

БЕДАКВИЛИН – НОВЫЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ

С.Е. Борисов, Д.А. Иванова

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

BEDAKVILIN – NEW ANTITUBERCULAR MEDICATION

S.E. Borisov, D. A. Ivanova

Представлены основные данные о фармакологических свойствах нового противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов — бедаквилина. С учетом результатов клинических исследований II фазы оценены эффективность и безопасность препарата, рассмотрены ожидаемые нежелательные эффекты лечения и возможность их предотвращения. На основании рекомендаций ВОЗ представлен перечень условий для включения препарата в режим комплексной химиотерапии туберкулеза легких, соблюдение которых планируется при лечении больных туберкулезом в г. Москве.

Ключевые слова: туберкулез легких, химиотерапия, бедаквилин, эффективность, нежелательные явления, показания к применению.

The main pharmacologic data of bedaquiline, a novel oral diarylquinoline antimycobacterial agent are reviewed. Bedaquiline's efficacy and safety, expected adverse events and proposal preventive measures are considered according to results of phase II clinical trials. The conditions for inclusion of the drug in the combination therapy of pulmonary tuberculosis are listed in accordance with the existing WHO Guidelines; these conditions are planned to release in Moscow.

Keywords: pulmonary tuberculosis, chemotherapy, bedaquiline, efficacy, adverse events, conditions for inclusion.

Ведущей проблемой, препятствующей эффективной борьбе с туберкулезом, является рост числа случаев туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Масштаб эпидемии МЛУ-ТБ огромен, в 2012 году, по данным ВОЗ, зарегистрировано 450 000 больных МЛУ-ТБ [11]. В Российской Федерации в 2011 году было зарегистрировано 34832 таких больных, из них до 18% с первичной лекарственной устойчивостью (т.е. ранее не леченных) [3].

У существующих схем лечения МЛУ-ТБ есть ряд серьезных недостатков: длительность (24 месяца и более), высокая стоимость, необходимость ежедневного приема противотуберкулезных препаратов (ПТП) резервного ряда. Эти препараты значительно более токсичны и обладают меньшей антими-

кобактериальной активностью по сравнению с препаратами первого ряда, используемыми для лечения ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis* (ТБ с ЛЧ МБТ). Побочные реакции при лечении МЛУ-ТБ регистрируют у 73-92% больных [2]. В результате такого лечения, согласно мировой статистике, излечивается менее половины всех больных, которые начали терапию [11]. Без появления новых препаратов, которые в сочетании с другими лекарствами можно было бы использовать для создания укороченных, более эффективных и менее токсичных режимов лечения, глобальная эпидемия МЛУ-ТБ продолжит нарастать.

Признавая этот факт и критическую потребность в новых, более эффективных и безопасных препаратах, в июне 2013 г.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила предварительное руководство по использованию первого за 50 лет нового противотуберкулезного препарата – **бедаквилина**, который был в ускоренном порядке одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) 31 декабря 2012 года. Этот шаг столь авторитетных организаций был назван беспрецедентным, так как препарат был рекомендован к использованию еще до завершения основных фаз клинических испытаний (после получения результатов только IIb фазы).

Бедаквилин (торговое название *Сиртуро®*, компания *Janssen Therapeutics*, подразделение *Janssen Products LP*) – препарат из группы диарилхинолинов. Активное вещество (1R,2S-1-(6-бromo-2-метокси-3-хинолил)-4-диметиламино-2-нафтил-1-фенилбутанол) было разработано группой под руководством К. Andries в 2004 г. [5]; в протоколах клинических исследований (КИ) и научных статьях препарат фигурировал под обозначениями «вещество J», «R 207910», «TMC207».

Механизм действия бедаквилина уникален. Препарат активен только в отношении микобактерий, так как избирательно ингибирует протонную помпу АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *M. tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, в результате, к гибели микробной клетки.

Перекрестная устойчивость со всеми известными ПТП у бедаквилина отсутствует. Тем не менее, уже обнаружены механизмы, определяющие устойчивость *M. tuberculosis* к самому бедаквилину. Они включают в себя, по меньшей мере, шесть вариантов мутаций (замены аминокислотной последовательности) гена-мишени *atpE*. Не все штаммы имеют мутации гена *atpE*, что предполагает существование, как минимум, еще одного механизма развития устойчивости к препарату. *In vitro* частота спонтанных мутаций составила 10^{-7} – 10^{-8} и снижалась при возрастании концентрации препарата.

Исследования *in vitro* подтвердили бактерицидную и стерилизующую активность препарата в отношении лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых (в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью) штаммов *M. tuberculosis* с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) в диапазоне $\leq 0,008$ – $0,12$ мкг/мл (МИК_{50%} – $0,03$ мкг/мл и МИК_{90%} – $0,06$ мкг/мл).

При исследовании эффективности препарата на модели ТБ у мышей и у морских свинок отмечена практически полная эрадикация возбудителя через 8 и 6 недель лечения соответственно [14].

Результаты первых исследований бедаквилина у людей были представлены в 2006 г. Всего было проведено 11 клинических испытаний I фазы, с участием 265 добровольцев [6, 15, 16]. Изучали фармакокинетику, токсичность, лекарственные

взаимодействия препарата при различных дозировках, условиях и длительности приема у различных групп лиц (включая здоровых добровольцев и людей с умеренными нарушениями функции печени). В результате были выявлены **ключевые особенности фармакокинетики бедаквилина**:

- высокая биодоступность при пероральном приеме, максимальная при одновременном приеме с пищей (до 95%), что позволяет рекомендовать прием препарата во время еды;
- максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается приблизительно через 5 часов после приема;
- препарат характеризуется высоким объемом распределения с максимальным накоплением в тканях – легочной ткани, лимфатических узлах, селезенке, почках и печени; проникновение через гематоэнцефалический барьер незначительно;
- связывание с белками плазмы составляет $> 99,9\%$, что, возможно, явится поводом для коррекции дозы при гипопроотеинемии, гипоальбуминемии, а также обуславливает низкую эффективность гемодиализа или перитонеального диализа для удаления препарата из плазмы;
- бедаквилин подвергается метаболизму в печени путем окисления с образованием основного метаболита – N-монодезметила, или M2; в этом процессе активно участвует изофермент CYP3A4 цитохрома P-450; поскольку этот же изофермент отвечает за метаболизм рифампицина и его производных, конкуренция за него при совместном приеме препаратов приводит к снижению сывороточной концентрации бедаквилина до 50%;
- выведение препарата осуществляется, главным образом, через кишечник (почечный клиренс незначителен); терминальный период полувыведения ($T_{1/2 \text{ терм}}$) бедаквилина и M2 составляет около 5,5 месяцев, что, вероятно, отражает медленное высвобождение бедаквилина и M2 из периферических тканей;
- у больных с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью), площадь под кривой ($AUC_{672ч}$) для бедаквилина и M2 была примерно на 20% ниже по сравнению со здоровыми добровольцами; при тяжелой печеночной недостаточности фармакокинетика препарата не изучалась;
- возрастных, половых и этнических клинически значимых различий в фармакокинетике бедаквилина не установлено; данные у детей, беременных и кормящих женщин отсутствуют, у пациентов старше 65 лет – ограничены.

Эффективность бедаквилина при МЛУ-ТБ по данным клинических исследований

В ходе КИ II фазы было начато изучение эффективности и безопасности препарата у больных ТБ. Вначале, на этапе фазы IIa, была изучена ранняя бактерицидная активность при семидневном приеме различных доз бедаквилина (до 400 мг) у 75 больных ТБ с положительным результатом микроскопии

мокроты при сохраненной ЛЧ МБТ [10, 15, 16]. Затем было начато два крупных исследования IIb фазы (обозначаемые как C208 и C209). Первое из них включало две стадии. Первая стадия представляла собой рандомизированное плацебо-контролируемое КИ (с двухлетним наблюдением) на 47 больных ТБ легких с МЛУ МБТ (при сохранении лекарственной чувствительности к фторхинолонам и канамицину), получавших бедаквилин или плацебо в первые восемь недель в сочетании с базисным режимом. Последний включал в себя пять ПТП (канамицин, офлоксацин, этионамид, пиразинамид и циклосерин/теризидон) [9, 16]. Согласно результатам этого исследования, бедаквилин достоверно снижал сроки конверсии посевов мокроты к 24-й неделе (отношение рисков 2,253; 95%ДИ 1,08-4,71; $p = 0.031$).

Исследование второй стадии, благодаря продуманному дизайну и высокому уровню доказательности, явилось опорным для мнения о перспективах использования препарата [16]. Оно представляло собой рандомизированное, мультицентровое, стратифицированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое КИ, включившее суммарно 132 больных ТБ легких с впервые выявленным МЛУ МБТ в возрасте 18-65 лет, с сохраненной ЛЧ МБТ к фторхинолонам и канамицину из 15 исследовательских центров (Бразилия, Индия, Латвия, Перу, Филиппины, Таиланд, ЮАР, Россия). Пациенты получали бедаквилин или плацебо в дозе 400 мг ежедневно в течение первых двух недель, а затем 200 мг три раза в неделю 22 нед в сочетании с базисным пятикомпонентным режимом: аминогликозиды (в основном, канамицин), фторхинолоны (в основном, офлоксацин), пиразинамид, этионамид, этамбутол, циклосерин/теризидон в различных комбинациях. После 24 нед продолжали только базисный режим до 96 недель, а затем в течение еще 24 нед продолжали наблюдение. Основным критерием эффективности служил срок конверсии посева мокроты на жидких средах, дополнительным – доля пациентов с конверсией посева на жидких средах. При определении исхода лечения по дефинициям ВОЗ в группе бедаквилина излечено 57,6% пациентов, в группе плацебо – 31,8% ($p = 0,003$). На фоне приема бедаквилина отмечено статистически значимое сокращение сроков конверсии мокроты (медиана 83 дня, в группе плацебо – 125 дней, отношение рисков 2,44; 95%ДИ 1,57-3,80; $p < 0,001$); прекращение бактериовыделения к 24-й неделе достигнуто у 78,8% больных (в группе плацебо – 57,6%, $p = 0,008$). Значимые различия сохранялись и к концу периода наблюдения (120 недель): 62,1% абацилированных больных в группе бедаквилина, 43,9% в группе плацебо ($p = 0,035$). Именно эти результаты стали «толчком» для ускоренной регистрации препарата и выпуска руководства ВОЗ по его применению в клинической практике. Тем не менее, жесткие условия отбора больных в этих КИ ограничивают их репрезентативность, не позволяя с уверенностью говорить о повторении такого же эффекта в

иных клинических ситуациях и в разных группах больных. Это обуславливает определенные оговорки при формулировке рекомендаций ВОЗ.

Безопасность бедаквилина по данным клинических исследований

Основные данные по безопасности бедаквилина были получены в КИ IIb фазы. Самыми частыми нежелательными явлениями (НЯ) на фоне приема бедаквилина (более чем у 20% пациентов по данным и неконтролируемых, и контролируемых исследований) были тошнота (35,3%), артралгии (29,4%), головная боль (23,5%), гиперурикемия (22,5%) и рвота (20,6%). Частота указанных НЯ значимо не отличалась от таковой в группе плацебо, за исключением головной боли (у 23,5% по сравнению с 11,4% в группе плацебо), тошноты (35,3% и 25,7%, соответственно) и артралгий (29,4% и 20,0%, соответственно) [13].

Кроме того, были получены данные о значимом преобладании в группе бедаквилина случаев гепатотоксичности и удлинения интервала QT на электрокардиограмме.

Гепатотоксические побочные реакции регистрировали у 8,9% больных в группе бедаквилина по сравнению с 1,2% больных в группе плацебо, преимущественно в виде повышения трансаминаз. Серьезное поражение печени (повышение АЛТ более чем в три раза от верхней границы нормы, общего билирубина более чем в два раза от верхней границы нормы) отмечено только у одного пациента с сопутствующей алкогольной болезнью печени на фоне приема других гепатотоксичных препаратов.

Сообщения о возможности **удлинения интервала QT** были получены еще во время I фазы КИ. В ходе исследований второй фазы удлинение интервала QT (корректированного с учетом частоты сердечных сокращений, QT_c), начиная с первой недели терапии, регистрировали в обеих группах, однако у пациентов, получавших бедаквилин, изменения были более выраженными: доля пациентов с длительностью $QT_c > 450$ мсек составила 26,6% (в группе плацебо – 8,6%), с удлинением $QT_c > 60$ мсек от верхней границы нормы – 9,1% (в группе плацебо 2,5%). У одного пациента длительность интервала QT_c на фоне приема бедаквилина превысила 500 мсек. Наибольшее увеличение среднего значения QT_c в течение 24 недель терапии наблюдали на 18-й неделе, оно составило 15,7 мсек в группе бедаквилина в сравнении с 6,2 мсек в группе плацебо. После 24-й недели лечения интервал QT_c не достиг нормальных величин в данной группе. Сообщения о развитии желудочковой тахикардии по типу *torsades de pointes* и внезапной сердечной смерти отсутствовали. Был сделан вывод о том, что применение бедаквилина в различных дозах способно приводить к удлинению интервала QT, причем не только в период лечения, но и какое-то время после его завершения; риск данной нежелательной реакции особенно высок при совместном

Таблица. Причины летальных исходов в исследовании C208 (фаза II)*.

Пациент	Группа	Категория пациента	Причина смерти
Летальные исходы в ходе периода наблюдения			
4041	Bdq	Нет ответа на лечение, прерывание терапии, абациллирование	Алкогольное отравление
4153	Bdq	Нет ответа на лечение, рецидив	Туберкулез
4224	Bdq	Нет ответа на лечение, рецидив	Туберкулез
5069	Bdq	Нет ответа на лечение, абациллирование, прерывание терапии	Цирроз, гепатит, анемия
4399	Bdq	Положительная динамика на фоне лечения, абациллирован	Инсульт
5067	Bdq	Положительная динамика на фоне лечения, абациллирован	Перитонит, септический шок
4120	Плацебо	Нет ответа на лечение, сохранение бактериовыделения	Легочное кровотечение (ТБ)
Летальные исходы при долгосрочном анализе выживаемости			
4127	Bdq	Нет ответа на лечение, сохранение бактериовыделения	Туберкулез
4145	Bdq	Нет ответа на лечение, рецидив	Туберкулез
4378	Bdq	Нет ответа на лечение, рецидив	ДТП
4464	Bdq	Нет ответа на лечение, сохранение бактериовыделения	Туберкулез
4155	Плацебо	Нет ответа на лечение, сохранение бактериовыделения	Туберкулез

* По «The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance» [15].

назначении препарата с другими лекарствами, способными удлинять интервал QT (например, клофазимином). Данные о безопасности применения бедаквилина у пациентов с желудочковыми аритмиями и недавно перенесенным инфарктом миокарда пока отсутствуют [6, 13, 16].

Тяжелые НЯ (как минимум, III степени по Критериям токсичности), по данным исследований II фазы, встречались с приблизительно одинаковой частотой в обеих группах в КИ II фазы: у 28 из 102 больных (27,5%) в группе бедаквилина и у 24 из 105 больных (22,9%) в группе плацебо.

Результаты анализа безопасности в ходе КИ II фазы легли в основу перечня побочных действий препарата при составлении официальной инструкции по его применению. Согласно данной инструкции, перечень возможных нежелательных реакций выглядит следующим образом [1]:

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота; часто – диарея;

Нарушения со стороны нервной системы (ЦНС): очень часто – головная боль, головокружение;

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – удлинение интервала QT на ЭКГ;

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза);

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в суставах, часто – боль в мышцах.

Наиболее дискуссионными и настораживающими в плане безопасности препарата стали **данные анализа летальности**. Так, на протяжении 120 недель наблюдения в группе бе-

даквилина летальность была значимо выше (умерли 10 из 79 больных, или 12,7%), чем в группе плацебо (двое из 81, 2,5%). Медиана времени наступления смерти для девяти из 10 пациентов в группе бедаквилина составила 344 суток после приема последней дозы; у восьми из 10 больных к этому времени прекратилось бактериовыделение. У пяти умерших больных в группе бедаквилина и у всех умерших в группе плацебо летальный исход был расценен как связанный с основным заболеванием (ТБ). В четырех случаях отмечены летальные исходы от иных причин, непосредственно не связанных с приемом изучаемого препарата (табл.). При детальном исследовании каждого случая смерти не удалось обнаружить причин выявленных межгрупповых различий в частоте летальных исходов.

Рекомендации ВОЗ по использованию бедаквилина

Временное руководство ВОЗ дает рекомендации по включению бедаквилина в комбинированную терапию МЛУ-ТБ в соответствии с существующим Руководством ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза, обновленным в 2011 году, и перечисляет условия, которые должны быть соблюдены при использовании бедаквилина для лечения взрослых с МЛУ-ТБ [15]. Пять основных рекомендаций включают:

1. Эффективный мониторинг лечения
2. Правильный отбор пациентов для включения в программы лечения
3. Обязательное получение информированного согласия пациентов

4. Соблюдение рекомендаций ВОЗ по формированию режимов лечения МЛУ-ТБ

5. Строгие меры фармаконадзора и управления побочными эффектами

Первая рекомендация предусматривает проведение лечения под тщательным наблюдением (учитывая отмеченный при КИ IIb фазы рост смертности). В идеале должны быть созданы (при одобрении национального этического комитета) четкие протоколы лечения, включающие критерии оценки эффективности и качества при когортном подходе и реализуемые при помощи современных информационных технологий. Кроме того, рекомендована оценка программ лечения и ведения больных экспертами-клиницистами и специалистами по общественному здравоохранению, входящими, например, в состав национальных групп по наблюдению за МЛУ-ТБ.

Вторая рекомендация регламентирует надлежащий отбор пациентов для лечения. Следует учитывать, что имеющиеся данные касаются только пациентов старше 18 лет, страдающих ТБ легких. Бедаквилин следует использовать с особой осторожностью у людей старше 65 лет и пациентов с ВИЧ-инфекцией. Использование бедаквилина у беременных женщин и детей не рекомендуется. Больные ТБ внелегочных локализаций не включались в КИ, но возможность назначения им бедаквилина может быть рассмотрена с экстраполяцией полученных для больных ТБ легких результатов.

В соответствии с **третьей** рекомендацией, перед назначением бедаквилина необходимо получить информированное согласие, подписанное пациентом по следующим позициям: а) предупреждение о том, что бедаквилин является новым препаратом; б) обоснование необходимости включения бедаквилина в режим химиотерапии; в) сопоставление возможной пользы и вреда от включения бедаквилина в режим химиотерапии.

Четвертая рекомендация предусматривает соблюдение принципов ВОЗ по формированию режимов лечения больных МЛУ-ТБ с учетом результатов исследования ЛУ МБТ к фторхинолонам, аминогликозидам и капреомицину (как единственно точным и воспроизводимым).

В общем случае, режим должен включать, по меньшей мере, пиразинамид и четыре предположительно эффективных ПТП второго ряда (по результатам исследования ЛУ МБТ, эффективности лечения в прошлом, результатам мониторинга ЛУ МБТ). К этим ПТП относятся: 1) фторхинолон (предпочтительно – последних поколений), 2) инъекционный препарат (канамицин/амикацин или капреомицин), 3) два бактериостатических ПТП: протионамид/этионамид в сочетании с циклосерином или ПАСК.

Показаниями к включению в режим бедаквилина могут стать:

- а) определенная *in vitro* ЛУ МБТ;
- б) сведения о побочных эффектах, плохой переносимости, противопоказаниях к назначению того или иного ПТП;

в) недоступность или отсутствие гарантированных поставок иных ПТП.

Бедаквилин может стать ключевым компонентом режима химиотерапии при МЛУ МБТ, сочетающейся с устойчивостью к фторхинолонам или инъекционным препаратам, позволяя создать, как минимум, четырехкомпонентный режим химиотерапии и предотвратить развитие широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ. Несмотря на ограниченный опыт использования при ТБ с ШЛУ МБТ, бедаквилин может быть использован для снижения необходимости использования препаратов III ряда (V группы), как отличающихся высокой ценой и значительной токсичностью при недостаточно доказанной антимикобактериальной эффективности; при этом бедаквилин может быть использован совместно с этими препаратами или вместо какого-либо из них. Во всех случаях необходимы особые предосторожности из-за возможного увеличения риска побочных эффектов вследствие лекарственных взаимодействий, особенно кардиотоксического синергизма, что требует тщательного ЭКГ-мониторинга (интервал QT).

Согласно общим принципам лечения ТБ, бедаквилин не должен быть включен в режим химиотерапии, состоящий из неэффективных препаратов (по результатам предшествующего лечения или на основании весомых предположений), в качестве единственного дополнительного препарата.

Таким образом, на сегодня «портрет» приоритетного кандидата на лечение бедаквилином – это взрослый человек (старше 18, но моложе 65 лет), больной ТБ легких, выделяющий МЛУ МБТ в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону или канамицину/амикацину или капреомицину, у которого невозможно сформировать режим из, как минимум, четырех ПТП второго ряда (в связи с особенностями спектра ЛУ МБТ и/или плохой переносимости ПТП).

При назначении бедаквилина должен строго соблюдаться режим дозирования, указанный в инструкции производителя: 400 мг ежедневно в течение первых двух недель, а затем – 200 мг три раза в неделю (с интервалом не менее 48 часов) в течение еще 22 недель; по имеющимся данным, бедаквилин переносится лучше при приеме вместе с пищей.

Пятая рекомендация ВОЗ регламентирует мероприятия по активному мониторингу побочных реакций и предотвращению лекарственных взаимодействий. Согласно Руководству ВОЗ, при назначении бедаквилина необходимо развертывание комплекса мер по раннему выявлению и своевременному извещению о НЯ. В качестве оптимального метода для выявления и изучения НЯ предлагается так называемый когортный мониторинг нежелательных явлений. Кроме того, о всех приписанных бедаквилину НЯ должно быть сообщено в соответствующий национальный центр фармаконадзора в рамках действующей в стране системы спонтанных сообщений. Пациента следует предупредить о необходимости сообщать

медицинскому персоналу обо всех НЯ, развившихся во время приема препарата; при развитии НЯ незамедлительно должны быть приняты меры по их купированию.

При лечении бедаквилином обязателен мониторинг ритма сердца и интервала QT (по ЭКГ), функции печени, почек и прочих возможных побочных эффектов, как указано в инструкции производителя [1]. С учетом анализа этой инструкции **рутинные мероприятия по мониторингу возможных побочных эффектов бедаквилина** могут быть представлены следующим образом:

- анализ жалоб, физикального статуса – ежедневно;
- общий анализ крови – перед началом лечения, далее – как минимум ежемесячно;
- биохимический анализ (трансаминазы, общий билирубин и его фракции, щелочная фосфатаза и гамма-ГТ, креатинин, общий белок и альбумин) – до назначения бедаквилина, далее – как минимум ежемесячно;
- определение уровня электролитов (калия, магния, кальция) – до назначения бедаквилина, с коррекцией при необходимости;
- ЭКГ (перед началом терапии, через 2, 12 и 24 недели лечения).

Более частое проведение ЭКГ рекомендуется при: 1) удлинении QTc > 450 мсек (подтвержденном на повторной ЭКГ), 2) декомпенсированной сердечной недостаточности, 3) отягощенном личном или семейном анамнезе врожденного удлинения интервала QT или развития аритмии по типу torsade de points, 4) клинически значимой брадикардии, 5) указаниях в анамнезе на гипотиреоз, 6) гипокальциемии, гипомагниемии, гипокалиемии, 7) необходимости совместного назначения препаратов, удлиняющих интервал QT (фторхинолонов, макролидов, клофазимина, кетоконазола).

Мероприятия при развитии кардиотоксической реакции (при развитии желудочковой аритмии, удлинении интервала QTc > 500 мсек) включают немедленную отмену бедаквилина и других препаратов, влияющих на интервал QT; до нормализации этого интервала следует проводить частый (по ситуации) ЭКГ-мониторинг. В случае кратковременной потери сознания необходимо срочное проведение ЭКГ для подтверждения удлинения интервала QT.

Мероприятия при развитии гепатотоксической реакции (повышении активности трансаминаз более чем в три раза от верхней границы нормы (>3N) включают повторный биохимический анализ в течение ближайших 48 ч, определение маркеров вирусных гепатитов в крови и отмену всех гепатотоксичных препаратов. Показаниями к отмене бедаквилина служат: 1) повышение активности трансаминаз в сочетании с увеличением общего билирубина более чем в два раза, 2) нарастание уровня трансаминаз более чем в восемь раз, 3) сохранение повышенной активности трансаминаз более двух недель.

Лекарственные взаимодействия бедаквилина

Поскольку бедаквилин включают в поликомпонентный режим химиотерапии, возможно его взаимодействие с остальными препаратами, с синергическими или аддитивными (добавочными) побочными эффектами. Так, например, риск кардиотоксичности (удлинения интервала QT) возрастает при сочетании бедаквилина с моксифлоксацином, клофазимином, макролидами и другими препаратами, способными удлинять данный интервал. Ряд основных известных лекарственных взаимодействий бедаквилина связан с особенностями его печеночного метаболизма. Динамика сывороточной концентрации препарата (а значит, степень его терапевтического эффекта и риск побочных реакций) во многом зависит от активности основного метаболизирующего фермента (CYP3A4).

Лекарства, повышающие активность этого фермента (индукторы), ускоряют метаболизм бедаквилина и снижают его эффективность. Помимо рифампицина и его производных (рифапентина, рифабутина), на модели которых изучено данное взаимодействие, к препаратам-индукторам относятся антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин), компонент зверобоя гиперфорин, фенотербитал.

Лекарства, подавляющие активность фермента (ингибиторы), наоборот, способствуют накоплению бедаквилина в крови и повышению риска побочных реакций. Данный эффект изучен для кетоконазола и может быть экстраполирован на другие ингибиторы CYP3A4 (итраконазол, флуконазол, макролиды (кларитромицин, эритромицин), ингибиторы ВИЧ-протеаз (лопинавир, ритонавир). В связи с этим рекомендовано избегать системного назначения перечисленных препаратов одновременно с бедаквилином. При необходимости подобного назначения (в случае, если польза от него превышает риск), требуется тщательный мониторинг всех возможных побочных эффектов бедаквилина (см. выше), по возможности – ограничение длительности приема препаратов (например, из группы азолов) 14-тидневным курсом.

Данные о лекарственных взаимодействиях бедаквилина с антиретровирусными препаратами очень ограничены и основаны на исследованиях на здоровых добровольцах при приеме разовой дозы препаратов, поэтому лечение бедаквилином при ВИЧ-инфекции должно проходить при тесном контакте со специалистами по ВИЧ-инфекции и антиретровирусной терапии.

Рекомендуется осторожность при назначении бедаквилина пациентам с сопутствующими заболеваниями и патологическими состояниями, поскольку нет сведений о его эффективности и безопасности у больных диабетом, с нарушениями функции печени и/или почек, со злокачественными новообразованиями, при злоупотреблении алкоголем, при наркоманиях – необходим тщательный скрининг пациентов перед началом лечения.

Согласно инструкции, противопоказаниями к применению бедаквилина являются гиперчувствительность, беременность и период лактации, детский и подростковый возраст (до 18 лет), тяжелая почечная (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м²) и печеночная недостаточность (в связи с отсутствием клинических данных по безопасности препарата в этой группе больных), а также непереносимость лактозы.

Сообщается, что данное временное руководство будет пересмотрено, изменено или обновлено, как только появится новая информация об эффективности и безопасности препарата [15]. В настоящее время клинические испытания бедаквилина продолжаются. Завершается КИ С209 IIb фазы (открытое неконтролируемое) [16]. Кроме того, в 2013 г. компанией Janssen Therapeutics начата III фаза КИ препарата в виде «подтверждающего» (*confirmatory*) многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по сравнению 9-месячного курса лечения бедаквилина с плацебо; при этом обе группы пациентов будут получать базисный режим лечения ПТП. Задачами КИ являются, в т. ч., изучение отдаленных исходов, включая случаи неэффективного лечения, рецидивы и смертельные исходы, по меньшей мере в течение шести месяцев после окончания курса лечения. Завершение иссле-

дования планируется к августу 2021 г., и ВОЗ настоятельно рекомендует его ускорение с целью создания более полной доказательной базы для использования бедаквилина в клинической практике.

Уже обсуждаются принципиально новые режимы лечения больных ТБ с ШЛУ и МЛУ МБТ, включающие бедаквилин в сочетании с сутезолидом и препаратом RA-824 (NIX-TB – неконтролируемое исследование III фазы, «терапия спасения» у больных ТБ с ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ), в сочетании с клофазимином, этамбутолом, изониазидом, канамицином, левофлоксацином, протионамидом и пиразинамидом (исследование C210 при ТБ с МЛУ МБТ, III фаза), в различных сочетаниях с сутезолидом, RA-824, клофазимином, левофлоксацином и пиразинамидом при МЛУ-ТБ (исследование MARVEL, II/III фаза).

В целом, бедаквилин представляется крайне необходимым препаратом для лечения пациентов, для которых другие терапевтические опции недоступны. Однако его применение как принципиально нового лекарственного средства обладает некоторыми нюансами. В связи с определенным риском необходимо внимательное и ответственное отношение, во-первых, к отбору кандидатов на лечение, во-вторых – к контролю его результатов и возможных побочных явлений.

Литература

1. Инструкция по применению лекарственного препарата (Сиртуро). – URL: http://arvt.ru/sites/default/files/Bedaquiline_trade_name_SirturoOCR.pdf
2. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2004. – 208 с.
3. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2012. – 280 с.
4. A study to evaluate the efficacy and safety of TMC207 in patients with pulmonary infection with multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. – 2014. – URL: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01600963.
5. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J. et al. R207910, a diarylquinoline active on ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // *Science*. – 2005. – № 307. – P. 223-227.
6. Briefing package division of anti-infective products office of antimicrobial products CDER, FDA: Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). – 2012. – URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf>.
7. Chahine E. B., Karaoui L. R., Mansour H. Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis // *Ann. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 48. – N. 1. – P. 107-115.
8. Chan B., Khadem T. M., Brown J. A review of tuberculosis: Focus on bedaquiline // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2013. – Vol. 70. – N. 22. – P. 84-94.
9. 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. – N. 6. – P. 3271-3276.
10. Diacon A. H., Dawson R., Von Groote-Bidlingmayer F. et al. Randomized dose-ranging study of the 14-day early bactericidal activity of bedaquiline (TMC207) in patients with sputum microscopy smear-positive pulmonary tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57. – N. 5. – P. 2199-2203.
11. Global tuberculosis report 2013. – Geneva, World Health Organization, 2013. – URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html.
12. Lenaerts A. J., Hoff D., Aly S. et al. Location of persisting mycobacteria in a Guinea pig model of tuberculosis revealed by r207910 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – P. 3338-3345.
13. Mase S., Chhorba T., Lobue P., Castro K. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *MMWR Recomm. Rep.* – 2013. – Vol. 62 (RR-09). – P. 1-12.
14. Rouan M. C., Lounis N., Gevers T. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its N-desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1444-1451.

15. Rustomjee R., Diacon A. H., Allen J. et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 2831–2835.
16. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: World Health Organization; 2013. – 57 p.
17. To evaluate the safety, tolerability, and efficacy of TMC207 as part of an individualized multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in participants with sputum smear-positive pulmonary MDR-TB. – 2014. – URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00910871?term=bedaquiline&rank=10>.

Сведения об авторах

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10

Тел. (499) 268-50-10

Факс (499) 785-20-82

e-mail: sebarsik@gmail.com

Иванова Диана Александровна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 269-14-10

Факс 8 (495) 964-86-37

e-mail: info@cbt.mosgorzdrav.ru, d-ivanova@list.ru