

І ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Статтю опубліковано в журналі PLoS Medicine («Публічна наукова бібліотека – Медицина») у квітні 2019 р.; 16 (4): e1002773. Опубліковано онлайн 2 квітня 2019 р. Цифровий ідентифікатор об'єкта (doi): 10.1371/journal.pmed.1002773

Розподіл протитуберкульозних препаратів і поява резистентності в пацієнтів із легеневиими вогнищами: механістична модель та інструмент для оптимізації дози і схеми лікування

Н. Страйдом (N. Strydom)¹, С.В. Гупта (S. V. Gupta)¹, В.С. Фокс (W.S. Fox)¹, Л.І. Віа (L.E. Via)², Г. Бенг (H. Bang)², М. Лі (M. Lee)³, С. Юм (S. Eum)³, Т. Шим (T. Shim)⁴, К.І. Баррі третій (C.E. Barry 3rd)², М. Циммерман (M. Zimmerman)⁵, В. Дартуа (V. Dartois)⁵, Р.М. Савич (R.M. Savić)⁴

1. Кафедра біоінженерії та терапевтичних наук, Каліфорнійський університет, м. Сан-Франциско, Каліфорнія, США

2. Відділ досліджень туберкульозу, Лабораторія клінічної імунології та мікробіології, Національний інститут алергії та інфекційних захворювань, Національний інститут здоров'я, м. Бетесда, Меріленд, США

3. Міжнародний центр дослідження туберкульозу, м. Чхангвон, Республіка Корея

4. Медичний центр Асан, м. Сеул, Республіка Корея

5. Науково-дослідний інститут громадського здоров'я та Медична школа Нью-Джерсі, Ратгерський університет (Державний університет Нью-Джерсі), м. Ньюарк, Нью-Джерсі, США

Гарвардська школа громадського здоров'я, США

Автори не мають конфлікту інтересів.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОБОТИ. Вогнища мікобактеріальної інфекції в пацієнтів із туберкульозом легень (ТБЛ) мають складну структуру та погану васкуляризацію, що перешкоджає розподілу лікарських препаратів у цих важкодоступних і стійких до лікування вогнищах, призводить до субоптимальної концентрації препаратів і зрештою зменшує відповідь на терапію та сприяє розвитку резистентності. Кількісна оцінка вогнищового захоплення і фармакокінетики лікарських препаратів у хворих на туберкульоз необхідна для оптимізації схем лікування в усіх вогнищах інфекції, ідентифікації пацієнтів із ризиком резистентності, підвищення ефективності наявних терапевтичних схем і розробки нових. Використовуючи дані щодо концентрації препаратів у плазмі та легеневих вогнищах 9 різних типів (васкулярних, аваскулярних і змішаних), отриманих від 15 пацієнтів із ТБЛ, які були резистентними до медикаментозної терапії і через це перенесли резекцію легені, ми кількісно визначили розподіл і проникність 7 основних протитуберкульозних препаратів у цих вогнищах, а також розробили новий інструмент для оптимізації лікування.

МЕТОДИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ. Від 15 пацієнтів (10 чоловіків і 5 жінок віком від 23 до 58 років), які перенесли резекцію легені, за допомогою оптимальної схеми фармакокінетичного відбору були отримані 329 плазми- та 1362 тканинспецифічні концентрації препаратів у легеневих вогнищах 9 типів (клінічне дослідження NCT00816426, проводилося у Південній Кореї в період із 9 червня 2010 р. по 24 червня 2014 р.). Концентрації визначали для 7 основних протитуберкульозних препаратів: рифампіну, ізоніазиду, лінезоліду, моксифлоксацину, клофазиміну, піразинаміду та канаміцину. За допомогою методу нелінійних змішаних ефектів ми розробили та оцінили вогнищово-специфічну механістичну фармакокінетичну модель. Були кількісно оцінені популяційно- та пацієнт-специфічні співвідношення концентрацій у вогнищі та плазмі (RPL), динаміка та варіабельність захоплення кожного препарату у вогнища різних типів. Клофазимін і моксифлоксацин мали вищу експозицію у вогнищах порівняно з плазмою (медіана RPL 2,37, діапазон у різних вогнищах 1,26–22,03); рифампін, піразинамід і лінезолід продемонстрували помірну, хоча й субоптимальну, проникність у вогнища (медіана RPL 0,61; діапазон 0,21–2,4), натомість ізоніазид і канаміцин показали погану тканинну проникність (медіана RPL 0,4; діапазон 0,03–0,73). Для оцінки наявних комбінованих схем лікування та рекомендацій щодо дозування в різних групах пацієнтів було виконано стохастичну фармакокінетично-фармакодинамічну симуляцію. У пацієнтів, які отримували рифампін та ізоніазид і належали до нижнього діапазону розподілу експозиції, протягом значного періоду (>12 год/добу) концентрації препаратів у важковилікованих вогнищах (як-от казеозні вогнища та порожнини) були нижчі за ефективні. Стандартні дози ізоніазиду (300 мг) і канаміцину (1000 мг) не досягали терапевтичних меж у більшості вогнищ для більшості пацієнтів. Цільової експозиції в більшості пацієнтів також не досягли моксифлоксацин 400 мг та клофазимін 100 мг. Пацієнти з порожнинними вогнищами, незалежно від обраного препарату, мали підвищену імовірність субтерапевтичних концентрацій та, відповідно, більш високий ризик розвитку резистентності до лікування. Обмеженням дослідження є невеликий розмір вибірки (15 пацієнтів) та її певна особливість (пацієнти, які перенесли хірургічну резекцію легені через резистентність до медикаментозного лікування). Отримані результати потребують подальшого вивчення і валідації у більших за кількістю та більш різноманітних когортах пацієнтів.

ВИСНОВКИ. Результати дослідження свідчать, що здатність досягати й підтримувати терапевтичні концентрації для кожного типу вогнища і кожного препарату є різною. Отже, стратифікація пацієнтів залежно від поширеності хвороби, типу вогнищ й індивідуального профілю чутливості до лікарських препаратів може допомогти в персоналізованому виборі схеми терапії та зрештою покращити результати лікування туберкульозу. Для подальшого вивчення цієї моделі та отриманих результатів ми розробили онлайн-інструмент, доступний на: <http://saviqlab.org/tb-lesion/>.

■ ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Резюме від авторів

Чому було проведено це дослідження?

- Туберкульоз залишається провідною причиною смерті від інфекційних захворювань, і в багатьох пацієнтів лікування є не-ефективним, попри застосування комбінованих схем.
- Вірогідною причиною субоптимальної відповіді є знижена проникність лікарського препарату у різні сформовані імунною системою людини легеневі вогнища, у яких мікобактерії залишаються у відокремлених місцях, не доступних для препарату.

Що дослідники зробили і які отримали результати?

- Використовуючи фактичні дані пацієнтів, ми розробили математичну модель для 7 основних протитуберкульозних препаратів, що описує рівень і швидкість проникнення препарату в 9 різних туберкульозних вогнищ, у яких перебувають мікобактерії.
- Більшість протитуберкульозних препаратів виявили погану проникність у порожнинні вогнища, що призводить до неадекватних концентрацій препарату у місці хвороби.
- Симуляція, проведена з метою пошуку оптимальних комбінацій препаратів для виліковування у місці інфекції, показала, що комбінації клофазимін + моксифлоксацин та клофазимін + лінезолід є оптимальними для пацієнтів із казеозними вогнищами.

Що означають ці результати?

- Протитуберкульозні препарати мають неоднакову проникність у різні тканини. З огляду на те, що кожен хворий на туберкульоз є унікальним стосовно типів вогнищ і легеневої патології, теперішній підхід «одна схема для всіх пацієнтів» не можна вважати адекватним.
- З метою максимізації частоти вилікування пацієнта необхідний персоналізований підхід, у якому вибір оптимального препарату для конкретного хворого базується на клінічному фенотипі.