



Н.А. Литвиненко¹, Ю.І. Фещенко¹, К.О. Гамазина²,
О.В. Павлова², М.В. Погребна¹, Ю.О. Сенько¹,
Л.В. Щербакова¹, О.П. Чоботар¹, В.В. Давиденко¹,
О.Л. Боророва¹, Ю.О. Патюк¹, А.І. Барбова¹

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

² РАТН, Київ

Перші результати впровадження бедаквіліну для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні: рекомендації для практичних лікарів

Мета роботи — впровадити підходи щодо правильного використання нових та перепрофільованих препаратів при лікуванні мультирезистентного туберкульозу.

Матеріали та методи. Впровадження бедаквіліну відбувалося в рамках пілотного проекту Challenge TB («Виклик туберкульозу»), що реалізує в Україні організація РАТН спільно з KNCV (Королівська голландська спілка контролю за туберкульозом) та за підтримки USAID, на клінічній базі відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ».

Впроваджували бедаквілін за умов обов'язкового застосування сучасних методик ранньої діагностики розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу та сучасних принципів лікування хіміорезистентного туберкульозу. У статті описано характеристику 144 хворих на хіміорезистентний туберкульоз, яким призначали бедаквілін від червня 2017 р. до вересня 2018 р., за анамнестичними та клініко-лабораторними показниками; процес лікування хворих, що передбачав використання сучасного алгоритму покрокового призначення антимікобактеріальних препаратів, котрий повинен був включати не менше чотирьох ефективних із них та мінімум два — із бактерицидною дією.

Результати та обговорення. Виліковано або продовжували лікування із позитивним ефектом та прогнозом 134 (93,1%) хворих. Померло 4 (2,8%) хворих: у 1 хворого був некурабельний туберкульозний процес від початку лікування, в одного — синдром відновлення імунної системи та у одного — тяжка супутня патологія, один помер на амбулаторному етапі не від туберкульозу. Перервали лікування 5 (3,5%) хворих: 3 — через низьку прихильність, 2 — з причини декомпенсації супутніх захворювань, що унеможливило подальше застосування хіміотерапії; діагноз туберкульозу знято у 1 (0,7%) хворого.

Висновки. Перед початком лікування хворих із застосуванням нових препаратів потрібно оцінити прогноз щодо вилікування за критеріями: збереження резервів антимікобактеріальної терапії; сформованої прихильності хворих до лікування. Додатково до цього лікування новими препаратами можна розпочинати лише за умов: достатнього запасу усіх антимікобактеріальних препаратів, передусім перепрофільованих (лінезоліду, клофазиміну, карбапенемів), для можливості курсового призначення; наявності вірогідних лабораторних даних, отриманих із лабораторій, що успішно проходять регулярний контроль якості досліджень; доступ до повноцінного моніторингу безпечності лікування на будь-якому етапі надання медичної допомоги; залучення різних моделей надання медичної допомоги залежно від потреб та побажання хворих (пріоритетний — відео-ДОТ); психологічної підтримки для усіх хворих.

Ключові слова

Бедаквілін, нові препарати, мультирезистентний туберкульоз.

Поліпшити епідеміологічну ситуацію щодо хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ)

можна тільки шляхом впровадження комплексу заходів, основними з яких є: застосування сучасних методів ранньої діагностики мультирезистентності (МРТБ) та розширеної резистентності (РРТБ); лікування хворих за ефективними бактерицидними схемами, що ґрунтуються на

© Н.А. Литвиненко, Ю.І. Фещенко, К.О. Гамазина, О.В. Павлова, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, Л.В. Щербакова, О.П. Чоботар, В.В. Давиденко, О.Л. Боророва, Ю.О. Патюк, А.І. Барбова, 2018

нових підходах із введенням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП).

Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, алгоритм ранньої діагностики МРТБ/РРТБ повинен мати такий вигляд. Усім хворим з 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 і окремо — для фторхінолонів та ін'єкційних АМБП) [10]. Одночасне використання молекулярно-генетичних і культуральних методів порівняно із застосуванням лише культуральних скорочує строк встановлення діагнозу МРТБ, що дає змогу провести ранню ізоляцію пацієнта та запобігає суперінфекції резистентними штамми від інших хворих, а також своєчасно розпочати лікування, що також сприяє підвищенню його ефективності [6].

У 2016 р. ВООЗ опублікувала нові рекомендації щодо лікування хворих на МРТБ [10], а у 2018 р. було оновлено підходи до антимікобактеріальної терапії (АМБТ) [9]. У згаданому оновленні бедаквілін є одним із препаратів групи А разом із фторхінолонами та лінезолідом. Препаратами групи В є клофазимін і цикloserин. Усі інші АМБП другорядні (група С), їх вводять у режим лікування, якщо неможливо призначити АТМП із груп А та В [9]. Після ранньої діагностики МРТБ/РРТБ визначають показання до скороченого стандартного режиму хіміотерапії (9—12 міс) або індивідуалізованого тривалістю 18—20 міс (за оновленим підходом призначення АМБП у режим АМБТ).

При цьому режим АМБТ потрібно формувати з обов'язковим урахуванням не лише його ефективності, а й безпечності [10]: лікування проводити на тлі жорсткого моніторингу побічних реакцій (ПР) на початку та в процесі, що спрямовано на профілактику виникнення ПР або серйозних побічних реакцій (СПР). У разі ПР треба визначити її ступінь виразності, та після цього визначитися із тактикою щодо хіміотерапії й симптоматичного лікування. АМБП відмінюють (частково або тимчасово), якщо діагностовано 3—4-й ступінь виразності ПР (клініко-лабораторні вияви ПР, що потребують симптоматичного лікування та загрожують декомпенсацією різних органів і систем, включно із загрозою життю) [1—3].

Оскільки, згідно з епідеміологічними дослідженнями міжнародних експертів, задля стабілізації епідемічної ситуації з туберкульозу потрібно досягати показника «ефективне лікування» не менш ніж у 75,0% хворих на МРТБ, вкрай

актуально впровадити нові режими хіміотерапії з новими АМБП. Реєстрація та вихід на ринок нового протитуберкульозного препарату бедаквіліну відбулися у грудні 2012 р. [5]. Це перший за 40 років препарат із відмінним механізмом дії, який полягає у пригніченні АТФ-синтетази — ферменту, що бере участь у енергетичному обміні мікобактерій туберкульозу та належить до групи діарилхінолонів. Препарат дає змогу підвищити ефективність лікування за показником «припинення бактеріовиділення» після 2 і 6 міс лікування. У 79% (порівняно з 58%) пацієнтів, що отримували бедаквілін, досягнуто вищих показників конверсії культури мокротиння протягом 24 тиж і у 58% (порівняно з 32%) — за 120 тиж [4, 5, 7, 8].

Оскільки бедаквілін є основним новим високоефективним препаратом за останніх 40 років, його використання у рутинній практиці повинно відбуватися за такими принципами, котрі не дають змогу розвиватися резистентності до нього.

Мета роботи — чітко окреслити принципи запобігання розвитку резистентності до бедаквіліну.

Матеріали та методи

Уперше впровадили бедаквілін в Україні в рамках пілотного проекту Challenge TB («Виклик туберкульозу»), що реалізує організація PATH спільно з KNCV (Королівська голландська спілка контролю за туберкульозом) та за підтримки USAID, на клінічній базі відділу хіміо-резистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ» (НІФП НАМНУ). Робота відповідала науковій тематиці та напрямкам наукових досліджень згаданого відділу. Бедаквілін отримано НІФП НАМНУ в рамках програми благодійного пожертвування USAID: у липні 2017 р. проведено 200 шестимісячних курсів. Термін застосування курсів бедаквіліну в НІФП НАМНУ в рамках проекту — від червня 2017 р. до вересня 2018 р. Було відібрано 144 хворих (усі 200 курсів бедаквіліну використано за рахунок продовження прийому бедаквіліну для частини хворих строком понад 6 міс).

Короткий опис етапів впровадження бедаквіліну

1. Розробка Протоколу впровадження нових АМБП, що передбачав покроковий Алгоритм використання нових АМБП (березень 2017).
2. Замовлення 200 курсів бедаквіліну в Глобальному фонді лікарських засобів, узгодження дозвільних документів, підписання угод із партнерами (березень—червень 2017 р.).
3. Підготовка регіонів, відбір першої когорти хворих на лікування (березень—липень 2017 р.).

Таблиця. Розподіл хворих, котрі розпочали лікування в рамках проекту, станом на вересень 2018 р.

Розподіл хворих		Абс.	%
Показник			
Бедаквілін відмінено, виписано із НІФП НАМНУ	6 міс бедаквіліну (МБТ–) за посівом	34	23,6
	13,5 міс бедаквіліну (МБТ–) за посівом	5	3,5
	Перервано лікування (низька прихильність)	3	2,1
	Перервано лікування (ПР 3–4-ї стадії, неможливість ХТ)	2	1,4
	Помер від ТБ	1	0,7
	Помер від інших причин	3	2,1
	Діагноз знято	1	0,7
Продовжують лікування із бедаквіліном на базі НІФП НАМНУ	Заплановано 6 міс призначення бедаквіліну	9	6,3
	Заплановано 6 міс призначення бедаквіліну	29	20,1
	Лікують бедаквіліном понад 6 міс	55	38,2
	Лікують бедаквіліном понад 13,5 міс	2	1,4
Разом		144	100

- Отримання бедаквіліну та набір хворих для лікування (липень 2017 р. – вересень 2018 р.).
- Взяття останнього хворого на лікування (вересень 2018 р.).
- Формування остаточного звіту та рекомендацій щодо ефективного способу запровадження нових протитуберкульозних препаратів в Україні.

Відбір хворих із пілотних регіонів та лікування бедаквіліном на базі НІФП НАМНУ здійснювалися відповідно до Протоколу впровадження нових АМБП, ухваленого наказом НІФП НАМНУ щодо впровадження бедаквіліну в рамках наукової теми відділу ХРТБ. Протоколом передбачалися:

- відбір хворих за чіткими критеріями введення та з урахуванням критеріїв вилучення;
- опис чіткого покрокового алгоритму дій щодо діагностики, лікування, моніторингу хворих, дій у разі виникнення ПР та відривів від лікування, компонентів психологічної підтримки;
- призначення лікування за рекомендаціями ВООЗ: як мінімум 4–5 ефективних АМБП, 3 із них із бактерицидною дією, 2 – зі стерилізуючою. Основними препаратами схеми є бедаквілін, лінезолід, клофазимін;
- вирішення організаційних питань щодо госпіталізації, виписки та динамічного спостереження після виписки за хворими;
- порядок здійснення хворим, що отримують бедаквілін у рамках Проекту, контрольованого відео-ДОТ лікування.

Розподіл хворих за місцем проживання в областях:

- Київська – 50 (34,7%) хворих;
- Миколаївська – 27 (18,8%) хворих;
- Харківська – 35 (24,3%) хворих;
- Львівська – 13 (9,1%) хворих;

– Одеська – 19 (13,2%) хворих.

Розподіл хворих за профілем резистентності:

- МРТБ та РМРТБ – 35 (24,3%) хворих;
- РРТБ – 109 хворих (75,7%) хворих.

Розподіл хворих за анамнезом попереднього лікування:

- нові випадки – 60 (41,7%) хворих;
- ліковані раніше з приводу туберкульозу – 84 (58,3%) хворих.

Структуру хворих станом на вересень 2018 р. наведено в таблиці.

Отже, завершили лікування із бедаквіліном та виписані з НІФП НАМНУ 49 (34%) хворих із таким результатом:

- *сприятливий*: у 3 (2,1%) хворих лікування завершено із результатом «вилікування»; у 36 (25,0%) його успішно продовжують амбулаторно на базі ПТД за місцем проживання. У всіх хворих на момент виписки припинилося бактеріовиділення (за методом посіву).
 - Отримали один курс бедаквіліну 34 (23,6%) хворі. Із них РРТБ виявлено у 23 (67,5%) хворих, але неефективно лікованих раніше АМБП II ряду було тільки 8 (22,9%), що є позитивним прогнозом стосовно вилікування без продовження прийому бедаквіліну довше 6 міс.
 - 5 (3,5%) хворих отримали два повних курси бедаквіліну (13,5 міс). У 3 із них лікування завершено із результатом «вилікування»: в усіх припинилося бактеріовиділення на 1–2-му місяці лікування, повністю розсмокталися інфільтративно-вогнищеві зміни в легенях та загоїлися порожнини розпаду, із мінімальними залишковими змінами після туберкульозу. Додатково: в усіх після відміни бедаквіліну було неможливо сформувати адекватну схему хіміотерапії

(що також було однією з причин завершення лікування). Двом хворим продовжили лікування до 18–20 міс основного курсу АМБТ — без бедаквіліну;

- *несприятливий*: отримано у 8 (5,6%) хворих, у 1 (0,7%) діагноз туберкульоз було знято (діагностовано онкопатологію, що підтверджено гістологічно). У 2,1% випадків було «перерване лікування» з причини низької прихильності (самовільно припинили лікування на тлі зловживання алкоголем). У 1,4% «перерване лікування» зумовлене виникненням ПР 3–4-го ступеня та відміною АМБТ (на тлі декомпенсованого цукрового діабету та хронічного панкреатиту, коли неможливо було ліквідувати або зменшити вияви ПР). Троє хворих померли протягом 2 міс лікування (в усіх на початок лікування були некурабельні процеси): у 1 (0,7%) з новим випадком МРТБ — генералізований туберкульоз легень та органів черевної порожнини (причина смерті — ТЕЛА), у 1 (1,4%) був виразний імунodefіцит на тлі курабельного туберкульозного процесу в легенях та розвиток тяжкого синдрому відновлення імунної системи (СВІС) (причина смерті — ВІЛ); у 1 (0,7%) — некомпенсована онкопатологія на тлі курабельного туберкульозного процесу в легенях (причина смерті — лімфолейкоз); 1 (0,7%) хворий помер на амбулаторному етапі не від туберкульозу.

Продовжують лікування із бедаквіліном на базі НІФП НАМНУ станом на вересень 2018 р. 95 хворих (усі лікуються із позитивним результатом без ознак неефективності або прогресування туберкульозу):

- тільки 9 (6,3%) хворих планують виписати після завершення одного курсу бедаквіліну;
- у 55 (38,2%) розпочато 2-й курс бедаквіліну;
- у 2 (1,4%) хворих розпочато 3-й курс бедаквіліну;
- у 29 хворих планують продовжити прийом бедаквіліну довше 6 міс, і цю потребу буде покрито за рахунок курсів бедаквіліну, замовлених НІФП НАМНУ повторно.

Безпечність АМБТ із введенням бедаквіліну була так само важливою, як і ефективність. Усім хворим застосовують всі складові aDSM: профілактику ПР (включно з повноцінним моніторингом), лікування та реєстрацію ПР у автоматизованій інформаційній системі з фармаконагляду із встановленням причинно-наслідкового зв'язку щодо виникнення ПР та підозрюваного АМБП. СПР подають у Глобальний фонд лікарських засобів (Global Drug Facility).

У 110 (76,4%) хворих застосовували пацієнт-орієнтовану модель контрольованого лікування, з використанням відео-ДОТ (якщо немає бакте-

рiовидiлення за мазком та можливостi щоденного вiдеозв'язку). Залучали заходи для формування прихильностi до лiкування (психологiчна пiдтримка протягом лiкування в НІФП НАМНУ) для всiх хворих.

Роботу виконано за кошти держбюджету.

Результати та обговорення

За рік роботи за проектом (від червня 2017 р. до вересня 2018 р.) у хворих, котрі розпочали лікування із бедаквіліном на базі НІФП НАМНУ, отримано такі попередні результати:

- лікуються (або завершили лікування) із позитивним ефектом та хорошим прогнозом 134 (93,1%) хворих;
- померли 4 (у 1 був некурабельний туберкульозний процес від початку лікування, у 1 — СВІС та у 1 — тяжка супутня патологія, 1 помер на амбулаторному етапі не від туберкульозу);
- перервали лікування 5 (3 — з причини низької прихильності, 2 — через декомпенсацію супутніх захворювань, що унеможливило подальше застосування хіміотерапії);
- у 1 пацієнта діагноз туберкульозу знято.

Лікування із використанням нових АМБП було досить безпечним (рис. 1).

У хворих зареєстровано 81 (56,3%) ПР, із них СПР виникли у 7 (4,9%). А саме: декомпенсація сечокам'яної хвороби (госпіталізація у спеціалізований стаціонар); судомний напад (загроза життю); гострий живіт (госпіталізація у спеціалізований стаціонар), галюцинації (загроза життю); 3 померли в стаціонарі. Жодна із них не була пов'язана із бедаквіліном. Найчастіше виникали диспепсичні розлади та анемія, психоневрологічні та нефротоксичні ПР. Жодна із цих реакцій не була пов'язана з бедаквіліном. Зв'язок ПР із бедаквіліном: у 11 хворих ПР не могли встановити, на який конкретно препарат реакція, тому «підозрюваним препаратом» були всі АМБП, у тому числі бедаквілін. Кардіотоксичні порушення були у 2 хворих, подовження інтервалу QT, пов'язане із бедаквіліном, — тільки у 1 хворого із 144. Таким чином, пов'язані з бедаквіліном ПР виникли у 12 (8,3%) хворих.

Особливості формування схеми антимікобактеріальної терапії із уведенням бедаквіліну представлено на рис. 2.

Отже, основними препаратами у схемах лікування (крім бедаквіліну) були лінезолід, цикloserин та клофазимін), що повністю відповідає останньому оновленню ВООЗ щодо принципів АМБТ. Карбапенеми потрібні для 20% хворих на весь курс лікування. Також встановлено, що карбапенеми передусім потрібні для хворих, раніше

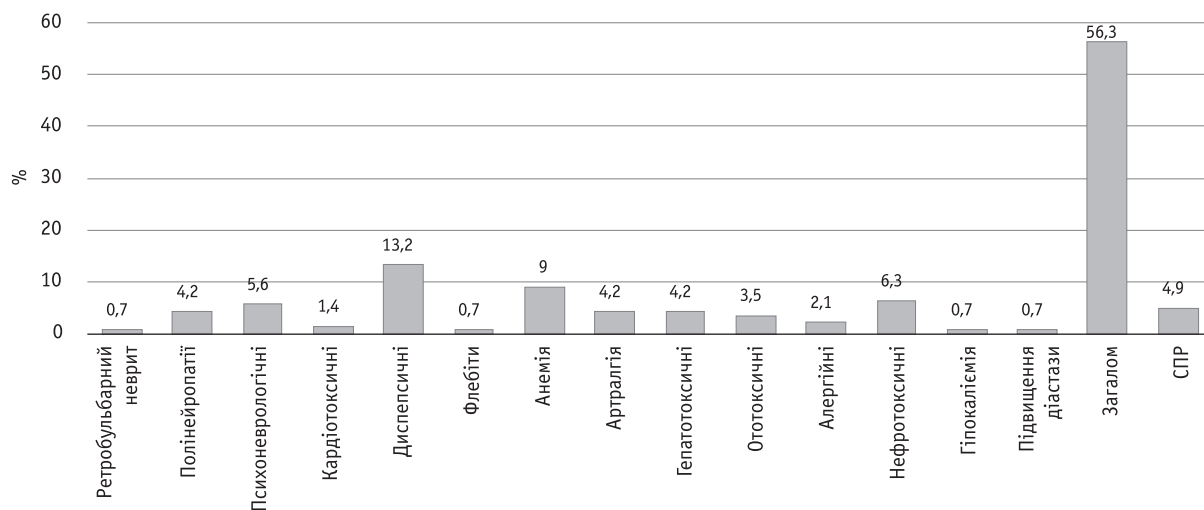


Рис. 1. Основні ПР у хворих, що отримували АМБТ із бедаквіліном

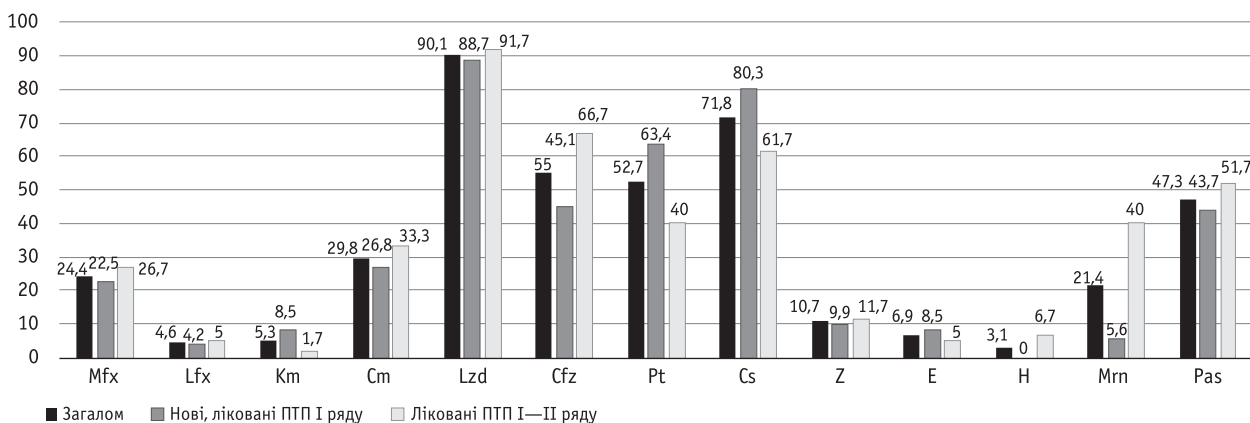


Рис. 2. Співвідношення введення до режимів АМБТ різних АМБП, %

неефективно лікованих АМБП 2-го ряду, оскільки у них повністю втрачені бактеріостатичні препарати та не набирається достатньої кількості АМБП для формування ефективної схеми. Якщо буде доступ до обох нових АМБП, карбапенемами можна замінити на деламанід або за потреби призначати одночасно (в разі резистентності/непереносності/досвіду неефективного використання лінезоліду або клофазиміну). Якщо є досвід використання у неефективній схемі лінезоліду і клофазиміну (разом із іншими АМБП), режим лікування немає можливості сформувати навіть за умови призначення бедаквіліну і деламаніду одночасно. Фторхінолони та ін'єкційні препарати втрачають актуальність у разі формування схем. Тільки у четвертій частини пацієнтів є потреба в моксифлоксацині та капреоміцині.

Заходи щодо формування прихильності до лікування (психологічна підтримка протягом лікування в НІФП НАМНУ) сприяли зростанню рівня прихильності з середнього до високого на 20% та підвищенню рівня знань про туберкульоз з низького до середнього на 25%.

Результатом використання пацієнт-орієнтованих моделей (залучення відео-ДОТ до контролю за прийманням ліків) було те, що жоден хворий, котрий отримував лікування під контролем відео-ДОТ, не перервав лікування.

Таким чином, запорукою високих результатів лікування стали такі фактори:

- оцінка прихильності лікування до його початку (визначення рівня прихильності до лікування);
- правильний відбір пацієнтів із урахуванням збереженості резервів АМБТ (можливість сформувати адекватну схему);
- залучення заходів щодо формування прихильності до лікування (психологічна підтримка протягом лікування в НІФП НАМНУ);
- пацієнт-орієнтовані моделі лікування (залучення відео-ДОТ для контролю за лікуванням).

Основні рекомендації для практичних лікарів щодо правильного впровадження нових препаратів

1. Лікування можна розпочинати за умови забезпечення комплексу орієнтованих на потреби пацієнта послуг:

- можливість визначення рівня прихильності до лікування у кожного хворого, із адресним соціальним супроводом кожного пацієнта (психологічна підтримка протягом періоду лікування та інша допомога — адресно за потреби); хворим із низькою прихильністю та/або залежностями забезпечити допомогу неурядових організацій та/або належних спеціалістів (нарколог, психіатр, інфекціоніст та ін.);
 - наявність вірогідних лабораторних даних, отриманих з лабораторій, що успішно проходять регулярний контроль якості досліджень;
 - індивідуалізоване лікування, сформоване за принципами максимальної ефективності та безпечності;
 - доступ до повноцінного моніторингу безпечності лікування (ПР) на будь-якому етапі надання медичної допомоги;
 - різні моделі надання медичної допомоги залежно від потреб та побажання хворих (як варіант — відео-ДОТ).
2. Лікування можна розпочинати тільки маючи детальний протокол (СОП) щодо впровадження нових АМБП у області, затверджений в Управлінні охорони здоров'я.
 3. Основні показання для призначення нових АМБП:
 - розширена резистентність або ризик РРТБ (виявлені якомога раніше, бажано — за МГ-методами);
 - прерозширена резистентність;
 - повторні курси із використанням АМБП II ряду (НЛ та РТБ МРТБ) незалежно від результату тесту медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу.
 4. Показання для продовження прийому бедаквіліну довше 6 міс (коли неможливо призначити після відміни бедаквіліну 4 ефективних АМБП):
 - хворі із розширеною резистентністю МБТ незалежно від досвіду попереднього лікування туберкульозу (винятком можуть бути нові випадки із резистентністю не до всіх ін'єкційних та/або фторхінолонів);
 - хворі із прерозширеною резистентністю МБТ, раніше ліковані АМБП II ряду;
 - водночас для всіх хворих із резистентністю до фторхінолонів потрібно розглядати доцільність продовження прийому бедаквіліну довше 6 міс (враховувати результати тесту медикаментозної чутливості МБТ, молекулярно-генетичних досліджень, клінічну, бактеріологічну, рентгенологічну динаміку) та у кожному випадку виносити індивідуалізоване клінічне рішення.
 5. У всіх хворих перед початком лікування потрібно оцінювати рівень прихильності. У разі низького рівня або для людей із алкогольною чи іншою залежністю надати максимальний соціальний супровід та можливість лікувати залежності. **ТІЛЬКИ ПІСЛЯ ЦЬОГО** призначити лікування із новими АМБП. Без формування достатнього рівня прихильності (без пропусків) лікування призначити не можна.
 6. Хворим із середнім або високим рівнем прихильності достатньо застосування психологічної підтримки (інші варіанти — за потребою).
 7. Особливості АМБТ для хворих із новими АМБП:
 - режим АМБТ призначити тільки тоді, коли можна сформулювати режим відповідно до принципів ВООЗ: як мінімум 5 ефективних АМБП, 3 із них повинні бути із бактерицидною дією, 2 — зі стерилізуючою дією;
 - основними препаратами схеми є бедаквілін, лінезолід, клофазимін (на весь курс лікування);
 - для 20% хворих потрібно мати карбапенеми на весь курс лікування;
 - усі ці АМБП потрібно мати у достатній кількості для хворих, що розпочнуть лікування із новими АМБП (на весь курс лікування). Якщо буде доступ до обох нових АМБП, карбапенеми можна замінити на деламанід (або розраховувати, що 10% від загальної потреби — на карбапенеми та 10% — на деламанід);
 - формула для розрахунку деламаніду: (кількість дітей на МРТБ/РРТБ) + (кількість ВІЛ-інфікованих на преРРТБ та РРТБ) + (10% загальної кількості хворих на преРРТБ та РРТБ — для хворих, котрим буде рекомендовано одночасне призначення бедаквіліну та деламаніду);
 - продовження призначення бедаквіліну тривалістю понад 6 міс потребуватимуть 70% хворих.

Висновки

Перед початком лікування із застосуванням нових препаратів потрібно оцінити прогноз щодо вилікування за критеріями: збереження резервів антимікобактеріальної терапії; сформована прихильність хворих до лікування.

Лікування новими препаратами можна розпочинати лише за умови достатнього запасу всіх антимікобактеріальних препаратів, передусім перепрофільованих (лінезоліду, клофазиміну, карбапенемів) для можливості курсового призначення їх хворим; наявності вірогідних лабораторних даних, отриманих з лабораторій, що

успішно проходять регулярний контроль якості досліджень; доступ до повноцінного моніторингу безпечності лікування на будь-якому етапі надання медичної допомоги; залучення різних

моделей надання медичної допомоги залежно від потреб та бажання хворих (пріоритетний — відео-ДОТ); психологічної підтримки для усіх хворих.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н.А. Литвиненко, Ю.І. Феценко, К.О. Гамазіна, О.В. Павлова; збір матеріалу — М.В. Погребна, Ю.О. Сенько, Л.В. Щербакова, О.П. Чоботар, В.В. Давиденко, О.Л. Боророва, Ю.О. Патюк, А.І. Барбова; обробка матеріалу — Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько; написання тексту — Н.А. Литвиненко; статистичне опрацювання даних — Н.А. Литвиненко; редагування тексту — М.В. Погребна, Ю.О. Сенько.

Список літератури

1. Петренко В.И., Разнатовская Е.Н., Радыш А.В. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов: учеб. пос.— К.: ООО «ВИТ-А-ПОЛ», ЧП «ІНПОЛ ЛТМ», 2014.— 104 с.
2. Феценко Ю.І. та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/віл-інфекція/СНІД): метод. пос. для лікарів.— К., 2016.— 93 с.
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 // U.S. department of health and human services: NCI, 2010.— 196 p.
4. 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.
5. Kakkar A.K., Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls // Tuberculosis.— 2014.— Vol. 94 (4).— P. 357—362.
6. 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 (10).— P. 1216—1221.
7. Pontali E. et al. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence // Eur. Respir. J.— 2016.— Vol. 4 (2).— P. 394—402.
8. Pymetal A.S. Bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J.— 2016.— Vol. 47.— P. 564—574.
9. WHO Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis/WHO: Geneva, 2018.— 7 p.
10. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update/WHO: Geneva, 2016.— 60 p.

Н.А. Литвиненко¹, Ю.І. Феценко¹, К.О. Гамазіна², О.В. Павлова², М.В. Погребна¹, Ю.О. Сенько¹, Л.В. Щербакова¹, О.П. Чоботар¹, В.В. Давиденко¹, О.Л. Боророва¹, Ю.О. Патюк¹, А.І. Барбова¹

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

²РАТН, Киев

Первые результаты внедрения бедаквилина у больных мультирезистентным туберкулезом в Украине: рекомендации для практических врачей

Цель работы — внедрить подходы по правильному использованию новых и перепрофилированных лекарств при лечении мультирезистентного туберкулеза.

Материалы и методы. Внедрение бедаквилина проходило в рамках пилотного проекта Challenge TB («Вызов туберкулезу»), который реализуется в Украине организацией РАТН совместно с KNCV (Королевский голландский союз контроля за туберкулезом) и при поддержке USAID, на клинической базе отдела химиорезистентного туберкулеза ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины».

Внедрение бедаквилина осуществлялось в условиях обязательного применения современных методик ранней диагностики расширенной резистентности микобактерий туберкулеза и современных принципов лечения химиорезистентного туберкулеза. В статье описаны характеристики 144 больных химиорезистентным туберкулезом, которым назначили бедаквилин с июня 2017 г. по сентябрь 2018 г., по анамнестическим и клинико-лабораторным показателям; процесс лечения больных, который предусматривал использование современного алгоритма пошагового назначения антимикобактериальных препаратов, который должен был включать не менее четырех эффективных из них и минимум два — с бактерицидным действием.

Результаты и обсуждение. Вылечены или продолжали лечение с положительным эффектом и прогнозом 134 (93,1%) пациента. Умерло 4 (2,8%) больных: у 1 был некурабельный туберкулезный процесс от начала лечения, у одного — синдром восстановления иммунной системы и у 1 — тяжелая сопутствующая патология, один умер на амбулаторном этапе не от туберкулеза. Прервали лечение 5 (3,5%) больных: 3 — по причине низкой приверженности, 2 — по причине декомпенсации сопутствующих заболеваний, что сделало невозможным дальнейшее применение химиотерапии; диагноз туберкулеза снят у 1 (0,7%) больного.

Выводы. Перед началом лечения больных новыми препаратами нужно оценить прогноз относительно излечения по критериям: сохранение резервов антимикобактериальной терапии; приверженность больных к лечению. Дополнительно к этому лечение новыми препаратами можно начинать только при условии: достаточного запаса всех антимикобактериальных препаратов, в первую очередь — перепрофилированных (линезолида, клофазимина, карбапенемов), для возможности курсового назначения больным; наличия достоверных лабораторных данных, полученных из лабораторий, которые успешно проходят регулярный контроль качества исследований; доступа к полноценному мониторингу безопасности лечения на любом этапе оказания медицинской помощи; привлечения различных моделей оказания медицинской помощи в зависимости от потребностей и пожелания больных (приоритетно — видео-ДОТ); психологической поддержки для всех больных.

Ключевые слова: бедаквилин, новые препараты, мультирезистентный туберкулез.

N.A. Lytvynenko¹, Yu.I. Feshchenko¹, K.O. Gamazina², O.V. Pavlova², M.V. Pogrebna¹, Yu.O. Senko¹, L.V. Sherbakova¹, O.P. Schebotar¹, V.V. Davudenko¹, O.L. Bororova¹, Yu.O. Patiuk¹, A.I. Barbova¹

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

²PATH, Kyiv, Ukraine

First results of the introduction of bedaquiline for patients with multidrug resistant tuberculosis in Ukraine: recommendations for practical doctor resume

Objective — to implement approaches for the proper use of new and reprogrammed drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis.

Materials and methods. Such an implementation took place within the pilot project Challenge TB implemented in Ukraine by PATH in association with the KNCV (Royal Dutch Society for TB Control) and supported by USAID at the clinical base of the department of drug-resistant tuberculosis SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine».

The introduction of bedaquiline was carried out under the condition of the rapid detection of the XDR and modern principles of treatment of drug-resistant tuberculosis. The article describes: the characteristic of 144 patients with drug-resistant tuberculosis, which were included in the treatment with bedaquiline from 07.2017 to 09.2018, according to anamnestic, clinical and laboratory indicators; the process of treatment of these patients, which provided for the use of a modern algorithm for the step-by-step prescribing of antimycobacterial drugs, which was supposed to include at least 4 effective ones, and at least 2 — with bactericidal action.

Results and discussion. Among the total number of patients, 134 (93.1 %) patients were treated or continued treatment with a positive effect and a forecast for treatment. Were received «death» in 4 (2.8 %) patients: non-curable TB process from the beginning of treatment — in 1 patient, severe concomitant pathology — in 1 patient; IRIS — in 1 patient and 1 patient died at the ambulatory phase, not TB. Interrupted treatment were received in 5 (3.5 %) patients: low adherence to treatment — in 3 patients, critically ill of the concomitant diseases which not used antituberculosis drugs — in 2 patients; TB diagnosis was performed in 1 (0.7 %) patient.

Conclusions. Before starting treatment for patients with new drugs, it is necessary to estimate the prognosis for treatment according to the criteria: preservation of reserves of antimycobacterial therapy; the developed adherence to treatment. In addition to this, treatment with new drugs can only be initiated provided: a sufficient supply of all antimycobacterial drugs, in the first place re-profiled (linezolid, clophasimin, carbapenems), for the possibility of their course appointment to the patient; the availability of reliable laboratory data from laboratories that successfully undergo regular quality control studies; access to full-scale monitoring of the safety of treatment at any stage of the provision of medical care; at traction of different models of medical care provision, depending on needs and wishes of patients (priority — video-DOТ); psychological support for all patients.

Key words: bedaquiline, new drugs, multidrug resistant tuberculosis.

Контактна інформація:

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