

Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів, І. В. Єременчук, В. В. Бардієр
ВПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ
ТА СХЕМ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА БУКОВИНІ

*Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці
КМУ — обласний клінічний протитуберкульозний диспансер, м. Чернівці*

Незважаючи на значимий прогрес, досягнутий за останні десятиліття, туберкульоз, як і раніше, залишається актуальним питанням громадського здоров'я в Європейському регіоні ВООЗ, і лівова частка проблеми припадає на туберкульозну інфекцію з множинною лікарською стійкістю. Показники в когортах нових і раніше нелікованих хворих з мультирезистентним туберкульозом більш, ніж в два рази перевищують аналогічні показники в будь-якому іншому регіоні ВООЗ. З 30 країн світу, які, як прийнято вважати, несуть найбільший тягар МРТБ, 9 розташовані у Європейському регіоні ВООЗ [1, 12].

Глобальний прогрес, який стосується виконання програми «End TB» залежить від позитивних результатів, досягнутих у питаннях лікування і профілактики туберкульозної інфекції (ТІ) у країнах з високим тягарем ТБ, до яких належить і Україна [3, 10]. Такі поширені нині у нашому суспільстві соціально-економічні проблеми, як зниження рівня життя людей, зростання безробіття, похвалення міграційних процесів, алкоголізм та наркоманія, вкрай негативно і суттєво впливають на епідситуацію з ТБ. Наразі ТБ не ліквідований у жодній країні світу. Майже третина населення Земної кулі інфікована туберкульозною паличкою. За даними ВООЗ 1,7 млрд людей мають латентну туберкульозну інфекцію [2, 12].

За підрахунками Центру громадського здоров'я у 2018 р. захворюваність на активний ТБ (без рецидивів) в Україні знаходилась на рівні 50,5 на 100 тис. нас., і цей показник мав тенденцію до зниження порівняно з 2017 р. на 2,7 %. Захворюваність на активний ТБ, включаючи рецидиви, серед усього населення України за 2018 р. у порівнянні з аналогічним періодом 2017 р. становила 62,3 %. Прогрес у скороченні випадків захворювання склав 2,5 %. Однак темпи регресії захворюваності на ТБ, у цілому, не відповідають моніторинговим показникам ВООЗ. Так, щоб досягти перших етапів стратегії «End TB» до 2020 р. рівень захворюваності на ТБ повинен знизуватися на рівні 4-5 % на рік, а частка хворих на ТБ, які померли від цього захворювання (коефіцієнт смертності), має падати до 10 %. Слід зазначити, що у всьому світі рівень захворюваності на ТБ знижується приблизно на 2 % на рік [12].

Про високу соціальну значимість проблеми ТБ та його вплив на економічний потенціал нашої держави свідчить той факт, що 75 % осіб, які захворіли на ТБ є працездатними по віку (18-54 роки), а на вікову підгрупу 25-44 роки припадає 50,1 % хворих.

Україна з 2014 року входить до числа країн з високим пріоритетом по МРТБ, увійшовши у п'ятірку країн-лідерів по кількості випадків (з 3482 у 2009 році до 6757 у 2017 році). Рівень поширеності МРТБ серед нових і повторних випадків за 2017 рік становить 27 % і 47 % відповідно [6]. У одного з чотирьох пацієнтів із МРТБ був діагностований розширено-резистентний туберкульоз (РРТБ) [12]. Слід зазначити, що частка хворих на РРТБ серед зареєстрованих хворих на МРТБ має тенденцію до зростання. Так, за 2017 рік ця частка склала 15,5 % проти 14,7 % за 2016 рік. Це є наслідком перебоїв з поставками протитуберкульозних препаратів на початку 2000 років, практики переважно стаціонарного лікування, що призвело до перехресного інфікування у зв'язку зі слабко налагодженим інфекційним контролем.

Незважаючи на високий рівень фінансування програм з лікування ТБ, в Україні реєструється один з найнижчих показників ефективності лікування в Європейському регіоні ВООЗ — 71 % серед нових випадків і 34 % серед хворих з МРТБ (2017 р.) [12].

Основна причина високого рівня смертності від ТБ — пізнє виявлення МРТБ; значна кількість пацієнтів, які вичерпали можливості для формування адекватної повноформатної схеми лікування і значна питома вага пацієнтів з ко-інфекцією [3].

Все вищезазначене вимагає зміни підходів до діагностики та лікування МРТБ у сучасних реаліях.

Мета роботи полягала в аналізі ситуації щодо впровадження нових протитуберкульозних препаратів та схем лікування МРТБ на Буковині.

Матеріал та методи

Статистичний аналіз офіційних показників діяльності протитуберкульозної служби Чернівецької області за останні роки. Був використаний доступ до різноманітних повнотекстових і реферативних баз даних (єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; Web of Science Core Collection WoS(CC); SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); AHCI (Art and Humanities Citation Index)).

Результати та їх обговорення

У Чернівецькій області щороку виявляється близько 300 хворих на туберкульоз. Станом на 01.01.2019 року в області на диспансерному обліку з приводу захворювання на ТБ знаходиться 4136 осіб, з яких 479 — хворі на активну форму ТБ. Близько 60 хворих щороку помирають від захворювання.

Соціальна структура хворих із вперше встановленим діагнозом активного туберкульозу за 2019 рік виглядає наступним чином: непрацюючі працездатного віку — 54,4 %, пенсіонери — 22,4 %, робітники — 4,8 %, хворі, які зареєстровані в інших відомствах — 4,8 %, особи без постійного місця проживання — 3,2 %, медичні працівники — 3,2 %, інші особи — 2 %, студенти — 1,6 %, учні — 1,2 %, службовці — 1,2 %, робітники аграрного сектору — 0,8 %, особи, які повернулися з місць позбавлення волі — 0,4 %.

Віковий та гендерний розподіл осіб, які вперше захворіли на ТБ у 2018 році, вказував на те, що домінують особи працездатного віку, чоловічої статі, які відносяться до соціально-незахищених верст населення, що корелює із загальнодержавною та світовою тенденціями [8, 12].

Захворюваність населення Чернівецької області на ТБ без рецидивів та її динаміку за останні два роки наведено у табл. 1.

Станом на 01.01.2019 року у Чернівецькій області зареєстровано 59 осіб з МРТБ проти 76 у 2017 році. Регресія цього показника у розрізі одного року становила — 22,4 %.

Як в Україні, так і в Чернівецькій області, впроваджено стандарти лікування хворих на ТБ, ко-інфекцію ТБ/ВІЛ та МРТБ, ведеться реєстр хворих з туберкульозною інфекцією та впроваджуються нові методи діагностики та лікування МРТБ.

У світі проводиться розробка та впровадження у практику скорочених режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ) для лікування МРТБ. Одними із перших були опубліковані результати обсерваційного дослідження застосування 9-ти місячного режиму АМБТ на основі клофазиміну («Бангладешська схема»), показник «ефективне лікування» був досягнутий у 87–90 % випадків (Aung K. J. M., 2014) [9]. Основними умовами застосування такого режиму є рання діагностика резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до АМБП I-II ряду (МГМ GeneXpert і лінійного зонд-аналізу LPA) та збережена чутливість до АМБП, які застосовуються у режимі лікування (ВООЗ, 2015; Sotgiu G., 2016, Moodley R., 2016) [10,11]. В Україні до теперішнього часу застосування такого режиму не прийнятне у всіх регіонах, у тому числі і Чернівецькій області, через відсутність у повному

обсязі доступу до використання лінійного зонд-аналізу та високого рівня первинної резистентності до складових скороченого режиму (етамбутолу, піразинаміду та тіоамідів) внаслідок тривалого досвіду хаотичного застосування АМБП I та II ряду у складі неефективних режимів АМБТ в минулому (Черенько С. О., 2014; Фещенко Ю. І., 2016; Литвиненко Н. А., 2016) [1].

За останнє десятиліття два нових протитуберкульозних препарати отримали умовне медичне затвердження суворими регуляторними органами, це — бедаквілін FDA (2012) 1 та ЕМА (2013) 2 та delamanid ЕМА (2013) [7]. Щоб отримати повне схвалення, виробники ліків повинні були виконати випробування фази III (клінічна) протягом наступних кількох років, щоб продемонструвати ефективність і безпеку. Нещодавно були оприлюднені дані Оцука [7, 12] про проміжні результати дослідження фази III по Деламаніду 213. Однак, Янссен не зареєстрував випробування фази III на бедаквілін, хоча він є частиною декількох схем, що досліджуються у різних програмах (end TB, TB PRACTECAL, NiX-TB, Next STREAM 2). На додаток до двох нових ПТП, у 2016 році ВООЗ підвищила кількість препаратів, що повторно застосовуються, зокрема, це стосується лінезоліду та клофазиміну, які були віднесені до основних препаратів другої лінії для лікування МРТБ [4, 5, 12].

Рекомендації ВООЗ щодо боротьби з туберкульозом переглянули ієрархію груп ліків, що застосовується для лікування резистентного до рифампіцину туберкульозу (групи А-D) [12]. Опубліковані також дані клінічних досліджень, які підтримують використання карбапенемів (іміпенем/циластатин і меропенем) для лікування МРТБ за певних обставин.

У 2016 році ВООЗ запропонувала нове перегрупування ПТП для лікування ТБ і, зокрема, тих, які використовуються для терапії резистентного до рифампіцину туберкульозу (Риф/ТБ) та МРТБ. Нові препарати Bedaquiline і delamanid були розміщені в групі D₂ (ВООЗ, 2016), як додаткові агенти, що не увійшли до складу основного режиму лікування МРТБ.

Все вищезазначене спонукало до нового перегляду класифікації ПТП з урахуванням їх ефективності при лікуванні МРТБ та РРТБ довготривалими курсами. У 2018 році ВООЗ опублікувала оновлені рекомендації, що ґрунтуються на доказових даних із застосуванням міжна-

Таблиця 1

Основні епідеміологічні показники по туберкульозу у Чернівецькій області у 2-х річний порівняльний динаміці (±%)

Показники	2017		2018		2017/2018	
	Чернівецька область, (%)	Україна, (%)	Чернівецька область, (%)	Україна, (%)	Чернівецька область, (±%)	Україна, (±%)
Захворюваність на активний ТБ (без рецидивів)	31,9	51,9	27,7	50,5	-13,2	-2,7
Захворюваність на активний ТБ (з рецидивами)	41,1	63,9	34,6	62,3	-15,8	-2,5
Захворюваність бактеріальним ТБ	21,4	29,2	20,7	29,5	-3,3	+1,02
Показник захворюваності деструктивними формами	17,6	19,0	17,7	19,5	-0,5	+2,6
Розповсюдженість	56,9	76,6	53,0	—	-6,8	—
Рецидиви	9,2	12,1	7,0	11,9	-23,9	-1,65
Смертність	5,9	8,8	5,6	—	-5,08	—
Показник захворюваності на МРТБ	8,4	—	6,5	—	-22,7	—
Показник захворюваності на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ	1,9	10,5	2,1	10,9	+10,5	+3,8
Показник розповсюдженості ко-інфекції ВІЛ/ТБ	3,8	—	3,9	—	+2,6	—

родних кохранівських методів мета-аналізу для оцінки відносної значимості окремих препаратів у результатах лікування пацієнтів, а також для інформування щодо методології формування режимів лікування МРТБ і Риф/ТБ, тривалості лікування та впливу профілів резистентності на його результати. Змінена класифікація ПТП з урахуванням новітніх даних про ефективність і безпечність [12].

Оприлюднені наукові дослідження дозволяють зробити висновок, що не існує абсолютних протипоказань для застосування будь-якого лікарського засобу при лікуванні МРТБ та РРТБ, оскільки вони є захворюваннями, які становлять серйозний ризик щодо смерті або погіршення стану пацієнта, якщо не буде адекватного лікування [1, 5, 9]. Необхідно докласти всіх зусиль, щоб уникнути використання препаратів із потенціюванням їх токсичності (накладання ефектів). Проте можуть бути обставини, в яких немає іншого варіанту, і потенційні вигоди переважають ризики. Наприклад, лабільний пацієнт з розладами психічного здоров'я з високим ризиком самогубства, який повинен мати лінезолід у схемі лікування (ніяких інших варіантів протитуберкульозного препарату), може вимагати супровідного серотонінергічного лікування. Психіатричні препарати, зазвичай, використовуються у хворих на МРТБ для лікування циклосерин-індукованого психозу або реактивної депресії. До прикладу, слід пам'ятати про такі загальновідомі явища, що антипсихотики подовжують інтервал Q-T. Тому при призначенні схеми протитуберкульозної терапії лікар-фтизіатр несе відповідальність за розуміння наслідків і побічних ефектів психіатричних препаратів, а також за моніторинг хворих на МРТБ, які повинні приймати ПТП ретельно, навіть якщо пацієнт звернувся до психіатра.

Для формування повноцінних схем лікування з метою підвищення показника ефективності лікування швидкі діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ, мають бути ключовими у діагностичному обстеженні осіб з підозрою на ТБ. В якості початкового тесту для виявлення стійкості до ізоніазиду, фторхінолонів та аміноглікозидів для хворих з отриманим позитивним результатом стійкості до рифампіцину рекомендується використовувати лінійний зонд-аналіз (LPA). Результати LPA для препаратів 2 ряду, які виключають стійкість до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів, вказують на можливість використання коротких режимів лікування пацієнтів з МРТБ [1, 10].

Покрокові інструкції з розробки схеми побудови режиму АМБТ із застосуванням нових лікарських засобів для лікування ТБ здійснюється відповідно до тимчасових керівних принципів ВООЗ щодо бедаквіліну (2013) та деламаніду (2014), і відповідає новим рекомендаціям ВООЗ, розробленим у 2016 році для МРТБ та оновлених рекомендацій щодо бедаквіліну (2017) [12].

Загальноприйнятий режим розробляється на основі застосування принаймні п'ятьох ефективних лікарських засобів проти ТБ під час інтенсивної фази, включаючи піразинамід і чотириох основних ПТП другої лінії — один з групи А, 3-х з групи В і при потребі, принаймні два з групи С (умовна рекомендація).

Все вищезначене неодноразово обговорювалося на клінічних конференціях і медрадах як для лікарів-фтизіатрів, так і лікарів загальної практики-сімейної медицини Чернівецької області. Фтизіатрична спільнота Буковини має знання та чітке розуміння, які особливості лікування хворих на МРТБ із застосуванням нових ПТП; розроблений алгоритм ведення таких пацієнтів.

Для лікування МРТБ у Чернівецькому обласному протитуберкульозному диспансері є наступні ПТП: канаміцин (у розрахунку на 66 місяців), протіонамід (14 місяців), левофлоксацин (50 місяців), моксифлоксацин (6 місяців), ПАСК (10 місяців), капреоміцин (13 місяців), лінезолід (6 місяців), клофазимін (20 місяців), циклосерин (8 місяців), теризидон (8 місяців), еміпенем (10 місяців), меропенем (2 місяці), амоксицилін-клавулонат (4 місяці). Відбувається оподальше постачання ПТП згідно заявки на 2017–2018 роки. Планується постачання бедаквіліну у II-му півріччі 2019 року (замовлено 6580 таблеток по 100 мг).

Отже, крім бедаквіліну, всі інші препарати для формування нових режимів лікування МРТБ є в наявності. При неефективності стандартних схем лікування, хворі на МРТБ переводяться на тимчасове паліативне лікування (режим очікування нових препаратів).

Відпрацьовані пацієнт-орієнтовані моделі (для уникнення переривання) на амбулаторному етапі. У ПТД на постійній основі працює психолог на повну ставку, яка забезпечує психологічний супровід пацієнтів. Налагоджена тісна співпраця з громадськими організаціями (Чернівецьке обласне відділення ВБО «Всеукраїнська мережа ЛЖВ», Чернівецька обласна організація Товариства Червоного Хреста України, Чернівецький обласний благодійний фонд «Нова сім'я») щодо соціального супроводу пацієнта.

Однак не впроваджено відео-ДОТ, хоча підґрунтя для цього є. Опрацьовані протоколи щодо реєстрації формування побічних реакцій (ПР) у динаміці лікування протитуберкульозними препаратами. Проводиться повноцінна профілактика розвитку ПР (моніторинг, дезінтоксикація, навчання). У випадку їх виникнення проводиться оцінка ступеня важкості та серйозності ПР та ведення випадку відповідно до цього. Чітко відпрацьована подача повідомлень про ПР через АІСФ, у разі виникнення серйозної ПР ÷ додаткова подача до GDF спеціальної форми. В наявності є симптоматичні ліки для лікування ПР.

Слід зазначити, що кафедра фтизіатрії та пульмонології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» упродовж останніх двох років активно розробляє ініціативну науково-дослідну роботу на тему «Профілактика розвитку побічних реакцій при фармакотерапії туберкульозу та коморбідності ВІЛ/ТБ шляхом аналізу механізмів їх виникнення та наявності супутньої патології», що сприяє своєчасному виявленню побічної реакції чи небажаних ефектів та розробці шляхів їх усунення для продовження лікування за повноцінним режимом.

Висновок

Впровадження сучасних методів діагностики та нових схем лікування МРТБ із застосуванням нових протитуберкульозних препаратів дозволило достовірно знизити показник захворюваності на МРТБ на Буковині за останні 2 роки на 22,4 %. Фтизіатри Буковини готові до

застосування нових протитуберкульозних препаратів та формування повноцінних нових схем лікування, у тому числі і впровадження коротких режимів для пацієнтів з МРТБ і РРТБ з повноцінним моніторингом формування побічних реакцій у динаміці лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Варицька ГО, та ін. Ефективність скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз. Укр. пульмонолог. журн. 2017;(3):5-8.
2. Фещенко ЮІ, Тодоріко ЛД, Кужко ММ, Гуменюк МІ. Патоморфоз туберкульозу — реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. Укр. пульмонолог. журн. 2018;(2):6-10.
3. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Денисов ОС, Сем'янів ІО, Спринсян ТА, Підвербецька ОВ. Тяжкі випадки туберкульозу та обґрунтування шляхів впливу на підвищення ефективності лікування за стандартними схемами. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018; 33(2):7-13.
4. Chee CBE, Khin Mar KW, Sng L-H, et al. The shorter multidrug resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore are patients from South-East Asia eligible? Eur. Respir. J. 2017;(50): 65-72.
5. Chobotar OP. Acceptability of short-term 12 months regime of chemotherapy in treatment of patients with pre-extensively drug-resistant tuberculosis. Modern science. 2017;5(II):90-94.
6. Kim YW, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay: diagnosis and treatment outcomes in rifampicin-resistant tuberculosis. Int. J. Tub. Lung Dis. 2015;19(10):1216-1221.
7. Pontali E, et al. Beaqline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic critical analysis of the evidence. Eur. Respir. J. 2016;4(2):394-402.
8. Popescu GG, Dumitru M, Todoriko L, Lesnic E, Semianiv I, Eremenchuk I, et al. Comparative assessment of pulmonary tuberculosis cases from Chişinău, Iaşi county and Chernivtsi region. The Journal of the Romanian Society of Pneumology «Pneumologia». 2017;66(1):36-41.
9. Stream clinical trial results provide vital insight into nine month treatment regimen for multidrug resistant tuberculosis. The 48 Union World conference on lung health; 2017,p. 271-272.
10. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 13 May 2016. Available from: www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en
11. Trébucq A, et al. Treatment outcome with short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2018;22(1):17-25.
12. WHO Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. Geneva; 2018. 7 p.