка для клиницистов по применению Vd<sub>q</sub>. На базе протокола исследования, утвержденного локальным этическим комитетом, создана полицевая база данных для централизованного мониторинга назначения и реализации режимов химиотерапии, включающих Vd<sub>q</sub> (в системе Microsoft Excel).

### Отбор пациентов и их включение в исследование

В исследование включали пациентов, находящихся под наблюдением МНПЦ борьбы с туберкулезом, жителей Москвы, чтобы обеспечить возможность длительного наблюдения за ними и регистрацию

окончательных исходов лечения. Для участия в исследовании отобраны пациенты, которые полностью могли понять риск, пользу и возможные нежелательные явления, связанные с назначением новых режимов химиотерапии.

Решение о назначении пациенту режима химиотерапии, включающего Vd<sub>q</sub>, принимала (по представлению клиники, филиала, структурного подразделения) центральная врачебная комиссия МНПЦ борьбы с туберкулезом, что оформлялось соответствующим протоколом и записью в журнале заседаний комиссии по установленной форме. Все пациенты были полностью проинформированы о новых режимах химиотерапии туберкулеза и об имеющихся показаниях к их назначению. В случае необходимости пациентов приглашали для личного участия в заседании врачебной комиссии.

Критериями включения в исследование были:

1. Наличие туберкулеза органов дыхания с изменениями в легочной ткани (в том числе и при наличии осложнений – поражение бронхов и/или трахеи, плеврит, а также в сочетании с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов), достоверными клинико-лабораторными признаками активности и с доказанной МЛУ МБТ либо при заболевании из семейного и/или тесного бытового контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ.

2. Невозможность формирования режима химиотерапии, состоящего по меньшей мере из пяти ПТП, с достоверной активностью в отношении выделенного от пациента штамма МБТ вследствие:
  - спектра ЛУ МБТ;
  - наличия противопоказаний к назначению ПТП из-за сопутствующих заболеваний и/или серьезных НПП при использовании того или иного ПТП в прошлом.

3. Возраст 18 лет и более.

4. Тяжесть состояния: больной способен сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала.

Следует подчеркнуть, что, в отличие от обычной практики проведения рандомизированных КИ, в критериях невключения не отражены такие заболевания, как наркомания, алкоголизм, а также сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой систем, кожных, психиатрических, метаболических заболеваний, которые требуют активного лечения. Игнорирование подобных пациентов, по нашему мнению, значительно снижает возможность распространения результатов исследования на популяцию российских больных туберкулезом, значительная часть которых имеет по несколькоотягощающих медицинских и социальных факторов [1, 2].

Основным противопоказанием для назначения Vd<sub>q</sub> была длительность на ЭКГ скорректированного интервала QTc более 450 мс. Не включали в исследование пациентов, имевших серьезные отклонения в биохимическом и клиническом анализах крови:

активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы сыворотки в три раза выше верхней границы нормы, общий билирубин сыворотки в два раза выше верхней границы нормы, креатинин сыворотки в полтора раза выше верхней границы нормы, калий сыворотки менее 3,0 ммоль/л, гемоглобин менее 80 г/л, тромбоциты менее  $50 \times 10^9$ /л. В этих случаях рекомендовали проведение гепатопротективной, дезинтоксикационной или иной корригирующей метаболизм терапии с повторным рассмотрением возможности назначения Vdq после нормализации показателей. Противопоказан Vdq также при беременности или лактации, но в реальной практике с подобными ситуациями мы не встретились.

Участие пациента в исследовании прекращали при развитии токсических явлений, требующих полного прекращения приема Vdq или всех остальных ПТП, при отказе пациента от продолжения лечения или при решении врачебной комиссии о нецелесообразности продолжения больным лечения в соответствии с протоколом исследования. Однако наблюдение за этими пациентами продолжалось как минимум до двух лет после приема первой суточной дозы Vdq, они также могли лечиться в соответствии с действующей редакцией федеральных рекомендаций.

Обследование пациента перед назначением режима химиотерапии с включением Vdq включало: сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, калий), исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, ЭКГ с определением корригированного QTc-интервала, рентгенологическое исследование органов грудной клетки (обзорная рентгенография и компьютерная томография – КТ). По показаниям назначали консультации кардиолога, невропатолога, оториноларинголога, окулиста. Все пациентки были осмотрены гинекологом.

В конце 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48-й нед. и 24-го мес. лечения комплекс клинических и лабораторных исследований повторяли полностью. КТ органов грудной клетки обязательно проводили в конце 12, 24, 36, 48-й нед. и 24-го мес. лечения/наблюдения. ЭКГ проводили каждые 4 нед., при фоновой кардиальной патологии, при тенденции к удлинению интервала QTc – еженедельно или даже чаще.

Микробиологическое исследование являлось главным методом оценки эффективности курса химиотерапии и включало люминесцентную микроскопию мокроты, посева с исследованием лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ с использованием автоматизированных систем

ВАСТЕС™ MGIT™ 960 к изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), пиразинамиду (Z), стрептомицину (S), канамицину (Km), капреомицину (Cap), протионамиду (Pto), аминсалициловой кислоте (PAS), левофлоксацину (Lfx), офлоксацину (Ofx), моксифлоксацину (Mfx). Чувствительность к циклосерину (Cs) определяли на плотных средах. Исследование мокроты проводили у пациентов каждые две недели в течение первых 24 нед. лечения, далее – ежемесячно.

#### Критерии эффективности лечения

В качестве основного критерия эффективности принята частота прекращения бактериовыделения (доля больных в %), зафиксированная при микроскопии мокроты и подтвержденная посевами мокроты. Данный критерий является наиболее прогностически ценным в отношении успешного окончательного исхода лечения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ [26]. Кроме этого, учитывали динамику клинических (интоксикационный и респираторный синдромы) и рентгенологических проявлений туберкулеза.

Исход лечения оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [28], при этом исходы «излечен» («cured») и «лечение полностью завершено» («treatment completed» – при условии документированного приема всех положенных доз в течение не более 28 нед. либо приема 85% доз в течение 24 нед.) для анализа объединены в исход «эффективное лечение».

#### Критерии безопасности лечения

Главным критерием оценки безопасности и переносимости включающих бедаквилин режимов химиотерапии туберкулеза была доля (в %) больных, прекративших прием ПТП вследствие развития НПР или обострения сопутствующих заболеваний на фоне проводимого лечения. Учитывали частоту (в %) развития НПР III и IV степени тяжести, а также уровень и типы выявленной токсичности и их связь с принимаемыми препаратами в соответствии с общепринятыми в международной практике клинических исследований критериями [10, 16, 25].

Прием ПТП (препарата-виновника или всех включенных в режим) прекращали при НПР III и IV степени тяжести (серьезная НПР\*), а также при субъективных проявлениях непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения пациентом. Прием ПТП возобновляли по мере разрешения токсических явлений и улучшения состояния пациента либо окончательно отменяли по решению врачебной комиссии.

#### Статистическая обработка результатов исследования

Использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помо-

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

щью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот (95%-ные ДИ). Все статистические тесты выполняли на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

#### **Общая характеристика включенных в исследование пациентов**

С 22.04.2014 г. до 01.04.2017 г. в исследование включено 315 пациентов с туберкулезом органов дыхания. Среди них достоверно преобладали мужчины (216 человек – 68,6%; 95%-ный ДИ 3,4-73,7%) и лица моложе 40 лет (173 человека – 54,9%; 95%-ный ДИ 49,4-60,4%), наиболее многочисленной была возрастная группа 30-39 лет (97 человек – 30,8%; 95%-ный ДИ 25,7-35,9%). Подобная половая и возрастная структура сопоставима со структурой больных туберкулезом с МЛУ МБТ в целом.

По отношению к предыдущему лечению пациентов группировали в соответствии с критериями ВОЗ. Впервые выявленных пациентов было 99 человек (31,4%; 95%-ный ДИ 26,3-36,6%), рецидивов – 36 пациентов (11,4%; 95%-ный ДИ 7,9-15,0%). Группа неэффективно леченных (которых, как правило, не включают в КИ) состояла из пациентов с прогрессированием процесса на фоне лечения, а также с сохранением бактериовыделения после проведения интенсивной фазы лечения по поводу туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, и была самой многочисленной – 160 человек (50,8%; 95%-ный ДИ 45,3-56,3%). К прервавшим лечение относили пациентов с перерывом в лечении 2 мес. и более – 20 человек (6,4%; 95%-ный ДИ 3,6-9,1%).

У 140 пациентов (44,4%; 95%-ный ДИ 38,9-50,0%) срок наблюдения не превысил одного года, но у 59 (18,7%; 95%-ный ДИ 14,4-23,1%) – составил от 2 до 5 лет, а у 92 (29,2%; 95%-ный ДИ 24,2-34,2%) – превысил 5 лет, в том числе у 7 из них превысил 20 лет.

Наиболее частой формой туберкулеза был инфильтративный туберкулез – 131 случай (41,6%; 95%-ный ДИ 36,1-47,1%), фиброзно-кавернозный туберкулез имел место у 103 человек (32,7%; 95%-ный ДИ 27,5-37,9%), диссеминированный – у 35 (11,1%; 95%-ный ДИ 7,6-14,6%), множественные туберкулемы – у 20 (6,4%; 95%-ный ДИ 3,6-9,1%), казеозная пневмония – у 11 (3,5%; 95%-ный ДИ 1,5-5,5%), цирротический туберкулез – у 8 (2,5%; 95%-ный ДИ 0,8-4,3%), очаговый – у 4 (1,3%; 95%-ный ДИ 0,0-2,5%) и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 3 человек (1,0%; 95%-ный ДИ 0,1-2,0%). Экстраторакальные локализации туберкулеза отмечены у 12 человек (3,8%; 95%-ный ДИ 1,7-5,9%). Осложнение в виде туберкулеза бронхов выявлено у 75 человек (23,8%; 95%-ный ДИ 19,1-28,5%).

Преобладали распространенные деструктивные процессы. Поражение в пределах одной доли легко-

го отмечено только у 97 человек (30,8%; 95%-ный ДИ 25,7-35,9%), тогда как поражение обеих легких наблюдали достоверно чаще – почти у половины пациентов (145 человек, 46,0%; 95%-ный ДИ 40,5-51,6%), причем у 102 из них двусторонним был и деструктивный процесс в легочной ткани (32,4% от общего числа пациентов; 95%-ный ДИ 27,2-37,6%). Всего наличие полостей зафиксировано у 262 человек (83,2%; 95%-ный ДИ 79,0-87,3%), более чем у половины из них суммарный размер полостей был больше 3 см – 140 человек (44,4%; 95%-ный ДИ 38,9-50,0%).

У 51 пациента (16,2%; 95%-ный ДИ 12,1-20,3%) туберкулез развился в легких, измененных в результате оперативных вмешательств на предыдущих этапах лечения. У 26 человек (8,3%; 95%-ный ДИ 5,2-11,3%) оперативное лечение непосредственно предшествовало назначению новых режимов химиотерапии.

Сопутствующие заболевания, требующие особого лечения и влияющие на переносимость лечения, выявлены у 282 человек (89,5%; 95%-ный ДИ 86,1-92,9%), у каждого из пациентов диагностированы от одного до тринадцати (!) подобных заболеваний. Наиболее часто встречались хроническая обструктивная болезнь легких (121 человек, 38,4%; 95%-ный ДИ 33,0-43,8%), алкогольная болезнь (78 человек, 24,8%; 95%-ный ДИ 20,0-29,5%), энцефалопатия, как правило, смешанного генеза (79 человек, 25,1%; 95%-ный ДИ 20,3-29,9%), заболевания сердечно-сосудистой системы (70 человек, 22,2%; 95%-ный ДИ 17,6-26,8%), вирусный гепатит С (46 человек, 14,6%; 95%-ный ДИ 10,7-18,5%), сахарный диабет, чаще 2-го типа (27 человек, 8,6%; 95%-ный ДИ 5,5-11,7%). Наркомания с зависимостью от психоактивных веществ, потребляемых внутривенно, установлена специалистом-наркологом у 26 пациентов (8,3%; 95%-ный ДИ 5,2-11,3%), табачная зависимость – у 179 (56,8%; 95%-ный ДИ 51,3-62,3%).

Различные заболевания и патологические состояния вследствие осложнений предыдущей химиотерапии имели место у 76 человек (24,1%; 95%-ный ДИ 19,4-28,9%). Нарушения зрения, включая снижение остроты, выявлены у 85 человек (27,0%; 95%-ный ДИ 22,1-31,9%).

Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, на момент включения в исследование сохранялось у 260 человек (82,5%; 95%-ный ДИ 78,3-86,7%). У 40 человек (12,7%; 95%-ный ДИ 9,0-16,4%) с отрицательным результатом посева на момент назначения Vdq-содержащего режима бактериовыделение прекратилось в срок от 2 до 24 мес. до включения в исследование, и основанием для возобновления интенсивной фазы химиотерапии по режимам IV или V у них было клинико-рентгенологическое прогрессирование туберкулеза. Еще у 15 человек (4,8%; 95%-ный ДИ 2,4-7,1%) бактериовыделения при посеве мокроты до включения в исследование не выявлено:

- у 4 пациентов МЛУ/ШЛУ МБТ выявлена при посеве операционного материала;
- у 1 пациента МБТ выделены только из плеврального экссудата;
- у 2 имелись достоверные сведения о ШЛУ МБТ у предполагаемого источника заражения из близкого контакта (в одном случае впоследствии МЛУ МБТ была подтверждена при посеве операционного материала);
- у 2 достоверные сведения о ШЛУ МБТ у предполагаемого источника заражения сочетались с прогрессированием туберкулезного процесса без бактериовыделения на фоне терапии ПТП основного ряда (у одной пациентки была учтена ШЛУ МБТ у умершего от туберкулеза отца);
- у 3 пациентов отмечено прогрессирование туберкулезного процесса без бактериовыделения на фоне лечения ПТП основного ряда при отсутствии сведений о контакте с бактериовыделителем с МЛУ/ШЛУ МБТ;
- у 3 пациентов наличие МЛУ МБТ установлено по результатам молекулярно-генетических исследований, но посев диагностического материала не дал роста МБТ.

Всего культуры МБТ были выделены из различного диагностического материала у 304 пациентов (96,5%; 95%-ный ДИ 94,5-98,5%), у 3 пациентов учтены результаты исследования ДНК МБТ, еще у 2 – учтена МЛУ/ШЛУ МБТ у предполагаемых источников заражения. Таким образом, ЛУ МБТ определена у 309 пациентов (98,1%; 95%-ный ДИ 96,6-99,6%) из 315 включенных в исследование. Спектр ЛЧ МБТ не был определен или оценен по косвенным признакам только у 6 пациентов.

Проведение этиотропного лечения у включенных в исследование пациентов было существенно затруднено как МЛУ/ШЛУ МБТ, так и плохой переносимостью ПТП на предыдущих этапах лечения (НПР III и IV степени тяжести) (табл. 1). Наиболее часто выявляли устойчивость к ПТП, входящим в стандартные режимы химиотерапии в предыдущие годы. Следует отметить, что из традиционных ПТП резерва только PAS и Cs сохраняли потенциальную активность более чем в половине случаев: 54,2% (95%-ный ДИ 48,5-59,9%) и 96,2% (95%-ный ДИ 94,0-98,4%) соответственно. Уровень ЛУ к фторхинолонам оказался высок: от 2/3 пациентов с устойчивыми к Ofx МБТ до почти половины МБТ, устойчивых к Lfx и к Mfx.

У 303 пациентов выявлено 159 различных комбинаций ЛУ МБТ, причем от 3 и более пациентов выделены МБТ всего с 32 вариантами спектра ЛУ, тогда как 99 вариантов спектра ЛУ выделены только от одного пациента каждый, а 28 вариантов – каждый от двух пациентов. Самый распространенный спектр ЛУ, который обнаружен у МБТ, выделенных от 15 пациентов, включал H, R, Z, E, S, Km, Am, Cap, Eto, PAS, Ofx, Lfx, Mfx, чувствительность МБТ у этих пациентов была сохранена только к Cs. Такое многообразие спектров ЛУ МБТ позволяет принять допущение об индивидуальности профиля ЛУ МБТ для каждого пациента.

Для упрощения анализа влияния спектра ЛУ МБТ на эффективность лечения и другие клинические характеристики пациентов использовали общепринятую группировку с выделением МЛУ (устойчивость только к H и R или в сочетании с ЛУ к некоторым ПТП, но не фторхинолонам или инъекционным ПТП), пре-ШЛУ ФХ (устойчивость к H и R, в сочетании с ЛУ к фторхинолонам, и, воз-

**Таблица 1. Факторы, ограничивающие выбор препаратов при формировании режима химиотерапии у включенных в исследование больных**

**Table 1. Factors limiting the choice of drugs when compiling a chemotherapy regimen in the patients included in the study**

Противотуберкулезный препарат	Устойчивость МБТ			Непереносимость в прошлом	
	обследовано	выявлена устойчивость		n	%
		n	%		
Изониазид (H)	309	303	98,1	9	2,9
Рифампицин (R)	309	295	95,5	11	3,5
Пиразинамид (Z)	262	186	71,0	22	7,0
Этамбутол (E)	306	234	76,5	6	1,9
Стрептомицин (S)	305	283	92,8	11	3,5
Канамицин (Km)	296	214	72,3	24	7,6
Аминацин (Am)	262	86	32,8	20	6,3
Напреомицин (Cap)	296	108	36,5	16	5,1
Протионамид (Pto)	297	219	73,7	17	5,4
Парааминосалициловая кислота (PAS)	297	136	45,8	15	4,8
Циклосерин (Cs)	291	11	3,8	8	2,5
Офлоксацин (Ofx)	297	201	67,7	8	2,5
Левифлоксацин (Lfx)	292	141	48,3	6	1,9
Моксифлоксацин (Mfx)	281	132	47,0	2	0,6

можно, к некоторыми ПТП, но не инъекционным), пре-ШЛУ ИН (устойчивость к H и R, в сочетании с ЛУ к инъекционным ПТП, и, возможно, к некоторым ПТП, но не фторхинолонам) и ШЛУ (устойчивость к H и R, к фторхинолонам и инъекционным ПТП, возможно, в сочетании с ЛУ к другим ПТП). При расчете доли того или иного варианта ЛУ за целое принимали совокупность 309 пациентов с определенной ЛЧ МБТ.

Группа пациентов с только МЛУ МБТ была малочисленной – всего 34 пациента (11,0%; 95%-ный ДИ 7,5-14,5%), достоверно больше было пациентов, выделявших МБТ с пре-ШЛУ ИН, – 59 (19,1%; 95%-ный ДИ 14,7-23,5%), больных с пре-ШЛУ ФХ было несколько меньше – 39 человек (12,6%; 95%-ный ДИ 8,9-16,3%), а самой многочисленной – более 50% – оказалась группа с ШЛУ МБТ, в нее вошли 162 пациента (52,4%; 95%-ный ДИ 46,8-58,0%). Проведенный анализ спектров подтверждает правильность отказа от эмпирического назначения строго фиксированной комбинации ПТП в пользу ее индивидуального формирования.

У 15 пациентов (4,9%; 95%-ный ДИ 2,4-7,3%) МЛУ МБТ не подтверждена, вопрос о назначении им ПТП резервного ряда вставал из-за невозможности назначения H и R вследствие непереносимости этих ПТП в прошлом или сопутствующих заболеваний при ЛУ к H, R и фторхинолонам по отдельности.

При формировании режима химиотерапии руководствовались следующими принципами, во многом аналогичными декларируемым ВОЗ в руководстве 2019 г. [9, 28]:

1. По возможности максимальное соответствие Федеральным клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза в актуальной редакции.

2. Назначение комбинации, состоящей не менее чем из четырех препаратов, обладающих высоковероятной эффективностью у конкретного пациента.

3. Приоритет назначения ранее не применявшихся у пациента ПТП.

4. Учет не только данных о спектре ЛУ МБТ, полученных от пациента, но и сведений о возможной непереносимости лечения.

Реализовывали эти принципы по следующему алгоритму:

Основой режима считали Vdq, который назначали всем пациентам, вторым препаратом, при отсутствии непереносимости или абсолютных противопоказаний, назначали линезолид (Lzd) в дозе 600 мг/сут (перорально или внутривенно), следующим препаратом на тех же основаниях был циклосерин или теризидон в дозе 500-750 мг/сут в зависимости от массы тела. Следующим по частоте назначения был один из фторхинолонов, к которым сохранена чувствительность, при прочих равных условиях предпочтение отдавали моксифлоксацину. Эта четырехкомпонентная комбинация составила «ядро» режима химиотерапии и была назначена 221 пациенту (70,2%; 95%-ный ДИ 65,1-75,2%), комбинация в виде 3 из

этих 4 препаратов была назначена 313 пациентам (99,4%; 95%-ный ДИ 8,5-100%) (табл. 2).

**Таблица 2. Число и доля пациентов, получавших тот или иной ПТП в составе режима химиотерапии туберкулеза**

*Table 2. Number and proportion of the patients who received one or another anti-tuberculosis drug as part of the chemotherapy regimen*

Противотуберкулезный препарат	Число пациентов		
	абс.	%	95%-ный ДИ
Vdq	315	100,0	
Lzd	291	92,4	89,4-95,3
Фторхинолоны	278	88,3	84,7-91,8
Mfx	195	61,9	56,5-67,3
Lfx	81	25,7	20,9-30,6
Sfx	10	3,2	1,2-5,1
Cs/Tz	269	85,4	81,5-89,3
Cs	200	63,5	58,2-68,8
Tz	77	24,4	19,7-29,2
PAS	118	37,5	32,1-42,8
Z	106	33,7	28,4-38,9
Pto	87	27,6	22,7-32,6
Az	59	18,7	14,4-23,1
Cap	51	16,2	12,1-20,3
E	45	14,3	10,4-18,2
Am/Km	33	10,5	7,1-13,9
H	16	5,1	2,7-7,5
Clr	14	4,4	2,2-6,7
Phz	13	4,1	1,9-6,3
Mpm	11	3,5	1,5-5,5
Amx + Clv	5	1,6	0,2-3,0

Для развертывания 5-6-компонентного режима к «ядру» добавляли ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ, при отсутствии такой возможности назначали антибиотики с противотуберкулезной активностью: азитромицин/кларитромицин, карбапенемы в сочетании с клавулановой кислотой (в составе комбинированного препарата с амоксициллином).

Прием препарата-виновника или нескольких ПТП, включенных в режим (при невозможности установления четкой связи с конкретным препаратом), прекращали при НПР III и IV степени тяжести (расцененных как серьезная НПР), а также при субъективной непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения. Окончательное решение о продолжении приема ПТП или полной отмене принимала центральная врачебная комиссия в зависимости от динамики разрешения НПР и улучшения состояния пациента.

## Результаты исследования

### 1. Эффективность режимов лечения, включающих бедаквилин

Результат лечения больных туберкулезом, как правило, оценивают по завершении кур-

са, реже – этапа лечения. Лечение больных с МЛУ/ШЛУ МБТ отличается большей длительностью интенсивной фазы (по меньшей мере 8 мес.) и всего курса в целом (18-24 мес.). Однако длительность приема Vdq и результаты лечения, оцененные в КИ, равно и мировая практика применения этого препарата, соответствуют определяемой инструкцией [5] продолжительности лечения в 24 нед., что составляет менее 6 мес. В связи с этим, несмотря на продолжающуюся интенсивную фазу лечения, нами также оценен промежуточный результат лечения – через 24 нед. от начала лечения по схеме с включением Vdq.

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали пациенты с крайне ограниченными возможностями для формирования адекватного режима химиотерапии, в связи с этим, при невозможности продолжить полноценную химиотерапию без включения Vdq, лечение с его использованием продлевали на срок более 24 нед. Такой подход применяется некоторыми авторами, например [19], и, в принципе, одобрен в последних рекомендациях ВОЗ [9, 28].

Успех лечения в конце 24-й нед. отмечен у 247 пациентов – 78,4% (95%-ный ДИ 73,9-83,0%), 34 человека (10,8%; 95%-ный ДИ 7,4-14,2%) прервали лечение, но у 17 из них бактериовыделение к этому моменту было уже прекращено. В течение 24 нед. после включения в исследование умерли 5 человек (1,6%, 95%-ный ДИ 0,2-3,0%): 1 пациентка на 21-й нед. лечения от казеозной пневмонии обоих легких и 4 мужчины – от прогрессирующей хронической почечной недостаточности, от алкогольной кардиомиопатии, от инфаркта мозга и от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне рака поджелудочной железы с метастазами; у всех них сохранялось бактериовыделение, определяемое методом посева. Таким образом, с учетом достаточно тяжелой структуры включенных в исследование больных непосредственные результаты стандартного курса Vdq были достаточно обнадеживающими. Наши результаты в целом соответствовали результатам использования Vdq в текущей клинической практике в других странах. Так, в опубликованной в 2018 г. работе N. Ndjeka et al. успешное лечение при 24-недельном курсе Vdq в сочетании с оптимизированным базисным режимом химиотерапии отмечено у 73,0% из 200 пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ [24].

Однако этот промежуточный итог, подтверждающий высокий антимикобактериальный потенциал Vdq, не может рассматриваться как окончательный результат основного курса лечения пациентов. Лечение с использованием Vdq было планомерно завершено через 24 нед. у 65 пациентов, далее химиотерапия продолжалась у них в соответствии с российскими Федеральными клиническими рекомендациями, но без Vdq. Из 211 пациентов с продленным свыше 24 нед. курсом у 48 лечение было продлено на всю

интенсивную фазу – 9 мес., у 69 – до 48 нед., у 94 – прием Vdq длился более 48 нед.

Окончательные результаты лечения включенных в исследование больных, оцененные в конце 24-го мес. лечения или наблюдения (если основной курс длился 18 мес.), представлены в табл. 3.

При оценке исходов лечения по дефинициям ВОЗ в конце 24-го мес. лечения/наблюдения (табл. 3) при учете результатов всех включенных в исследование больных эффективное лечение констатировано у 73,3% (95%-ный ДИ 68,4-78,2%) при неэффективном у 14,0% (95%-ный ДИ 10,1-17,8%), 4,8% (95%-ный ДИ 2,4-7,1%) умерших от туберкулеза, 2,2% (95%-ный ДИ 0,6-3,9%) умерших по иным причинам и 5,7% (95%-ный ДИ 3,1-8,3%) потерянных для наблюдения. Если же оценить результаты с позиций, принятых в КИ по принципам доказательной медицины, то среди пациентов, получивших лечение в соответствии с протоколом, курс будет оценен как эффективный в 84,7% (95%-ный ДИ 80,4-89,1%) случаев, что достоверно выше реального результата. Это демонстрирует сложность простого переноса результатов клинических исследований на реальную клиническую практику.

К концу 24-го мес. в сравнении с 6-м мес. отмечено возобновление бактериовыделения у 20 человек, причем только 9 из них продолжали лечение более 24 нед. (1,4%, 95%-ный ДИ 0,0-3,0%), тогда как 11 завершили прием Vdq по 24-недельной программе (16,9%, 95%-ный ДИ 7,6-26,2%). Следовательно, при хороших непосредственных результатах в отношении бактериовыделения режим с включением Vdq может и не обеспечить достаточной стойкости положительного бактериологического результата.

Увеличилось к исходу 24-го мес. и число умерших: с 5 до 22 человек. Однако это объясняется в первую очередь смертями среди ранее прервавших лечение до 24 нед. – 10 человек из 39 (25,6%, 95%-ный ДИ 11,5-39,8%) и среди закончивших только 24-недельный курс лечения бедаквилином – 7 человек из 65 (10,8%, 95%-ный ДИ 3,1-18,5%). В ходе продленного курса скончались только 5 пациентов из 211 (2,4%, 95%-ный ДИ 0,3-4,4%): 4 – от туберкулеза, 1 – от других причин. Таким образом, данные [27] о повышенном уровне смертности среди пациентов, получавших Vdq, не подтвердились.

Вышли из исследования по личным мотивам около 10% включенных в него. Большая часть отсеялась на первом этапе – до 6 мес. – 29 (9,2%) человек, в последующем самостоятельно прервали лечение только 3 пациента на сроках лечения свыше 9 мес.

Прерывание лечения на 2 мес. и более зафиксировано у 29 пациентов в течение первых 24 нед., в дальнейшем все они были привлечены к лечению без использования Vdq, в итоге к концу 24-го мес. наблюдения 8 из них успешно завершили лечение (27,6%, 95%-ный ДИ 10,6-44,6%), 5 – умерли, 4 – потеряны для наблюдения, а у 17 бактериовыделение продолжалось. Доля выбывших из-под наблюде-

**Таблица 3. Исходы основного курса лечения у больных, включенных в исследование**

Table 3. Outcomes of the main course of treatment in the patients included in the study

Группа пациентов и их число (абс.)	Исход к окончанию 24 мес. лечения или наблюдения (при 18-месячном курсе лечения)									
	эффективное лечение		неэффективное лечение		пациент умер				пациент потерян для наблюдения	
	абс.	% / 95%-ный ДИ	абс.	% / 95%-ный ДИ	от туберкулеза		по иным причинам		абс.	% / 95%-ный ДИ
Прервавшие прием Vdq ранее 24 нед., n = 39	9	23,1 9,4-36,7	16	41,0 25,1-57,0	6	15,4 3,7-27,1	4	10,3 0,4-20,1	4	10,3 0,4-20,1
Прием Vdq в течение только 24 нед., n = 65	43	66,2 54,4-77,9	8	12,3 4,2-20,5	5	7,7 1,1-14,3	2	3,1 0,0-7,4	7	10,8 3,1-18,5
Прием Vdq в течение от 25 до 36 нед., n = 48	42	87,5 77,9-97,1	3	6,3 0,0-13,3	1	2,1 0,0-6,2	-	-	2	4,2 0,0-10,0
Прием Vdq в течение от 37 до 48 нед., n = 69	56	81,2 71,8-90,6	7	10,1 2,9-17,4	3	4,4 0,0-9,3	1	1,5 0,0-4,3	2	2,9 0,0-6,9
Прием Vdq более 48 нед., n = 94	81	86,2 79,1-93,2	10	10,6 4,3-17,0	-	-	-	-	3	3,2 0,0-6,8
Продление курса Vdq свыше 24 нед.										
Всего, n = 211	179	84,3 80,0-89,7	20	9,5 5,5-13,5	4	1,9 0,1-3,8	1	0,5 0,0-1,4	7	3,3 0,1-5,8
В т. ч. прием Vdq от 25 до 48 нед., n = 117	98	83,8 77,0-90,5	10	8,6 3,4-13,7	4	3,4 0,1-6,8	1	0,9 0,0-2,5	4	3,4 0,1-6,8
Всего										
Все пациенты, взятые на лечение (intention to treatment – ИТТ), n = 315	231	73,3 68,4-78,2	44	14,0 10,1-17,8	15	4,8 2,4-7,1	7	2,2 0,6-3,9	18	5,7 3,1-8,3
Пациенты, пролеченные по протоколу (per protocol – PP) в течение 24 нед. и более (n = 262) *	222	84,7 80,4-89,1	28	10,7 6,9-14,5	9	3,4 1,2-5,7	3	1,1 0,0-2,4	-	-

Примечание: \* без лечившихся менее 24 нед. и потерянных для наблюдения в более поздние сроки

ния к концу 24-го мес. оказалась в целом невелика – 18 человек (5,7%, 95%-ный ДИ 3,1-8,3%), что близко к базисным требованиям ВОЗ к организации лечения впервые выявленных больных туберкулезом.

## 2. Безопасность и переносимость режимов лечения, включающих бедаквилин

Анализ безопасности и переносимости проведен на основании данных о всех 315 больных, включенных в исследование.

Всего 683 эпизода НПР отмечены у 219 пациентов (69,5%, 95%-ный ДИ 64,2-74,6%), их число у 1 пациента составляло от 1 до 7 (Med = 2,1). При этом большинство НПР определены как легкие и устранимые; НПР III-IV степени тяжести по критериям DMID и NCI CTCAE [19] отмечены только у 87 пациентов (27,6%, 95%-ный ДИ 22,7-32,6%). Первые НПР возникали в интервале от 3-го дня до 18-й нед. лечения (Med = 4,0 нед., IQR 2,6-6,1 нед.), без тенденции к кумуляции при увеличении длительности лечения.

Спектр НПР (табл. 4) был практически идентичным с таковым при традиционном лечении туберкулеза с МЛУ МБТ [29] и не менялся при увеличении продолжительности приема Vdq. Наиболее часто – более чем у 20% пациентов – имели место гастроинтестинальные, аллергические, кардиоваскулярные, нейро-, нефро- и гепатотоксические реакции, электролитный дисбаланс. Достоверно

реже (10% и менее,  $p < 0,05$ ) имели место артралгии, анемия, гипергликемия, астения, ксеростомия, ототоксические эффекты, гипомания, нарушения зрения, эозинофилия и тромбоцитопения. Однако по частоте серьезных НПР лидируют не самые часто встречающиеся: нейротоксические эффекты (7,2% – треть от их общего числа достигает III-IV степени тяжести), ототоксические (4,8% – более 3/4 подобных эффектов имеют III-IV степень тяжести), кардиоваскулярные (4,4%, одна шестая часть этих эффектов достигает III-IV степени тяжести).

НПР, ассоциируемые с Vdq, имели место у 75 человек (23,8%, 95%-ный ДИ 19,1-28,5%), но в большинстве случаев их связь с Vdq была оценена только как возможная, лишь у 4 пациентов (1,3%, 95%-ный ДИ 0,0-2,5%) – как определенная. Из этих 75 пациентов НПР III-IV степени тяжести были зарегистрированы у 15 (20% случаев): у 14 человек удлинение интервала QTc от 480 до 520 мс (в том числе без эпизодов аритмии – у 9 человек) и у 1 пациента – гиперкалиемия до 6,0 ммоль/л в сочетании с увеличением креатинина до 4,3 верхней границы нормы.

Отмена Vdq в связи с НПР проведена у 7 пациентов (2,2%, 95%-ный ДИ 0,6-3,9%): у 4 в связи с кардиотоксичностью (в том числе случай коллапса при удлинении интервала QTc до 500 мс на 28-й нед. лечения у пациента старше 70 лет), у одного – в свя-

**Таблица 4. Нежелательные побочные реакции у включенных в исследование пациентов (n = 315)**

Table 4. Adverse events in the patients included in the study (n = 315)

Группа нежелательных побочных эффектов	Число пациентов			В т. ч. III и IV степени тяжести		
	абс.	%	95%-ный ДИ	абс.	%	95%-ный ДИ
Гастроинтестинальные	90	28,6	23,6-33,6	7	2,2	0,6-3,9
Аллергические	91	28,96	23,9-33,9	–	–	–
Кардиоваскулярные	85	27,0	22,1-31,9	14	4,4	2,2-6,7
Нейротоксические	72	22,9	18,2-27,5	23	7,3	4,4-10,2
Гепатотоксические	68	21,4	17,0-26,2	12	3,8	1,7-5,9
Дисбаланс электролитов	63	20,0	15,6-24,4	1	0,3	0,0-0,9
Нефротоксические	59	18,7	14,4-23,1	4	1,3	0,0-2,5
Артралгии	32	10,2	6,9-13,5	–	–	–
Анемия	27	8,6	5,5-11,7	3	0,95	0,0-2,0
Гипергликемия	27	8,6	5,5-11,7	–	–	–
Астения	27	8,6	5,5-11,7	–	–	–
Нсеростомия	27	8,6	5,5-11,7	–	–	–
Ототоксические	18	5,7	3,1-8,3	15	4,8	2,4-7,7
Гипомания	18	5,7	3,1-8,3	–	–	–
Нарушения зрения	14	4,4	2,2-6,7	–	–	–
Эозинофилия	14	4,4	2,2-6,7	11*	3,5	1,5-5,5
Тромбоцитопения	9	2,9	1,0-4,7	–	–	–

Примечание: \* – 19% и более

зи с развитием токсического гепатита и еще у 1 пациента – в связи с гиперэозинофилией. В обоих последних случаях отменены не только Vdq, но и все остальные препараты. Отмена иных ПТП потребовалась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) – у 88 пациентов (27,9%, 95%-ный ДИ 23,0-32,9%).

### Заключение

Ключевым отличием исследования, проведенного в условиях противотуберкулезной службы Москвы, является то, что оно выполнено на репрезентативной выборке больных с обеспечением максимального доступа всех групп пациентов к новым режимам химиотерапии туберкулеза, его результаты могут быть экстраполированы на всю генеральную популяцию больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ в Москве.

Режимы химиотерапии туберкулеза, основанные на Vdq в сочетании с иными наиболее действенными ПТП (в соответствии с новейшими рекомендациями ВОЗ [9, 28] – предпочтительно с Lzd, Mfx, Cs/Tz), высокоэффективны и хорошо переносятся больными туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ с серьезными сопутствующими заболеваниями и

длительной историей неэффективного лечения в прошлом.

Новые режимы химиотерапии продемонстрировали достаточно высокий уровень безопасности, на всем протяжении исследования не было зарегистрировано ни одного случая с ННР непосредственно угрожающего жизни пациента, а большинство ННР были успешно купированы без отмены новых ПТП, составляющих основу режимов химиотерапии. Вклад Vdq в развитие ННР не является определяющим или даже наиболее существенным.

Увеличение сроков приема Vdq в сочетании с Lzd является необходимым при лечении больных туберкулезом с ШЛУ МБТ и должно быть официально рассмотрено на предмет внесения в Федеральные клинические рекомендации.

С появлением новых ПТП появились новые возможности в лечении туберкулеза, ранее представлявшего неразрешимую проблему. Однако важно научиться использовать эти возможности с максимальной отдачей и наименьшим риском в конкретных условиях, которые могут существенно отличаться от условий, в которых проводили КИ отдельных препаратов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Иванова Д. А., Филиппов А. В., Литвинова Н. В., Родина О. В., Гармаш Ю. Ю., Сафонова С. Г., Богородская Е. М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17.
3. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верхоява В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-9.
4. Жукова Е. М., Колпакова Т. А., Мышкова Е. П., Рейхруд Т. А. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 62-67.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро® (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsls/info.php?action=info&id=26223>. (Дата обращения 20.04.2019 г.).
6. Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43.
7. Коновалова Н. М., Одиноц В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49-53.
8. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторов Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 29-35.
9. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РЛУ-ТБ). Лицензия: СС BY-NC-SA 3 IGO/ – ВОЗ, 2018. [Электронный ресурс] URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2018/2018-08-28-WHO\\_MDRTB\\_ru.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf). (Дата обращения 11.12.2018).
10. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 29.03.2015 г.).
11. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 81 с.
12. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Ромсанов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26.
13. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
14. Diacon A. H., Donald P. R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 3271-3276.
15. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.
16. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 09.07.2013 г.).
1. Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Ivanova D.A., Filippov A.V., Litvinova N.V., Rodina O.V., Garmash Yu.Yu., Safonova S.G., Bogorodskaya E.M. Effectiveness and safety of the Bedaquiline-containing six-month chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2015, no. 3, P. 30-49. (In Russ.)
2. Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 5-17. (In Russ.)
3. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshv A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 7, P. 5-9. (In Russ.)
4. Zhukova E.M., Kolpakova T.A., Myshkova E.P., Reykhurd T.A. Experience of using bedaquiline and linezolid in the integral treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, Vol.94, no. 10, P. 62-66. (In Russ.)
5. *Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeniya Sirturo®. Registracionny nomer: LP-002281.* [Instruction for use of the drug Sirturo®. Reg. number LP-002281]. (Epub.), Available at: <http://www.ros-med.info/reestrsls/info.php?action=info&id=26223>. (Accessed 20.04.2019). (In Russ.)
6. Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 6, no. 6, P. 39-43. (In Russ.)
7. Konovalova N.M., Odinets V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 12, P. 49-53. (In Russ.)
8. Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, Vol. 94, no. 2, P. 29-35. (In Russ.)
9. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva, World Health Organization, 2018. (Epub.), Available at: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2018/2018-08-28-WHO\\_MDRTB\\_ru.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf). (Accessed 11.12.2018). (In Russ.)
10. *Opredelenie stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoy svyazi «neblagopriyathaya pobochnaya reakciya – lekarstvennoye sredstvo» (klassifikatsiya y metody): metodicheskie rekomendatsii* [Determination of the degree of reliability of cause-and-effect relationship “adverse drug reaction – drug” (classification and methods): Guidelines] / Federal service for supervision of health and social development, Moscow, 2008. (Epub.), Available at: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Accessed 29.03.2015). (In Russ.)
11. *Otraslevye y ekonomicheskie pokazateli protivotubercioznoy raboty v 2016-2017 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley y statisticheskie materialy* [Sectoral and economic indicators of TB control activities in 2016-2017. Analytical review of the main indicators and statistical data] / ed. by S.A. Sterlikov. – Moscow, RIO CNIIIOIZ, 2018. – 81 p.
12. Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 2, P. 22-26. (In Russ.)
13. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 6, P. 45-50.
14. Diacon A.H., Donald P.R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, 56(6):3271-3276.
15. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371(8):723-732.
16. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. (Epub.), Available at: [adulttox.pdf](http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf). (Accessed 09.07.2013).

17. Falzon D., Gandhi N., Migliori G. B. et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 156-168.
18. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018. – P. 95-96.
19. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Dù D., Lachâtre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49: 1601799.
20. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. – Geneva, World Health Organization, 2008.
21. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question // *Eur. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 27: 180080.
22. Krutikov M., Bruchfeld J., Migliori G. B., Borisov S., Tiberi S. New and repurposed drugs. In: Tuberculosis (ERS Monograph) / Ed. by: G.B. Migliori, G. Bothamley, R. Duarte, A. Rendon. – Sheffield, European Respiratory Society. – 2018. – p. 475. Chapter 11. – P. 179-204.
23. Kurbatova E. V., Cegielski J.P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 201-209.
24. Ndjeka N., Schnippel K., Master I., Meintjes G., Maartens G., Romero R., Padanilam X., Enwerem M., Chotoo S., Singh N., Hughes J., Variava E., Ferreira H., Te Riele J., Ismail N., Mohr E., Bantubani N., Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment // *Eur. Respir. J.* – 2018. – № 10. – pii: 1801528.
25. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. [Электронный ресурс] URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf). (Дата обращения 29.03.2015 г.).
26. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009. [Электронный ресурс] URL: [http://www.who.int/tb/publications/2009/who\\_htm\\_tb\\_2009\\_420\\_beforeprint.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf). (Дата обращения 29.03.2015 г.).
27. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
28. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Дата обращения 29.03.2019 г.).
29. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Дата обращения 29.03.2019 г.).
17. Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B. et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur. Respir. J.*, 2013, 42(1):156-168.
18. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018. – pp. 95-96.
19. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Dù D., Lachâtre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* – 2017, 49:1601799.
20. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. – Geneva, World Health Organization, 2008.
21. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. *Eur. Respir. Rev.*, 2018, 27:180080.
22. Krutikov M., Bruchfeld J., Migliori G. B., Borisov S., Tiberi S. New and repurposed drugs. In: Tuberculosis (ERS Monograph) / ed. by: G.B. Migliori, G. Bothamley, R. Duarte, A. Rendon. – Sheffield, European Respiratory Society, 2018, Chapter 11, 179-204.
23. Kurbatova E.V., Cegielski J.P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir. Med.*, 2015, 3(3): 201-209.
24. Ndjeka N., Schnippel K., Master I., Meintjes G., Maartens G., Romero R., Padanilam X., Enwerem M., Chotoo S., Singh N., Hughes J., Variava E., Ferreira H., Te Riele J., Ismail N., Mohr E., Bantubani N., Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment. *Eur. Respir. J.*, 2018,10:1801528.
25. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. (Epub.), Available at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf). (Accessed 29.03.2015).
26. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009. (Epub.), Available at: [http://www.who.int/tb/publications/2009/who\\_htm\\_tb\\_2009\\_420\\_beforeprint.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf). (Accessed 29.03.2015).
27. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
28. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
29. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013. (Epub.), Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Accessed 29.03.2019).

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,  
107014, г. Москва, ул. Стромьнка, д. 10.

#### **Борисов Сергей Евгеньевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора по научно-клинической работе.  
Тел./факс: 8 (499) 268-50-10, 8 (499) 785-20-82.  
E-mail: sebarsik@gmail.com

#### **Филиппов Алексей Вениаминович**

старший научный сотрудник научно-клинического отдела.  
Тел.: 8 (909) 923-47-34  
E-mail: alex.phil.2010@yandex.ru

#### FOR CORRESPONDENCE

The state budget healthcare facility «Moscow city Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of Moscow Government Healthcare Department»  
107014, Moscow, ul. Stromynka, 10.

#### **Sergey E. Borisov**

deputy Director in Science and Clinic,  
Doctor of Medical Science, Professor.  
Phone +7 (499) 268-50-10, Fax +7 (499) 785-20-82.  
Email: sebarsik@gmail.com

#### **Alexey V. Filippov**

senior researcher of clinical Department.  
Phone +7 (909) 923-47-34  
Email: alex.phil.2010@yandex.ru

**Иванова Диана Александровна**

доктор медицинских наук, ученый секретарь.  
Тел./факс: 8 (499) 269-14-10, 8 (495) 964-86-37.  
E-mail: d-ivanova@list.ru

**Diana A. Ivanova**

scientific Secretary, Doctor of Medical Science.  
Phone +7 (499) 269-14-10, Fax 8 (495) 964-86-37.  
Email: d-ivanova@list.ru

**Иванушкина Таисия Николаевна**

заведующая туберкулезным легочным отделением № 2  
Клиники № 1.  
Тел.: 8 (903) 151-47-52.  
E-mail: taisiyai@mail.ru

**Taisia N. Ivanushkina**

Head of the TB Department 2,  
1st Clinic.  
Phone +7 (903) 151-47-52.  
Email: taisiyai@mail.ru

**Литвинова Наталья Витальевна**

старший научный сотрудник  
научно-клинического отдела.  
Тел.: 8 (903) 771-83-58.  
E-mail: natali.litwinova2015@yandex.ru

**Natalia V. Litvinova**

senior researcher  
of clinical Department.  
Phone + 7 (903) 771-83-58.  
Email: natali.litwinova2015@yandex.ru

**Гармаш Юлия Юрьевна**

кандидат медицинских наук,  
заместитель главного врача по медицинской части.  
Тел./факс: 8 (499) 268-08-16, 8 (499) 785-20-82.  
E-mail: ygarmash@mail.ru

**Yulia Yu. Garmash**

Deputy Chief Physician in Therapy,  
Candidate of Medical Science.  
Phone +7 (499) 268-08-16, Fax +7 (499) 785-20-82.  
Email: ygarmash@mail.ru

Поступила 04.04.2019

Submitted as of 04.04.2019



ФГБОУ ВО  
«Российский национальный  
исследовательский  
медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова Минздрава  
России», г. Москва и  
**АО «Фармасинтез»**

*Приглашают Вас  
в Научно-практический клуб  
«Врачей фтизиатров-  
профессионалов», в рамках  
которого проходит обобщение  
опыта клинического  
применения и научных  
исследований препарата  
Перхлозон® в 2018-2020 гг.*

**ПРЕМИИ  
ЗА ЛУЧШУЮ РАБОТУ**

1 премия – **100 000** рублей,  
2 премия – **60 000** рублей,  
3 премия – **40 000** рублей.

Подробности на сайте  
**[www.перхлозон.рф](http://www.перхлозон.рф)**  
в разделе «КЛУБ ВРАЧЕЙ»

# ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ  
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов  
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**



Реклама

- ОКАЗЫВАЕТ СТРОГО ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА МБТ
- АКТИВИЗИРУЕТ ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ
- СОКРАЩАЕТ ВРЕМЯ ЗАЖИВИВЛЕНИЯ ОЧАГОВ ДЕСТРУКЦИИ В ЛЕГКИХ
- ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП

Перхлозон.рф



АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД

**ФАРМАСИНТЕЗ**