



Н.А. Литвиненко¹, О.В. Павлова², К.О. Гамазіна²,
Е. Вайтек³, А.І. Барбова¹

¹ ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ», Київ

² Представництво PATH в Україні, Київ

³ Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Київ

Впровадження бедаквіліну в Україні: нова надія для пацієнтів зі стійкими формами туберкульозу

У статті розглянуто інформацію про ситуацію та ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу в Україні й світі і наведено способи її поліпшення завдяки використанню нових ефективних протитуберкульозних препаратів, зокрема бедаквіліну. Пілотний проект із впровадження бедаквіліну вперше в Україні здійснюватиме проект Challenge TB («Виклик туберкульозу»), який реалізує в Україні організація PATH спільно з KNCV (Королівська Голландська Спілка контролю за туберкульозом) та за підтримки USAID. Уже третій рік поспіль Challenge TB допомагає Україні у подоланні епідемії мультирезистентного туберкульозу. Впроваджуватимуть новий препарат у рамках проекту за обов'язкового застосування сучасних методик ранньої діагностики розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу та сучасних принципів лікування хіміорезистентного туберкульозу. У статті описано алгоритми покрокового впровадження нових препаратів, а саме: сучасної ранньої діагностики розширеної резистентності; лікування хворих із використанням бедаквіліну на основі сучасних принципів формування режимів антимікобактеріальної терапії на стаціонарному та амбулаторному етапах, який включає також і принципи щодо відбору пацієнтів для лікування бедаквіліном. Challenge TB розпочне пілотний проект із використанням бедаквіліну з лікування 200 хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю на базі клініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ». Надалі пацієнтів лікуватимуть амбулаторно за місцем проживання із застосуванням сучасних принципів орієнтованого на пацієнта підходу.

Досвід застосування нових препаратів допоможе відпрацювати комплексний алгоритм правильного використання їх та провести навчання для спеціалістів із областей з метою запобігання помилкам у веденні хворих та формуванні резистентності до нових протитуберкульозних препаратів. Досвід щодо застосування алгоритмів буде передано державі для подальшого оптимального впровадження нових препаратів на території України.

Ключові слова

Бедаквілін, нові препарати, мультирезистентний туберкульоз.

Туберкульоз, передусім його мультирезистентна форма, залишається складною медико-соціальною проблемою і тягарем для деяких країн, особливо тих, що розвиваються [3, 6, 9, 15], та становить серйозну загрозу для громадського здоров'я, а також виклик для глобальних зусиль у боротьбі з ним. Причин цього багато. По-перше, лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) складне (прийом не

менше 5 протитуберкульозних препаратів (ПТП) щоденно) та тривале (18–20 міс). По-друге — токсичне (зумовлює велику кількість побічних реакцій), по-третє — дороге (від 30 до 150 тис. за курс лікування) і не завжди ефективне. Широке та подекуди безконтрольне застосування неповноцінних схем лікування ПТП протягом кількох десятиліть призвело до появи та стрімкого поширення в світі форм туберкульозу, стійких до одного або кількох препаратів.

У 2015 р. розрахункова кількість МРТБ становила майже 480 000 нових випадків захворюван-

ня, та додатково до них — 100 000 випадків резистентності до рифампіцину. У 2012 р. діагностовано 450 000 випадків МРТБ, що свідчить про зростання кількості таких штамів. Водночас розпочало лікування лише 125 000 нововиявлених хворих (у 2015 р.). А загальна ефективність лікування хворих на МРТБ у світі становить лише 52 % [12]. Тобто виліковується лише 10 % хворих на МРТБ. Але навіть оптимальне лікування поодиноких випадків МРТБ не може подолати епідемію.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Європейський регіон має низьку ефективність лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до ПТП — 72,0 % (в Україні — 67,0 %) і високу щодо резистентності МБТ (в Україні кількість хворих із МРТБ серед нових випадків становить до 25 %, серед повторно лікованих — понад 60 %). Україна входить до 27 країн світу із високим рівнем МРТБ та посідає 4-е місце за абсолютною кількістю виявлених випадків МРТБ [1, 12].

Виявлення випадків туберкульозу збільшилося в 2011–2012 рр. (42 %), хоча не було збільшено фінансового забезпечення лікування. З 94 тис. хворих на МРТБ, виявлених в 2012 р., тільки 82 % (77 000 пацієнтів) розпочали отримувати відповідні режими лікування. Крім того, майже 10 % пацієнтів із когорти МРТБ хворіють на небезпечнішу його форму — туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ). Успіх лікування нижчий у пацієнтів із РРТБ (40 %) або з резистентністю до фторхінолонів (48 %) порівняно з хворими на МРТБ (64 %) або зі стійкістю до ін'єкційних ПТП II ряду (56 %). Успішне лікування встановлено лише у 30 %, 34 % і 19 % хворих на РРТБ з додатковою резистентністю до: амікацин/канаміцин і капреоміцину; РРТБ плюс стійкість до канаміцину і принаймні до одного ПТП з 4-ї групи; РРТБ плюс стійкість до канамицину, принаймні до одного ПТП з 4-ї групи та піразинаміду або етамбутолу [10]. Такі дані відповідають результатам вітчизняних досліджень, у яких встановлено, що ефективність лікування значно нижча у хворих з анамнезом використання в минулому ПТП II ряду [2].

Витрати міжнародних фондів на лікування туберкульозу у 2016 р. становили 6,6 млрд доларів США. Хоча для покриття усіх потреб потрібно 8,3 млрд доларів США, тобто розрив між потребою та наявним фінансуванням становить як мінімум 2 млрд, а за такого ж рівня фінансування цей розрив тільки збільшуватиметься і у 2020 р. становитиме 6 млрд доларів США. На боротьбу з туберкульозом потрібно збільшу-

вати державне фінансування, а не допомогу донорів. У країнах з низьким рівнем доходу міжнародна допомога становила 90,0 % усіх витрат національної туберкульозної програми (НТП) [11, 12].

Поліпшити епідеміологічну ситуацію можна тільки шляхом впровадження комплексу заходів із застосуванням сучасних методів ранньої діагностики МРТБ та РРТБ і лікування хворих ефективними бактерицидними схемами, сформувати які можна лише у разі застосування нових підходів та впровадження нових ПТП.

Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, алгоритм ранньої діагностики МРТБ повинен мати такий вигляд. Усім хворим із резистентністю до рифампіцину потрібно провести молекулярно-генетичне дослідження — лінійний зонд-аналіз (ДНК-стрип технології) для раннього визначення МРТБ та РРТБ (є різні системи визначення мутацій, притаманних ізоніазиду та рифампіцину та окремо — для фторхінолонів й ін'єкційних ПТП) [23]. Одночасне використання молекулярно-генетичних і культуральних методів діагностики порівняно із використанням лише культуральних скорочує строк встановлення діагнозу МРТБ, що дає змогу рано ізолювати пацієнта, своєчасно розпочати лікування, що також сприяє підвищенню його ефективності, та запобігає виникненню суперінфекції резистентними штамми оточення [16]. Хворі на заразну форму МРТБ (позитивні за мазком) передусім є загрозою для пацієнтів без резистентності [7, 11, 12].

У 2016 р. ВООЗ опублікувала нові рекомендації з лікування хворих на МРТБ [23]. Усім пацієнтам з підозрою на туберкульоз повинні провести молекулярно-генетичне дослідження, яке дасть змогу якомога раніше виявити мутації, характерні для резистентності до основних ПТП. Після ранньої діагностики МРТБ/РРТБ визначають показання до скороченого стандартного (9–12 міс) або індивідуалізованого (18–20 міс, за оновленим підходом призначення ПТП) режиму хіміотерапії. Якщо рання діагностика МРТБ/РРТБ у країні недоступна, скорочені режими хіміотерапії не можуть бути застосовані й усі хворі повинні лікуватися в режимах хіміотерапії стандартної тривалості [23].

При цьому режим хіміотерапії потрібно формувати з урахуванням не лише його ефективності, а й безпечності [23]: проводити на тлі жорсткого моніторингу побічної реакції (ПР) на початку та в процесі лікування, що спрямований на профілактику ПР або серйозних побічних реакцій (СПР). У разі ПР слід визначити її ступінь та після цього визначитися із тактикою щодо хіміотерапії й симптоматичного лікування. ПТП від-

мінюють (частково або тимчасово), якщо діагностовано 3–4-й ступінь виразності ПР (клініко-лабораторні ознаки ПР, що потребують симптоматичного лікування та становлять загрозу декомпенсації різних органів і систем включно із загрозою для життя) [4, 5, 8].

Оскільки, згідно з даними епідеміологічних досліджень міжнародних експертів, для стабілізації епідемічної ситуації з туберкульозу важливо досягати показника «ефективне лікування» не менше ніж у 75,0 % хворих на МРТБ. Українське впровадження нових режимів хіміотерапії з новими ПТП. Деламанід, бедаквілін та претоманід перебувають у стадії розробки та можуть підвищити ефективність лікування, передусім РРТБ, за короткий час [21, 24]. Реєстрація та вихід на ринок бедаквіліну (ТМС207, виробник компанія Janssen) відбулися в грудні 2012 р. Цьому передувала прискорена процедура після отримання результатів двох фаз клінічних випробувань за участю 440 хворих на МРТБ [14]. Це перший за 40 років препарат, який пригнічує АТФ-синтезу — фермент, який бере участь у енергетичному обміні мікобактерій туберкульозу та належить до групи діарилхінолонів. Дає змогу підвищити ефективність лікування за показником «припинення бактеріовиділення» після 2 і 6 міс лікування, що може бути підставою для скорочення основного курсу хіміотерапії. У пацієнтів, що отримували бедаквілін, досягнуто вищих показників конверсії культури мокротиння протягом 24 тиж (79 порівняно з 58 %; $p = 0,008$) і 120 тиж (58 і 32 % відповідно; $p = 0,003$) [13, 14, 17, 18].

Два нових препарати класу нітроїмідазолу — деламанід і претоманід [19, 20] — структурно пов'язані з метронідазолом і пригнічують синтез міколових кислот у стінці мікобактеріальної клітини. Деламанід перспективніший у клінічній оцінці. Фаза Ів-рандомізованого контрольованого дослідження у пацієнтів із легенеvim МРТБ засвідчила поліпшення показників конверсії культури мокротиння через 2 міс, коли схему доповнили деламанідом, порівняно з плацебо (45,4 і 29,6 % відповідно; $p = 0,008$). У пацієнтів, що приймали деламанід протягом 2–6 міс, спостерігалися сприятливіші наслідки лікування:вилікувано або завершено лікування — 75 і 55 % ($p < 0,001$), нижча смертність — 1 і 8 % відповідно ($p < 0,001$), ніж у тих, хто приймав деламанід менше 2 міс. Окрім того, у хворих на РРТБ, що приймали препарат, був низький рівень смертності (0 порівняно з 25 %; $p < 0,001$) [22]. Його бактерицидну активність продемонстровано у пацієнтів з чутливим і стійким до препаратів туберкульозом. Безпека і реакція на препарат

була хорошою. Повідомляли про збільшення інтервалу QT, але воно не було клінічно значущим. Препарат схвалено для лікування дорослих, проте наразі ще тривають клінічні випробування стосовно ефективності в педіатричній популяції [20].

З огляду на дуже низькі результати лікування хворих на МРТБ та РРТБ, застосування нових ПТП у рутинній практиці розпочато до отримання остаточних результатів клінічних випробувань. Етап перший — застосування нових препаратів у складі індивідуалізованих режимів хіміотерапії стандартної тривалості за оновленими принципами («терапія співчуття» або в рамках дотаційних програм міжнародних донорів). Світ нині перебуває на цьому етапі, та все більше країн починають використовувати нові препарати. У понад 70 країнах новими препаратами вже лікують хворих на стійкі форми туберкульозу. Для більшості країн широке впровадження бедаквіліну стало можливе завдяки дотаційній програмі Американського агентства з міжнародного розвитку (USAID), що забезпечує доступ до безплатного лікування 30 000 хворих на МРТБ. Але перш ніж використовувати їх, країна повинна виконати низку умов. Це рання діагностика розширеної резистентності, можливість забезпечити повноцінні схеми хіміотерапії за сучасними оновленими принципами — безперебійно та на всіх етапах надання медичної допомоги, жорсткий контроль за прийомом препаратів, повноцінний моніторинг безпечності (переносності) такого режиму хіміотерапії. Нині ми перебуваємо на етапі впровадження в практику коротких режимів із новими ПТП. Він розпочнеться після 2021 р., якщо результати клінічних випробувань доведуть ефективність застосування таких коротких схем.

В Україні досвіду застосування нових ПТП (бедаквілін, деламанід) у складі індивідуалізованих режимів хіміотерапії стандартної тривалості наразі немає. Причин для цього є кілька. Основна — брак реєстрації цих препаратів у країні. Але це не єдина перешкода. Якщо розглядати умови, за яких можна використовувати нові препарати, можна побачити, що далеко не всіх з них держава дотримує. По-перше, в Україні немає широкого доступу хворих до ранньої діагностики розширеної резистентності молекулярно-генетичними методами (лабораторій, де можна провести ДНК-стрип технології або лінійний зонд-аналіз, в Україні є лише три, та й вони працюють не на повну силу). По-друге, доступ до лінезоліду, клофазиміну, карбапенемів обмежений, оскільки ці препарати не закуповували в достатній кількості, а це своєю чергою унеможливило форму-

вання в Україні режимів хіміотерапії за сучасними принципами для широкого загалу хворих.

В Україні також є проблеми з повноцінною реєстрацією та правильним веденням хворих з ПР та ПТП. Соціальний супровід для хворих на МРТБ майже не застосовують, що призводить до величезної кількості передчасного переривання лікування.

З огляду на такі нагальні проблеми в державі, проект Challenge TB («Виклик туберкульозу»), що реалізує в Україні організація PATH та KNCV (Королівська Голландська Спілка контролю за туберкульозом) за підтримки USAID спрямував допомогу саме на розв'язання цих болючих проблем. Для втілення задуму Проект вибрав пілотні регіони та підійшов до досягнення мети комплексно, шляхом підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз і хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ), зниження смертності та відривів від лікування через удосконалення системи виявлення та діагностики випадків ХРТБ, підвищення показників успішності лікування завдяки цілеспрямованим зусиллям у боротьбі з ТБ, МРТБ та ТБ/ВІЛ і комплексним заходам для посилення потенціалу НТП і відповідних служб, а також за допомогою використання інноваційних підходів для поліпшення ТБ послуг в Україні, зокрема впровадженню нових ПТП та схем лікування.

Міжнародна організація PATH є лідером впровадження інновацій в системі охорони здоров'я на глобальному рівні. PATH — міжнародна неприбуткова організація, що рятує життя та поліпшує здоров'я людей, особливо жінок і дітей. Організація розробляє інновації в п'яти сферах — вакцини, ліки, діагностика, виробництво медичного призначення, а також нові технології в системі охорони здоров'я та надання медичних послуг — і застосовує для цього своє підприємницьке бачення, науково-практичний досвід та прагнення забезпечити однакові можливості в охороні здоров'я. Залучаючи партнерів в усьому світі, PATH широко втілює інновації для розв'язання найважливіших проблем у сфері охорони здоров'я. Співпрацюючи з партнерами, PATH досягає значних результатів і сприяє поліпшенню здоров'я людей у всьому світі.

Для досягнення мети було виділено такі напрями діяльності Проекту:

1. Сприяння впровадженню комплексної та високоякісної діагностики шляхом посилення можливостей лабораторій швидко діагностувати випадки РРТБ: закупівля і встановлення ще одного апарата для лінійного зонд-аналізу в Львівській області; технічна підтримка функціонування лабораторій з мікробіологічної діагностики в пілотних областях, навчання співробітників

лабораторій сучасних методів ранньої діагностики РРТБ.

2. Розробка та широке впровадження в пілотних областях орієнтованого на пацієнта підходу (із акцентом на розширення якісного амбулаторного лікування хворих: розроблено та передано державі алгоритми амбулаторних моделей лікування для хворих на МРТБ/РРТБ, розроблено тренінговий модуль для спеціалістів закладів первинної медико-санітарної допомоги, проводять постійне навчання; розроблено стратегію надання соціально-психологічної підтримки та повноцінного соціального супроводу хворих залежно від їхніх потреб, залучаючи для цього всіх партнерів у областях, для забезпечення орієнтованого на пацієнта підходу у веденні випадку МРТБ, яку успішно впроваджують у всіх пілотних областях передусім для пацієнтів із особливими потребами (хворих з алкогольною та наркотичною залежністю, колишніх ув'язнених, безхатченків та ін.); для розбудови потенціалу місцевих громадських організацій і з метою забезпечення якості послуг соціальної підтримки буде продовжено навчання представників НУО навичок комунікації, консультування перед добровільним тестуванням, діагностикою та початком лікування ТБ.

3. Налагодити систему повноцінного та сучасного моніторингу безпечності (переносності) антимікобактеріальної терапії: розробка і проведення семінарів для спеціалістів пілотних регіонів щодо ведення побічних реакцій у хворих на туберкульоз; проведення кураторських візитів у регіони для навчання на робочому місці щодо ведення хворих із побічними реакціями; співпраця з національними партнерами щодо допомоги для держави впровадити в Україні сучасну електронну систему реєстрації побічних реакцій. Разом із ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (далі — НІФП НАМНУ) та іншими міжнародними й національними партнерами — розробка та затвердження на Вченій раді НІФП НАМНУ методичного посібника для лікарів «Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)» і проведення серії всеукраїнських вебінарів, зокрема з міжнародною участю, щодо ведення побічних реакцій.

4. Навчання лікарів-фтизіатрів усіх рівнів із пілотних областей щодо сучасних принципів ведення випадків МРТБ, зокрема і навчання принципів лікування новими препаратами (із залученням міжнародних експертів та навчання спеціалістів у міжнародному тренінговому центрі).

5. Усі зазначені вище заходи Проект уже втілює в пілотних областях з метою підготовки до ефективного впровадження та реалізації основного завдання — ввезення в Україну в рамках дотаційної програми USAID нового ПТП — бедаквіліну та повний супровід хворих на РРТБ від моменту діагностики до завершення лікування, із виконанням перелічених вище умов використання нових препаратів. Таким чином, українські пацієнти також мають нагоду отримувати надсучасне лікування новими препаратами (у першу чергу — бедаквіліном).

Виконати згадане завдання планується таким чином.

Оскільки умови застосування бедаквіліну та моніторинг його безпечності безпрецедентно відповідалні, до здійснення цієї мети також планують йти покроково.

Спочатку у пілотних областях (Миколаївська, Київська та Харківська) за проектом Challenge TB відберуть хворих за сучасними принципами та з використанням швидких методів діагностики РРТБ для лікування бедаквіліном (200 хворих). Ці області визначено для пілотного проекту, оскільки вони можуть забезпечити своїх пацієнтів усім спектром молекулярно-генетичних обстежень. Лікування хворих за режимами антимікобактеріальної терапії із бедаквіліном (протягом 6 міс триває курс призначення бедаквіліну) розпочнеться на базі клініки відділу ХРТБ ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ» (НІФП НАМНУ). Це провідний в Україні практично-науковий заклад, де лікують ХРТБ. Після курсу лікування бедаквіліном хворі продовжуватимуть його амбулаторно за місцем проживання. Їм забезпечать повноцінний соціальний супровід з використанням апробованих та попередньо втілених пацієнторієнтованих моделей надання медичної допомоги.

Для реалізації згаданого кроку було створено алгоритм ведення пацієнтів із включенням організаційних комунікацій між закладами та відомствами. Після завершення лікування 200 хворих розроблений алгоритм планують передати державі, ймовірно — відпрацьований та доповнений, як основу для створення національного алгоритму ведення пацієнтів із використанням у схемі лікування нових препаратів.

Для лікування новими препаратами залучатимуть як хворих із новими випадками, так і вже лікованих.

Для нових випадків туберкульозу алгоритм такий. Порядок виявлення та діагностики випадків туберкульозу в рамках пілотного проекту відповідатиме вимогам Національного протоко-

лу з ТБ та рекомендаціям ВООЗ (рисунок). Особливої уваги надаватимуть дотриманню алгоритму використання молекулярно-генетичних методів (далі — МГ-методи). Для всіх хворих на ТБ, у разі отримання результату Риф+ у тесті GeneXpert MTB/Rif, буде організовано МГ-дослідження — одночасне тестування у GenoType MTBDRplus та GenoTypeMTBDRsl.

За результатами молекулярно-генетичних досліджень на резистентність до ПТП II ряду в пілотних регіонах визначають первинні (попередні) показання до призначення схеми з новими ПТП.

Первинні (попередні) показання для подання хворого на розгляд обласної ЦЛКК ХРТБ щодо початку лікування схемою з новими ПТП (до отримання результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ):

- випадки РРТБ, у яких: підтверджено контакт із хворим на РРТБ або пре-РРТБ;
- випадки РифТБ без підтвердженого контакту з хворим на РРТБ або пре-РРТБ, але з зареєстрованою ПР 3–4-го ступеня до фторхілонів (далі — FQ) та/або ін'єкційних препаратів (ПТП) II ряду, яка потребує їхньої відміни;
- МРТБ, пре-РРТБ та РРТБ (за результатами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією методом гібридації на стріпах із типоспецифічними зондами);
- хворі, які мають хорошу прихильність до лікування (бажання лікуватися та відсутність перерв у лікуванні з вини пацієнта протягом попередніх курсів із застосуванням ПТП I ряду — якщо застосовували);
- хворі, що мають курабельний туберкульозний процес (без ознак виразної декомпенсації органів та систем, кахексії, без легенево-серцевої недостатності (ЛСН) 3–4-го ступеня, декомпенованих супутніх захворювань або інших факторів, що зможуть ускладнити призначення адекватного режиму хіміотерапії);
- добровільна інформована згода пацієнта на призначення схеми лікування з новими ПТП на базі НІФП НАМНУ.

Партнери проекту створять «Міжнародний ЦЛКК ХРТБ консиліум» (далі — МЦЛКК ХРТБ), до складу якого увійдуть члени обласної ЦЛКК МРТБ, фахівці НІФП НАМНУ, ЦГЗ, РАТН та KNCV. На засіданнях МЦЛКК розглядатимуть питання призначення схем із новими ПТП та подальшого ведення хворих.

У разі визначення обласною ЦЛКК ХРТБ показань та за відсутності протипоказань кандидатуру хворого подають на розгляд на МЦЛКК ХРТБ. Після винесення позитивного рішення щодо його лікування за схемами з новими пре-

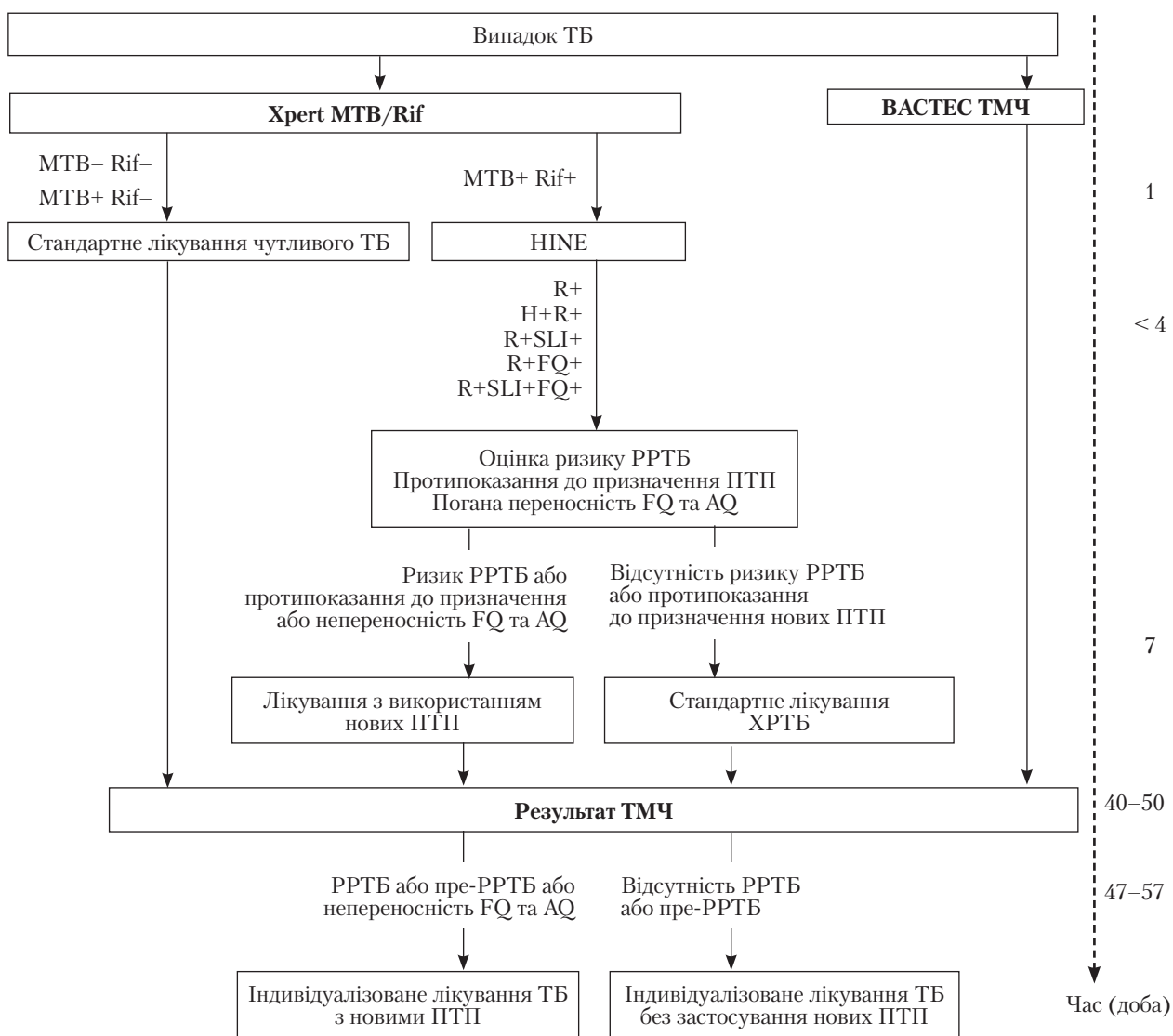


Рисунок. Алгоритм відбору хворих на лікування із застосуванням бедаквіліну

паратами буде організовано його доставку до НІФП НАМН для подальшого лікування.

Не подаються на розгляд МЦЛКК ХРТБ хворі у таких випадках:

- немає результатів молекулярно-генетичного обстеження;
- немає показань або є протипоказання для призначення нових ПТП.

Таким хворим буде розпочато стандартне лікування на базі обласних ТБ-закладів відповідно до національного протоколу за схемою: ZcMlfxPtCs.

Остаточні показання щодо призначення схем із новими ПТП визначають за результатом ТМЧ МБТ, отриманого на рідкому середовищі. На цьому етапі визначають остаточні показання до призначення схеми з новими ПТП.

Остаточні показання до призначення хворому із новим випадком МРТБ/РРТБ схем з новими препаратами (оцінюють сумарно за результатами

ТМЧ МБТ на БАСТЕС, GenoTypeMTBDRplus, клініко-рентгенологічним даними, переносністю лікування):

- випадки РРТБ: з резистентністю як мінімум до ізоніазиду, рифампіцину, хоча б одного препарату з групи фторхінолонів (FQ), аміноглікозидів/поліпептидів (Ag), визначені за будь-яким методом (ТМЧ МБТ та/або БАСТЕС, GenoTypeMTBDRplus);
- випадки пре-РРТБ: з резистентністю до HR FQ або HR Ag, визначені за будь-яким методом (ТМЧ МБТ та/або БАСТЕС, GenoTypeMTBDRplus, методика ПЛР з детекцією методом гібридизації на стрипах із типоспецифічними зондами (лінійний зонд-аналіз));
- випадки МРТБ (без пре- або РРТБ) із зафіксованою непереносністю FQ та/або Ag;
- будь-які випадки МРТБ, пре-РРТБ та РРТБ, що мають збережені резерви хіміотерапії (можливість сформувати схему хіміо-

терапії із 4 ефективними ПТП з урахуванням бедаквіліну, за останніми рекомендаціями ВООЗ);

- добровільна інформована згода пацієнта на призначення схеми лікування новими ПТП на базі НІФП НМАНУ. Всі хворі мають надати добровільну інформовану згоду на призначення їм схеми лікування з використанням нових ПТП на базі НІФП НМАНУ. Повний алгоритм включення пацієнтів для лікування новими препаратами наведено на рисунку.

Для хворих, які вже проходили лікування, буде дещо змінено алгоритм відбору на лікування із включенням бедаквіліну. Всіх пацієнтів, що отримали результат «невдача лікування за 4-ю категорією», «перерва лікування за 4-ю категорією» або яким встановлено рецидив після МРТБ незалежно від профілю резистентності МБТ та які раніше не отримували курси лікування з новими ПТП, повторно направляють на розгляд обласної ЦЛКК ХРТБ, де переглядають остаточні показання щодо призначення їм лікування з новими препаратами (за наявності результату ТМЧ МБТ не більше ніж 3 міс). Якщо такого результату ТМЧ МБТ немає, дослідження мокроти повторюють за методом посіву, а після отримання ТМЧ МБТ хворого направляють на обласну ЦЛКК ХРТБ. Якщо «свіжого» ТМЧ МБТ не отримано, хворого не направляють на розгляд щодо призначення схем із новими ПТП.

Остаточні показання щодо призначення хворому на МРТБ, пре- або РРТБ схем із новими препаратами для раніше лікованих хворих (показання оцінюють ступінчасто, від першого до останнього — у разі встановлення показання, що написано вище, переходять до оцінки наступного) такі:

- випадки МРТБ, пре- або РРТБ, яких раніше лікували і були закриті з будь-яким результатом, але на цей час потребують початку нового курсу лікування;
- випадки МРТБ, пре- або РРТБ, що на даний час лікуються та ще не завершили ІФХТ, але через 4 міс від її початку бактеріовиділення за мазком продовжується, та особливо ті, що мають клініко-рентгенологічне прогресування на тлі лікування;
- будь-які випадки МРТБ, пре-РРТБ та РРТБ, що мають збережені резерви хіміотерапії (можливість сформувати схему хіміотерапії з 4 ефективними ПТП (із урахуванням бедаквіліну, за останніми рекомендаціями ВООЗ). У разі неможливості сформувати адекватну схему лікування подальші показання не розглядають;
- хворі з хорошою прихильністю до лікування (відсутність або не більше 2 перерв у лікуван-

ні до одного місяця протягом попередніх курсів терапії без нових ПТП);

- хворі з курабельним туберкульозним процесом (без ознак виразної декомпенсації органів та систем, кахексії, ЛСН 2–3-го ступеня, амліодозу внутрішніх органів, декомпенсованих супутніх захворювань, що зможуть ускладнити призначення адекватного режиму хіміотерапії, або інших факторів);
- якщо протягом попередніх неефективних курсів не застосовували капреоміцин, моксифлоксацин, лінезолід одночасно тривалістю понад 6 міс;
- добровільна інформована згода пацієнта на призначення схеми лікування з новими ПТП на базі НІФП НМАНУ.

Протипоказання для призначення режимів ХТ із використанням нових ПТП:

- вагітність;
- рівень АСТ або АЛТ перевищує норму в 5 разів;
- інтервал $QTcF > 500$ м/с;
- тяжка ниркова недостатність (підрахований кліренс креатиніну (CrCl) менше ніж 30 мл/хв відповідно до формули Кокрофта–Голта);
- прийом будь-яких ліків, які протипоказані для одночасного застосування з ПТП під час лікування МРТБ/РРТБ;
- неможливість призначити щонайменше 4 ефективних ПТП у режимі лікування;
- неможливість або небажання проходити лікування чи виконувати всі умови лікування або проходити графік його моніторингу;
- неможливість приймати ліки перорально;
- брак добровільної інформованої згоди хворого на лікування з використанням нових ПТП на базі НІФП НАМНУ;
- низька прихильність хворого до лікування (зафіксовані перерви понад 20 % доз ПТП на попередньому етапі лікування з вини пацієнта);
- ефективне лікування за Національним протоколом, яке хворий розпочав до отримання нових ПТП в Україні; таких хворих не переводять на лікування із уведенням нових ПТП та продовжують призначене лікування. Якщо через деякий час буде встановлено результат «невдача лікування», пацієнта скеровують на розгляд обласної ЦЛКК ХРТБ з метою визначення остаточних показань для призначення нового курсу лікування з новими ПТП;
- тотальна резистентність МБТ або непереносність ПТП протягом попередніх курсів, що не дає змогу сформувати адекватну схему із уведенням 4 ефективних ПТП (вичерпаність резервів хіміотерапії).

Увесь період лікування новим препаратом (мінімум 6 міс) пацієнти перебуватимуть на базі НІФП НАМНУ. В процесі лікування хворі повинні суворо виконувати основні вимоги стосовно використання нових ПТП:

- протокол впровадження нових ПТП на базі НІФП НАМНУ включає всі міжнародні принципи [3] щодо забезпечення ефективності та безпечності схем лікування;
- принципи лікування та контролю його безпеки повинні відповідати рекомендаціям ВООЗ щодо застосування нових ПТП та контролювати на відповідність їх ЦЛКК ХРТБ НІФП НАМНУ, за узгодженням МЦЛКК ХРТБ;
- лікування хворих проводитимуть щоденно, під безпосереднім наглядом медичних сестер (у палатах). У разі припинення бактеріовиділення за мазком у останніх 2 міс лікування, за бажанням хворого, можуть контролювати прийомом препаратів шляхом відео-ДОТ-спостереження.

У разі отримання проміжних позитивних результатів (МБТ–Кав–/МБТ–Кав+) за 2 тиж до закінчення терміну прийому бедаквіліну лікар подає інформацію в ПТД за місцем проживання (обласній ЦЛКК ХРТБ) щодо попередньої дати виписки з НІФП НАМНУ. Обласний ЦЛКК ХРТБ надає відповідь про можливість забезпечення повної рекомендованої схеми лікування та через головного координатора узгоджує дату отримання районом протитуберкульозних препаратів для продовження лікування.

Виписують з НІФП НАМНУ після повного завершення курсу лікування із застосуванням бедаквіліну та отримання проміжних позитивних результатів (МБТ–Кав–/МБТ–Кав+). Лікар представляє хворого на ЦЛКК ХРТБ НІФП НАМНУ, де оцінюють попередні результати лікування та визначають подальшу тактику. Рішення консиліуму передають електронною поштою обласній ЦЛКК ХРТБ та узгоджують подальшу схему хіміотерапії, наявність рекомендованих ПТП в області. Обласні ЦЛКК ХРТБ повідомляють лікаря про готовність прийняти хворого для подальшого амбулаторного лікування. Після цього оформлюють виписку, хворого за реєстром переводять для продовження лікування в область.

Участь авторів: концепція, дизайн статті, формулювання висновків – Н.А. Литвиненко; концепція статті, контроль на усіх етапах написання статті – К.О. Гамазіна, О.В. Павлова; контроль на усіх етапах написання статті – Е. Вайтек; написання тексту – А.І. Барбова.

У пілотних областях (Київська, Харківська та Миколаївська) буде організовано амбулаторне контрольоване лікування всіх хворих, залучених до програми лікування з використанням нових ПТП та які отримали проміжний позитивний результат на кінець прийому схеми з новими ПТП в НІФП НАМНУ. З цією метою в областях за підтримки проекту Challenge TB впроваджують пацієнторієнтовані моделі амбулаторного лікування за місцем проживання. Окрім того, кожному хворому буде забезпечено повноцінний соціальний супровід.

Висновки

Незадовільні результати лікування хворих на МРТБ у всьому світі викликали потребу в розробці та впровадженні нових діагностичних і лікувальних алгоритмів, методів та нових ПТП. У багатьох країнах у рамках «терапії співчуття» або за дотаційними програмами міжнародних донорів у рутинній практиці вже широко використовують бедаквілін та деламанід.

Протягом останніх 5 років в Україні впроваджено нові молекулярно-генетичні методи діагностики туберкульозу, проте досі немає доступу до нових ПТП, зокрема бедаквіліну. Першим в Україні доставку цих препаратів здійснює проект Challenge TB у рамках дотаційної програми USAID для 200 хворих на РРТБ. Проект забезпечить повний курс лікування ПТП нового покоління – бедаквіліном за участі національних та міжнародних партнерів. Бедаквілін застосовуватимуть на базі ДУ «Національний інститут фтизиатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ», із подальшим амбулаторним лікуванням хворих за місцем проживання, із застосуванням пацієнторієнтованих моделей надання медичної допомоги.

Впровадженню нового препарату передувала велика підготовча робота з боку проекту Challenge TB у пілотних областях, зокрема налагодження якісної та сучасної швидкої діагностики РРТБ, відпрацювання пацієнторієнтованих моделей надання медичної допомоги, налагодження повноцінного соціального супроводу, навчання спеціалістів сучасних принципів ведення хворих включно з профілактикою, реєстрацією та веденням побічних реакцій.

Роботу виконано за проектом Challenge TB спільно з НІФП НАМНУ та за підтримки USAID.

Список літератури

1. Аналітично-статистичний довідник: Туберкульоз в Україні // За ред. Н.М. Нізового, М.В. Голубчикова. — К., 2016. — 141 с.
2. Литвиненко Н.А. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від анамнезу попереднього лікування // Укр. пульмонол. журн. — 2015. — № 1. — С. 10–14.
3. Литвиненко Н.А. Ефективність хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу залежно від ступеня прихильності хворих до лікування // Вісн. наук. досл. — 2011. — № 3. — С. 23–25.
4. Петренко В.И., Разнатовская Е.Н., Радыш А.В. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов: уч. пос. — К.: ООО «ВІТ-А-ПОЛ», ЧП «ІНПОЛ ЛТМ», 2014. — 104 с.
5. Феценко Ю.І. та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/віл-інфекція/СНІД): метод. посібник для лікарів. — К., 2016. — 93 с.
6. Феценко Ю.І. та ін. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки // Укр. пульмонол. журн. — 2011. — № 4. — С. 5–10.
7. Феценко Ю.І. та ін. Частота офлоксацин- та аміноглікозид-резистентних штамів МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз // Укр. пульмонол. журн. — 2014. — № 3. — С. 5–7.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 // U.S. department of health and human services: NCI, 2010. — 196 p.
9. Comolet T. Multidrug-resistant tuberculosis: challenges of a global emergence // Bull. World Health Organ. — 2015. — Vol. 93, N 4. — P. 279–282.
10. Falzon D. et al. Resistance to fluoroquinolones and secondline injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42, N 1. — P. 156–168.
11. Global tuberculosis control: WHO report 2015 // World Health Organization. — Geneva: Switzerland, 2015. — 164 p.
12. Global tuberculosis control: WHO report 2016 // World Health Organization. — Geneva: Switzerland, 2016. — 214 p.
13. Guglielmetti L. et al. Compassionate Use of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Interim Analysis of a French Cohort // Clin. Infect. Dis. — 2015. — Vol. 60 (2). — P. 188–194.
14. Kakkar A.K., Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls // Tuberculosis. — 2014. — Vol. 94, N 4. — P. 357–362.
15. Kamal S.M.M. et al. Antituberculosis drug resistance in Bangladesh: reflections from the first nationwide survey // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2015. — Vol. 19, N 19. — P. 151–156.
16. Kim Y.W. et al. Evaluation of Xpert® MTB/RIF assay: diagnosis and treatment outcomes in rifampicin-resistant tuberculosis // Int. J. Tub. Lung Dis. — 2015. — Vol. 19, N 10. — P. 1216–1221.
17. Pontaliet al. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence // Eur. Respir. J. — 2016. — Vol. 47 (2). — P. 394–402.
18. Pym A.S. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. — 2016. — Vol. 47. — P. 564–574.
19. Rakesh D.F. et al. Synthesis and evaluation of Pretomanid (PA-824) oxazolidinone hybrids // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2016. — Vol. 26 (2). — P. 388–391.
20. Sotgiu G. et al. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis // Expert Rev. Anti Infect. Ther. — 2015. — Vol. 13 (3). — P. 305–315.
21. Tiberi S. et al. Tuberculosis elimination, patients' lives and rational use of new drugs: revisited // Eur. Respir. J. — 2016. — Vol. 47 (2). — P. 664–667.
22. Wells C.D. et al. Long-term mortality assessment of multidrug-resistant tuberculosis patients treated with delamanid // Eur. Respir. J. — 2015. — Vol. 45 (5). — P. 1498–1501.
23. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update / WHO. — Geneva, 2016. — 60 p.
24. Zumla A., Nahid P., Cole S.T. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens // Nat. Rev. Drug. Discov. — 2013. — Vol. 12. — P. 388–404.

Н.А. Литвиненко¹, А.В. Павлова², К.А. Гамазина², Е. Вайтек³, А.И. Барбова¹

¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМНУ», Киев

²Представительство РАТН в Украине, Киев

³Агентство США по международному развитию (USAID), Киев

Внедрение бедаквилина в Украине: новая надежда для пациентов с устойчивыми формами туберкулеза

В статье рассматривается информация о ситуации и эффективности лечения мультирезистентного туберкулеза в Украине и мире и описываются способы ее улучшения благодаря использованию новых эффективных противотуберкулезных препаратов, в частности бедаквилина. Пилотный проект по внедрению бедаквилина впервые в Украине будет осуществлять проект Challenge TB («Вызов туберкулезу»), который реализуется в Украине организацией РАТН совместно с KNCV (Королевский Голландский Союз контроля за туберкулезом) и при поддержке USAID. Уже третий год Challenge TB осуществляет помощь Украине в преодолении эпидемии мультирезистентного туберкулеза. Внедрение нового препарата в рамках проекта будет осуществляться при условии обязательного использования современных методик ранней диагностики расширенной резистентности микобактерий туберкулеза и современных принципов лечения химиорезистентного туберкулеза. В статье описываются алгоритмы пошагового внедрения новых препаратов: современной ранней диагностики расширенной резистентности; лечения больных с использованием бедаквилина на основе современных принципов формирования режимов антимикобактериальной терапии на стационарном и амбулаторном этапах лечения, который включает также и принципы по отбору пациентов для лечения бедаквилином. Challenge TB начнет пилотный проект с использованием бедаквилина с лечения 200 больных туберкулезом с расширенной резистентностью на базе клиники ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины».

В дальнейшем эти пациенты будут лечиться амбулаторно по месту жительства с применением современных принципов ориентированного на пациента подхода.

Опыт применения новых препаратов поможет отработать комплексный алгоритм их правильного использования и провести обучение для специалистов из областей в целях предупреждения ошибок в ведении больных и предотвращения формирования резистентности к новым противотуберкулезным препаратам. Опыт в применении алгоритмов будет передан государству для дальнейшего оптимального внедрения новых препаратов на территории Украины.

Ключевые слова: бедаквилин, новые препараты, мультирезистентный туберкулез.

N.A. Lytvynenko¹, O.V. Pavlova², K.O. Hamazyna², E. Vaitek³, A.I. Barbova¹

¹SI «National Institute of Phthiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Representation of PATH in Ukraine, Kyiv, Ukraine

³The United States Agency for International Development (USAID), Kyiv, Ukraine

Introduction Bedakvilina in Ukraine: a new hope for patients with resistant forms of tuberculosis

The article reviews information about the situation and effectiveness of treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine and the world and describes ways to improve it through the use of new antituberculosis drugs, in particular, Bedakvilina. The pilot project for the implementation of Bedakville is for the first time in Ukraine to implement the Challenge TB project, which is being implemented in Ukraine by the PATH, in cooperation with KNCV (the Royal Dutch Tuberculosis Control Alliance) with the support of USAID. For the third year, Challenge TB has been helping Ukraine to overcome the multidrug-resistant tuberculosis epidemic. The introduction of a new drug will be carried out within the framework of the project, subject to mandatory use of modern methods of early diagnosis of extended resistance of Mycobacterium tuberculosis and modern principles of treatment of chemically resistant tuberculosis. The article describes algorithms for step-by-step introduction of new drugs: modern early diagnosis of extended resistance; Treatment of patients with the use of Bedakville on the basis of modern principles of the formation of regimens of anti mycobacterial therapy at the inpatient and outpatient stages of treatment, which also includes the principles for the selection of patients for the treatment of Bedakville. Challenge TB will begin a pilot project using Bedakville with a treatment of 200 patients with advanced TB tuberculosis at the clinic of the SI «National Institute of Phthiology and Pulmonology named by F. Yanovskogo NAMS of Ukraine». In the future, these patients will be treated out-patient in the community using modern principles of the patient-centered approach.

Experience in the use of new drugs will help to work out a comprehensive algorithm for their correct use and conduct training for specialists from the regions in order to prevent errors in managing patients and prevent the formation of resistance to new antituberculous drugs. Experience in applying algorithms developed and worked out within the framework of the project will be transferred to the state for a further optimal introduction of new drugs on the territory of Ukraine.

Key words: Bedakvilin, new drugs, multidrug-resistant tuberculosis.

Контактна інформація:

Литвиненко Наталія Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу хіміорезистентних форм туберкульозу
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 275-41-33
E-mail: dr.n.lytvynenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 12 травня 2017 р.