

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2017
УДК 616.24.002.5-085/2/.3-036.8
DOI 10.11603/1681-2727.2017.4.8418

Ю.І. Феценко, Н.А. Литвиненко, Г.О. Варицька, О.П. Чоботар, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько,
В.В. Давиденко, Л.В. Щербакова, Н.В. Гранкіна

ПЕРСПЕКТИВИ ПОКРАЩАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ: СВІТОВІ ТЕНДЕНЦІЇ ТА ВІТЧИЗНЯНІ ДОСЯГНЕННЯ

ДУ «Національний інститут фізичної реабілітації і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Мета роботи – вивчити ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) та туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) у разі застосування стандартних підходів до формування режиму антимікобактерійної терапії та представити перші результати щодо ефективності адаптованих до України скорочених 12-місячних режимів антимікобактерійної терапії із включенням лінезоліду.

Матеріали і методи. Загалом дизайн роботи включав декілька видів досліджень. У ретроспективному когортному дослідженні вивчали ефективність лікування серед 1038 хворих на МРТБ та РРТБ за період з 2006 по 2015 рр. У проспективному клінічному дослідженні випадок-контроль вивчали ефективність скорочених 12-місячних режимів антимікобактерійної терапії (АМБТ) серед 150 хворих на нові випадки МРТБ, у тому числі з резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів (пре-РРТБ) за період з 2015 по 2016 рр. Скорочені 12-місячні режими АМБТ для хворих на МРТБ та пре-РРТБ включали мінімум 6 ефективних ПТП: піразинамід, канаміцин/капреоміцин, левофлоксацин/моксифлоксацин, протіонамід, циклосерин, лінезолід та високі дози ізоніазиду.

Результати. Серед хворих на МРТБ (включаючи резистентність до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів) «ефективного лікування» (вилікування + лікування завершене) можна досягти у 66,4 % випадків, навіть без застосування лінезоліду або нових ПТП. Серед хворих на РРТБ «ефективного лікування» при застосуванні режимів АМБТ без нових ПТП можна досягти майже у 70,0 % хворих, але тільки серед нових випадків. Ефективність лікування різко втрачається серед хворих, котрі мали попередній досвід застосування ПТП, особливо II ряду. Ефективність лікування скорочених 12-місячних режимів АМБТ для хворих на МРТБ та пре-РРТБ, котрі включають лінезолід, перевищують цільовий показник ВООЗ щодо ефективнос-

ті лікування (85 % ефективного лікування): «вилікування» досягнуто у 95,4-90,6 % хворих.

Висновки. Ефективність лікування індивідуалізованих режимів АМБТ недостатня, навіть серед хворих на МРТБ (без РРТБ): «ефективного лікування» досягали у 64,0-41,8 % хворих відповідно, що не досягає цільового показника ВООЗ (85 %). Втрата ефективності відбувається у першу чергу за рахунок результату «втрачений для подальшого спостереження» та у хворих, лікованих у минулому ПТП II ряду, та за рахунок результатів «невдача лікування» і «помер». Такі результати свідчать про необхідність удосконалення АМБТ за рахунок її скорочення та додавання до існуючого режиму ще одного бактерицидного протитуберкульозного препарату.

У хворих на РРТБ ефективність низька у першу чергу за рахунок показника «невдача лікування», що говорить про недостатній ефект існуючих режимів АМБТ. Для даної категорії хворих необхідно застосування режимів АМБТ з новими протитуберкульозними препаратами та з більш ширшим використанням антибіотиків широкого спектру з антимікобактерійною дією (лінезолід, карбапенем).

Скорочені 12-місячні режими АМБТ із включенням лінезоліду дозволили досягти «вилікування» у 95,4-90,6 % хворих на нові випадки МРТБ і пре-РРТБ та поліпшити вартість-ефективність лікування даної категорії хворих більше ніж у 2 рази.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз з розширеною резистентністю, ефективність лікування, скорочений режим антимікобактерійної терапії, лінезолід.

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) – це форма туберкульозу, при якій пацієнт виділяє мікобактерії туберкульозу (МБТ), резистентні до одного або більше протитуберкульозних препаратів (ПТП), що підтверджує-

но результатами тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ [1-3].

Найбільш несприятливими формами ХРТБ є мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) – резистентність МБТ як мінімум до H та R і туберкульоз з розширеною резистентністю (РРТБ) – додатково до МРТБ резистентність МБТ до будь-яких фторхінолонів і як мінімум до одного із трьох ПТП II ряду для ін'єкційного застосування (канаміцин, амікацин, капреоміцин) [3]. За останніми міжнародними рекомендаціями, форми туберкульозу, резистентні до рифампіцину (РифТБ) – як за молекулярно-генетичними методами, так і за ТМЧ МБТ (коли збережена чутливість до ізоніазиду або дані щодо резистентності невідомі), виділені в окремий вид ХРТБ та за тактикою лікування не відрізняються від такої для МРТБ [4].

На сьогодні проблема антимікобактерійної хіміотерапії хворих на МРТБ є дуже актуальною, тому що в усьому світі визначається тенденція до збільшення кількості хворих із МРТБ до ПТП та з РРТБ, яка є однією з самих несприятливих форм захворювання та представляє серйозну епідеміологічну небезпеку [4-7].

Туберкульоз, та у першу чергу МРТБ, залишається складною багаторівневою медико-соціальною проблемою і важким тягарем для деяких країн, особливо тих, що розвиваються [8-11], та становить серйозну загрозу для громадської охорони здоров'я, а також великий виклик для глобальних зусиль боротьби з туберкульозом. Причин тому багато. По-перше, лікування пацієнтів з МРТБ є складним (прийом не менше 5 ПТП щоденно) та тривалим (18-20 місяців); по-друге – токсичним (викликає велику кількість побічних реакцій), по-третє – дорогим (від 30 до 150 тис. за курс лікування для одного хворого), але не призводить до достатньої ефективності лікування. У 2015 р. розрахункова кількість МРТБ становила близько 480 тис. нових випадків захворювання, та додатково до них – 100 тис. випадків резистентності до рифампіцину, а в 2012 р. – 450 тис. випадків МРТБ відповідно, що говорить про зростання кількості таких штамів [6]. У той же час серед хворих, котрих виявили, лікування розпочало лише 125 тис. хворих у 2015 р. А загальна ефективність лікування серед МРТБ у світі становить лише 52 % [4]. Тобто, від загальної кількості хворих, що мають МРТБ, виліковується лише 10 %. Але навіть оптимальне лікування поодиноких випадків МРТБ не може приборкати епідемію.

Успіх лікування нижче у пацієнтів з РРТБ (40 %) або з резистентністю до фторхінолонів (48 %), порівняно з пацієнтами на МРТБ (64 %), або у тих, котрі мали стійкість до ін'єкційних ПТП II-го ряду (56 %). Успішне лікування встановлено всього у 30, 34 і 19 % хворих на РРТБ з додатковою резистентністю до: амікацин/канаміцин і

капреоміцину; РРТБ плюс стійкість до канаміцину і принаймні до одного ПТП з 4-ї групи; РРТБ плюс стійкість до канаміцину, принаймні до одного ПТП з 4-ї групи та піразинаміду або етамбутолу [12].

Щоб уникнути подальшого розповсюдження інфекції, у світі були розроблені комплексні підходи для швидкого виявлення, належного лікування та ефективні заходи профілактики, котрі були відображені у новій стратегії «Зупинити ТБ». Кінцева мета стратегії – до 2035 р. досягти відсутності нових випадків, відсутності страждань та смертей від туберкульозу [4]. Зусилля мають бути спрямовані на: ранню діагностику ТБ й МРТБ та ранній початок адекватного лікування; ефективне використання препаратів I-го ряду в кожному новому випадку, щоб запобігти в подальшому появи МРТБ; ефективне лікування усіх випадків МРТБ, котрих виявили – безперервними сучасними курсами лікування; пацієнт-орієнтований підхід у лікуванні хворих; соціальний супровід кожному хворому; політична підтримка та прихильність у сфері боротьби з МРТБ; проведення сучасного наукового аналізу здійснених заходів, намічання шляхів їх усунення, використання результатів наукових досліджень для планування заходів Національної програми контролю за туберкульозом (НТП) (операційні дослідження); розробка нових ліків, схем лікування та вакцин, вивчення їх спочатку у вигляді клінічних випробувань або обсерваційних досліджень, із наступною імплементацією у рутинну практику [13-18]. З погляду суспільної охорони здоров'я, розвиток епідемії МРТБ не може контролюватися лише шляхом введення декількох нових антибіотиків, тому що це пов'язано також із дотриманням пацієнтом режиму лікування і належного ведення випадків за підтримки ефективної програми боротьби з туберкульозом. Поліпшення якості надання медичної допомоги може бути досягнуто тільки після того, як попередні помилки будуть ретельно проаналізовані та виправлені, але не у вигляді простих щорічних звітів, а підтверджені сучасним науковим аналізом [11, 19-21].

В Україні, так само як і у світі, попри тенденцію щодо зниження показників захворюваності на ТБ загалом та смертності від цієї хвороби, епідемічна ситуація з ТБ залишається складною. За даними ВООЗ, Європейський регіон має низькі показники ефективності лікування туберкульозу зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП – 72,0 % (в Україні – 67,0 %) і високі – за резистентності МБТ. Із 27 країн з високим рівнем МРТБ Україна посідає 7-у позицію за абсолютною кількістю виявлених випадків МРТБ після Індії, Китаю, Росії, Філіпін, Пакистану, Казахстану, Південної Африки та Індонезії. Зареєстровано зростання кількості випадків МРТБ з 3482 осіб у 2009 р. до 8440 – у 2015 р. Причинами стрімкого зростання кількості хворих на МРТБ є як позитивні зрушення

– впровадження стандартизованих методик діагностики ТБ з використанням сучасних методів досліджень, так і низька ефективність лікування даної категорії осіб (39,0 % ефективного лікування за когорти 2013 р.). Одним із загрозливих факторів є зростання кількості хворих на нові випадки МРТБ на фоні зменшення кількості хворих на нові випадки туберкульозу загалом: в Україні у 2015 р. кількість хворих на нові випадки МРТБ становила 8440 порівняно з 7855 хворими у 2014 р., хворих на нові випадки туберкульозу загалом – 23,9 тис. проти 25,5 тис. хворих, відповідно. За результатами першого національного епідеміологічного дослідження щодо хіміорезистентного ТБ в Україні, рівень МРТБ серед хворих, яким вперше в житті встановлено діагноз ТБ, складає 24,3 %, серед хворих з повторними випадками ТБ – більш ніж удвічі вище – 58,2 %. Питома частка випадків РРТБ становить 13,9 % від загальної кількості хворих на МРТБ. Рівень МРТБ серед нових випадків значно вищий у південно-східних регіонах порівняно з центральною та західною Україною [22, 23].

Оскільки вперше у діючій світовій стратегії важливість проведення наукових досліджень та інновацій стоїть на однаковому ступені важливості з іншими заходами, потрібно виділити напрямки, що є актуальними на даний час. По-перше, це розробка нових протитуберкульозних препаратів та вакцин. Зараз, за даними ВООЗ, оголошено про 9 нових препаратів, що є перспективними при лікуванні туберкульозу. Три із них абсолютно нові, та режими хіміотерапії з їх включенням проходять клінічні випробування. Інші – це або антибактерійні препарати широкого спектру дії, що мають антибактерійну властивість, або деякі з відомих ПТП зі збільшеним дозуванням. Даних, що мають достатній рівень доказовості щодо ефективності та переносимості режимів хіміотерапії з їх включенням, вкрай мало, тому принципи хіміотерапії для хворих на МРТБ, описані у провідних міжнародних керівництвах, носять тільки характер рекомендацій. Така сама ситуація і з рекомендаціями щодо загальних принципів хіміотерапії у хворих на МРТБ. Ці рекомендації у більшості спираються на експертну думку, а не на результати наукових досліджень. Клінічних випробувань існуючих схем хіміотерапії для хворих на МРТБ не проводилось, але навіть операційних ретроспективних когортних досліджень, проспективних обсерваційних щодо ефективності різних режимів хіміотерапії – проведено дуже мало у світі, дослідження дуже різні, що навіть не дозволяє узагальнити дані різних країн та на їх основі надати науково обґрунтовані рекомендації. Тому проведення вітчизняних наукових досліджень – як описових ретроспективних когортних, так і проспективних обсерваційних та клінічних досліджень випадок-конт-

роль, відповідно, що спрямовані на вивчення та підвищення ефективності лікування у хворих як на МРТБ, так і окремо на РРТБ, є вкрай актуальними.

Ефективність та переносимість ПТП II ряду для лікування хворих на МРТБ та РРТБ детально вивчалась в Україні на базі НІФП НАМНУ. Було встановлено, що для хворих на МРТБ серед ПТП 4-ї групи (тіоаміди, циклосерин та ПАСК) доречними для формування режиму хіміотерапії можуть бути тільки тіоаміди та циклосерин (при їх включенні до режиму ХТ значно підвищується ефективність лікування – майже до 80,0 %), у той час як застосування ПАСКу майже не підвищує ефективність лікування. Даний ПТП є необхідним при неможливості застосування інших ПТП 4-ї групи або коли неможливо сформувати режим ХТ з 4-ма ефективними ПТП без ПАСКу [24]. Найкращі результати застосування ПАСКу отримані тільки при його комбінації з ізоніазидом.

Зважаючи на актуальність підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ і РРТБ, необхідно вивчати ефективність та переносимість у першу чергу протитуберкульозних препаратів 5-ї групи, досвід застосування яких у світі невеликий. Раніше даний ПТП був віднесений до 5-ї групи (так звані резервні ПТП), не зважаючи на виражений бактерицидний ефект на МБТ. Тільки після отримання більшої кількості опублікованих даних про його високу ефективність, навіть враховуючи високу вартість і токсичність, за останніми рекомендаціями ВООЗ препарат був віднесений до ПТП II-го ряду (клас С ПТП), що збільшує його значимість при лікуванні хворих на МРТБ та РРТБ.

Хоча усі дослідження щодо ефективності лінезоліду у хворих на МРТБ є досить фрагментарними, та у більшості випадків проведені на невеликій кількості спостережень. Включення лінезоліду до режиму ХТ, у першу чергу для хворих на РРТБ, значно підвищує ефективність лікування, що представлено як за результатами іноземних, так і вітчизняних досліджень.

За даними іншого вітчизняного дослідження, лінезолід найбільш ефективний у вигляді «ступінчастої терапії» – лікування в максимально терапевтичній концентрації внутрішньовенно до припинення бактеріовиділення за мазком (протягом, як правило, 1-го міс. ІФХТ), потім із переходом на дозу 600 мг внутрішньо: припинення бактеріовиділення досягають більше ніж у 95,0 % випадків [25].

За результатами інших комплексних досліджень, проведених в НІФП НАМНУ щодо ефективності, переносимості та доцільності застосування інших резервних ПТП (клоіазимін, кларитроміцин, ізоніазид у високих дозах), було встановлено, що жоден з них не досягає ефективності лінезоліду, та дані препарати можуть бути включені до режимів ХТ лише у випадках, коли немож-

ливо без них сформувати режим ХТ з 4-ма ефективними ПТП [26].

Враховуючи недостатню ефективність лікування хворих на МРТБ та РРТБ, світові та вітчизняні дослідження спрямовані на вивчення ефективності та переносимості скорочених режимів хіміотерапії та режимів із включенням нових протитуберкульозних препаратів. Зараз усе більшу актуальність набувають напрямки вивчення ефективності скорочених схем хіміотерапії, що включають існуючі протитуберкульозні препарати.

Мета роботи – вивчити ефективність лікування хворих на МРТБ та РРТБ у разі застосування стандартних підходів до формування режиму хіміотерапії та представити перші результати щодо ефективності адаптованих до українських умов скорочених 12-місячних режимів хіміотерапії із включенням лінезоліду.

Матеріали і методи

Загалом дизайн роботи включав декілька видів досліджень. Перше – ретроспективне когортне дослідження, у котре включили 1038 пацієнтів на МРТБ та РРТБ. Із них результат лікування на кінець основного курсу антимікобактерійної терапії (АМБТ) відомий у 938 пацієнтів, що становить 90,4 %. Хворим на МРТБ та РРТБ, що увійшли у дослідження, розпочинали інтенсивну фазу АМБТ з 2006 по 2015 рр. на базі клінічних відділень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (702 - 67,6 % хворих) та на базі стаціонару МРТБ КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» ДОР (336 - 32,4 % хворих); після припинення бактеріовиділення та/або клініко-рентгенологічної стабілізації туберкульозу виписували для продовження лікування в ПТД за місцем проживання до завершення основного курсу АМБТ. Дані про хворих отримували з медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих, які включали дані тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ, даних карт ТБ-01-МРТБ, Електронного Реєстру хворих на туберкульоз.

Друге – проспективне клінічне дослідження випадок-контроль щодо ефективності скорочених 12-місячних режимів АМБТ, у котрому брали участь 150 хворих на нові випадки МРТБ, у тому числі – з резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів. Хворим на МРТБ, що увійшли у дослідження, розпочинали інтенсивну фазу АМБТ з 2015 по 2016 рр. на базі клінічних відділень ДУ «НІФП ім. Ф.Г. Яновського АМНУ» та на базі стаціонару МРТБ КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» ДОР.

Критерії включення хворих до проспективного дослідження:

– хворі на РифТБ за результатом GeneXpert, у котрих за результатом ТМЧ МБТ підтверджено МРТБ (у тому чис-

лі з резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів – пре-РРТБ);

– хворі із моно- чи полірезистентністю до рифампіцину, що підтверджено результатом ТМЧ МБТ;

– нові випадки, у котрих від початку лікування діагностовано МРТБ;

– випадки попереднього лікування, у котрих досвід застосування ПТП I ряду – не більше 6 міс.;

– вік хворих – старше 18 років;

– інформована згода на участь у дослідженні;

– отримання результату лікування на момент завершення інтенсивної фази АМБТ.

Критерії вилучення хворих із проспективного дослідження:

– хворі, у котрих не отримано результат ТМЧ МБТ;

– хворі на РРТБ, що підтверджено за ТМЧ МБТ;

– хворі із моно- або полірезистентністю до ізоніазиду (із чутливістю до рифампіцину);

– випадки попереднього лікування із досвідом прийому ПТП II ряду більше 2-х міс.;

– вік хворих менше 18 років;

– виникнення побічних реакцій 3-4 ступеня, котрі потребували повної відміни лінезоліду;

– ВІЛ-інфіковані пацієнти, в яких рівень CD4+ \leq 200 кл./мкл;

– неповні дані щодо результату лікування на момент завершення інтенсивної фази АМБТ.

Хворих, що увійшли у проспективне дослідження, поділили на групи порівняння відповідно до профілю резистентності та призначеного режиму АМБТ:

– 86 хворих на МРТБ без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів:

– 1-ша група – 43 хворих, яким призначали скорочений режим АМБТ № 1.

– 2-га група – 43 хворих, котрим призначили індивідуалізований 20-місячний режим АМБТ.

64 хворих на МРТБ з резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів:

– 3-тя група – 32 хворих, яким призначали скорочений режим АМБТ № 2.

– 4-та група – 32 хворих, котрим призначили індивідуалізований 20-місячний режим АМБТ.

Групи порівняння (1-а та 2-га, а також 3-я та 4-а) формували за методом підбору пар відповідно до віку, статі, поширеності змін у легенях, профілю резистентності МБТ. Зіставність хворих між групами порівняння наведена у таблиці 1.

За даними таблиці 1, хворі не відрізнялися за віком, статтю, рентгенологічними характеристиками, встановленим випадком туберкульозу, що дозволило отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів хіміотерапії, які досліджувались, між групами порівняння.

Клінічні параметри досліджуваних хворих

Клінічна характеристика		Група порівняння				
		1-а n=43	2-а n=43	3-я n=32	4-а n=32	
		abc (%)	abc (%)	abc (%)	abc (%)	
демографічна	чоловіки	20 (46,5)	23 (53,5)	20 (62,5)	21 (65,6)	
	жінки	23 (53,5)	20 (46,5)	12 (37,5)	11 (34,4)	
	≤40 років	16 (37,2)	21 (48,8)	22 (68,8)	20 (62,5)	
	41 рік і >	27 (62,8)	22 (51,2)	10 (31,3)	12 (37,5)	
рентгенологічна	обмежений (1 частка легені)	19 (44,2)	17 (39,5)	10 (31,3)	7 (21,9)	
	однобічний поширений	13 (30,2)	18 (41,9)	13 (40,6)	12 (37,5)	
	двобічний поширений	11 (25,6)	8 (18,6)	9 (28,2)	13 (40,6)	
	без деструкції	16 (37,2)	9 (20,9)	6 (18,8)	7 (21,9)	
	одна порожнина розпаду	22 (51,2)	27 (62,8)	16 (50,0)	10 (31,3)	
	множинні порожнини	5 (11,6)	7 (16,3)	10 (31,3)	15 (44,1)	
випадок захворювання	вперше діагностований	30 (69,8)	21 (48,9)	20 (62,5)	15 (46,9)	
	рецидив	10 (23,2)	10 (23,2)	12 (37,5)	10 (31,2)	
	невдача лікування	3 (7,0)	10 (23,2)	0 (0)	3 (9,4)	
	лікування після перерви	0 (0)	2 (4,7)	0 (0)	4 (12,5)	
профіль резистентності	HRS	43 (100,0)	43 (100,0)	32 (100,0)	32 (100,0)	
	E	13 (30,2)	20 (46,5)	20 (62,5)	27 (84,4)	
	Et	19 (44,2)	13 (27,9)	14 (43,8)	8 (25,0)	
	Km	0 (0)	0 (0)	10 (31,3)	16 (50,0)	
	Sm	0 (0)	0 (0)	7 (21,9)	8 (25,0)	
	Q	Ofx	0 (0)	0 (0)	13 (40,6)	10 (31,3)
		Lfx,Mfx	0 (0)	0 (0)	9 (28,2)	6 (18,8)
масивність МБТ виділення	МБТ (+) методом засіву	19 (44,2)	22 (51,2)	11 (34,4)	15 (44,1)	
	МБТ (+) методом засіву/ мазка	24 (55,8)	21 (48,8)	21 (65,6)	19 (59,4)	
неспецифічні фактори ризику	позитивний ВІЛ статус	1 (2,3)	0 (0)	1 (3,1)	9 (28,1)	
	МРТБ контакт	2 (4,7)	2 (4,7)	3 (9,4)	0 (0)	

Хворим застосовували такі методи обстеження на початку та у процесі лікування:

– клініко-лабораторні (вивчення анамнестичних даних та анамнезу лікування; огляд і фізикальне обстеження; визначення гематологічних та біохімічних показників крові; показників аналізу сечі);

– мікробіологічні (виявлення МБТ у харкотинні молекулярно-генетичним, бактеріоскопічним і бактеріологічним методами; тест медикаментозної чутливості). Моніторинг мокротиння за мазком і культурою на твердому середовищі проводився 1 раз на місяць у період інтенсивної фази та кожні 2 місяці у підтримуючу фазу;

– рентгенологічні (оглядова рентгенограма й бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія уражених

ділянок легень, мультиспіральна комп'ютерна томографія). Рентгенологічне обстеження для пацієнтів 1-ї та 3-ї груп здійснювалося тричі за весь період АМБТ: на початку лікування, в кінці інтенсивної та підтримуючої фази.

Лікування організовано за таким алгоритмом: хворі, що отримували скорочені режими АМБТ, інтенсивну фазу проходили на базі НІФП НАМНУ, після чого на підтримуючу фазу АМБТ були виписані для продовження лікування амбулаторно в ПТД за місцем проживання.

Режими АМБТ формувалися за такими принципами. Після визначення резистентності до рифампіцину молекулярно-генетичним методом за допомогою GeneXpert хворим призначався стандартний режим АМБТ для РифТБ: піразинамід + капреоміцин + левофлоксацин + протіонамід

+ циклосерин (щоденно у загальнотерапевтичних дозах) та додатково до нього лінезолід. Схема призначення лінезоліду – 1200 мг щоденно до припинення бактеріовиділення за мазком, із наступним прийомом у дозі 600 мг щоденно.

У разі отримання за результатами ТМЧ МБТ – МРТБ та збереженій чутливості до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів, призначали скорочений режим АМБТ № 1, який включав попередній склад режиму АМБТ, зі зміною капреоміцину на канаміцин – тривалістю 5 міс. (150 доз) від початку лікування Риф ТБ (інтенсивної фази АМБТ). Потім розпочинали підтримуючу фазу АМБТ у тому ж складі, але без канаміцину протягом 7 міс. (210 доз).

У разі отримання за результатами ТМЧ МБТ - МРТБ та резистентності до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів, призначали скорочений режим АМБТ № 2, що включав попередній склад режиму АМБТ, корекція якого полягала у зміні левофлоксацину на моксифлоксацин (у разі отримання резистентності до фторхінолонів) та капреоміцину на канаміцин у разі чутливості до аміноглікозидів, та додавали високі дози ізоніазиду (незалежно від резистентності до препаратів II ряду). Інтенсивна фаза АМБТ мала тривалість 6 міс. (180 доз) від початку лікування Риф ТБ (ІФХТ). Потім розпочинали підтримуючу фазу АМБТ у тому ж складі, але без канаміцину/капреоміцину протягом 6 міс. (180 доз).

Хворим груп порівняння (2-га та 4-та) застосовували стандартні підходи до формування режиму АМБТ за наказом МОЗ України № 620 [3]: інтенсивну фазу протягом 8 міс. та підтримуючу фазу протягом 12 міс., у складі хіміотерапії включали ті ж самі ПТП, тільки без лінезоліду та ізоніазиду у високих дозах.

У разі отримання РРТБ хворі продовжували лікування із включенням лінезоліду, але вже за індивідуалізованим режимом АМБТ стандартної тривалості (20 міс.) та виключались із дослідження.

У разі, якщо у хворого в основних групах порівняння (1-ї та 3-ї) визначалась резистентність і/або непереносимість протіонаміду або циклосерину, ці ПТП замінювалися на ПАСК або етамбутол, якщо до них була збережена чутливість МБТ, і пацієнт продовжував лікування за скороченим режимом АМБТ в рамках дослідження. У разі, якщо у хворого в основних групах порівняння визначалась вестибулоототоксична побічна реакція на прийом канаміцину, цей аміноглікозид змінювали на капреоміцин, і пацієнт продовжував лікування за скороченим режимом АМБТ в рамках дослідження. У разі, якщо у хворого в основних групах порівняння визначали побічні реакції 3-4 ступеня, характерні для лінезоліду (периферичні нейропатії, ретробульбарний неврит, анемія), які не вдалося усунути симптоматичними і дезінтоксикаційними засобами, препарат відміняли, що було критерієм вилучення з дослідження і

продовження лікування стандартним 20-місячним курсом.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблялися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Обраховувалися й визначалися середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні/менші 0,05.

Результати лікування оцінювали за стандартними показниками когортного аналізу на кінець АМБТ: вилікування, лікування завершено, невдача лікування, втрачений для подальшого спостереження, помер.

У хворих 1-ї та 3-ї груп результат «невдача лікування» на момент завершення інтенсивної фази розцінювався як результат основного курсу АМБТ в цілому. Якщо в подальшому лікування із застосуванням ПТП II ряду тривало, це розцінювалося як продовження основного курсу АМБТ стандартної тривалості, з подальшою новою оцінкою результатів лікування відповідно до вимог наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. [3].

Робота виконана за кошти Держбюджету.

Результати досліджень та їх обговорення

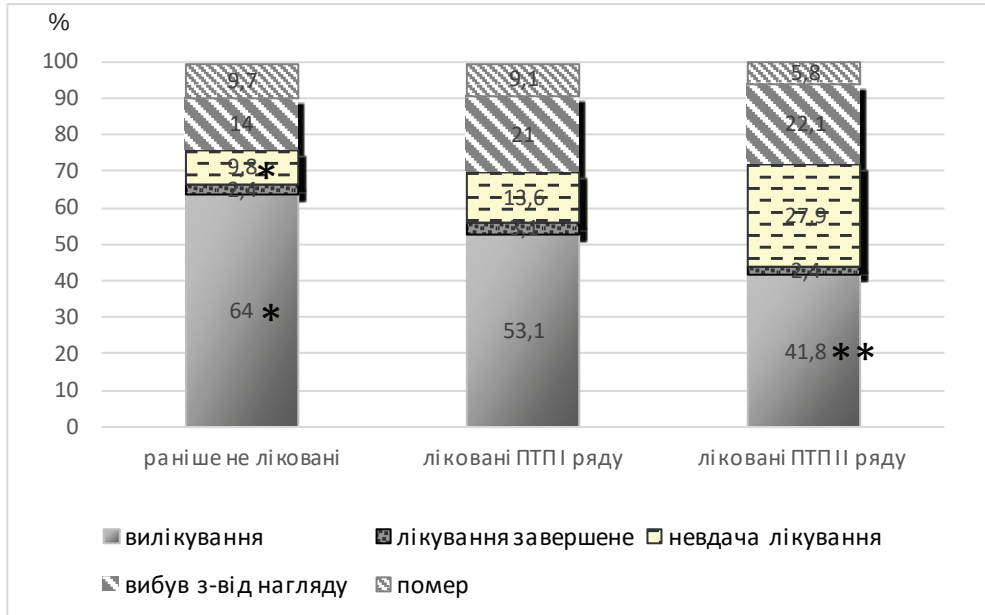
За результатами ретроспективного когортного дослідження, ефективність лікування хворих на МРТБ (без РРТБ) стандартної тривалості (20 міс.) за когорти з 2006 по 2015 рр. включно була такою (мал. 1).

Серед хворих на МРТБ (включаючи резистентність до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів) «ефективного лікування» (вилікування + лікування завершено) можна досягти у 66,4 % випадків, навіть без застосування лінезоліду або нових ПТП. Даний показник майже в 2 рази вищий, ніж середньоукраїнський (39 % ефективного лікування за когорти 2013 р.), але не є достатнім. Втрата ефективності лікування відбувається, у першу чергу, за рахунок осіб, що «втрачені для подальшого спостереження» – 14,0 % хворих. Майже 20 % хворих мали або результат «невдача лікування», або «помер», що говорить про невисоку ефективність застосовуваних режимів хіміотерапії. Показовим прикладом недосконалості тривалого 20-місячного лікування, котре складається в основному з бактеріостатичних препаратів, є ефективність серед раніше лікованих хворих: «втрачені для подальшого спостереження» становлять більше 20,0 % та серед лікованих раніше

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПТП II ряду великий відсоток (майже 28 %) – результат «невдача лікування». Таким чином, режими хіміотерапії,

що складаються із тривалого застосування в основному бактеріостатичних препаратів, себе не оправдовує.

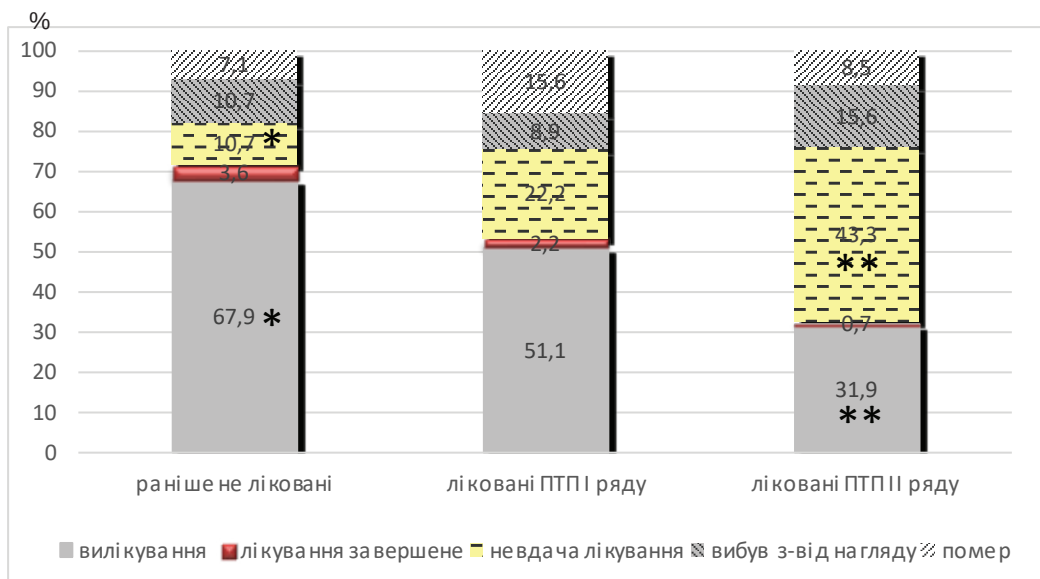


Мал. 1. Ефективність лікування хворих на МРТБ залежно від анамнезу попереднього лікування.

Примітки (тут і далі): * – вірогідна ($p < 0,05$) різниця значення показників між хворими, раніше не лікованими, лікованими ПТП I ряду або лікованими у минулому ПТП I-II ряду; ** – значення показників між хворими, лікованими ПТП I або II ряду.

За результатами ретроспективного когортного дослідження, ефективність лікування хворих на МРТБ з резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів/

поліпептидів (пре-РРТБ) стандартної тривалості (20 міс.) за когорти з 2006 по 2015 рр. включно була такою (мал. 2).



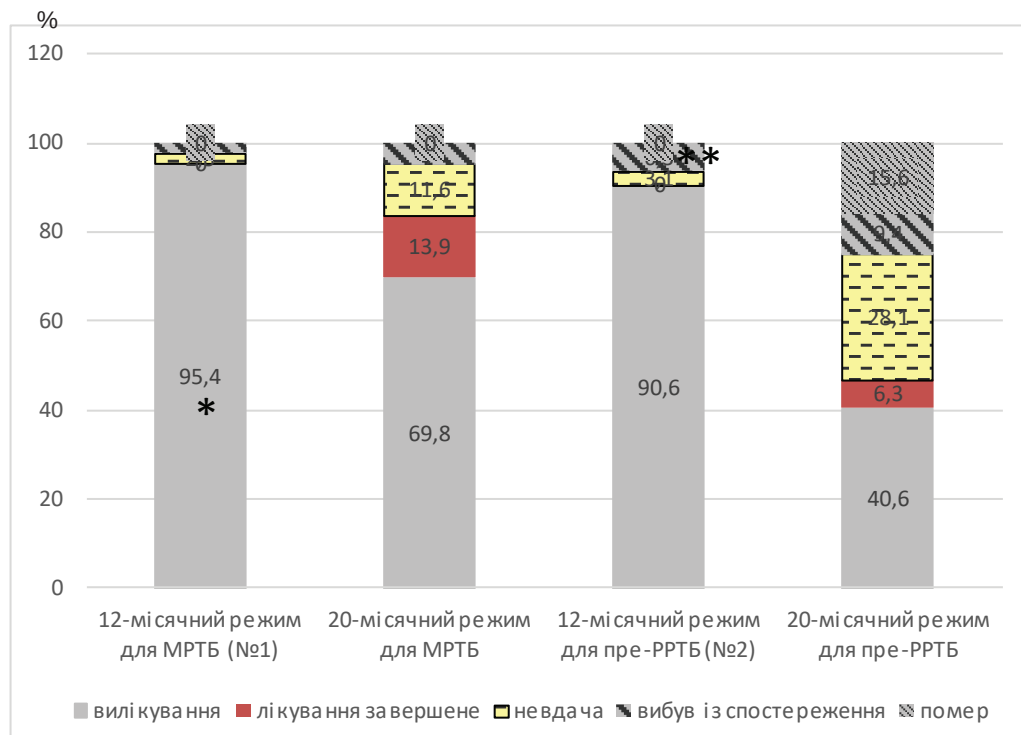
Мал. 2. Ефективність лікування хворих на МРТБ з резистентністю до фторхінолонів або аміноглікозидів/поліпептидів залежно від анамнезу попереднього лікування.

Серед хворих на пре-РРТБ «ефективного лікування» (вилікування + лікування завершено) при застосуванні режимів хіміотерапії без нових ПТП можна досягти майже у 70,0 % хворих, і тільки серед нових випадків. Ефективність різко втрачається серед хворих, котрі мали попередній досвід протитуберкульозних препаратів, особливо II ряду. Відмінністю серед хворих на МРТБ є те, що втрата ефективності лікування відбувається за рахунок, у першу чергу, «невдач лікування», що говорить про невідповідність застосування таким хворим існуючих режимів хіміотерапії та необхідність отримання якнайшвидшої можливості доступу до лікування з новими бактерицидними резервними ПТП (такі як лінезолід та карбапенеми) та новими протитуберкульозними препаратами (бедаквілін, даламанід).

Таким чином, у хворих на МРТБ актуальним є пошук удосконалених скорочених режимів хіміотерапії з мак-

симальною кількістю бактерицидних ПТП, а серед хворих на пре-РРТБ – якнайшвидше застосування режимів хіміотерапії з новими ПТП. Враховуючи відсутність в Україні нових ПТП, було вирішено удосконалити режим хіміотерапії для хворих на МРТБ (без РРТБ) – скорочення основного курсу АМБТ з 20 до 12 місяців за рахунок додавання до складу режиму протягом основного курсу потужного антибактерійного препарату широкого спектру дії з вираженою бактерицидною дією на МБТ – лінезоліду.

Оскільки хворі на МРТБ відрізняються між собою різним профілем резистентності до ПТП II ряду, було вирішено застосувати 2 різних 12-місячних удосконалених режими хіміотерапії – окремо для хворих на МРТБ без резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів і окремо – для пре-РРТБ (на основі лінезоліду) (мал. 3).



Мал. 3. Ефективність лікування хворих на МРТБ залежно від анамнезу попереднього лікування.

Примітки: * – вірогідна ($p < 0,05$) різниця значення показників між хворими 1-ї та 2-ї груп; ** – між хворими 3-ї та 4-ї груп.

Ефективність скорочених 12-місячних режимів АМБТ для хворих на МРТБ та пре-РРТБ, що включають лінезолід, перевищує цільовий показник ВООЗ щодо ефективності лікування (85 % ефективного лікування): «вилікування» досягнуто у 95,4-90,6 % хворих. Серед хворих груп 1 та 3 не було жодного випадку смерті протягом основного курсу АМБТ. Висока ефективність лікування забезпечена за рахунок додаткового включен-

ня ще одного потужного бактерицидного ПТП до складу режиму АМБТ, незважаючи на скорочення загальної тривалості лікування.

Оскільки лінезолід є вартісним препаратом, котрий додається до режиму хіміотерапії на 12 міс., доцільно розрахувати вартість-ефективність даних режимів АМБТ (табл. 2).

Вартість-ефективність режимів лікування хворих з МРТБ та пре-РРТБ

Група хворих	Режим АМБТ	Обчислення	Вартість, грн.	Ефективність	Вартість/ефективність
1-а	12-місячний режим для МРТБ 5ZLfxKmPtCsLzd 7ZLfxPtCsLzd	$360 * (4,2 * 4 + 21,2 * 2 + 16,2 * 3 + 5,31 * 3 + 63,8) + 150 * 11,32$	69208,8	95,4 %	726,2204
2-а	Індивідуалізований 20-місячний 8ZLfxKmPtCs 12ZLfxPtCs	$600 * (4,2 * 4 + 21,2 * 2 + 16,2 * 3 + 5,31 * 3) + 240 * 11,32$	76954,8	69,8 %	1102,504
3-я	12-місячний для пре-РРТБ: 6ZMfxCmCsPtHLzd 6ZMfxCsPtHLzd	$360 * (4,2 * 4 + 78,5 + 16,2 * 3 + 5,31 * 3 + 0,46 * 2 + 63,8) + 180 * 134,2$	104994	90,6 %	1158,9
4-а	Індивідуалізований 20-місячний 8ZMfxCmCsPtH 12ZMfxCsPtH	$600 * (4,2 * 4 + 78,5 + 16,2 * 3 + 5,31 * 3 + 0,46 * 2) + 240 * 134,2$	128658	46,9 %	2743,2

Як видно з таблиці 2, незважаючи на включення до складу режиму вартісного препарату, показник вартість-ефективності як мінімум у 2 рази кращий у разі застосування коротшого та більш ефективного режиму хіміотерапії, ніж 20-місячного, набагато слабкішого (але без вартісного протитуберкульозного препарату) режиму хіміотерапії – як для хворих на МРТБ, так і для пре-РРТБ.

Висновки

Ефективність лікування індивідуалізованих режимів основного курсу антимікобактерійної терапії (АМБТ) недостатня, навіть серед хворих на МРТБ (без пре-РРТБ): «ефективного лікування» досягали у 64,0-41,8 % хворих відповідно, що не досягає цільового показника ВООЗ (85 %). Втрата ефективності відбувається за рахунок, у першу чергу, результату «втрачений для подальшого спостереження» та у хворих, лікованих у минулому ПТП II ряду, а також «невдача лікування» і «помер». Такі

результати свідчать про необхідність удосконалення хіміотерапії за рахунок додавання до існуючого режиму ще одного бактерицидного протитуберкульозного препарату та її скорочення.

У хворих на РРТБ ефективність низька, у першу чергу, за рахунок показника «невдача лікування», що говорить про недостатній ефект існуючих режимів основних курсів АМБТ. Для даної категорії хворих необхідно застосування режимів АМБТ з новими протитуберкульозними препаратами та з ширшим використанням антибіотиків широкого спектру з антимікобактерійною дією (лінезолід, карбапенеми).

Скорочені 12-місячні режими основного курсу АМБТ із включенням лінезоліду дозволили досягти «вилікування» у 95,4-90,6 % хворих на нові випадки МРТБ та пре-РРТБ та поліпшити показник вартість-ефективність лікування даної категорії хворих більше ніж у 2 рази.

Література

1. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич, М.І. Линник // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – № 1. – С. 5-7.
2. Мельник В.М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу в Україні / В.М. Мельник, А.М. Приходько, Л.Ф. Ареф'єва. // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – № 2. – С. 59-61.
3. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Туберкульоз у дорослих"». – К., 2014. – 128 с.
4. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update / WHO: Geneva, 2016. – 60 p.
5. Global tuberculosis control: WHO report 2015. – World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2015. – 164 p.
6. Global tuberculosis control: WHO report 2016. – World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016. – 214 p.
7. Treatment outcomes among drug-susceptible tuberculosis patients in Latvia, 2006–2010 / I. Lucenko, V. Riekstina, J. Perevoscikovs [et al.] // Public Health Action. – 2014. – Vol. 4, N 2. – P. 54-58.
8. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7-12.
9. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2011. – № 4. – С. 5-10.

10. Anti-tuberculosis drug resistance in Bangladesh: reflections from the first nationwide survey / S.M.M. Kamal, A. Hossain, S. Sultana [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19, N 19. – P. 151-156.
11. Comolet T. Multidrug-resistant tuberculosis: challenges of a global emergence / T. Comolet // *Bull. WHO.* – 2015. – Vol. 93, N 4. – P. 279-282.
12. Resistance to fluoroquinolones and secondline injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes / D. Falzon, N. Gandhi, G.B. Migliori [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, N 1. – P. 156-168.
13. Про схвалення концепції Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012-2016 роки: розпорядження Кабінету Міністрів України від 30.11.2011 р. – № 1341-п.
14. Individualised second line anti-tuberculous therapy for an extensively resistant pulmonary tuberculosis (XDR PTB) in East Malaysia / M. Redzwan, S Rashid Ali, A.P Ralph [et al.] // *Med. J. Malaysia.* – 2015. – Vol. 70, N 3. – P. 200-204.
15. Prasad R. Multidrug resistant tuberculosis treatment in India / R. Prasad // *Drug Discov. Ther.* – 2015. – Vol. 9, N 3. – P. 156-164.
16. Villa-Rosas C. Primary drug resistance in a region with high burden of tuberculosis: A critical problem / C. Villa-Rosas, R. Laniado-Laborín, L. Ocegüera-Palao // *Salud Publica Mex.* – 2015. – Vol. 57, N 2. – P. 177-179.
17. Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis / G. Sulis, R. Centis, G. Sotgiu [et al.] // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2016. – Vol. 26. – P. 1-8.
18. The need to accelerate access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis / H.S. Cox, P. Isaakidis, B. Varghese [et al.] // *Bull. WHO.* – 2015. – Vol. 93, N 7. – P. 491-497.
19. Петренко В.І. Проблема туберкульозу в Україні / В.І. Петренко, Р.Г. Процюк // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* – 2015. – № 2 (21). – С. 16-29.
20. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І. Фещенко // *Укр. хіміо-терап. журн.* – 2011. – № 4. – С. 41-43.
21. Аналітично-статистичний довідник: Туберкульоз в Україні / під ред. Н.М. Нізової, М.В. Голубчикова. – Київ, 2016. – 141 с.
22. Аналітично-статистичний довідник за 2000-2011 роки: Туберкульоз в Україні / під ред. О.К. Толстогонова. – К., 2012. – 98 с.
23. За рівнем захворюваності на туберкульоз Україна сьома в Європі. URL : http://provodyn.com/news_2011-11-16/12659-zahvoryvanosti-na-tuberkulozukrayina-soma-v-ievropi.html.
24. Використання нової молекулярно-генетичної системи GenoType і рідкого живильного середовища для швидкої діагностики туберкульозу / А.І. Барбова, Л.В. Гайова, О.А. Журило [та ін.] // *Science Rise.* – 2015. – № 10/3 (15). – С. 29-36.
25. Барбова А.І. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза / А.І. Барбова // *Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах: матеріали наук.-практ. конф. (Київ). Укр. пульмонолог. журн.* – 2016. – № 2. – С. 28-29.
26. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів і ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу / А.І. Барбова, С.О. Черенько, Г.В. Старичек [та ін.] // *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.* – 2016. – № 1 (24). – С. 23-26.

References

1. Melnyk, V.M., Novozhylova, I.O., Matushevych, V.H., Lynnyk, M.I. (2012). Analytichnyy pohlyad na problemu khimiorезystentnoho tuberkulozu: nynishniy stan, dosyahnennya ta deyakі nevyrisheni pytannya [Analytical look to the problem of drug-resistant tuberculosis the present state, achievement and some open question]. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*, 1, 5-7. [in Ukrainian].
2. Melnyk, V.M., Prykhodko, A.M., Arefyeva, L.F. (2012). Istoriya vynyknennya і rozvytku khimiorезystentnoho tuberkulozu v Ukrayini [History of origin and development of drug-resistant tuberculosis is in Ukraine]. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*, 2, 59-61. [in Ukrainian].
3. MOZ Ukrayiny. (2014). *Nakaz MOZ Ukrayiny vid 04.09.2014 r. № 620 «Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Tuberkulioz u doroslykh»* [Order of MHO of Ukraine from 04.09.2014 № 620 «Clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (high specialized) medicare is «Compatible «Tuberculosis for adults»]. 1-128. [in Ukrainian].
4. WHO. (2016). *WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update*. Geneva, 60.
5. WHO. (2015). *Global tuberculosis control: WHO report 2015*. Geneva, Switzerland, 164.
6. WHO. (2016). *Global tuberculosis control: WHO report 2016*. Geneva, Switzerland, 214.
7. Lucenko, I., Riekstina, V., Perevoscikovs, J., Mozgis, D., Kholali, M., Gadoev, J., ... & Kumar, A.M.V. (2014). Treatment outcomes among drug-susceptible tuberculosis patients in Latvia, 2006–2010. *Public Health Action*, 4 (2), 54-58.
8. Aleksandrina, T.A. (2012). Osoblyvosti epidemiyi tuberkulozu v Ukrayini. [Features of epidemic of tuberculosis are in Ukraine]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-Infektsiya*, 2, 7-12. [in Ukrainian].
9. Feschenko, Yu.I., Melnyk, V.M., Matushevych, V.H., Lynnyk, M.I., Novozhylova, I.O., Shtanko, V.L. ... & Korotchenko, S.P. (2011). Otsinka kontrolyu za tuberkulozom v Ukrayini za period 2006-2010 roky [Control estimation after tuberculosis in Ukraine for period 2006-2010]. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*, 4, 5-10. [in Ukrainian].
10. Kamal, S.M.M., Hossain, A., Sultana, S., Haque, N., Ahmed, J., Rahman, T.M.A. ... & Van Deun, A. (2015). Anti-tuberculosis drug resistance in Bangladesh: reflections from the first nationwide survey. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 19 (19), 151-156.
11. Comolet, T. (2015). Multidrug-resistant tuberculosis: challenges of a global emergence. *Bull. WHO*, 93 (4), 279-282.
12. Falzon, D., Gandhi, N., Migliori, G.B., Sotgiu, G., Cox, H.S., Holtz, T.H. ... & Menzies, D. (2013). Resistance to fluoroquinolones and secondline injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur. Respir. J.*, 42 (1), 156-168.
13. Ukrayina. Cabinet Ministriv. (2011). *Pro skhvalennya kontseptsiyi Zahalnodержavnoyi tsilovoyi sotsialnoyi prohramy protydyji zakhvoryuvannu na tuberkuloz na 2012-2016 roky: rozporядzhennya Kabinetu Ministriv Ukrayiny vid 30.11.2011 r.* [About approval of conception of the National having a special purpose social program of counteraction to the disease on tuberculosis on 2012-2016: of order of Cabinet of Ministers of Ukraine from 30.11.2011 N 1341-p] [in Ukrainian].
14. Redzwan, M. Rashid Ali, S., Ralph, A.P., Sivaraman Kannan, K.K., William, T. (2015). Individualised second line anti-tuberculous

therapy for an extensively resistant pulmonary tuberculosis (XDR PTB) in East Malaysia. *Med. J. Malaysia*, 70 (3), 200-204.

15. Prasad, R. (2015). Multidrug resistant tuberculosis treatment in India. *Drug Discov. Ther.*, 9 (3), 156-164.

16. Villa-Rosas, C., Laniado-Laborín, R., Ocegueda-Palao, L. (2015). Primary drug resistance in a region with high burden of tuberculosis: A critical problem. *Salud Publica Mex.*, 57 (2), 177-179.

17. Sulis, G., Centis, R., Sotgiu, L., D'Ambrosio, L., Pontali, E., Spanevello, A. ... & Battista Migliori, G. (2016). Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis. *NPJ Prim. Care Respir. Med.*, 26, 1-8.

18. Cox, H.S., Isaakidis, P., Varghese, B., Mansoor, H., Ladomirska, J., Saranchuk, P. (2015). The need to accelerate access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis. *Bull. WHO*, 93 (7), 491-497.

19. Petrenko, V.I., Protsyuk, R.G. (2015). Problema tuberkulozu v Ukraini [A problem of tuberculosis in Ukraine]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-Infektsiya*, 2 (21), 16-29. [in Ukrainian].

20. Feshchenko, Yu.I. (2011). Antybiotykohezystentnist mikroorhanizmiv. Stan problemy ta shlyakhi yiyi vyirshennya [The resistance to the antibiotics of microorganisms. State of problem and ways of her decision]. *Ukr. khimioterap. zhurn.*, 4, 41-43. [in Ukrainian].

21. Nizova, N.M., Golubchikov, M.V. (ed.). (2016). *Analitychno-statystychnyy dovidnyk: Tuberkuloz v Ukraini* [Analytically-statistical reference book: Tuberculosis in Ukraine]. Kyiv, 1-141. [in Ukrainian].

22. Tolstogonov, O.K. (ed.). (2012). *Analitychno-statystychnyy dovidnyk za 2000-2011 roky: Tuberkuloz v Ukraini* [Analytically-

statistical reference book for period to 2000-2011: Tuberculosis in Ukraine]. Kyiv, 1-98. [in Ukrainian].

23. *Za rivnem zakhvoryuvanosti na tuberkuloz Ukrainy sioma v Yevropi* [After the level of morbidity on tuberculosis Ukraine is seventh in Europe]. [E-resource]. (2011). Retrieved from: http://provodyn.com/news_2011-11-16/12659-za-rivnem-zakhvoryuvanosti-na-tuberkulozukrayina-soma-v-ievropi.html. [in Ukrainian].

24. Barbova, A.I., Hayova, L.V., Zhurilo, O.A., Trofimova, P.S., Aliyeva N.M. (2015). Vykorystannya novoyi molekulyarno-henetychnoyi systemy GenoType i rikoho zhyvlynoho seredovyscha dlya shvydkoyi diahnozyky tuberkulozu [The use of the new molecular-genetic system GenoType and liquid nourishing environment is for rapid diagnostics of tuberculosis]. *Science Rise*, 10/3 (15), 29-36. [in Ukrainian].

25. Barbova, A.I. (2016). Sovremennyye podhody k diagnostike multirezistentnogo tuberkuleza [Modern going near diagnostics of multidrug-resistant tuberculosis]. *Aktualni pitannya vedennya hvorykh na khimiohezystentny tuberkuloz na stacionarnomu ta ambulatomu etapakh: materialy naukovy-praktychnoyi konferentsiyi* (Kyiv). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*, 2, 28-29. [in Russian].

26. Barbova, A.I., Cherenko, S.O., Starychek, H.V., Avramchuk, O.V., Pohrebna, M.V., Aliyeva, N.M. (2016). Varianty mono- i polirezystentnosti MBT do protytuberkulioznykh preparativ I ryadu u khvorykh z novyymi i povtornymi vypadkamy tuberkulozu [Variants mono- and polyresistance of MBT to first line anti-mycobacterial drugs for patients with the new and repeated cases of tuberculosis]. *Tuberkuloz. Lehenevi khvoroby. VIL-Infektsiya*, 1 (24), 23-26. [in Ukrainian].

PROSPECTS FOR IMPROVING THE TREATMENT EFFICACY FOR PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS: GLOBAL TRENDS AND NATIONAL ADVANCES

Yu.I. Feshchenko, N.A. Lytvynenko, H.O. Varytska, O.P. Chobotar, M.V. Pohrebna, Yu.O. Senko, V.V. Davydenko, L.V. Shcherbakova, N.V. Hrankina

State Establishment «F. Yanovskiy National Institute of Phthisiology and Pulmonology National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

SUMMARY. *The Aim of work.* Study the effectiveness of treatment among patients with multidrug resistant and extensively drug resistant tuberculosis using standard approaches for conventional antimycobacterial therapy and to present the first results of the efficacy of adapted to the Ukrainian conditions, short 12-month antimycobacterial therapy with the inclusion of linezolid.

Materials and methods. In general, the design of the work included several types of researches. In a retrospective cohort study the efficacy of treatment among 1038 patients with MDR TB and XDR TB was studied over the period from 2006 to 2015. In a

prospective clinical case-control study the effectiveness of the short 12-month antimycobacterial regimens among 150 patients with new MDR TB cases, including those with fluoroquinolone or aminoglycoside / polypeptide resistance over the period from 2015 to 2016 was inquired. The abbreviated 12-month regimens of AMBT for patients with MRTB and pre-RRTB included at least 6 effective PTPs: pyrazinamide, kanamycin / capreomycin, levofloxacin / moxifloxacin, protionamid, cycloserine, linezolid and high doses of isoniazid.

Results. Among patients with MDR TB (including resistance to fluoroquinolones or aminoglycosides / polypeptides), «effective treatment» (cure + treatment is completed) can be reached in 66.4 % of cases, even without the use of the linezolid or new antituberculosis drugs (ATDs). Among patients with XDR TB, «effective treatment» in the use of conventional regimens without new ATDs can be reached in almost 70.0 % of patients, but only among new cases. The treatment efficacy is rapidly lost among patients who had been treated previously, especially with second line ATDs. The treatment efficacy among patients with MDR TB and pre-XDR TB using short 12-month regimens with linezolid, exceeds the WHO target for treatment efficacy (85 %

effective treatment): 95.4-90.6 % of patients were cured.

Conclusions. The treatment efficacy of the conventional regimens is insufficient, even among patients with MDR TB (without XDR TB): «effective treatment» was reached in 64.0-41.8 % of patients, respectively, which does not reach the WHO target (85 %). Primarily, loss of efficiency comes from the result «lost of follow up», and from previously treated patients, especially with second line ADTs and due to such results as «failure of treatment» and «died». Such results indicate the need to improve antimycobacterial treatment efficacy by the reducing its duration and adding another bactericidal ATD to the existing regimen.

In patients with XDR TB, the success rate is low, primarily, due to the «failure of treatment» rate, which suggests an inadequate effect of the existing regimes of treatment. For this category of patients, it is necessary to apply treatment regimens with new ATDs and with wider use of broad-spectrum antibiotics with antimycobacterial activity (linzolid, carbapenems).

The short 12-month regimens including the linzolid allowed to reach treatment success rate in 95.4-90.6 % of patients with new MDR TB and pre-XDR TB cases and to improve the cost-effectiveness of treatment more than in 2-folds.

Key words: multidrug resistant tuberculosis, tuberculosis with extensively drug resistance, treatment efficacy, short antimycobacterial regimen, linzolid.

Відомості про авторів:

Фещенко Юрій Іванович – академік, д. мед. н., директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ»; admin@ifp.kiev.ua

Литвиненко Наталія Анатоліївна – к. мед. н., старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ dr.n.lytvynenko@gmail.com

Варицька Ганна Олександрівна – аспірант відділу хіміорезистентних форм туберкульозу НІФП НАМНУ; varytska@gmail.com

Чоботар Оксана Петрівна – аспірант відділу хіміорезистентних форм туберкульозу НІФП НАМНУ; o978642166@gmail.com

Погребна Марина Віталіївна – к. мед. н., старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ; pogrebna@ifp.kiev.ua

Сенько Юлія Олександрівна – к. мед. н., старший науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ; phthysio@ifp.kiev.ua

Давиденко Валентина Василівна – завідувача відділенням мультирезистентних форм туберкульозу НІФП НАМНУ; davydenko@ifp.kiev.ua

Щербаківа Леся Вікторівна – лікар відділення мультирезистентних форм туберкульозу НІФП НАМНУ; 2therapy@ifp.kiev.ua

Гранкіна Наталія В'ячеславівна – аспірант відділу хіміорезистентних форм туберкульозу НІФП НАМНУ; grankina@adm.dp.gov.ua

Information about authors:

Feshchenko Yu.I. – academician, Head of the State Establishment «F. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; admin@ifp.kiev.ua

Lytvynenko N.A. – PhD, Head of Researcher Department of the State Establishment «F. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; dr.n.lytvynenko@gmail.com, 044 275 41 33

Varytska H.O. – post-graduate student of the State Establishment «F. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; varytska@gmail.com

Chobotar O.P. – post-graduate student, doctor of the MDR TB Department of the State Establishment «F. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; o978642166@gmail.com

Pogrebna M.V. – PhD, Senior Researcher of the State Establishment «F. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; pogrebna@ifp.kiev.ua

Senko Yu.O. – PhD, Senior Researcher of the State Establishment «F. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; phthysio@ifp.kiev.ua

Davydenko V.V. – Head of the MDR TB Department of the State Establishment «F. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; davydenko@ifp.kiev.ua

Shcherbakova L.V. – doctor of the MDR TB Department of the State Establishment «F. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 2therapy@ifp.kiev.ua

Grankina N. – post-graduate student of the State Establishment «F. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; grankina@adm.dp.gov.ua

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 2.09.2017 р.