



Н.А. Литвиненко¹, М.В. Погребна¹, Ю.О. Сенько¹,
О.П. Чоботар¹, Г.О. Варицька¹, В.В. Давиденко¹,
Л.В. Щербакова¹, Н.В. Гранкіна²

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

² КЗ «Дніпропетровське обласне клінічне
лікувально-профілактичне об'єднання»

Алгоритми призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на мультирезистентний туберкульоз: перші обнадійливі результати

Мета роботи — сформувані чіткі алгоритми використання скорочених 12-місячних режимів на основі лінезоліду із показаннями диференціації залежно від профілю резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) (мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), туберкульоз з прерозширеною резистентністю (пре-РРТБ)), розробити чіткі критерії введення/виведення та показання до використання їх у хворих на МРТБ і туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) на підставі вивчення безпосередніх та віддалених наслідків лікування.

Матеріали та методи. У проспективне обсерваційне дослідження «випадок—контроль» введено 370 хворих на МРТБ включно з пре-РРТБ або ризиком щодо мультирезистентного туберкульозу (РМРТБ). Для лікування хворим основної групи (187 пацієнтів) до отримання тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ призначали 6 протитуберкульозних препаратів: лінезолід (Lzd), левофлоксацин (Lfx), капреоміцин (См), протіонамід (Pt), циклосерин (Сs), піразинамід (Z). У разі отримання в ТМЧ тільки мультирезистентності См замінювали на канаміцин (Km) і продовжували інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії (ІФ АМБТ) загальною тривалістю 5 міс з переходом на підтримувальну фазу антимікобактеріальної терапії (ПФ АМБТ) тривалістю 7 міс без Km. У разі резистентності до офлоксацину (Ofx) або Km/См заміняли Lfx на моксифлоксацин (Mfx), додавали ізоніазид у високих дозах і продовжували ІФ АМБТ 6 міс з переходом на ПФ АМБТ тривалістю 6 міс без См. У разі нерезультативності ТМЧ у хворих з РМРТБ продовжували скорочений режим протягом 5 міс з переходом на ПФ тривалістю 7 міс без См. Хворі контрольної групи (183 пацієнти) отримували індивідуалізовані режими АМБТ стандартної тривалості — 8 міс ІФ АМБТ і 12 міс ПФ АМБТ без Lzd.

Результати та обговорення. У хворих на МРТБ, яким застосовували 12-місячні скорочені режими АМБТ, підвищилася ефективність лікування на 14,8 %, передусім за рахунок зменшення «перерваного лікування». Рецидиви виникли тільки у 3,8 % хворих, яких лікували за стандартним режимом без Lzd. У хворих на пре-РРТБ, яким застосовували 12-місячні скорочені режими АМБТ, підвищилася ефективність лікування на 41,6 % за рахунок зменшення показника не тільки «перерване лікування», а й «невдача лікування» та «помер». Рецидиви виникли тільки у 1,8 % хворих, яких лікували за стандартним режимом без Lzd. У хворих на РМРТБ лікування як за скороченим, так і стандартним режимом без Lzd виявилася однаково ефективним. Рецидивів протягом періоду спостереження не було.

Висновки. Застосування алгоритмів призначення і вибору 12-місячних скорочених режимів на основі Lzd дає змогу поліпшити показник «ефективне лікування» у хворих на МРТБ і РМРТБ на 27,1 % за рахунок зменшення кількості показників «невдаче лікування» на 8,5 % та «перерване лікування» на 16,8 % і уникнути рецидивів протягом 6—12 міс після завершення лікування.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, скорочений режим хіміотерапії, ефективність лікування.

Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) залишається низькою («успішне лікування» у 53,0 % пацієнтів за когорти 2013 р. у світі і лише у 46,0 % — в Україні). У хворих на МРТБ, що отримували стандартний 20-місячний режим, вона низька зокрема й унаслідок того, що четверта-п'ята частина з них переривають лікування, і середній термін перерв у хворих, у яких припинилося бактеріовиділення та які були потенційно виліковними, становить 12 міс [8]. Тому потреба в скороченні загальної тривалості лікування постала дуже гостро, і пошуки оптимальних скорочених режимів для хворих на МРТБ тривають.

Від 2016 р. у деяких країнах Африки та Азії розпочато програмне застосування 9-місячного режиму на основі клофазиміну. Нині його називають скороченим режимом, рекомендованим ВООЗ [20]. Раніше називали бангладеським, оскільки ще у 2010 р. вперше було опубліковано результати його використання: 84,5 % хворих виліковано, без рецидивів, та ризик невдачі лікування підвищувала резистентність до фторхінолонів і піразинаміду [9].

Скорочений режим, рекомендований ВООЗ, має такий вигляд: 4 міс інтенсивної фази (ІФ), що включає піразинамід, етамбутол, моксифлоксацин (800 мг), капреоміцин, протіонамід, клофазимін, високі дози ізоніазиду; 5 міс підтримувальної — піразинамід, етамбутол, моксифлоксацин (800 мг), клофазимін. Одним із ключових препаратів у режимі є клофазимін, що має слабку бактерицидну дію на мікобактерії туберкульозу (МБТ) й здатний нагромаджуватися в лімфатичній тканині, створюючи відповідні концентрації препарату в організмі, що є одним із основних факторів запобігання рецидиву туберкульозу. Перевагами такого режиму є низька вартість та хороша переносність (найтоксичніші препарати призначають тільки в перших 4 міс лікування) [20].

Критеріями введення для скороченого режиму, рекомендованого ВООЗ, є нові випадки резистентного до рифампіцину туберкульозу, що діагностовані молекулярно-генетичним методом (бажано — лінійного зонд-аналізу) та яких не лікували раніше з приводу туберкульозу (або лікували менше 1 міс) і у них немає резистентності (за відповідних мутацій та за фенотиповими даними) до протитуберкульозних препаратів (ПТП), що входять до складу такого скороченого режиму [20].

За даними літератури, використання скороченого згаданого режиму дало високі результати.

За результатами обсерваційного дослідження, в якому взяли участь 1116 хворих на МРТБ із

різним профілем резистентності, «успішного лікування» було досягнуто у 90,3 % хворих, із резистентністю до піразинаміду та фторхінолонів — у 67,9 %, з резистентністю тільки до піразинаміду — у 88,8 %, резистентністю до фторхінолонів — у 80,0 %, з чутливістю до піразинаміду та фторхінолонів — у 96,8 % [17].

За результатами обсерваційного дослідження, проведеного у 9 країнах Африки, скорочений режим розпочали 1006 хворих (19,9 % із них — інфіковані ВІЛ). Виліковано 72,4 %, лікування завершено — у 9,2 %, успішне лікування — у 81,6 %, невдача — у 5,9 %, померли — 7,8 %, перервали лікування 4,8 % хворих [18].

Першим результатом зі значним рівнем доказовості, отриманим під час рандомізованого клінічного випробування STREAM (424 хворі на МРТБ), результати лікування («успішне») за скороченим режимом і стандартним 20-місячним були подібні (78,1 та 80,6 % відповідно) [16].

Але згаданий високоефективний скорочений режим має значні обмеження до використання. Критерієм вилучення з цього режиму є неможливість за будь-яких умов використовувати його в повному складі (непереносність або брак будь-якого препарату), що є першим суттєвим обмеженням [20]. Щодо критеріїв застосування скороченого режиму тривають жваві дискусії, що є другим суттєвим обмеженням. З одного боку, стверджують, що достатньо мати дані про резистентність хворих до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів і не потрібно звертати увагу на резистентність до етамбутолу, піразинаміду та протіонаміду. Інші експерти все ж таки вважають, що бажано враховувати резистентність до всіх препаратів. Також існує компромісне рішення, коли рекомендують зважати на резистентність тільки до піразинаміду, фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів [20]. За результатами дослідження, проведеного у південно-східній Азії, резистентність до етамбутолу спостерігалася у 43,4 % випадків, до піразинаміду — у 43,6 %, тіоамідів — у 28,2 %, канаміцину — 4,1 %, офлоксацину — 13,4 %, одночасно до 6 препаратів (без урахування ізоніазиду) — у 71,2 %, одночасно до 5 препаратів (без урахування етамбутолу та ізоніазиду) — у 53,2 % [10]. Тобто призначати скорочений режим можна лише 30,0–50,0 % хворих на МРТБ. В Україні резистентність до ізоніазиду та рифампіцину (зі збереженою чутливістю до інших ПТП) виявляють лише у 19,8 % хворих, до етамбутолу, піразинаміду або протіонаміду — відповідно у 58,9, 34,5 та 24,8 % хворих [8]. У нашій країні, що має тривалий досвід несистематичного використання ПТП, небезпечно ігнорувати резистентність

до піразинаміду, протіонаміду та етамбутолу, тому призначати скорочений режим можна лише до 20,0 % хворих. Усім іншим хворим повинні призначати 20-місячні режими.

З огляду на значні обмеження щодо використання скороченого режиму, триває пошук інших режимів. Одним із таких є 12-місячний на основі лінезоліду. Його вивчають у рамках обсерваційного дослідження на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ» (НІФП НАМНУ). Лінезолід доданий до основних препаратів як засіб із потужною стерилізуючою та бактерицидною дією на МБТ. Призначають після встановлення резистентності до рифампіцину за результатом GeneXpert та тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ: піразинамід + капреоміцин + левофлоксацин + лінезолід + протіонамід + циклосерин. Такий режим за 2 міс використання порівняно зі стандартним 20-місячним сприяв значному підвищенню частоти припинення бактеріовиділення та зникненню клінічних виявів хвороби [5]. Після отримання результатів ТМЧ МБТ лікування із лінезолідом продовжували із модифікаціями для хворих на МРТБ та туберкульоз з прерозширеною резистентністю (пре-РРТБ). Для хворих на МРТБ (без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів) використовували такий комплекс: піразинамід + канаміцин + левофлоксацин + лінезолід + протіонамід + циклосерин — 5 міс (із урахуванням лікування до отримання ТМЧ) ІФ, потім 7 міс без канаміцину. Результат: «успішне лікування» — у 95,4 % хворих на тлі однакової частоти виникнення побічних реакцій (ПР) [1, 2, 6, 7, 13, 19]. Хворим на пре-РРТБ (резистентність до офлоксацину або аміноглікозидів) призначали піразинамід + капреоміцин + моксифлоксацин + лінезолід + протіонамід + циклосерин + ізоніазид у високих дозах — 6 міс (із урахуванням лікування до отримання ТМЧ) ІФ, потім 6 міс без капреоміцину. Результат: «успішне лікування» — у 90,2 % хворих на тлі однакової частоти виникнення ПР [3, 4, 11, 12, 14, 15]. У разі резистентності (непереносності) протіонаміду та/або циклосерину їх можна замінити на ПАСК та/або етамбутол. Перевагами такого лікування є можливість скоротити тривалість лікування для всіх хворих на МРТБ та пре-РРТБ та гнучкіше підходити до складу режиму (можливість заміни протіонаміду та/або циклосерину на інші препарати). Водночас у доступній літературі немає дослідження про вивчення ефективності лікування хворих на туберкульоз з підтвердженою резистентністю до рифампіцину (РифТБ) лише молекулярно-генетичним

методом, коли росту культури не отримано (ризик МРТБ (РМРТБ)).

Мета роботи — сформулювати чіткі алгоритми використання скорочених 12-місячних режимів на основі лінезоліду із показаннями диференціації залежно від профілю резистентності МБТ, розробити чіткі критерії введення/виведення та показання до використання їх у хворих на МРТБ і туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ) на підставі вивчення безпосередніх та віддалених наслідків лікування.

Матеріали та методи

У проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 370 хворих на МРТБ (включно з пре-РРТБ) або РМРТБ, що лікувалися в клініці НІФП НАМНУ від 2009 до 2017 р. та яким раніше не призначали препарати 2-го ряду. За методом «випадок—контроль» хворих розподілили на дві групи: 1-ша (основна), пацієнтів якої лікували за скороченим 12-місячним режимом на основі лінезоліду (187 хворих); 2-га (порівняльна), де призначали 20-місячний режим (без нових препаратів та лінезоліду) — 183 хворих.

Критерії введення в дослідження:

- підписання інформованої згоди на участь у дослідженні;
- вік понад 18 років;
- визначення резистентності до рифампіцину, за даними GeneXpert МТВ/RIF, або мультирезистентності, за даними фенотипового дослідження);
- якщо не виявлено МБТ — факт доведеного контакту із хворим на МРТБ (без РРТБ);
- відсутність лікування із застосуванням препаратів 2-го ряду в анамнезі;
- хороша прихильність до лікування (прийом добових доз без перерв).

Критерії вилучення із дослідження:

- відмова від участі у дослідженні, порушення режиму на початку лікування (зазвичай з причини низької прихильності) — у 8 (4,3 %) хворих основної та у 1 (0,5 %) з групи порівняння;
- підтверджений контакт із хворим на РМРТБ;
- визначення РРТБ за даними ТМЧ МБТ — у 8 (4,3 %) хворих основної та у 22 (12,0 %) — з порівняльної;
- виникнення ПР 3—4-го ступеня виразності на бактерицидні препарати режиму (лінезолід, ін'єкційні ПТП, фторхінолони), що потребували їхньої відміни, — у 3 (1,6 %) хворих основної групи;
- продовження бактеріовиділення у кінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії

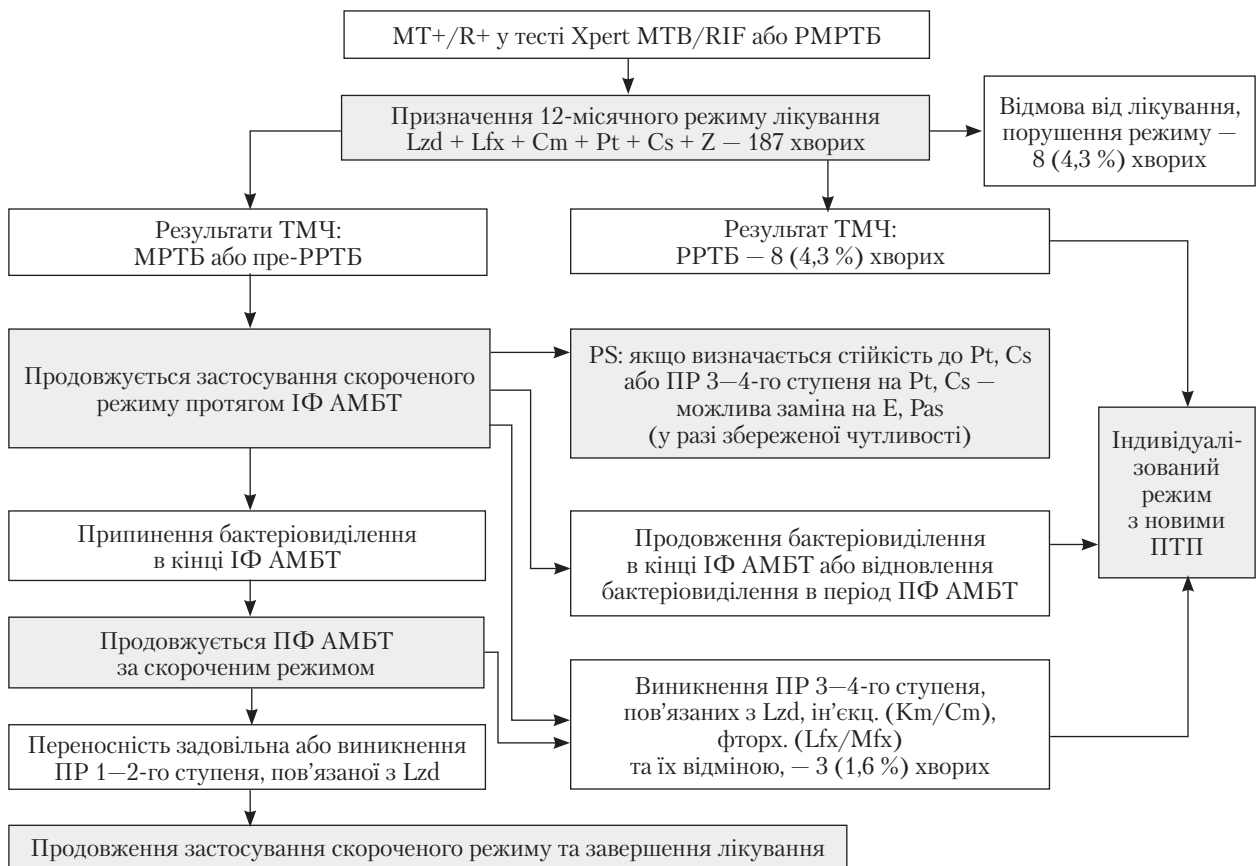


Рис. 1. Алгоритм введення та вилучення хворих для призначення скороченого 12-місячного режиму на основі лінезоліду

(ІФ АМБТ) або поява бактеріовиділення (за результатом культури) протягом підтримувальної фази антимікобактеріальної терапії (ПФ АМБТ); розцінювалося як результат «невдача лікування», й хворих також вилучали із дослідження.

Алгоритм лікування скороченими режимами із уведенням лінезоліду наведено на рис. 1.

Загалом із дослідження вилучено 19 (10,2 %) зі 187 хворих, котрим передбачали призначити скорочений 12-місячний режим на основі лінезоліду (див. рис. 1), та 10 (5,5 %) зі 183 пацієнтів – 20-місячний. Усі вилучені хворі продовжували лікування за індивідуалізованими режимами відповідно до клінічної ситуації (частині – із призначенням нових препаратів), а у разі неможливості повноцінного лікування їх переведено тільки на паліативне лікування. Причини вилучення: відмова від лікування та порушення режиму лікування – 4,3 % хворих, отримання за ТМЧ МБТ РРТБ – 4,3 %, виникнення ПР 3–4-го ступеня на лінезолід, що призвели до його відміни, – 1,6 % випадків. Подальше дослідження проводили тільки у хворих, що не мали причин для вилучення, тобто 168 пацієнтів основної та 173 порівняльної груп.

Алгоритм вибору скороченого 12-місячного режиму лікування на основі лінезоліду після отримання ТМЧ МБТ для хворих 1-ї (основної) групи представлено на рис. 2.

Після встановлення резистентності до рифампіцину усім хворим, котрі відповідали критеріям введення та не мали критеріїв вилучення, до отримання ТМЧ МБТ призначали 6 препаратів: лінезолід (Lzd) + левофлоксацин (Lfx) + капреоміцин (Cm) + протіонамід (Pt) + циклосерин (Cs) + піразинамід (Z) – щоденно у середньотерапевтичних дозах (3 бактерицидних – Lzd, Cm та Lfx). Lzd призначали у вигляді сходинкової терапії (щоденно і до припинення бактеріовиділення за результатами дослідження мазка) по 1,2 г із переходом на дозу 0,6 г до кінця лікування. Для визначення ефективності терапії результати оцінено у хворих, що завершили основний курс лікування не менше ніж 6–12 місяців. У разі отримання за ТМЧ тільки мультирезистентності (чутливість до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів) Cm замінювали на канаміцин (Km) та продовжували ІФ АМБТ загальною тривалістю 5 міс, потім із переходом на ПФ АМБТ тривалістю 7 міс без Km (70 хворих основної підгрупи 1а, що складалася зі 100,

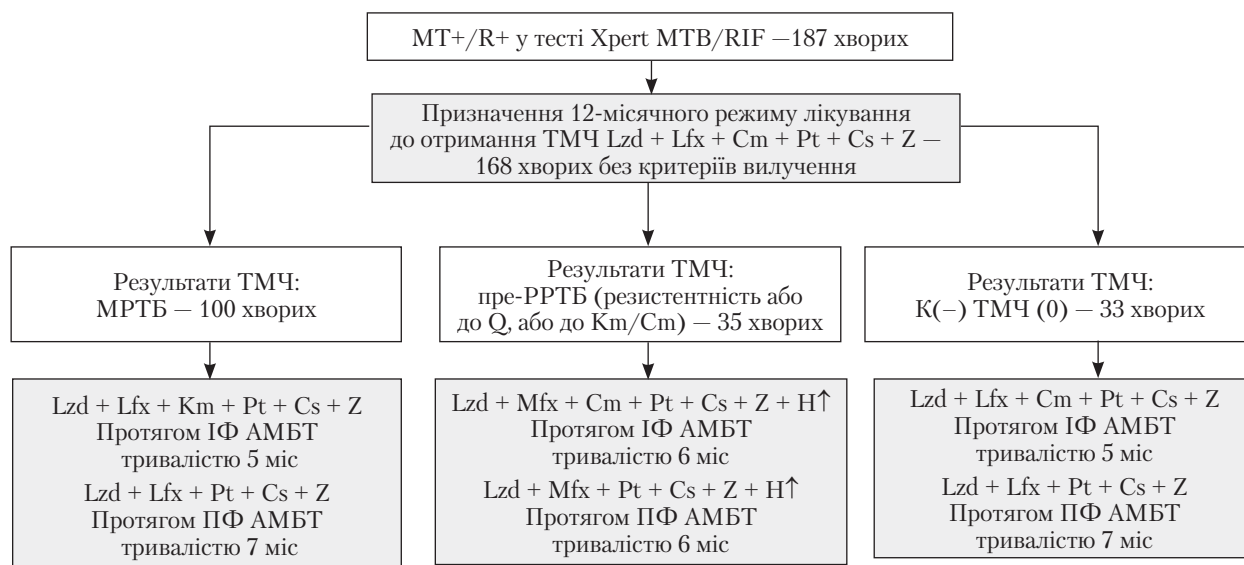


Рис. 2. Алгоритм диференціації скороченого 12-місячного режиму лікування залежно від результатів ТМЧ МБТ

мають результат лікування, інші продовжують терапію). У разі отримання резистентності до офлоксацину (Ofx) або Km/Cm заміняли Lfx на моксифлоксацин (Mfx), додавали ізоніазид (H) у високих дозах та продовжували ІФ АМБТ 6 міс із переходом на ПФ АМБТ тривалістю 6 міс без Cm (усі 35 хворих основної підгрупи – 16 – мають результат лікування). У разі нерезультативності ТМЧ у хворих з РифТБ (РМРТБ) продовжували скорочений режим протягом 5 міс із переходом на ПФ АМБТ протягом 7 міс без Cm (із 33 хворих основної підгрупи – 1в – 15 мають результат лікування).

Ефективність вивчали тільки у хворих з відомим результатом лікування на момент проведення аналізу (120 хворих 1-ї групи), інші 48 ще продовжують лікування. За методом підбору пар сформовано порівняльні підгрупи хворих (відповідно до профілю резистентності МБТ). Хворі із мультирезистентністю та чутливістю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів та тим, кому призначали режим 8 ZCm(Km)LfxPtCs 12 ZLfxPtCs, склали порівняльну підгрупу 2а (105 хворих). Хворі із пре-РРТБ, котрим призначали режим 8 ZCmMfxPtCs 12 ZMfxPtCs, ввійшли до складу порівняльної підгрупи 2б (55 хворих). Хворі із РифТБ або РМРТБ (у разі МБТ–), котрим призначали режим 8 ZCmLfxPtCs 12 ZLfxPtCs, склали порівняльну підгрупу 2в (13 хворих). Усі хворі груп порівняння мали результат лікування на кінець основного курсу АМБТ.

Порівняння проводили між хворими із однаковим профілем резистентності, але різними режимами лікування, тобто між хворими підгруп 1а та 2а, 1б та 2б, 1в та 2в. Хворі були порівнювані за віком та статтю, кількістю та розміра-

ми каверн, поширеністю інфільтративно-осередкових змін у легенях, частотою визначення резистентності до основних препаратів, рівнем прихильності до лікування.

У процесі лікування, якщо визначалась непереносність (3–4-й ступінь вираженості) до Pt та/або Cs, їх можна було замінити ПАСК та/або етамбутолом (у разі збереженої чутливості до них). Потребу у відміні основних бактерицидних препаратів у хворих, яких лікували за скороченим режимом, розцінювали як критерій вилучення, а хворих переводили на лікування за 20-місячним режимом.

Моніторинг лікування для хворих 1-ї групи відбувався за стандартним переліком відповідно до чинних протоколів лікування, із різницею, що наведена у табл. 1. Для хворих 2-ї групи моніторинг лікування проводили за чинними протоколами лікування.

Визначення попередніх результатів лікування (на момент завершення ІФ АМБТ) хворих, що отримували скорочені 12-місячні режими на основі лінезоліду:

- МБТ–Кав– (негативна культура на кінець ІФ АМБТ – після 3–4 міс лікування та загоєння порожнин розпаду);
- МБТ–Кав+ (негативна культура на кінець ІФ АМБТ – після 3–4 міс лікування та збереження порожнин розпаду);
- МБТ+Кав+/- (позитивна культура на кінець ІФХТ – від 4–5 або 6-го місяців лікування та/або збереження порожнин розпаду); у разі К+ від 4–5 міс – лікування продовжується за режимом ІФ АМБТ до отримання результату культури за 6-й місяць лікування. У разі К+ – лікування продовжується за

Таблиця 1. Особливості моніторингу лікування хворих за скороченим 12-місячним режимом на основі лінезоліду

Дослідження	Частота виконання
Бактеріоскопічне та культуральне дослідження	Щомісячно 12 міс
ТМЧ МБТ	На початку лікування та на 4-му місяці лікування у разі К+
Рентгенологічне дослідження (бажано МСКТ ОГП)	На початку лікування, наприкінці ІФХТ та ПФХТ
Загальноклінічне (ЗАК, б/х крові, ЗАС)	Щомісячно 12 міс

індивідуалізованим режимом стандартної тривалості (бажано із включенням нових ПТП); у разі К– від 4–5 міс – хворого переводять на ПФ АМБТ скороченого режиму;

- перерва з МБТ+ або МБТ– (< 20,0 % пропущених доз);
- помер.

Визначення результатів лікування (на момент завершення ОК АМБТ):

- вилікування: отримання 5 та більше негативних культур за різні місяці після припинення бактеріовиділення;
- лікування завершено: отримання повного курсу АМБТ (усіх доз ПТП), але немає результатів культуральних досліджень після припинення бактеріовиділення;

Результат є не бажаним та у разі відсутності або негативної клініко-рентгенологічної динаміки лікування продовжують за індивідуалізованим режимом стандартної тривалості (бажано із введенням нових ПТП);

- успішне лікування: сума результатів «вилікування» та «лікування завершено»;
- невдача лікування: наявність МБТ+К+ наприкінці ІФ АМБТ або поновлення К+ на ПФ АМБТ (у 2 культурах за різні місяці);
- перерване лікування (на 2 міс та більше);
- рецидиви у віддалений період у хворих, у яких отримано наприкінці ОКХТ результат «вилікування» або «лікування звершене» – реактивація процесу та поява бактеріовиділення.

Результати обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігали, оброблювали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліценція RussianAcademicOPENNoLevel № 43437596. Статистичну обробку проводили за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховували й визначали середні арифметичні показники, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінку вірогідності різниці проводили за параметричними та непараметричними методами варіаційної й рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента–Фішера, U-критерію Уїлкоксона–Манна–Уїтні. За рівень вірогідності приймали показник вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші за 0,05.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

Ефективність використання алгоритму лікування у хворих на МРТБ, що отримували скорочені режими лікування на основі лінезоліду, представлені окремо для хворих із різними профілями резистентності.

Ефективність лікування хворих на МРТБ залежно від застосування різних режимів представлено у табл. 2.

У хворих на МРТБ (див. табл. 2) незалежно від тривалості і складу лікування можна досягти

Таблиця 2. Ефективність лікування хворих на МРТБ

Ефективність лікування	Скорочений режим лікування на основі лінезоліду (підгрупа 1а; n = 70)		Індивідуалізований 20-місячний режим (підгрупа 2а; (n = 105)	
	Абс.	%	Абс.	%
Вилікування	65	92,9*	76	72,4
Лікування завершено	0	0	6	5,7
Успішне лікування загалом	65	92,9*	82	78,1
Невдача лікування	4	5,7	6	5,7
Перерване лікування	1	1,4*	16	15,2
Помер	0	0	1	1,0
Рецидиви після успішного лікування	0	0*	4	3,8

Примітка. * Різниця показників статистично відрізняється (p < 0,05).

Таблиця 3. Ефективність лікування у хворих на пре-РРТБ

Ефективність лікування	Скорочений режим лікування на основі лінезоліду (підгрупа 16; n = 35)		Індивідуалізований 20-місячний режим (підгрупа 26; n = 55)	
	Абс.	%	Абс.	%
Вилікування	33	94,3*	27	49,1
Лікування завершене	0	0	2	3,6
Успішне лікування загалом	33	94,3*	29	52,7
Невдача лікування	1	2,8*	11	20,0
Перерване лікування	1	2,8*	13	23,6
Помер	0	0*	2	3,6
Рецидиви після успішного лікування	0	0*	1	1,8

Примітка. * Різниця показників статистично відрізняється ($p < 0,05$).

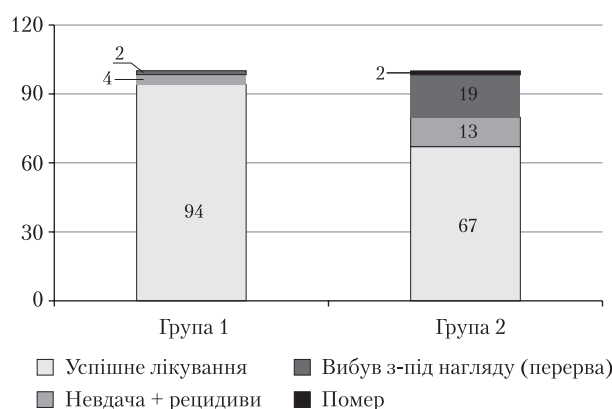


Рис. 3. Ефективність лікування хворих на МРТБ

Примітка. * Різниця показників статистично відрізняється ($p < 0,05$).

успішного лікування у понад 75,0 % хворих. Але в разі скорочення лікування до 12 міс та підсилення його третім бактерицидним препаратом — лінезолідом ефективність його зростає на 14,8 %, передусім за рахунок зменшення «перерваного лікування». У найближчий віддалений період (6—12 міс після завершення лікування) рецидиви виникли тільки у 3,8 % хворих, що отримували режим стандартної тривалості без лінезоліду. Тобто, враховуючи рецидиви, «успішне лікування» отримано у 74,3 %.

Ефективність лікування хворих на пре-РРТБ залежно від застосування різних режимів наведено в табл. 3.

У хворих на пре-РРТБ, незалежно від тривалості і складу лікування, можна досягти успіхів у понад 75,0 % випадків тільки у разі додавання до режиму лінезоліду як одного із препаратів із виразною стерилізуючою та бактерицидною дією за рахунок зменшення не тільки показника «перерване лікування», як у хворих на МРТБ, а і «невдача лікування» та «помер». У найближчий віддалений період (6—12 міс після завер-

шення лікування) рецидиви захворювання виникли тільки у 1,8 % хворих, що отримували режим стандартної тривалості без лінезоліду. Тобто, враховуючи рецидиви, «успішне лікування» отримано у 50,9 % із них.

У хворих на РМРТБ застосування як скороченого з лінезолідом, так і стандартної тривалості режиму без лінезоліду виявилось однаково ефективним: «успішного лікування» було досягнуто в усіх хворих підгрупи 1в та у 10 (76,9 %) — 2в підгрупи ($p > 0,05$).

Перервали лікування протягом ПФ АМБТ 3 хворих підгрупи 2 в. У жодного хворого із груп порівняння не було рецидивів протягом періоду спостереження.

Таким чином, загальну ефективність лікування з використанням алгоритму скороченого 12-місячного режиму АМБТ на основі лінезоліду порівняно із ефективністю режиму стандартної тривалості (між хворими 1-ї та 2-ї груп) представлено на рис. 3.

Додаткове призначення лінезоліду та за рахунок цього скорочення загальної тривалості лікування до 12 міс у раніше не лікованих препаратами 2-го ряду хворих на МРТБ або РМРТБ (без РРТБ) і без контакту із РРТБ сприяло поліпшенню загальної ефективності лікування на 27,1 %, без виникнення рецидивів протягом 6—12 міс після вилікування. Результат «рецидиву» рахували разом із «невдачею лікування», і таких хворих не зараховували в категорію «успішне лікування».

Висновки

Основою алгоритмів призначення та вибору 12-місячних скорочених режимів на основі лінезоліду є врахування: результатів молекулярно-генетичного дослідження та ТМЧ МБТ, відсутності контакту з хворим на РРТБ, прихильності до лікування та її переносності, а

також припинення бактеріовиділення протягом лікування.

Застосування алгоритмів призначення та вибору 12-місячних скорочених режимів на основі лінезоліду дає змогу поліпшити показник «ефек-

тивне лікування» у хворих на МРТБ та РМРТБ на 27,1 % за рахунок зменшення кількості «невдач лікування» на 8,5 %, «перерв» на 16,8 % та уникнути рецидивів туберкульозу протягом 6–12 міс після завершення лікування.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – Н.А. Литвиненко; збір матеріалу – М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, О.П. Чоботар, Г.О. Варицька, В.В. Давиденко, Л.В. Щербакова, Н.В. Гранкіна; обробка матеріалу – Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько; написання тексту – Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна; статистичне опрацювання даних – Н.А. Литвиненко; редагування тексту – М.В. Погребна, Ю.О. Сенько.

Список літератури

1. Варицькая А.А. Частота и характер побочных реакций у пациентов с мультирезистентным туберкулезом при проведении сокращенного 12-месячного режима антимикобактериальной терапии // *East Eur. Sci. J.*— 2017.— № 5 (21).— С. 14–18.
2. Литвиненко Н.А., Варицькая А.А., Гранкина Н.В. и др. Эффективность сокращенного 12-месячного режима химиотерапии на конец интенсивной фазы лечения больных с мультирезистентным туберкулезом легких // *The scientific heritage.*— 2016.— № 5 (5).— Р. 11–16.
3. Литвиненко Н.А., Чоботар О.П. Клінічна демонстрація нових випадків мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу із пре-розширеною резистентністю, клінічне обґрунтування скорочених схем хіміотерапії // *Укр. пульмонол. журн.*— 2016.— № 2.— С. 41–42.
4. Литвиненко Н.А., Чоботар О.П., Давиденко В.В. Эффективность лечения больных на туберкулез легень із пре-розширеною резистентністю в результаті застосування скороченого 12-місячного режиму хіміотерапії з максимальною бактерицидною дією // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.*— 2017.— № 2 (29).— С. 54–60.
5. Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії: пат. 96222 Україна. заявл. 17.07.2014; опубл. 26.01.2015, Бюл. № 2. 1 с.
6. Феценко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О. та ін. Эффективность скороченого 12-ти місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз // *Укр. пульмонол. журн.*— 2017.— № 3.— С. 5–8.
7. Феценко Ю.І., Литвиненко Н.А., Варицька Г.О., Сенько Ю.О. Вартість — ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.*— 2017.— № 2 (29).— С. 11–17.
8. Черенько С.О., Гранкіна Н.В., Погребна М.В. Тривалість інтенсивної фази хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.*— 2015.— № 4 (23).— С. 7–11.
9. Armand Van Deun et al. Short, Highly Effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2010.— Vol. 182.— P. 684–692.
10. Chee C.B.E., Khin Mar K.W., 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.— N 50.— P. 65–72.
11. Chobotar O.P. Acceptability of short-term 12 months regime of chemotherapy in treatment of patients with pre-extensively drug-resistant tuberculosis // *Modern science.*— 2017.— N 5 (II).— С. 90–94.
12. Feshchenko Y.I. Cost-effectiveness shorter 12-month course of treatment based on linezolid in patients with pre-extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis // *The scientific heritage.*— 2017.— N 5 (5).— С. 22–26.
13. Lytvynenko N., Gumenuk M., Varytska H. et al. The efficacy, safety and tolerability of the short 12-month MDR-TB regimen in Ukraine at the expense of using intravenous administration of anti-tuberculosis drugs during intensive phase // *Abstracts of 27th ERS Annual Congress (Italy, Milan, 9–13 september, 2017).*— Milan, 2017.— P. 4522.
14. Lytvynenko N.A. et al. The efficacy, safety and tolerability of the short 12-month pre-XDR-TB regimen in Ukraine // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2017.— N 11.— Vol. 21.— P. 143.
15. Lytvynenko N.A., Chobotar O.P., Pogrebna M.V. The efficacy, safety and tolerability of the short 12-month pre-XDR-TB regimen in Ukraine at the expense of using intravenous administration of anti-tuberculosis drugs during intensive phase // *Abstracts of 27th ERS Annual Congress 3–7 september.*— 2017.— P. 5115.
16. Stream clinical trial results provide vital insight into nine month treatment regimen for multidrug resistant tuberculosis // *The 48 Union World conference on lung health. Mexico.*— 2017.— P. 271–272.
17. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/>, accessed 13 May 2016).
18. Trébuq A. et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2018.— Vol. 22 (1).— P. 17–25.
19. Varytska H. Efficacy safety and tolerability of short 12-month chemotherapy regimen for new multidrug-resistant tuberculosis cases // *Матеріали міжнародного конгресу з медичної і психологічної реабілітації (Київ, 30–31 жовт. 2017 р.).*— К., 2017.— С. 27–29.
20. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO: Geneva, 2016.— 45 p.

Н.А. Литвиненко¹, М.В. Погребная¹, Ю.О. Сенько¹, О.П. Чеботарь¹, Г.О. Варицкая¹, В.В. Давыденко¹, Л.В. Щербакoва¹, Н.В. Гранкина²

¹ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновського НАМН Украины», Киев

²КУ «Днепропетровское областное клиническое лечебно-профилактическое объединение», Днепр

Алгоритмы назначения сокращенных 12-месячных режимов лечения на основе линезолида для больных мультирезистентным туберкулезом: первые обнадеживающие результаты

Цель работы — сформулировать четкие алгоритмы применения сокращенных 12-месячных режимов на основе линезолида с показаниями дифференциации в зависимости от профиля резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) (мультирезистентный туберкулез (МРТБ), туберкулез с прерасширенной резистентностью (пре-РРТБ)), разработать четкие критерии включения/исключения и показания к применению их у больных МРТБ и туберкулезом с расширенной резистентностью (РРТБ) на основе изучения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное исследование «случай—контроль» было включено 370 больных МРТБ, включая пре-РРТБ или риском мультирезистентного туберкулеза (РМРТБ). Для лечения больным основной группы (187 пациентов) до получения теста медикаментозной чувствительности (ТМЧ) МБТ назначали 6 противотуберкулезных препаратов: линезолид (Lzd), левофлоксацин (Lfx), капреомицин (Сm), протионамид (Pt), циклосерин (Cs), пипразинамид (Z). В случае получения в ТМЧ только мультирезистентности Сm заменяли на канамицин (Кm) и продолжали интенсивную фазу антимикобактериальной терапии (ИФ АМБТ) общей длительностью 5 мес с переходом на поддерживающую фазу антимикобактериальной терапии (ПФ АМБТ) длительностью 7 мес без Кm. В случае резистентности к офлоксацину (Ofx) или Кm/Сm заменяли Lfx на моксифлоксацин (Mfx), добавляли изониазид (H) в высоких дозах и продолжали ИФ АМБТ 6 мес с переходом на ПФ АМБТ длительностью 6 мес без Сm. В случае отсутствия результата ТМЧ у больных РМРТБ продолжали сокращенный режим в течение 5 мес с переходом на ПФ АМБТ длительностью 7 мес без Сm. Больные контрольной группы (183 пациента) получали индивидуализированные режимы АМБТ стандартной продолжительности — 8 мес ИФ АМБТ и 12 мес ПФ АМБТ без Lzd.

Результаты и обсуждение. У больных МРТБ, которым применяли 12-месячные сокращенные режимы АМБТ, повысилась эффективность лечения на 14,8 %, в первую очередь за счет уменьшения «прерванного лечения». Рецидивы возникли только у 3,8 % больных, которые лечились стандартным режимом без Lzd. У больных пре-РРТБ, которым применяли 12-месячные сокращенные режимы АМБТ, повысилась эффективность лечения на 41,6 % за счет уменьшения не только показателя «прерванного лечения», а и «неудача лечения» и «умер». Рецидивы возникли только у 1,8 % больных, которые лечились стандартным режимом без Lzd. У больных РМРТБ сокращенный и стандартный режимы без Lzd были одинаково эффективными. Рецидивов в течение периода наблюдения не было.

Выводы. Применение алгоритмов назначения и выбора 12-месячных сокращенных режимов на основе Lzd позволяет улучшить показатель «эффективное лечение» у больных МРТБ и РМРТБ на 27,1 % за счет уменьшения количества «неудач лечения» на 8,5 %, «перерывов лечения» — на 16,8 % и избежать возникновения рецидивов туберкулеза в течение 6—12 мес после завершения лечения.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, сокращенный режим химиотерапии, эффективность лечения.

N.A. Lytvynenko¹, M.V. Pogrebna¹, Yu.O. Senko¹, O.P. Chebotar¹, H.O. Varytska¹, V.V. Davudenko¹,
L.V. Sherbacova¹, N.V. Grankina²

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

²SI «Dnipropetrovsk Regional Clinical and Prophylactic Association», Dnipro, Ukraine

Algorithm of use short 12 month regimens for the linezolid based for patients with multidrug-resistant tuberculosis: first encouraging results

Objective – to formulate clear algorithms for use of short 12 month regimens based on linezolid, with differentiation indications depending on the resistance profile of the MBT (MDR, preXDR, risk MDR), develop clear inclusion/exclusion criteria and indications for their use in patients with MDR and XDR, based on the study of direct and longterm treatment outcomes.

Materials and methods. Into the prospective «case–control» study, were enrolled 370 MDR patients (including preMDR) or risk MDR. For the treatment of patients in the main group (187 patients), 6 anti-TB drugs were administered before receiving the result of the DST: linezolid (Lzd), levofloxacin (Lfx), capreomycin (Cm), prothionamide (Pt), cycloserine (Cs), pyrazinamide (Z). In the case of MDR's DST, Cm was replaced with kanamycin (Km) and an intensive phase of antimycobacterial therapy lasted a total duration of 5 months, and then a continuation phase of chemotherapy of 7 months without Km. In the case of obtaining resistance to Ofloxacin (Ofx) or Km/Cm, replacing Lfx with moxifloxacin (Mfx), high dose isoniazid (H) was added, and continued with an intensive phase of 6 months, with a transition to a continuation phase with a duration of 6 months without Cm. In the absence of the result of DST in patients with risk of MDR, the shortened regimen were continued for 5 months, followed by a continuation phase of 7 months without Cm. Individualized chemotherapy regimens without linezolid with standard duration of 20 months were used in 183 control group patients (8 months – an intensive phase and 12 months of continuation phase).

Results and discussion. In patients with MDR, who used 12 month regimens, an increase in effective treatment by 14.8 % was determined primarily by reducing «lost of follow-up». Relapse occurred only in 3.8 % of patients treated with standard regimen without linezolid. In patients with preMDR, who used 12 month regimens, an increase in effectivity of treatment by 41.6 % was found due to a reduction in not only the «lost of follow-up» but also the «treatment failure» and «die». Relapse occurred only in 1.8 % of patients treated with the standard regimen without linezolid. In patients with risk MDR, the use of both regimens without Lzd was found to be equally effective. There were no relapse during the observation period.

Conclusions. The use of algorithms for the appointment and selection of short 12 month regimens based on linezolid can improve the outcome of «effective treatment» in patients with MDR and risk MDR by 27.1 % due to a reduction in the number of «treatment failure» by 8.5 %, «lost of follow-up» on 16.8 % and avoid relapse of tuberculosis within 6–12 months after the end of treatment.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, short chemotherapy regimen, effectivity of treatment.

Контактна інформація:

Погребна Марина Віталіївна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу хіміорезистентного туберкульозу
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
Тел. (044) 275-41-33
E-mail: pogrebna@ifp.kiev.ua, mvpogrebna@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 13 червня 2018 р.