

**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.

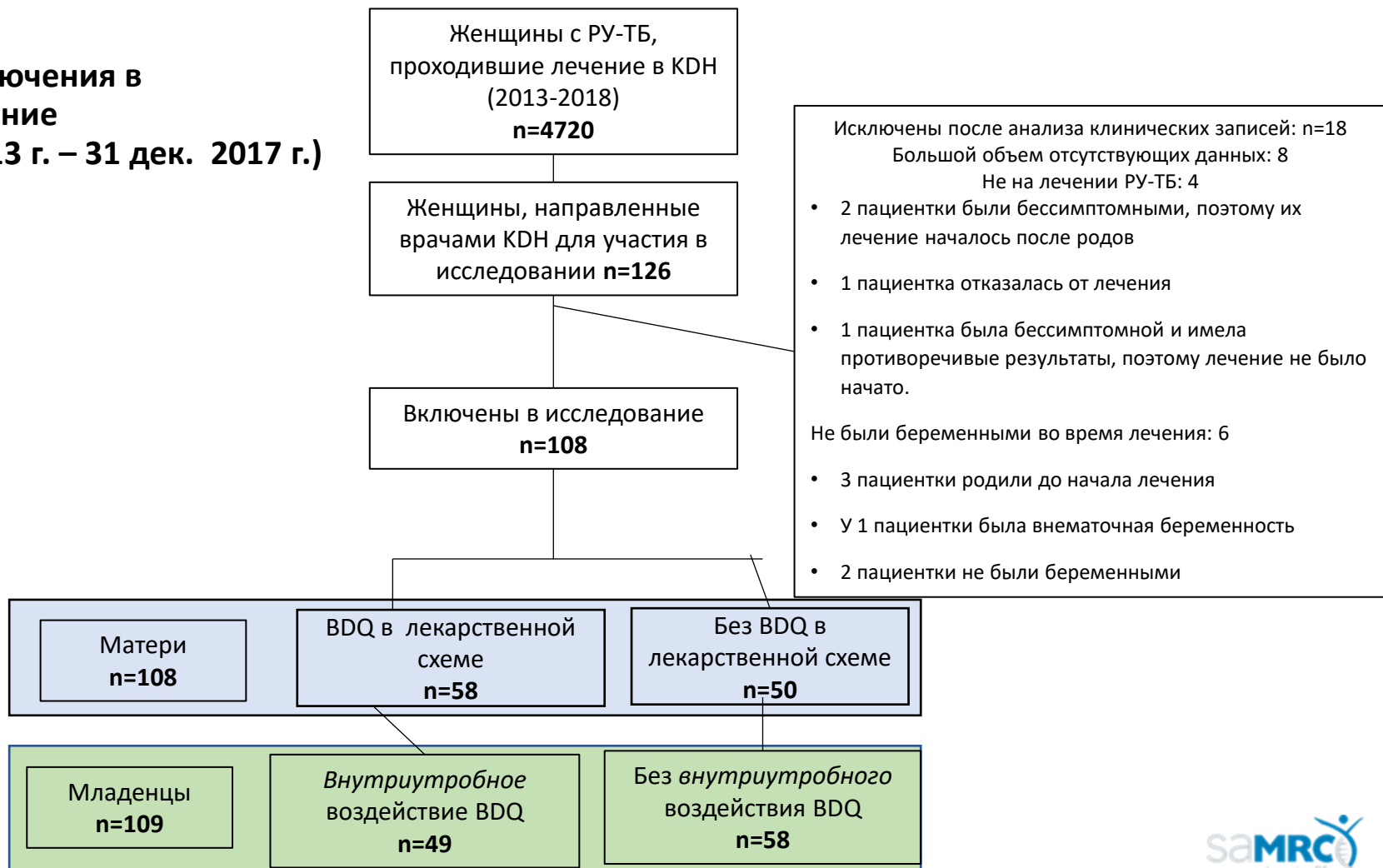
- Методы: Описательный когортный анализ

- 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 N=58	Без BDQ в схеме N=50	Величина p
Общие характеристики	Возраст: количество лет жизни, среднее; СО	28.7; 6.08	27.0; 6.01	0.150
Характеристики туберкулеза	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: диссеминированный процесс	23/51 (45%)	22/46 (48%)	0.923
	Модель резистентности: РУ-ТБ/Риф-моно/МЛУ-ТБ	45 (78%)	38 (76%)	1.000
Характеристики ВИЧ-инфекции	Положительны статус ВИЧ	48 (83%)	40 (80%)	0.806
	ВИЧ-положительные пациенты, получавшие АРТ до начала лечения РУ-ТБ	N=48 37 (77%)	N=40 37 (90%)	0.155
	Исходное количество CD4, клетки/мкл, медиана [IQR]	N=48 335 [138 - 500]	N=41 395 [219 - 540]	0.352
Характеристики беременности	Беременность до начала лечения РУ-ТБ	47 (81%)	42 (84%)	0.802
	Гестационный возраст на момент начала лечения: 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>
Результаты лечения матерей	N=58	N=50	0.349
Благоприятные результаты лечения	41 (71%)	31 (62%)	
Исходы беременности	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
Исходы у новорожденных	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 N=58	Без воздействия бедаквилина N=50	Величина <i>p</i>
Лечение матерей			
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%)	
Воздействие на плод			
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 N=49	Без воздействия бедаквилина N=60	Величина <i>p</i>
Характеристики новорожденных			
Живорожденные	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 [2380 - 3095]	2900 [2550 - 3270]	0.179
Малый вес при рождении < 2500 г	20 (45%)	13 (26%)	0.034
Смерть плода и новорожденных	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 ОШ (95% ДИ)	Величина <i>p</i>	сОШ (95% ДИ)	Величина <i>p</i>
Исходные характеристики матерей				
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 (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		
Внутриутробное воздействие препаратов для лечения РУ-ТБ				
Бедаквилин (BDQ)	2.57 (1.06 – 6.20)	0.036	3.18 (1.08 - 9.31)	0.035
Капреомицин (CAP)	0.28 (0.10 – 0.84)	0.023	0.31 (0.09 - 1.03)	0.055
Клофазимин (CFZ)	3.42 (1.40 – 8.34)	0.007	2.62 (0.91 - 7.55)	0.075
Левифлоксацин (LVX)	2.84 (1.17 – 6.88)	0.021	3.97 (1.21 - 13.03)	0.023
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 (2013 – 2017)	Когорта 2 (2018 – 2021)
продолжают лечение		11
Результаты лечения матерей	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%)
Исходы беременности	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%)
Результаты новорожденных	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

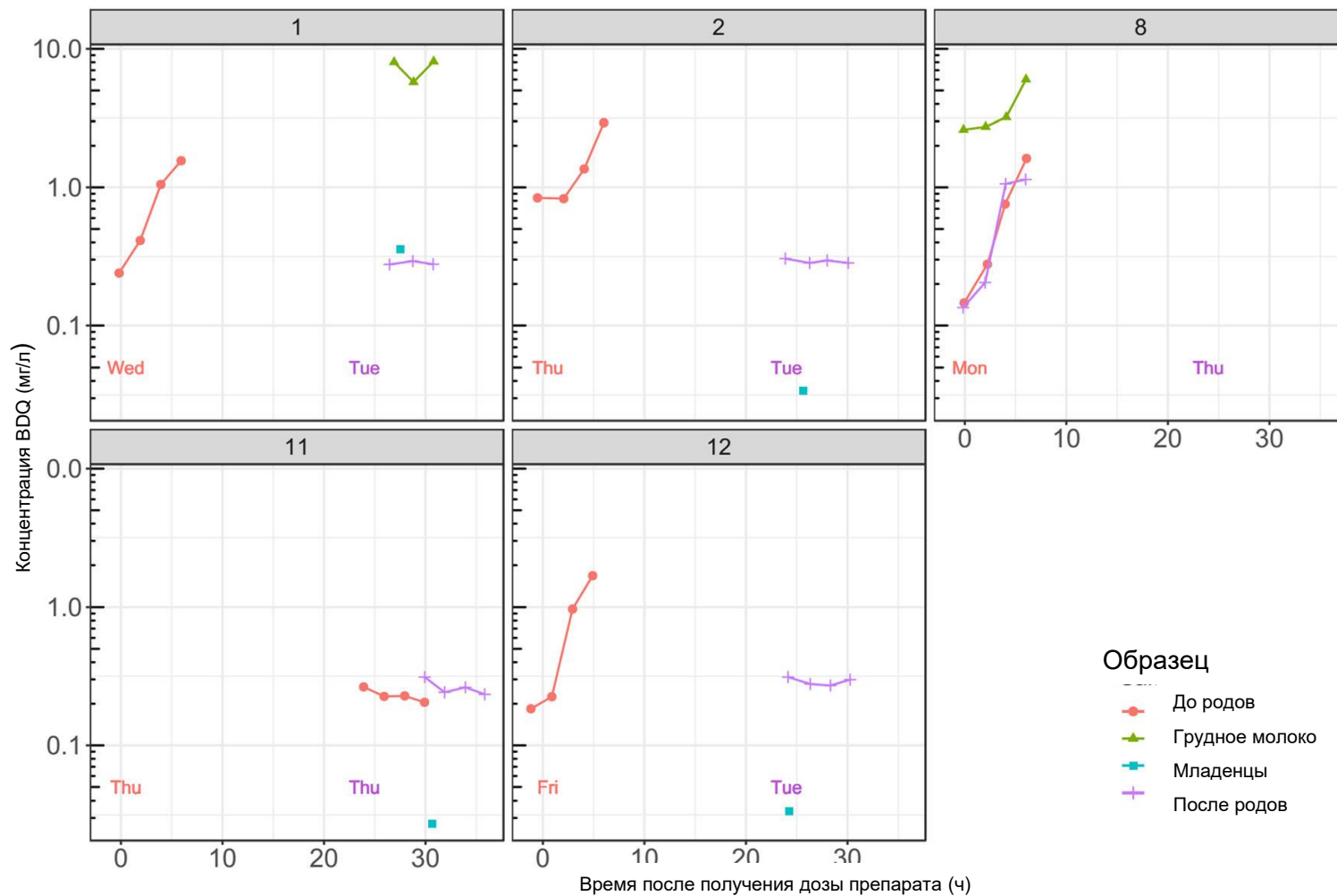
13 беременных женщин, все были ВИЧ-положительными и находились на АРТ

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 беквиплина





• 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

Спасибо

