

РАЗДЕЛ IV НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА

УДК 616-002.5-085.33

Скрягина Е.М.¹, Гуревич Г.Л.¹, Солодовникова В.В.¹, Климук Д.А.¹, Дюсьмикеева М.И.¹,
Ветушко Д.А.¹, Журкин Д.М.², Скрягин А.Е.², Сеткина С.Б.³

¹Республиканский научно-практический центр пульмонологии и физиотерапии,
Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Эффективность и безопасность новых противотуберкулезных лекарственных средств

Введение

Возникновение устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС), и в частности выявление случаев заболевания туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), стало основной проблемой здравоохранения в ряде стран и препятствием на пути к эффективному глобальному контролю над ТБ. Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ-ТБ остается ниже заложенного в Плане действий по борьбе с ТБ в Европейском регионе ВОЗ на 2016–2020 гг. целевого показателя в 75%. Лишь 49% пациентов, которым в 2012 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, были успешно пролечены.

В Республике Беларусь отмечается неблагоприятная ситуация по МЛУ-ТБ. Согласно данным ВОЗ, в 2015 г. показатель множественной лекарственной устойчивости среди вновь выявленных пациентов составил 37%, а среди ранее проходивших лечение – 69%. Из пациентов, которым в 2012 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, лишь чуть больше половины (54%) были успешно пролечены.

Стремительное развитие лекарственной устойчивости представляет собой серьезную угрозу контролю за туберкулезом в мире. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до полумиллиона новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Существующие схемы лечения МЛУ-ТБ далеки от удовлетворительных: общая продолжительность составляет 20 месяцев и более, что требует ежедневного приема лекарственных средств, которые являются более токсичными и менее эффективными, чем используемые для лечения восприимчивого к лекарственным средствам туберкулеза, а также имеют высокую стоимость. Среди пациентов с МЛУ-ТБ во всем мире в 2009 году зафиксировано успешное лечение только 48%, в основном из-за высокой частоты гибели пациентов (15%) и потери для наблюдения (28%), что также, как правило, обусловлено развитием нежелательных реакций, среди других факторов. В подгруппе из 200 пациентов с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) в 14 странах успех лечения был достигнут всего у 33% пациентов в целом, а 26% пациентов умерли. Решение данной значимой медицинской и социальной проблемы потребовало внедрения новых противотуберкулезных лекарственных средств,

которые помогут обеспечить пациентов более эффективным, безопасным и более коротким режимом лечения при меньшей стоимости.

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в исследовании и разработке новых лекарственных средств и схем лечения ТБ. Два новых препарата – бедаквилин и деламанид – получили одобрение регулирующих органов при ускоренных процедурах Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (USFDA) и Европейского медицинского агентства (EMA). Решение о регистрации новых противотуберкулезных препаратов на основании результатов клинических испытаний фазы IIb, на основании ограниченных данных по профилю эффективности и безопасности, было обусловлено высоким уровнем медико-социальной значимости внедрения новых препаратов в схемы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Внедрение новых препаратов с ограниченным объемом данных для широкого применения в медицинских программах сопряжено с необходимостью решения на страновом уровне ряда проблем, связанных с необходимостью обеспечения контроля за правильным применением новых лекарственных средств, мониторинга безопасности пациентов и фармаконадзора, а также гарантии применения при максимальном уровне пользы для пациентов и медицинской программы, минимальном уровне рисков для пациентов и гарантии предотвращения дальнейшего развития лекарственной устойчивости. Обеспечение выполнения данных задач потребовало реализации комплекса мер на страновом уровне, которые включали разработку законодательной базы, обеспечение соответствия клинико-лабораторной и инструментальной базы, обучение персонала, внедрение новых процедур мониторинга пациентов, разработку и внедрение активного мониторинга безопасности пациентов.

Цель исследования

Оценить эффективность, безопасность и переносимость новых противотуберкулезных режимов лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ в Республике Беларусь.

Материалы и методы

Методы исследования включали проведение когортного ретро- и проспективного исследования пациентов, получавших и получающих новые и перепрофилированные противотуберкулезные лекарственные средства в Республике Беларусь в период с 2015 по март 2017, имеющих промежуточные (6 месяцев от начала терапии) и/или окончательные результаты лечения (n=300 человек).

Для описания когорты использовались группы переменных для характеристики профиля эффективности и профиля безопасности новых противотуберкулезных лекарственных средств.

Характеристика профиля эффективности новых противотуберкулезных лекарственных средств включали демографические данные, медицинские данные (статус бактериовыделения, тип устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), тип случая, дата начала лечения и пр.). Оценка зависимости сроков абациллирования от длительности лечения выполнена по Каплан-Мейеру.

Характеристика профиля безопасности новых противотуберкулезных лекарственных средств была выполнена на основании данных о частоте развития и характере нежелательных реакций, частоте развития и характере серьезных нежелательных реакций, характеристике степени тяжести, предотвратимости, обратимости, факторов риска, эффективности мер по купированию, эффективности мер минимизации риска, а также доле нежелательных реакций, повлекших модификацию или отмену противотуберкулезной терапии.

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности осуществлялся с помощью пакета Microsoft Excel, сбор первичной информации по характеристике профиля безопасности осуществлялся с использованием специальной базы данных когортного мониторинга новых противотуберкулезных лекарственных средств, статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов Statistica, EpiInfo.

Результаты и обсуждение

Когорта, сформированная для выполнения когортного ретро- и проспективного исследования, включала пациентов, получавших и получающих новые и перепрофилированные противотуберкулезные лекарственные средства в Республике Беларусь в период с 2015 по март 201 года, и имеющих промежуточные (6 месяцев от начала терапии) и/или окончательные результаты лечения ($n=300$ человек).

Более половины пациентов в когорте имели возраст от 31 до 50 лет. Средний (\pm стандартное отклонение) возраст пациентов составил $38 \pm 12,38$ лет. Отмечалось существенное превышение количества пациентов мужского пола по сравнению с пациентами женского пола, пациенты мужского пола составили 71,7% выборки. Сформированная выборка по половозрастной структуре отражала особенности структуры популяции пациентов, имеющих туберкулез легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Когорта была сформирована из пациентов, имеющих легочную локализацию туберкулезной инфекции с подтвержденной множественной или широкой лекарственной устойчивостью. Основная часть пациентов (206 пациентов; 68,7%), включенных в когорту, имела туберкулез легких с широкой лекарственной устойчивостью в фазе распада.

Сопутствующая патология у пациентов в когорте включала алкогольную зависимость, сердечно-сосудистую патологию, патологию центральной нервной системы, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания почек, психиатрические заболевания, нарушения слуха.

Таким образом, сформированная выборка по половозрастной структуре, клинической характеристике и сопутствующей патологии являлась репрезентативной в отношении основной популяции и отражала пациентов, имеющих туберкулез легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, и получающих лечение с включением новых противотуберкулезных лекарственных средств.

Пациенты, включенные в когорту, получали комбинированную противотуберкулезную терапию с новыми и перепрофилированными противотуберкулезными лекарственными средствами. Схема лечения пациентов определялась согласно рекомендациям ВОЗ для пациентов с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, «Клинического руководства по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм», утвержденного приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь, и в соответствии с индивидуальными результатами тестирования на лекарственную чувствительность. Промежуточная оценка эффективности лечения пациентов при назначении комбинированной терапии была выполнена с использованием данных по абациллированию пациентов при оценке результатов микроскопических и микробиологических исследований мокроты на МБТ.

Согласно данным по абациллированию пациентов, включенных в когорту, применение комбинированного режима лечения с включением бедаквилина позволяло добиться конверсии мокроты у 59,7% пациентов на первом месяце лечения, на втором месяце абациллирование наблюдалось у 72% пациентов, на третьем месяце 85,6% пациентов по данным микроскопического и микробиологического исследований имели конверсию мокроты.

У трех пациентов из выборки (1%) не было достигнуто абациллирование по истечении шести месяцев лечения, все пациенты (два пациента с ШЛУ-ТБ и один пациент с МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам) ранее получали лечение второй линией противотуберкулезной терапии.

Таким образом, согласно промежуточным данным оценки результатов лечения пациентов с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств была продемонстрирована высокая эффективность новых режимов лечения по срокам абациллирования и доле пациентов с ШЛУ-ТБ в когорте, у которых было достигнуто абациллирование.

За период наблюдения нежелательные явления были выявлены у 295 (98,33%) пациентов, включенных в когорту. Нежелательные явления включали в себя появление непреднамеренных неблагоприятных объективных или субъективных симптомов, отклонения значений лабораторных параметров, появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения. Большая часть наблюдаемых нежелательных явлений по степени тяжести соответствовала легким или умеренным нежелательным реакциям. Оценка степени тяжести выполнялась с использованием шкалы оценки степени тяжести CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events), v. 4.03. Серьезные нежелательные явления были выявлены у 31 (10,33%) пациентов (95% ДИ: 9,09–12,35). Нежелательные реакции, степень тяжести которых была оценена как тяжелые, были зафиксированы у 98 (32,66%) пациентов (95% ДИ: 29,92–36,54). Наиболее частыми нежелательными реакциями были реакции со стороны гепато-билиарной системы, сердечно-сосудистой системы, со стороны почек и мочевыводящих путей, нарушения метаболизма и обмена веществ. Основная часть нежелательных реакций являлись обратимыми.

Таким образом, исходя из оценки данных активного мониторинга безопасности режимов противотуберкулезной терапии с включением новых и перепрофилированных препаратов, можно сделать вывод, что профиль безопасности данных режимов с точки зрения характеристики выявляемых нежелательных реакций, в целом может быть охарактеризован как благоприятный и согласующийся с данными по профилю безопасности бедаквилин-содержащего режима комбинированной терапии по данным ограниченных клинических предрегистрационных исследований.

Следует отметить существенное отличие полученных данных в части летальных исходов, обусловленных причинами, не связанными с основным заболеванием (туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью): в анализируемой когорте за период мониторинга число летальных исходов, в том числе по причинам, для которых не была установлена взаимосвязь с принимаемой противотуберкулезной терапией, было существенно меньше по сравнению с данными II клинических исследований.

Часть профиля безопасности комбинированного режима, связанного с включением бедаквилина.

Частота и характер серьезных нежелательных явлений в когорте согласуются с имеющимися данными по профилю безопасности используемых режимов, при этом наиболее частыми среди серьезных нежелательных реакций являлись осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включали удлинение интервала QT, неспецифические изменения на ЭКГ, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность и в развитии которых в большинстве случаев устанавливалась взаимосвязь с приемом бедаквилина. Удлинение интервала QT явилось также одной из самых частых нежелательных реакций, наблюдаемых в когорте после начала лечения бедаквилин-содержащим режимом терапии. Следует отметить существенное превышение частоты данного отклонения в мониторируемой когорте (58,42%) по сравнению с дорегистрационными данными (около 25%), при наиболее выраженном превышении частоты в части удлинения интервала QTс от 450 до 480 мсек (41,5% vs 22,5%) и в интервале от 500 мсек (3,1% vs 1%). Новым выявленным аспектом профиля безопасности являлась очень высокая частота иных специфических и неспецифических изменений ЭКГ (76,31%), что требует дальнейшего более тщательного изучения и оценки с учетом кардиотоксических аспектов профиля безопасности бедаквилина. Важным аспектом характеристики данного риска является высокий уровень мониторируемости и эффективность мер минимизации риска, а также его обратимый характер.

Вторым по распространенности аспектом профиля безопасности являлись гепатотоксические реакции, которые явились значимым компонентом как серьезных, так и частых нежелательных реакций. Необходимо отметить существенное превышение распространенности гепатотоксических реакций в мониторируемой когорте по сравнению с данными дорегистрационного исследования в части повышения активности печеночных ферментов (АЛТ/АСТ 65,2%

vs 24,4% – 50%; ГГТП 43,16% vs 9%), а также сывороточного билирубина. Основная часть отклонений не имела клинических проявлений, имела легкую степень тяжести и носила транзиторный характер, что согласуется с данными аспектами характеристики риска по имеющимся данным клинических исследований. Различия по распространенности отклонения могут быть обусловлены отличиями в характеристике мониторируемой популяции, в том числе в части возрастных особенностей, предшествующей терапии, а также распространенности алкогольной зависимости у целевой популяции.

В части аспектов профиля безопасности по частым нежелательным реакциям, развитие которых может быть связано с дополнением режима терапии бедаквилином, существенное отличие наблюдается в частоте развития гиперурикемии (74,21% vs 22,5%) в мониторируемой популяции, которое в подавляющем большинстве случаев имело легкую степень тяжести, носило характер лабораторного отклонения без клинических проявлений и имело обратимый характер. Характерным являлась также значительно меньшая частота развития нарушений со стороны ЦНС (головная боль, головокружения): 10,0% vs 23,5%.

Наиболее частыми среди серьезных нежелательных реакций являлись осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (30%), которые включали удлинение интервала QT, неспецифические изменения на ЭКГ, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Серьезные нарушения плазменных концентраций электролитов составили 20% и проявлялись гипомагниемией, гипокалиемией, гипокальциемией. Серьезные нарушения со стороны центральной нервной системы составили 15% и включали судороги с потерей сознания, церебральный инсульт, развитие эпилептического статуса. Осложнения со стороны почек и мочевыводящих путей составили 15% от общего количества серьезных нежелательных реакций и представляли собой токсические нефропатии. Осложнения со стороны гепато-билиарной системы составили 10% от общего числа серьезных нежелательных реакций и были связаны с развитием токсического гепатита. По 5% составили психиатрические нарушения (психомоторное возбуждение) и нарушения со стороны иммунной системы (ангионевротический отек).

Часть профиля безопасности комбинированного режима, не связанного с включением бедаквилина.

В части профиля безопасности комбинированного режима противотуберкулезной терапии были отмечены важные аспекты безопасности, для которых более вероятной является взаимосвязь с другими компонентами схемы, однако наличие которых может оказывать непосредственное влияние на профиль безопасности как схемы в целом, так и потенцировать неблагоприятные аспекты профиля безопасности бедаквилина. К таким аспектам профиля были отнесены электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия), а также нарушения функции почек. Нарушения сывороточных концентраций электролитов имели очень высокий уровень распространенности (от 25,79% до 45,26%), а также вошли в число серьезных нежелательных реакций по степени тяжести их проявления. В большинстве случаев данные нежелательные реакции носили характер лабораторных отклонений, имели транзиторный характер и высокий уровень мониторируемости. Принимая во внимание наличие в схеме лечения нескольких противотуберкулезных лекарственных средств с проаритмогенным потенциалом, включая новые и перепрофилированные лекарственные средства, критически важным представляется обеспечение регулярного мониторинга и мер минимизации риска по данным аспектам наблюдаемых лабораторных отклонений. Нарушения функции почек также вошли в число частых нежелательных реакций в части лабораторных отклонений (распространенность изменений сывороточного креатинина 45,79%) и изменений СКФ, однако в нескольких случаях имели место проявления серьезных нежелательных реакций в форме токсической нефропатии. Данный аспект профиля безопасности у целевой популяции также следует учитывать и обеспечивать весь комплекс мероприятий по минимизации риска, в том числе в связи с его существенным потенциалом влияния на профиль безопасности иных компонентов терапии.

В целом по профилю безопасности мониторируемых режимов противотуберкулезной терапии с включением новых и перепрофилированных лекарственных средств можно сделать вывод, что основная часть рисков, составляющих профиль безопасности, характеризовалась легкой степенью тяжести проявления нежелательных реакций, их обратимым характером и высокой степенью мониторируемости. Серьезные нежелательные реакции по частоте и характеру проявления в целом согласовывались с данными иных исследований, а также характеризовались в большинстве случаев обратимостью. Определенные отличия наблюдались в части характеристики рисков нарушений со стороны сердечно-сосудистой, гепато-билиарной систем, метаболизма и обмена веществ, почек и мочевыводящих путей. Существенное влияние на результирующий профиль безопасности комбинированного режима химиотерапии с новыми и перепрофилированными лекарственными средствами в части как серьезных, так и наиболее частых нежелательных реакций оказывают включаемые иные компоненты схемы лечения, а также характеристические особенности популяции (степень тяжести по основному заболеванию, наличие сопутствующей патологии и зависимостей (злоупотреблений), возраст, последствия ранее полученного лечения по основному заболеванию). Характеристика рисков, определяемых для мониторируемых режимов, продемонстрировала взаимосвязанность между различными аспектами профиля безопасности, а также существенное влияние на результирующий профиль безопасности регулярного мониторинга параметров безопасности выполняемой терапии и реализации комплекса мер минимизации риска.

Заключение

Согласно данным оценки результатов лечения пациентов с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств была продемонстрирована высокая эффективность новых режимов лечения по срокам абациллирования и доле пациентов с ШЛУ-ТБ в когорте, у которых было достигнуто абациллирование.

В отношении профиля безопасности мониторируемых режимов противотуберкулезной терапии с включением новых и перепрофилированных лекарственных средств можно сделать вывод, что основная часть рисков, составляющих профиль безопасности, характеризовалась легкой степенью тяжести проявления нежелательных реакций, их обратимым характером и высокой степенью мониторируемости. Серьезные нежелательные реакции по частоте и характеру проявления в целом согласовывались с данными иных исследований, а также характеризовались в большинстве случаев обратимостью. Определенные отличия наблюдались в части характеристики рисков нарушений со стороны сердечно-сосудистой, гепато-билиарной систем, метаболизма и обмена веществ, почек и мочевыводящих путей. Существенное влияние на результирующий профиль безопасности комбинированного режима химиотерапии с новыми и перепрофилированными лекарственными средствами в части как серьезных, так и наиболее частых нежелательных реакций оказывают включаемые иные компоненты схемы лечения, а также характеристические особенности популяции. Характеристика рисков, определяемых для мониторируемых режимов, продемонстрировала взаимосвязанность между различными аспектами профиля безопасности, а также существенное влияние на результирующий профиль безопасности регулярного мониторинга параметров безопасности выполняемой терапии и реализации комплекса мер минимизации риска.

Принимая во внимание высокий уровень терапевтической эффективности, продемонстрированный у целевой популяции, имеющий высокий уровень ограничений по терапевтическим альтернативам лечения жизнеугрожающего инфекционного заболевания с высоким уровнем медико-социальной значимости, а также данные о достаточно благоприятном профиле безопасности новых режимов при условии обеспечения надлежащего мониторинга целевой популяции, соотношение польза-риск по новым компонентам режимов лечения подтверждается как благоприятное для основной целевой популяции.

пол, $IS=1$ – при наличии интоксикационного синдрома и $IS=0$ – при его отсутствии. Рассчитано Z критическое, равное 1,07. При $Z \leq Z_{кр}$ прогнозируем закрытие полости распада в течение 4 месяцев существования искусственного пневмоторакса. Если $Z > Z_{кр}$ – полость распада за данный период времени не закроется, ИП следует вести до 6 месяцев.

Выводы

1. При выполнении первого контрольного рентгенологического исследования при $Z \geq -1,304$ прогнозируется закрытие полости распада, если $Z < -1,304$ – полость распада в легочной ткани не закроется.
2. В случае, когда $Z \geq -1,304$, необходимо ограничиться ХТ, при $Z < -1,304$ целесообразно решение вопроса о более раннем ИП или хирургическом лечении (консультация торакального хирурга).
3. Прогностически важными признаками для определения сроков ХТ до наложения ИП являются: возраст пациента, наличие или отсутствие различных вариантов МЛУ МБТ (включая широкую лекарственную устойчивость) и диаметр полости распада. При $Z \leq -2$ прогнозируют срок ХТ до наложения ИП до 3 месяцев, если $Z > -2$ – до 6 месяцев.
4. Прогностически важными признаками для определения длительности применения ИП является: пол, распространенность процесса, лекарственная чувствительность, наличие интоксикационного синдрома. При $Z \leq 1,07$ прогнозируют длительность применения ИП в течение 3 месяцев, при $Z > 1,07$ – до 6 месяцев.

УДК 616-002.5-053.2:615.28

Кривошеева Ж.И.¹, Авчинко В.П.², Горбачева В.А.³, Дюрдь Г.Ч.³, Емельянова Н.А.², Исаенко Н.А.³, Крапивина С.В.³, Левченко М.В.⁴, Лисичкина Е.В.⁵, Руховец Н.С.³, Шевлякова А.А.³

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

³Областные противотуберкулезные диспансеры, Беларусь

⁴Противотуберкулезный диспансер № 1, Минск, Беларусь

⁵Противотуберкулезный диспансер № 2, Минск, Беларусь

Превентивная химиотерапия туберкулеза у детей в условиях широкого распространения лекарственно-устойчивых форм возбудителя

Введение

Устойчивость возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) представляет собой серьезную проблему для национальных туберкулезных программ во многих странах и является фактором, принципиально влияющим на лечение и профилактику туберкулеза (ТБ). С учетом особенностей современной эпидемической ситуации в республике – низкая детская заболеваемость туберкулезом на фоне высокого уровня мультирезистентного туберкулеза (МЛУ-ТБ) – меняются подходы к выявлению и ведению детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) из семейного очага МЛУ-ТБ, очага с монорезистентностью к изониазиду и очага ТБ без бактериовыделения (МБТ-). Необходима также разработка нового алгоритма диагностики и ведения пациентов детского возраста с туберкулезом на стадии обратного развития и спонтанно излеченным.

Материалы и методы

Объектом исследования были пациенты детского возраста с латентной туберкулезной инфекцией и спонтанно излеченным туберкулезом органов дыхания (ТОД). Материалом для