

Ш.М. Маретбаева, А.С. Ракишева, А.Я. Абубакиров
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В КАЗАХСТАНЕ

Наличие у больного туберкулезом легких лекарственной устойчивости возбудителя существенно снижает эффективность лечения, повышает показатели инвалидности и смертности. Высокая распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивости наносит значительный ущерб здоровью населения и экономике здравоохранения. Применение новых противотуберкулезных препаратов –бедаквилина и деламаниду больных МЛУ/ШЛУ-ТБ позволяет повысить эффективность комплексной терапии.

Ключевые слова: туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость, бедаквилин, деламанид, эффективность лечения.

Актуальность: Сегодня туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) является глобальной проблемой во всем мире. При МЛУ-ТБ развивается устойчивость микобактерий туберкулеза к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам первой линии - Изониазиду (H) и Рифампицину (R). По оценочным данным из 480,000 пациентов с МЛУ-ТБ в 2014 году, диагноз был поставлен только 123,000 (26%). При этом только 111,000 (23%) из них когда-либо прошли какой-либо курс лечения препаратами второго ряда[1]. В 2016 году у 0,5 миллионов людей развился МЛУ-ТБ (ВОЗ). Лечение туберкулеза с множественной и, особенно, широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ МБТ) остается сложной задачей. Эффективность терапии таких пациентов остается низкой из-за ограниченного числа противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым сохранена чувствительность возбудителя. Кроме этого, несмотря на более чем 90% охват стандартным курсом лечения больных с МЛУ ТБ в Казахстане, нежелательные явления противотуберкулезных препаратов (ПТП) являются практически повсеместной проблемой, при этом побочные эффекты включают следующие реакции: ототоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность, желудочно-кишечные расстройства, нарушение электролитного баланса, гипотиреоз. Сочетание нежелательных явлений усложняет ведение пациентов с МЛУ-ТБ и часто приводит к приостановлению и замене препаратов[2,3]. Более того, нежелательные явления, возникающие в процессе лечения, как правило, являются основными факторами, приводящими к развитию отрывов от лечения [4] и низкой частоте конверсии посева мокроты[5]. Существенная роль в повышении эффективности химиотерапии у лиц с резистентным туберкулезом принадлежит внедрению в практику новых противотуберкулезных лекарственных средств. Появление новых противотуберкулезных препаратов, в частности бедаквилина, стало важным этапом в лечении туберкулеза. В 2013 и 2014 годах, два новых противотуберкулезных препарата, бедаквилин и деламанид, получили одобрение на использование в лечении МЛУ-ТБ со стороны регуляторных органов. Опорные исследования, проведенные в отношении данных препаратов, при простом добавлении их к основному режиму лечения, показали улучшение промежуточных и отдаленных результатов, при сохранении его токсичности и продолжительности терапии. Исследования показали, что этот препарат особенно эффективен при лечении МЛУ-ТБ[7-10]. Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии, а это в свою очередь – к гибели микробной клетки. Данное лекарственное средство доказало высокую эффективность при лечении больных туберкулезом с МЛУ ТБ в клинических исследованиях [6]. Бедаквилин – это первый принципиально новый препарат для лечения больных туберкулезом за последние 40 лет. Препарат сокращает время наступления конверсии мазка мокроты, тем самым уменьшая бактериальную нагрузку на окружающую среду. Высокая инфицированность среди населения в Казахстане увеличивает риск заражения контакте с больным с бактериовыделением, выделяющим устойчивые штаммы возбудителя.

Основная часть. Имея высокие показатели МЛУ и ШЛУ среди новых и повторных случаев на фоне общего снижения заболеваемости туберкулезом, Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан подписало Меморандум о сотрудничестве с неправительственной организацией «Партнеры во имя здоровья» (ПВИЗ), в целях реализации проекта endTB, направленного на улучшение доступа к новым противотуберкулезным (бедаквилин и деламанид) и сопроводительным лекарственным препаратам (линезолид, клофазимин, имипенем-циластатин) с целью повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ ТБ). Приобретаемые в рамках гранта новые противотуберкулезные и сопроводительные лекарственные средства были предоставлены Республике Казахстан на безвозмездной основе в качестве технической помощи (содействия) в рамках проекта endTB для оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов с редкой и (или) особо тяжелой патологией (М/ШЛУ ТБ). Качество ввозимых препаратов подтверждено сертификатами надлежащей производственной практики ВОЗ.

Лечение туберкулеза с применением Бедаквилина, превышает курсы лечения больных чувствительными формами к основным противотуберкулезным препаратам больных по стоимости в 50 раз и более. Однако, первый опыт применения данных препаратов в Казахстане позволил внедрить абсолютно новые схемы, а также извлечь результаты их сочетанного применения. При этом необходимо отметить, что сочетанное применение этих препаратов еще не изучалось. Тем не менее, сочетание препаратов использовалось в отдельных случаях и представляло собой один из альтернативных вариантов для клиницистов в свете недостатков стандартного режима[11]. В течении 2-х лет реализации проекта по расширению доступа к новым ПТП более 400 пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ начали лечение с применением новых противотуберкулезных препаратов в Казахстане.

Целью проведенного исследования явилась оценка эффективности лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ при включении в схему терапии новых противотуберкулезных препаратов – бедаквилина и деламанида.

Для осуществления поставленной цели, 471 пациенту, взятым на лечение с использованием новых ПТП в Казахстане, в схему лечения был включен: Бедаквилин – 249 (53%), Деламанид– 86 (18%), сочетанное применение Бедаквилин + Деламанид (29%). Для Казахстана это большой положительный опыт в сочетании с хорошими промежуточными результатами для совершенствования терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Это прежде всего позволило расширить доступ к новым противотуберкулезным препаратам, улучшить переносимость противотуберкулезной терапии, сократить сроки лечения больных, тем самым повышая приверженность и качество жизни пациентов.

В зависимости от типа, пациенты распределились следующим образом (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение больных в зависимости от типа пациента

Тип	Абсолютное количество больных
Новые случаи	88 пациентов (19,34%)
Рецидивы	145 пациентов (31,87%)
Лечение после неудачи лечения	200 пациентов (43,96%)

Лечение после перерыва	6 - пациент (1,3%)
Другие ранее леченные пациенты	16 пациентов (3,5 %)

Данные таблицы 1 показывают, что высокую долю пациентов (43,96%) – составляют больные неудачами лечения после применения препаратов резервного ряда. Многие из этих пациентов находились в 1Г группе диспансерного наблюдения и считались неизлечимыми.

Если посмотреть результаты ТЛЧ, у пациентов, взятых на лечение до начала внедрения проекта, то мы видим, что 69,36% больных это пациенты с ПреШЛУ и ШЛУ-ТБ (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение пациентов в зависимости от лекарственной устойчивости

Тип устойчивости к ПТП:	100%
МЛУ	27,74%
ПреШЛУ (Фторхинолонам)	12,53%
ПреШЛУ (Инъекционным)	11,41%
ШЛУ	45,42%
R уст.GeneXpert	1,57%
Н и R устойчивость	1,35%

Первые промежуточные результаты завершивших лечение в Казахстане, обнадеживают и имеют потенциальную возможность значительно улучшить возникшую на сегодня ситуацию с резистентными формами (таблица 3).

Таблица 3 - Эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ при применении новых противотуберкулезных препаратов

Исходы лечения	127 пациентов, завершивших лечение:
Вылечен	94 больных (74%)
Умер	11 больных (8,67)
Неудача лечения	9 больных (7%)
Нарушение режима	13 больных (10,24%)

Эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ при включении в схему терапии новых противотуберкулезных препаратов – бедаквила и деламаида оказалась достаточно высокой. Исход – вылечен был достигнут у 74% пациентов (при рекомендуемом базовом показателе ВОЗ не менее 50%).

Таким образом, полученные результаты лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ при включении в схему терапии новых противотуберкулезных препаратов – бедаквила и деламаида показали их высокую эффективность, что является огромным прогрессом по сравнению с существующими методами лечения туберкулеза.

Уровень неблагоприятных исходов и высокая токсичность противотуберкулезных препаратов при лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ повышают необходимость проведения дальнейших исследований с целью получения информации в отношении оптимального приема бедаквила и деламаида как в отдельности, так и при их сочетанном применении. Кроме этого, задача разработки более эффективного, безопасного и более доступного лечения МЛУ-ТБ может быть достигнута путем создания нескольких альтернативных схем лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Всемирная организация здравоохранения. Глобальный отчет по туберкулезу за 2015 год (2015).
- 2 Натансон Е. Побочные эффекты при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: результаты инициативы DOTS-плюс // Int. J. Tuberc. LungDis. – 2004. - №8. – P.1382–1384.
- 3 Vu С. Нежелательные явления, связанные с лечением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: систематический обзор и мета-анализ // Am. J. Ther. – 2013. - №1. – P. 88-97.
- 4 Санчес-ПадильяЕ. Причины неудачного исхода при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью в Армении: количественное и качественное исследование // Int. J. Tuberc. LungDis. – 2014. - №18. – P. 160–167.
- 5 Шеан Е. Нежелательные явления, связанные с препаратами и их связь с результатами пациентов, получающих лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в Южной Африке // PloSOne. – 2013. - №8. – P. 52-57.
- 6 PymA.S.,DiaconA.H.,TangS.J.,ConradieF.,DanilovitsM.,ChuchottawornC., Vasilyeva I., Andries K., Bakare N., de MarezT., Haxaire-Theeuwes M., LounisN.,MeyvischP., VanBaelenB.,vanHeeswijkR. P., DannemannB. TMC207-C209 Study Group. Bedaquiline in the treatment of multidrug-and extensively drug-resistant tuberculosis // Eur.Respir.J.–2016. – Vol.47,№2.– P.564-574.
- 7 Диакон А.Мультирезистентный туберкулез и преобразование культуры при приеме бедаквила // N. Engl. J. Med. – 2014. - №371. – С. 723–732.
- 8 Глер М.Т.Деламаид при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью // N. Engl. J. Med. – 2012. - №366. – С. 2151–2160.
- 9 Пим А.С. Бедаквилин в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Eur. Respir. J. – 2015. - №47. – P. 724–731.
- 10 СкрипконокаВ.Деламаид улучшает результаты и снижает смертность от туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Eur. Respir. J. – 2013. - №41. – P. 1393–1400.
- 11 Маттели А., Д’Амброзио Л., Центис Р., Талоллини М.,Миглиори Г.В. Благотворительно-испытательное и оптимальное использование новых противотуберкулезных лекарств // LancetInfect. Dis. – 2015. - №15. – P. 1131–1132.

Ш.М. Маретбаева, А.С. Ракишева, А.Я. Абубакиров
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

**ҚАЗАҚСТАНДА ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ЖАҢА ПРЕПАРАТТАРДЫ ҚОЗДЫРҒЫШТЫҢ ДӘРІГЕ
ТҰРАҚТЫЛЫҒЫ БАР НАУҚАСТАРҒА ЕМГЕ ҚОЛДАНУ**

Түйін: Өкпе туберкулезіне шалдыққан науқастардың дәрілік препараттарға қоздырғыштың төзімділігінің бар болуы емдеу тиімділігін айтарлықтай төмендетеді, ал мүгедектік пен өлім көрсеткіштерін өсіреді. Көптеген және ауқымды дәрілерге көнбейтін дәрілік тұрақтылықтың кең таралуы халықтың денсаулығына және денсаулық сақтау саласының экономикасына айтарлықтай зиян келтіреді. MDR / XDR-TB науқастарына жаңа туберкулезге қарсы дәрі-дәрмектерді қолдану - Бедаквилина мен Деламанида - кешенді терапияның тиімділігін арттырады.

Түйінді сөздер: туберкулез, көптеген және ауқымды дәрілерге көнбейтін дәрілік тұрақтылық, бедаквилин, деламанид, емдеу тиімділігі.

Sh.Maretbaeva, A. Rakisheva, A.Abubakirov
Asfendiyarov Kazakh National medical university

APPLICATION OF NEW DRUGS FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG RESISTANCE IN KAZAKHSTAN

Resume: Presence of a drug-resistant pathogen in a patient with pulmonary tuberculosis significantly reduces the effectiveness of treatment, increasing the rates of disability and mortality. The high prevalence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis causes significant damage to the health of the population and the healthcare economy. The use of new anti-TB drugs - Bedaquiline and Delamanid in MDR / XDR-TB patients - improves the effectiveness of complex therapy.

Keywords: tuberculosis, multiple and broad drug resistance, bedaquiline, delamanid, effectiveness of treatment.