



**Воздействие бедаквилина при беременности и  
грудном вскармливании у женщин с туберкулезом,  
устойчивым к рифампицину**

M Loveday  
ВМК в виртуальном формате  
14 апреля 2023 г.

## Предпосылки для исследования

- 2013 г.: Начало включения беременных женщин с РУ/МЛУ-ТБ в текущую когорту.

- **Цель:** Документировать результаты лечения, исходов беременности и состояния новорожденных у женщин, лечившихся от РУ/МЛУ-ТБ во время беременности.

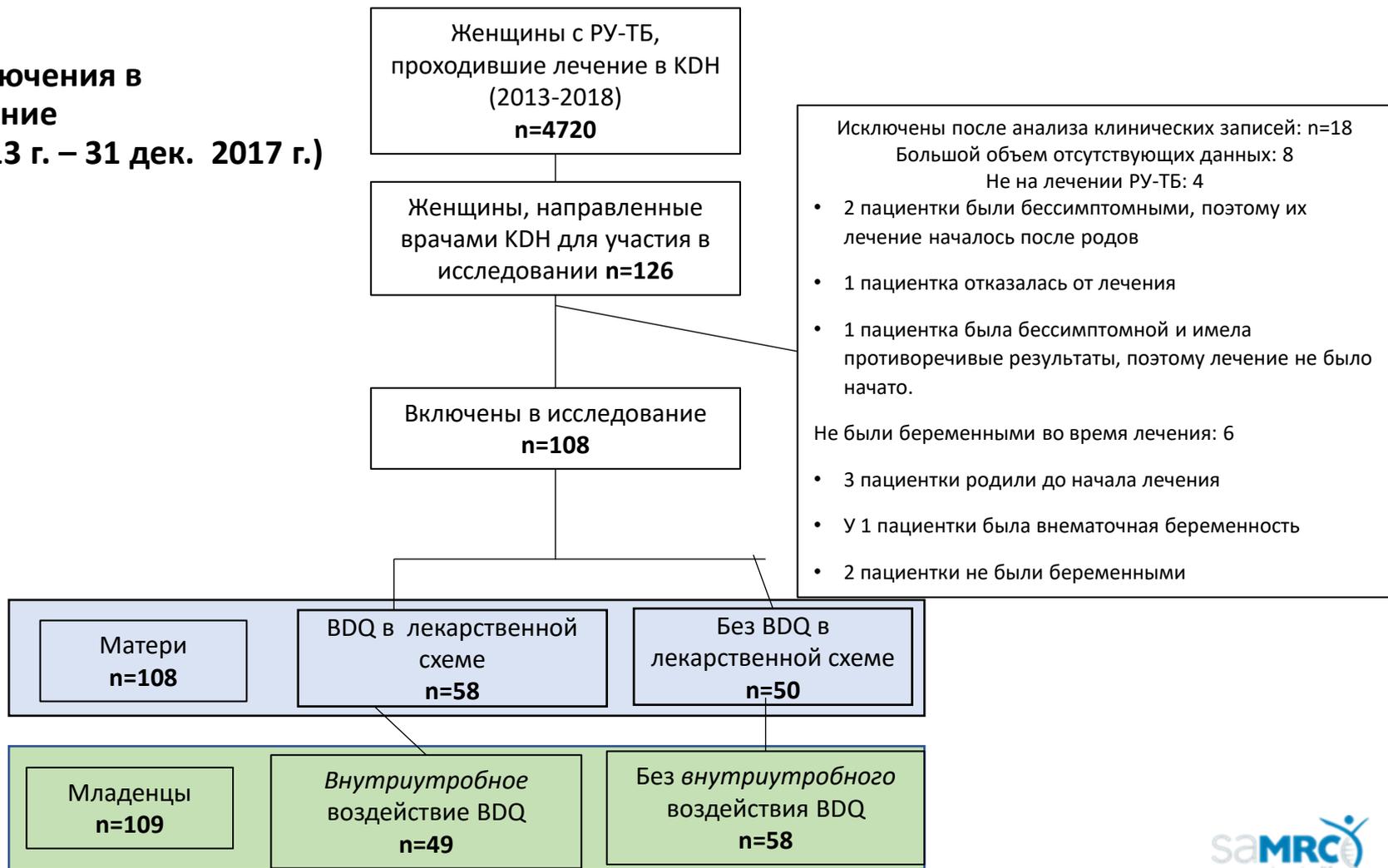
- **Методы:** Описательный когортный анализ

- Учет данных обзора для документирования результатов лечения и беременности;
- Наблюдательная клиническая оценка на 2-м, 6-м и 12-м месяцах для документирования исходов у новорожденных.

### Бедаквилин:

- 2013 г.: введен в практику в Южной Африке (первоначально только для пациентов с устойчивостью к фторхинолонам и/или инъекционным препаратам с дальнейшим распространением применения препарата на всех пациентов с МЛУ-ТБ).
- 2016: НДЗ рекомендовал применение BDQ для лечения беременных женщин (несмотря на ограниченность данных о его использовании у беременных).
- 2017: Исследование на животных моделях показало высокий уровень BDQ в грудном молоке.

**Схема включения в исследование  
(1 янв. 2013 г. – 31 дек. 2017 г.)**



# Исходные клинические характеристики беременных женщин с РУ-ТБ, стратифицированные по воздействию бедаквилина (n=108)

|                                    | Клинические характеристики  | BDQ в схеме<br>N=58     | Без BDQ в схеме<br>N=50 | Величина p |
|------------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|------------|
| <b>Общие характеристики</b>        | Возраст: количество лет жизни, среднее; СО                              | 28.7; 6.08              | 27.0; 6.01              | 0.150      |
| <b>Характеристики туберкулеза</b>  | Положительная культура на момент начала лечения                         | 42/58 (72%)             | 31/49 (63%)             | 0.405      |
|                                    | Предыдущие эпизоды ТБ или РУ-ТБ   | 19/35 (54%)             | 19/47 (40%)             | 0.265      |
|                                    | Локализация ТБ: легочная  | 57 (100%)               | 51 (100%)               | нд         |
|                                    | Рентгенография органов грудной клетки:<br>диссеминированный процесс     | 23/51 (45%)             | 22/46 (48%)             | 0.923      |
|                                    | Модель резистентности: РУ-ТБ/Риф-моно/МЛУ-ТБ                            | 45 (78%)                | 38 (76%)                | 1.000      |
| <b>Характеристики ВИЧ-инфекции</b> | Положительны статус ВИЧ   | 48 (83%)                | 40 (80%)                | 0.806      |
|                                    | ВИЧ-положительные пациенты, получавшие АРТ до начала лечения РУ-ТБ      | N=48<br>37 (77%)        | N=40<br>37 (90%)        | 0.155      |
|                                    | Исходное количество CD4, клетки/мкл, медиана [IQR]                      | N=48<br>335 [138 - 500] | N=41<br>395 [219 - 540] | 0.352      |
| <b>Характеристики беременности</b> | Беременность до начала лечения РУ-ТБ                                    | 47 (81%)                | 42 (84%)                | 0.802      |
|                                    | Гестационный возраст на момент начала лечения:<br>недели, медиана [IQR] | 23 [13 – 28]            | 20.5 [15 – 28]          | 0.905      |

# Лечение матерей, исходы беременности, исходы у новорожденных в зависимости от воздействия бедаквилина

|                                      | Воздействие бедаквилина | Без воздействия бедаквилина | Величина <i>p</i> |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------|
| <b>Результаты лечения матерей</b>    | N=58                    | N=50                        | 0.349             |
| Благоприятные результаты лечения     | 41 (71%)                | 31 (62%)                    |                   |
| <b>Исходы беременности</b>           | N=49                    | N=60                        | 0.312             |
| Рождение живого ребенка              | 45 (92%)                | 54 (90%)                    | 0.741             |
| Неблагоприятные исходы беременности  | 25 (51%)                | 26 (43%)                    |                   |
| Недоношенные дети < 37 недель        | 13 (29%)                | 15 (28%)                    | 0.903             |
| Малый вес при рождении < 2500 г      | 20 (45%)                | 13 (26%)                    | 0.034             |
| <b>Исходы у новорожденных</b>        | N=41                    | N=45                        |                   |
| Благоприятные исходы у младенцев     | 36 (88%)                | 36 (80%)                    | 0.136             |
| Прибавка в весе: нормальная прибавка | 36 (88%)                | 37 (82%)                    | 0.914             |
| Развитие: нормальное развитие        | 38 (93%)                | 39 (86%)                    | 0.705             |

# Подробности лечения, стратифицированные по воздействию бедаквилина

|   | Воздействие бедаквилина<br>N=58 | Без воздействия бедаквилина<br>N=50 | Величина<br><i>p</i> |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| <b>Лечение матерей</b>  |                                 |                                     |                      |
| Продолжительность лечения: дни, медиана [IQR]                   | 552 [304 – 642]                 | 575 [394 – 669]                     |                      |
| Бедаквилин: дни, медиана [IQR]                                  | 180 [29 – 196]                  | НД                                  | НД                   |
| Результаты лечения:   |                                 |                                     | 0.349                |
| Излечение   | 35 (60%)                        | 24 (48%)                            |                      |
| Лечение завершено   | 6 (11%)                         | 7 (14%)                             |                      |
| Отрыв от лечения  | 11 (19%)                        | 14 (28%)                            |                      |
| Смерть или безуспешное лечение                                  | 4+2=6 (10%)                     | 4+1=5 (10%)                         |                      |
| <b>Воздействие на плод</b>                                      |                                 |                                     |                      |
| Воздействие препаратов второго ряда на плод: дни, медиана [IQR] | 110 [66 – 203]                  | 141 [70 - 213]                      | 0.562                |
| Воздействие бедаквилина на плод: дни, медиана [IQR]             | 77 [28 - 140]                   | НД                                  | НД                   |

# Характеристики новорожденных, стратифицированные по воздействию бедаквилина

|  | Воздействие бедаквилина<br>N=49 | Без воздействия бедаквилина<br>N=60 | Величина <i>p</i> |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| <b>Характеристики новорожденных</b>                                  |                                 |                                     |                   |
| <b>Живорожденные</b>   | 45 (92%)                        | 54 (90%)                            | 0.741             |
| Гестационный возраст при родах: недели, среднее значение; CO; (n=97) | 37.68; CO 2.93                  | 37.82; CO 3.25                      | 0.830             |
| Вес при рождении, граммы, медиана [IQR] (n=93)                       | 2690<br>[2380 - 3095]           | 2900<br>[2550 - 3270]               | 0.179             |
| Малый вес при рождении < 2500 г                                      | 20 (45%)                        | 13 (26%)                            | 0.034             |
| <b>Смерть плода и новорожденных</b>                                  | 4 (8%)                          | 6 (10%)                             |                   |
| Мертворождение   | 3 (5%)                          | 3 (6%)                              |                   |
| Выкидыши   | 0                               | 3 (6%)                              |                   |
| Прерывание беременности  | 1 (2%)                          | 0                                   |                   |

# Предикторы низкой массы тела при рождении

**Шаг 2:** Мы определили факторы риска низкой массы тела при рождении у новорожденных, подвергшихся воздействию BDQ, по сравнению с теми, кто такому воздействию не подвергался.

|  | Нескорректированное<br>ОШ (95% ДИ) | Величина <i>p</i> | сОШ (95% ДИ)               | Величина <i>p</i> |
|--|------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
| <b>Исходные характеристики матерей</b>                             |                                    |                   |                            |                   |
| Возраст ≥30 лет  | 2.10 (0.87 – 5.11)                 | 0.099             |                            |                   |
| ТБ в анамнезе  | 1.64 (0.62 – 4.33)                 | 0.322             |                            |                   |
| Повышенная лекарственная устойчивость<br>(пред-ШЛУ / ШЛУ-ТБ)       | 0.85 (0.29 – 2.50)                 | 0.771             |                            |                   |
| Гемоглобин на момент начала лечения                                | 0.88 ((0.67 – 1.16)                | 0.359             |                            |                   |
| ИМТ на момент начала лечения                                       | 1.01 (0.93 – 1.10)                 | 0.791             |                            |                   |
| ВИЧ-положительные  | 2.09 (0.62 – 6.96)                 | 0.232             |                            |                   |
| CD4 на момент начала лечения                                       | 1.00 (0.99 – 1.00)                 | 0.075             |                            |                   |
| <b>Внутриутробное воздействие препаратов для<br/>лечения РУ-ТБ</b> |                                    |                   |                            |                   |
| Бедаквилин (BDQ)   | <b>2.57 (1.06 – 6.20)</b>          | <b>0.036</b>      | <b>3.18 (1.08 - 9.31)</b>  | <b>0.035</b>      |
| Капреомицин (CAP)  | 0.28 (0.10 – 0.84)                 | 0.023             | 0.31 (0.09 - 1.03)         | 0.055             |
| Клофазимин (CFZ)   | <b>3.42 (1.40 – 8.34)</b>          | <b>0.007</b>      | 2.62 (0.91 - 7.55)         | 0.075             |
| Левифлоксацин (LVX)  | <b>2.84 (1.17 – 6.88)</b>          | <b>0.021</b>      | <b>3.97 (1.21 - 13.03)</b> | <b>0.023</b>      |
| Моксифлоксацин (MXF)   | 0.37 (0.15 – 0.91)                 | 0.031             | 0.30 (0.10 - 0.89)         | 0.029             |

## Вывод

### У матерей, получавших бедаквилин:

- Благоприятные результаты лечения были отмечены у 41/58 (71%) женщины.
- 45/49 (92%) детей родились живыми.
- Низкий вес при рождении был отмечен у большего числа детей, подвергшихся воздействию BDQ, чем у детей, не подвергшихся воздействию этого препарата (45% против 26%;  $p=0,034$ ).
- В одномерном анализе BDQ, клоfazимин, левофлоксацин (препараты, часто используемые вместе) были связаны с повышенным риском низкого веса при рождении. После корректировки на факторы, искажающие результаты:
  - при воздействии на плод BDQ и левофлоксацина риск НМТ был выше в 3 и 4 раза соответственно.
- Через 12 месяцев 36/41 (88%) младенцев, подвергшихся воздействию BDQ, прибавили в весе и нормально развивались по сравнению с 36/45 (82%) младенцами, не подвергшимися воздействию BDQ.

# Обновленное сравнение исходов лечения матерей, исходов беременности и исходов новорожденных: сравнение когорты 1 и когорты 2

|                                      | Когорта 1<br>(2013 – 2017) | Когорта 2<br>(2018 – 2021) |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| продолжают лечение                   |                            | 11                         |
| <b>Результаты лечения матерей</b>    | N=58                       | N=27                       |
| Благоприятные результаты лечения     | 41 (71%)                   | 16 (59%)                   |
| Неблагоприятные результаты лечения   | 17 (29%)                   | 11 (41%)                   |
| отрыв от лечения                     | 11 (19%)                   | 8 (30%)                    |
| <b>Исходы беременности</b>           | N=49                       | N=32                       |
| Рождение живого ребенка              | 45 (92%)                   | 32 (100%)                  |
| Благоприятные исходы беременности    | 24 (49%)                   | 19 (59%)                   |
| Неблагоприятные исходы беременности  | 25 (51%)                   | 13 (39%)                   |
| смерть плода или новорожденного      | 4                          | 0                          |
| Недоношенные дети < 37 недель        | 13 (29%)                   | 9 (28%)                    |
| Малый вес при рождении < 2500 г      | 20 (45%)                   | 10 (31%)                   |
| <b>Результаты новорожденных</b>      | N=41                       | N=23                       |
| Благоприятные исходы у младенцев     | 36 (88%)                   | 18 (78%)                   |
| Прибавка в весе: нормальная прибавка | 36 (88%)                   | 17 (74%)                   |
| Неблагоприятные исходы у младенцев   | 5 (12%)                    | 5 (23%)                    |
| Заболел ТБ в 1й год жизни            | 0                          | 3 (13%)                    |

# 2018: Добавлен фармакокинетический компонент исследования

## Цели

- Изучить влияние беременности на фармакокинетику BDQ:
  - Каковы концентрации BDQ у беременных женщин? Меняются ли они до и после родов?
- Описать присутствие BDQ в грудном молоке матерей, получавших лечение РУ/МЛУ-ТБ:
  - Каковы концентрации препарата в грудном молоке у женщин и их детей, подвергшихся воздействию препарата во время беременности и грудного вскармливания?

## Методы

- Продольное исследование ФК с отбором проб в 4 временных точках в течение 6 часов в 3-м триместре беременности и в течение 6 недель после родов.
- Сбор серийных образцов грудного молока у кормящих матерей и одного образца плазмы у младенцев, находящихся и не находящихся на грудном вскармливании, для оценки воздействия BDQ.
- Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией для проведения анализа грудного молока и плазмы на BDQ и моделирование популяционной ФК для интерпретации концентраций BDQ.

# Результаты

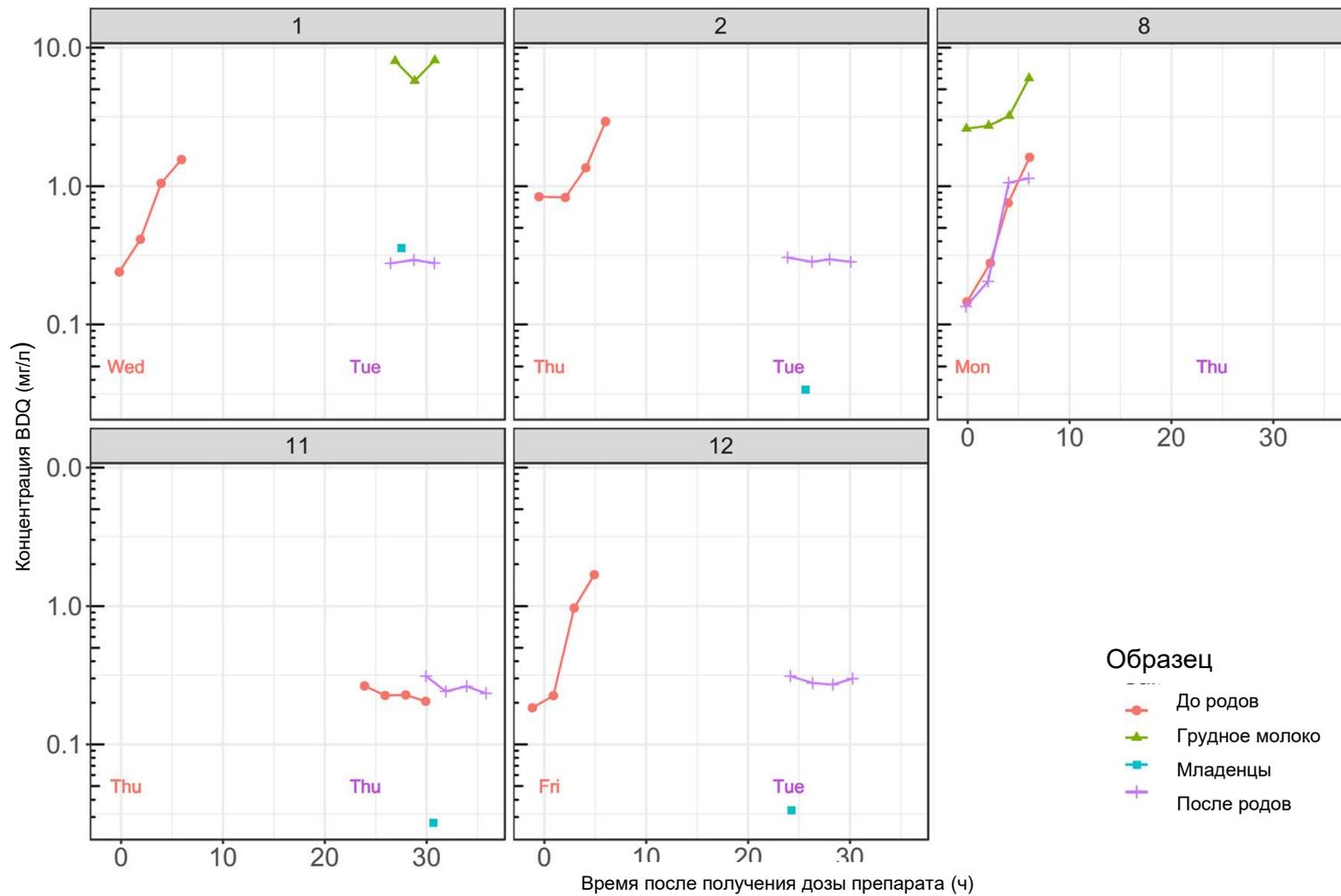
**13 беременных женщин, все были ВИЧ-положительными и находились на АРТ**

Наши наблюдения:

- Зарегистрированы более низкие уровни воздействия BDQ у беременных женщин до и после родов, чем у небеременных пациенток.
- Различий между фармакокинетикой BDQ до и после родов отмечено не было.
- Высокая концентрация BDQ в грудном молоке при соотношении молока и материнской плазмы 14:1.
- У 1 младенца, находящегося на грудном вскармливании, концентрация BDQ была аналогична концентрации в материнской плазме; концентрация у 3 младенцев, не находящихся на грудном вскармливании, была определяемой, но ниже, чем концентрация в материнской плазме.

Court R, Gausi K, Mkhize B, et al. Bedaquiline exposure in pregnancy and breastfeeding in women with rifampicin-resistant tuberculosis. Br J Clin Pharmacol 2022;88:3548-58.

# Фармакокинетические характеристики концентраций беквавина





• Участницы нашего исследования (и большинство женщин с РУ-ТБ в наших условиях) имеют **ограниченные ресурсы, ограниченный контроль над своей жизнью и часто ограниченную поддержку**. Они полагаются на услуги общественного транспорта:



- Могут не приехать
- Могут приехать с опозданием
- Могут прийти без лекарств
- Могут не принимать лекарства в течение последней недели
- Могут приехать с 2 таблетками BDQ для приема вместо 4-х в день анализа ФК



- Могут прийти после перенесенного физического насилия
- Могут приехать после того, как в течение месяца не лечились, с нездоровыми детьми, которые теряют вес, кашляют и характеризуются вялостью.



## Выражение признательности:

Всем пациентам с РУ-ТБ, медицинским работникам и руководителям программ по борьбе с ТБ и сотрудникам, задействованным в исследовании.

## Финансирующие организации:

Южноафриканский совет по медицинским исследованиям(SAMRC)

## Контактная информация:

[Marian.loveday@mrc.ac.za](mailto:Marian.loveday@mrc.ac.za)

Спасибо

