

Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Н. В. Гранкіна, М. В. Погребна,
Ю. О. Сенько, Л. М. Процик
ОПТИМАЛЬНА ТРИВАЛІСТЬ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИХ РЕЖИМІВ
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ХВОРИХ
НА ЛІКАРСЬКО-СТІЙКИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ БЕДАКВІЛІНУ
ТА ПЕРЕПРОФІЛЬОВАНИХ ЛІКІВ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
КП «Криворізький протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної Ради»

ОПТИМАЛЬНА ТРИВАЛІСТЬ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИХ РЕЖИМІВ
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ХВОРИХ НА ЛІКАРСЬКО
СТІЙКИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ БЕДАКВІЛІНУ
ТА ПЕРЕПРОФІЛЬОВАНИХ ЛІКІВ

Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, Н. В. Гранкіна, М. В. Погребна,
Ю. О. Сенько, Л. М. Процик

Резюме

Світ стоїть на порозі нової ери антибіотикотерапії за рахунок появи нових ліків, які дозволяють значно скоротити загальну тривалість лікування хворих на туберкульоз.

Мета дослідження: розробити алгоритм вибору оптимальної тривалості індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії із включенням бедаквіліну та перепрофільованих ліків для хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз.

Матеріали та методи. Було проведено проспективне обсерваційне дослідження у 425 хворих, що лікувались протягом 2017–2021 років. Хворим призначали індивідуалізовані режими лікування (ІРЛ) що включали бедаквілін та перепрофільовані ліки (без деламаїду) за однаковою покроковим принципом ВООЗ щодо формування схеми антимікобактеріальної терапії (АМБТ), але різної тривалості. Хворих із успішним результатом було поділено на 3 групи: 1-ша група (176 хворих), із тривалістю ІРЛ 12 міс (менше або дорівнює 400 діб); 2-га група (170 хворих), із тривалістю ІРЛ 13–16 міс; 3-тя група (79 хворих), із тривалістю ІРЛ 16–20 міс.

Результати та їх обговорення. Серед хворих, яких лікували більше ніж 12 міс, значимо більше було пацієнтів перед початком лікування — із поширеними деструктивними змінами, лікованими АМБП 2 ряду в анамнезі, з наявністю резистентності до фторхінолонів, на 6-му міс лікування — із збереженими кавернами в легенях. Між хворими груп порівняння простежується чітка залежність: у групах 1 та 2 значно частіше зареєстровано припинення бактеріовиділення на 1–2-му міс лікування ($p < 0,05$). Середня тривалість негативації культури становила у групах 1 та 2 проти групи 3 — $(50,3 \pm 2,9)$, $(44,4 \pm 2,2)$ проти $(61,1 \pm 5,0)$ діб, відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. Вирішення питання щодо оптимальної тривалості ІРЛ потрібно проводити на 6-му міс від початку лікування, на основі врахування основного (ранній термін негативації культури) та допоміжних критеріїв (відсутність деструктивних змін у легенях на 6-му міс, відсутність резистентності до фторхінолонів та анамнезу прийому у минулому АМБП 2 ряду).

Ключові слова: туберкульоз, індивідуалізовані режими лікування.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(2–3):5–11.

Фещенко Юрій Іванович
Директор ДУ «Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського Національної академії
медичних наук України»
Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,
Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

OPTIMAL DURATION OF INDIVIDUALIZED REGIMENS OF
ANTIMYCOBACTERIAL THERAPY, CONTAINING BEDAQUILINE
AND REPURPOSED MEDICINES, FOR PATIENTS WITH
MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS INCLUDING

Y. I. Feshchenko, N. A. Lytvynenko, N. V. Grankina, M. V. Pogrebna,
Y. O. Senko, L. M. Protsyk

Abstract

The world is on the verge of a new era of antibiotic therapy due to the emergence of new drugs that can significantly reduce the overall duration of treatment for patients with tuberculosis.

Aim of the study: to develop an algorithm for selecting the optimal duration of individualized regimens of antimycobacterial therapy, containing bedaquiline and repurposed drugs for patients with drug-resistant tuberculosis.

Materials and methods. A prospective observational study was conducted in 425 patients treated during 2017–2021. Patients were prescribed individualized therapy regimen (ITR) which included bedaquiline and repurposed drugs (without delamanid) according to the same WHO step-by-step principle, but of different duration. Patients with successful outcome were divided into 3 groups: 1st group (176 patients) with ITR duration of 12 months (less than or equal to 400 days); 2nd group (170 patients) – 13–16 months; 3rd group (79 patients) – 16–20 months.

Results and discussion. Among patients treated for more than 12 months, there were significantly more pre-treatment patients with common destructive lesions in the lungs (cavities preserved after 6 month of treatment) and fluoroquinolone resistance, treated with second line antimycobacterial medications. There was a clear relationship between patients in the comparison groups: in groups 1 and 2 a cessation of bacterial excretion was significantly more often registered at the 1st-2nd month of treatment ($p < 0.05$). The average term of culture negativity in groups 1 and 2 was — (50.3 ± 2.9) , (44.4 ± 2.2) days, respectively, vs group 3 — (61.1 ± 5.0) days, ($p < 0.05$).

Conclusion. The decision on the optimal duration of ITR should be made at 6 months from the beginning of treatment, based on the main (early period of negative culture) and additional criteria (no destructive changes in the lungs at 6 months, no resistance to fluoroquinolones and history of past second line antimycobacterial treatment).

Key words: tuberculosis, individualized treatment regimens.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(2–3):5–11.

Yurii I. Feshchenko
Director of National Institute of phthisiology
and pulmonology named after F. G. Yanovskii
National Academy of medical sciences of Ukraine
Academician of NAMS of Ukraine, professor
03038, Kyiv, 10, M. Amosova str.
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Вступ

На даному етапі реалізації світової стратегії «Кінець туберкульозу», фтизіатрична галузь у повній мірі стикнулася з новою ерою антибіотикотерапії: із широким застосуванням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Нові препарати (бедаквілін, деламанід, претоманід) мають принципово новий механізм дії та пов'язану із цим високу бактерицидну та стерилізаційну дію [1, 2, 3]. Додатково до них високу ефективність показали перепрофільовані ліки із вираженою антимікобактеріальною активністю (лінезолід, клофазимін, карбапенем) [4, 5]. Поява у резерві антимікобактеріальної терапії (АМБТ) даних АМБП дала можливість скорочувати загальну тривалість лікування у хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз, у тому числі – для хворих на туберкульоз із преширокою лікарською стійкістю (пре-ШЛС) та туберкульоз із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ). На практиці за даними НІФП НАМНУ антимікобактеріальна терапія (АМБТ) із бедаквіліном та перепрофільованими ліками має принципово кращі результати як за отриманням показників успішного лікування (більше 90 % — за даними НІФП НАМНУ) так і за строками негативації культури (у середньому до 3-х міс від початку АМБТ), що є беззаперечним обґрунтуванням скорочення термінів індивідуалізованих режимів лікування (ІРЛ) [6–9].

У існуючих міжнародних рекомендаціях в рамках рутинної практики та операційних досліджень дозволено скорочувати загальну тривалість лікування для хворих із новими випадками МЛС-ТБ до 9-ти міс, призначати так звані стандартний або модифіковані короткі режими лікування (КРЛ та мКРЛ) [10,11]. Зокрема, 3 види мКРЛ для хворих на МЛС-ТБ на даний час запропоновані ВООЗ та проходять етап впровадження в рамках операційних досліджень в 11 країнах, в тому числі в Україні.

Для хворих на пре-ШЛС-ТБ у останньому оперативному інформуванні ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ рекомендовано принципово новий, 6-місячний режим – ВPaL [12], який вперше був застосований у світі в Україні на базі НІФП НАМНУ також із високими результатами (ефективне лікування більш ніж у 90 % хворих та терміном негативації культури до 2-х місяців) [13].

Також в Україні міжнародна організація БО «Лікарі без кордонів» використовувала в рамках операційних досліджень 2 скорочених режими лікування, які також дозволили досягати успішного лікування та швидкої негативації культури більше ніж у 80 % хворих [14, 15].

Але треба зауважити, що всі ці наукові дослідження були проведені для хворих із новими випадками та стосувались розробки та пошуку оптимального мКРЛ – за чіткими критеріями включення. Хворим, які не відповідають критеріям включення для мКРЛ, рекомендовано призначати ІРЛ за покроковим алгоритмом ВООЗ, що також включає нові та перепрофільовані АМБП, але за стандартною тривалістю (16–20 міс) [10, 11]. Вивчення питання щодо скорочення загальної тривалості ІРЛ в рамках наукових досліджень на даний час не проводилося.

Мета дослідження: розробити алгоритм вибору оптимальної тривалості індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії із включенням бедаквіліну та перепрофільованих ліків для хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз.

Матеріали та методи

Було проведено проспективне обсерваційне дослідження у 425 хворих, що лікувались на базі ДУ «Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” (НІФП НАМНУ) та КП “Криворізький протитуберкульозний диспансер” Дніпропетровської обласної Ради” (КП КПТД) протягом 2017–2021 років. Хворим призначали ІРЛ за однаковим покроковим принципом ВООЗ щодо формування схеми АМБТ, але різної тривалості. З метою вивчення оптимальної тривалості ІРЛ дослідження було проведено серед хворих, у яких було отримано успішні результати — «вилікування» або «лікування завершено».

Хворим призначали ІРЛ, що включали бедаквілін та перепрофільовані ліки (без деламаніду), за однаковим покроковим принципом ВООЗ щодо формування схеми АМБТ, але різної тривалості. Хворих із успішним результатом було поділено на 3 групи:

1-ша група (176 хворих), із тривалістю ІРЛ 12 міс (менше або дорівнює 400 діб);

2-га група (170 хворих), із тривалістю ІРЛ 13–16 міс;

3-тя група (79 хворих), із тривалістю ІРЛ 16–20 міс.

Критерії включення у проспективні дослідження:

— підписання інформованої згоди на участь у дослідженні;

— вік більше 18 років;

— визначення резистентності за фенотиповим тестом медикаментозної чутливості (фТМЧ) або генотиповим тестом медикаментозної чутливості (гТМЧ) як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину;

— у разі відсутності результату гТМЧ або фТМЧ, факт доведеного контакту з хворим на МЛС/PP ТБ;

— можливість призначення у схемі 4-х ефективних антимікобактеріальних препаратів (АМБП) протягом антимікобактеріальної терапії (АМБТ), та 2 із них повинні мати бактерицидну та стерилізуючу дію (без включення до режимів деламаніду).

Критерії виключення із проспективних досліджень:

— відмова від участі у дослідженні, порушення режиму лікування (як правило за причини низької прихильності);

— неможливість або протипоказання (або критерії виключення) для призначення короткострокових режимів лікування, стандартного або модифікованих;

— вагітність;

— АСТ або АЛТ перевищує норму в 5 разів;

— інтервал QTcF > 500 мсек;

— важка ниркова недостатність (підрахований кліренс креатиніну (CrCl) менше ніж 30 мл/хв відповідно до формули Кокрофта-Голта);

— прийом будь-яких ліків, які протипоказані для одночасного застосування з ПТП під час лікування МЛС/ШЛС-ТБ;

— неможливість приймати ліки перорально;

— неможливість призначити щонайменше 4 ефективних АМБП протягом перших 6-ти міс лікування та 3-х АМБП – протягом наступного періоду долікування (вичерпаність резервів АМБТ);

- виникнення ПР 3–4 ступеня вираженості на ключові АМБП (бедаквілін, перепрофільовані ліки), що потребували їх відміни;
- необхідність за різних причин відмінити 2 та більше бактерицидних АМБП із режиму АМБТ (бедаквілін, даламанід, лінезолід, клофазимін, карбапенеми);
- відсутність негативної культури на 6-й міс від початку лікування (за перші 4 міс лікування) або поява бактеріовиділення (за результатом хоча б однієї культури) протягом етапу доліковування після 6-ти міс;
- погана прихильність до лікування (перерва лікування більше ніж на 2 міс за вини хворого, або пропуск більше ніж 20,0 % пропущених доз).

Тактика лікування хворих була наступною.

Крок 1. Скринінг. Після оцінки результатів МГ досліджень та/або ТМЧ із останньої позитивної культури (у разі МБТ+К+), розглядати питання щодо можливості включення хворого для лікування за стандартним або модифікованими короткими режимами лікування (КРЛ або мКРЛ).

Крок 2. У разі неможливості включення пацієнтів до КРЛ або мКРЛ, призначення ІРЛ за результатами фТМЧ МБТ за покрововим принципом ВООЗ та лікувати протягом 6-ти місяців.

Крок 3. Корекція лікування за необхідності протягом перших 6-ти міс лікування:

- у разі отримання ТМЧ МБТ із резистентністю до лінезоліду та/або клофазиміну, лікування продовжували тільки у випадках, якщо в режим АМБТ можна було включити 4 ефективних АМБП;
- якщо ТМЧ МБТ не отримували, хворий продовжував лікування за режимом, призначеним від початку лікування;
- у разі виникнення ПР 3–4 ступеня вираженості, проводили тимчасове призупинення прийому АМБП (або усього режиму), що призвів до виникнення ПР (не більше ніж на 21 день);
- у разі необхідності повної відміни АМБП, що викликали ПР 3–4 ступеня, лікування продовжувати у разі, якщо режим включає як мінімум 2 АМБП зі бактерицидною та стерилізуючою діями;
- у разі неможливості включення до режиму необхідної кількості ефективних АМБП, лікування відмінялось та призначався паліативний нагляд.

Крок 4. На 6-му міс від початку лікування – проведення алгоритму вибору тривалості ІРЛ на основі оцінки основного та допоміжних критеріїв, розроблених в результаті проведення даного наукового дослідження.

Серед хворих груп порівняння, які були включені у дослідження, переважали особи молодого віку чоловічої статі, із поширеними процесами у легенях, більшість із яких – двобічної локалізації. З профілем резистентності переважали хворі із резистентністю до фторхінолонів та/або із широкою лікарською стійкістю, що говорить про складний контингент хворих між групами порівняння. Більшість пацієнтів були із вперше діагностованим туберкульозом, та резистентністю до АМБП 1–2-го ряду. Більшість хворих мали масивне бактеріовиділення на момент включення у дослідження. ВІЛ-статус був негативний у більшості хворих.

Для вирішення запланованих завдань були використані такі *методи обстеження хворих*: клінічні, лабораторні, функціональні, статистичні. Засоби вимірювальної техніки, що використовувалися при виконанні НДР, пройшли державну повірку та експертизу. Реактиви та медикаменти, що використовувались для виконання НДР, сертифіковані і мають відповідні паспорти.

Для обстеження хворих при вступі та моніторингових обстеженнях у процесі лікування використовувались стандартні методи дослідження:

- 1) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби і попереднього лікування (за даними історії хвороби та ТБ-01-МЛС-ТБ) – на початку лікування;
- 2) огляд і фізикальне обстеження хворих, вимірювання ваги, вимірювання АТ та ЧСС – на початку лікування та постійно протягом лікування;
- 3) рентгенологічне обстеження – оглядова і бокова рентгенографія органів грудної порожнини, томографія, комп'ютерна томографія проводилась усім хворим, що знаходились на лікуванні в НІФП НАМНУ, на початку лікування, через 6 міс від початку лікування та у кінці ОК АМБТ;
- 4) загальні аналізи крові і сечі; дослідження проводились в клініко-біохімічних лабораторіях НІФП НАМНУ, ДОПТД — 1 раз на місяць або частіше (за необхідності);
- 5) біохімічне дослідження крові з визначенням білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), цукру крові, залишкового азоту, сечовини, креатиніну, електролітів (калію і натрію) — 1 раз на місяць або частіше (за необхідності);
- 6) дослідження харкотиння на МБТ:
 - методом мікроскопії мазка (щомісячно);
 - доступних МГ методів (Gene Xpert, Geno Type I-II – на початку лікування);
 - культура МБТ на рідкому живильному середовищі (бульйон Middlebrook 7H9) за автоматизованою системою ВАСТЕК MGIT 960 (скринінг на початку лікування);
 - культура МБТ на щільному яєчному середовищі Левенштейна-Йенсена (щомісячно для моніторингу);
 - визначення чутливості МБТ до всіх протитуберкульозних препаратів (на початку лікування або через 4 міс від його початку, якщо культура позитивна):
 - за Geno Type I-II – визначення мутацій у генах *groB*, *KatG*, *inhA*, *GyrA*, *GyrB*, *rrs*, *eis*;
 - за фенотиповими методами – за стандартними панелями, обов'язково визначення резистентності до усіх фторхінолонів, ін'єкційних АМБП, лінезоліду та клофазиміну (на початку та через 4 міс від початку лікування у разі позитивного посіву);
- 7) інструментальні методи: електрокардіографія із підрахунком інтервалу QT (перший міс – 1 раз на 2 тижні, потім – щомісячно), аудіографія (у разі використання ін'єкційних АМБП 1 раз на 3 міс), функція зовнішнього дихання, фібробронхоскопія – за показаннями.

Формування складу режимів АМБП було стандартним для хворих, включених у дослідження, та відповідає принципам ВООЗ.

Загальний принцип: відповідно до критеріїв включення/виключення та за розробленими алгоритмами

лікування, АМБТ повинно містити не менше 4-х ефективних АМБП протягом перших 6-ти міс лікування та 3-х АМБП – протягом наступного періоду долікування, та не менше ніж 2 із даних АМБП повинні бути із бактерицидною та стерилізуючою діями. Додатковий критерій даного дослідження: режим ІРЛ за покроковим принципом ВООЗ формували без деламаніду.

Ефективний АМБП: до якого збережена чутливість МБТ (за достовірними даними); якщо не використовувався раніше у неефективному режимі АМБТ (для АМБП із бактериостатичною дією або тих, до яких ТМЧ МБТ не проводиться).

4 ефективних АМБП набирали до складу АМБТ за покроковим принципом: включали всі ефективні АМБП групи А, потім групи В та потім – групи С (відповідно до таблиці 1).

Таблиця 1

Групи препаратів, рекомендованих до застосування у ІРЛ

Групи препаратів та їх призначення	Препарат
Група А Включення всіх трьох препаратів	левофлоксацин або
	моксифлоксацин
	бедаквілін
	лінезолід
Група В Додавання одного чи обох препаратів	клофазимін
	циклосерин або теризидон
Група С Додавання для завершення складу схеми та за умови неможливості застосування препаратів груп А та В	етамбутол
	деламанід
	піразинамід
	іміпенем-циластатин або
	меропенем
	амікацин
	(або стрептоміцин) ³
	етіонамід або
протіонамід	
парааміносаліцилова кислота	

Препарати у кожному режимі лікування застосовувались щоденно та у загальнотерапевтичних дозах (окрім бедаквіліну – призначення 3 рази на тиждень через 2 тижні від початку лікування).

Безпечність та лікування побічних реакцій або супутніх захворювань:

- у разі виникнення ПР 3–4 ступеня вираженості, проводили призупинення прийому АМБП (або усього режиму), що призвів до виникнення ПР – до ліквідації симптомів ПР;
- у разі необхідності повної відміни АМБП, що викликав ПР 3–4 ступеня, лікування продовжували у разі, якщо режим включав як мінімум 2 АМБП із бактерицидною та стерилізуючою діями;
- усім пацієнтам, яким діагностували супутні захворювання, пропонували лікування цих станів відповідно до політики та практики, які застосовуються в Україні. Всім особам, яким діагностовано ВІЛ, пропонували антиретровірусну терапію, яка розпочиналась протягом 2–8 тижнів після початку лікування Риф/МЛС-ТБ.

Для адекватного спостереження за ознаками ПР суворо виконували моніторингові дослідження протя-

гом усього ОК АМБТ.

Визначення невдачі лікування. Якщо у хворого бактеріовиділення не припинялося через 4 міс від початку лікування (на 6-му міс) або мала місце реверсія позитивної культури після конверсії, вирішувалося питання стосовно доцільності продовження лікування хворого в рамках дослідження. Додатково, якщо була необхідність відмінити 2 та більше АМБП за причини їх непереносимості або резистентності, ставили питання про встановлення невдачі та виключення хворого із дослідження.

Тактика у разі виникнення перерваного лікування: якщо, не дивлячись на впровадження заходів щодо формування прихильності (розшук та повторне залучення до лікування, психологічна підтримка), перерва лікування за вини пацієнта тривала більше, ніж 2 міс (8 повних тижнів перерви) та/або якщо сумарна кількість пропущених доз перевищувала 20, 0 %, його виключали із дослідження з результатом «перерва МБТ+» або «перерва МБТ–».

Оскільки у дане дослідження включали тільки хворих, які отримали успішний результат лікування, між групами порівняння оцінювали строки припинення бактеріовиділення з тим, щоб термін лікування після негативної культури був не менше ніж 6 місяців.

Результати щодо переносимості та безпечності лікування оцінювали за показниками: частота виникнення хоча б однієї ПР, частота виникнення хоча б однієї ПР 3–4 ступеня вираженості, термін виникнення ПР (за датою першого виникнення від початку лікування), вид ПР, частка хворих, що мали подовження інтервалу QTc.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Оцінка результатів лікування оцінювалась через 6 міс (проміжні результати) та на момент завершення лікування. Статистична обробка проводилася за параметричними й непараметричними методами. Обраховувалися й визначалися частота наявності ознак, середньоквадратичне відхилення.

Для порівняння відносних значень (частот наявності ознак) застосовували t-критерій Стьюдента-Фішера для відносних величин та критерій χ^2 . Ці методи статистичної обробки даних застосовуються, коли змінні, що впливають, мають нечислову природу (шкала найменувань), а залежна змінна показує кількість спостережень (%), для яких фактор має чи не має місця. Встановлення зв'язку проводилось шляхом порівняння критеріїв χ^2 розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого), яке дорівнювало 3,84. Два порівнювані режими хіміотерапії вважати клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходився у межах $\pm 5,0$ % ($p < 0,05$) різниці.

Результати та їх обговорення

Для визначення оптимальної тривалості лікування була вивчена порівняльна характеристика між хворими, що отримували однакове лікування за складом, але різної тривалості. Порівняльна характеристика структури хворих представлена на рис. 1 та відображає деталізацію

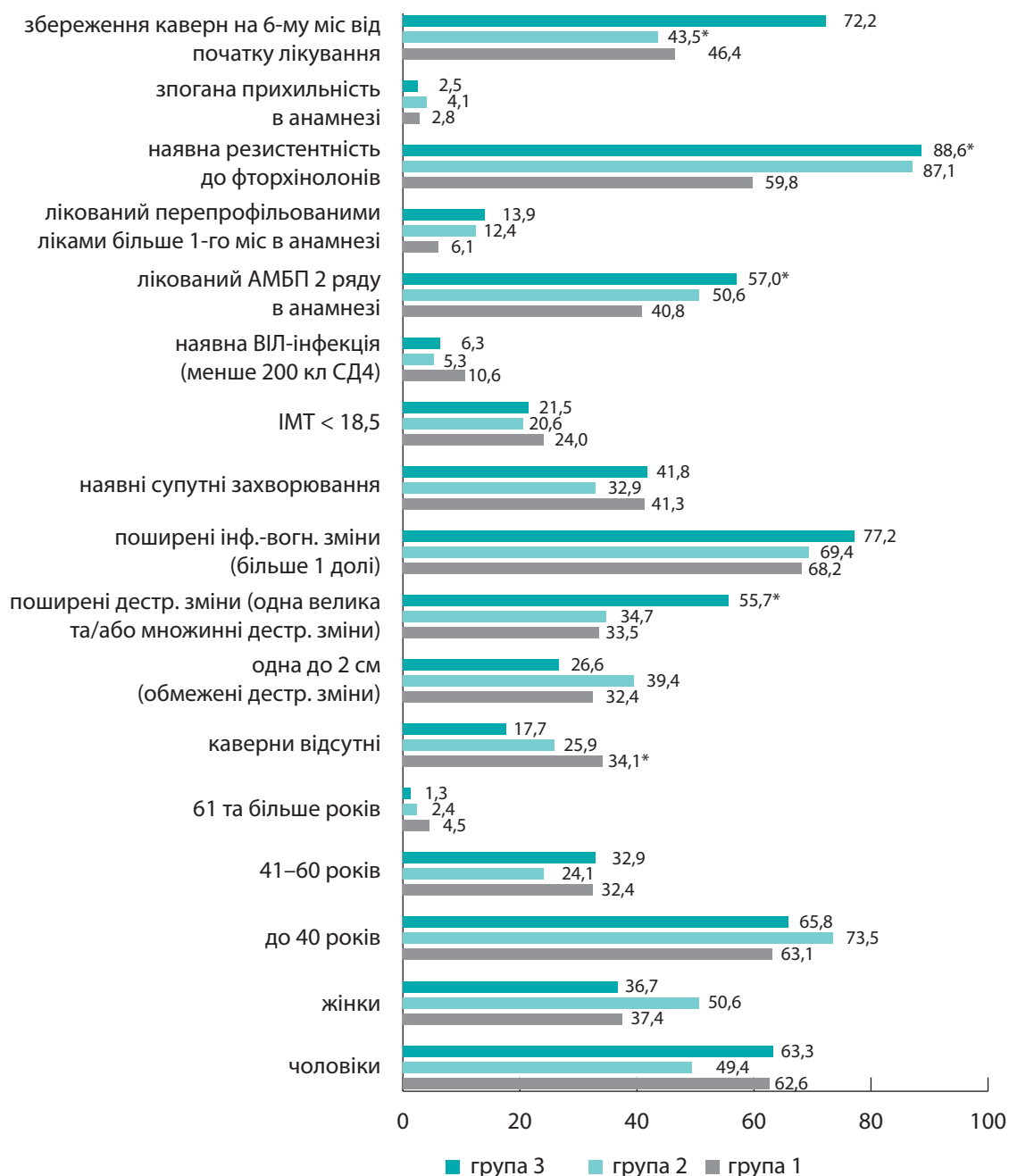
за полом та віком, а також поширеністю процесу в легенях, за профілем резистентності та іншими важливими параметрами.

За даними рис. 1, серед хворих, яких лікували більше ніж 12 міс, значимо більше було пацієнтів перед початком лікування - із поширеними деструктивними змінами, лікованими АМБП 2 ряду в анамнезі та із наявністю резистентності до фторхінолонів; на 6-му міс лікування - із збереженими кавернами в легенях. На 6-й міс лікування оцінювали попередні результати лікування за показником негатиції культури. Якщо культура була негативною на момент 6-го міс лікування, проводили планування подальшої тривалості лікування за результатами клініко-лабораторних, анамнестичних даних та рентгенологічної динаміки (перевагу надавали КТ легень).

Розподіл хворих за строком негатиції культури представлено на рис. 2.

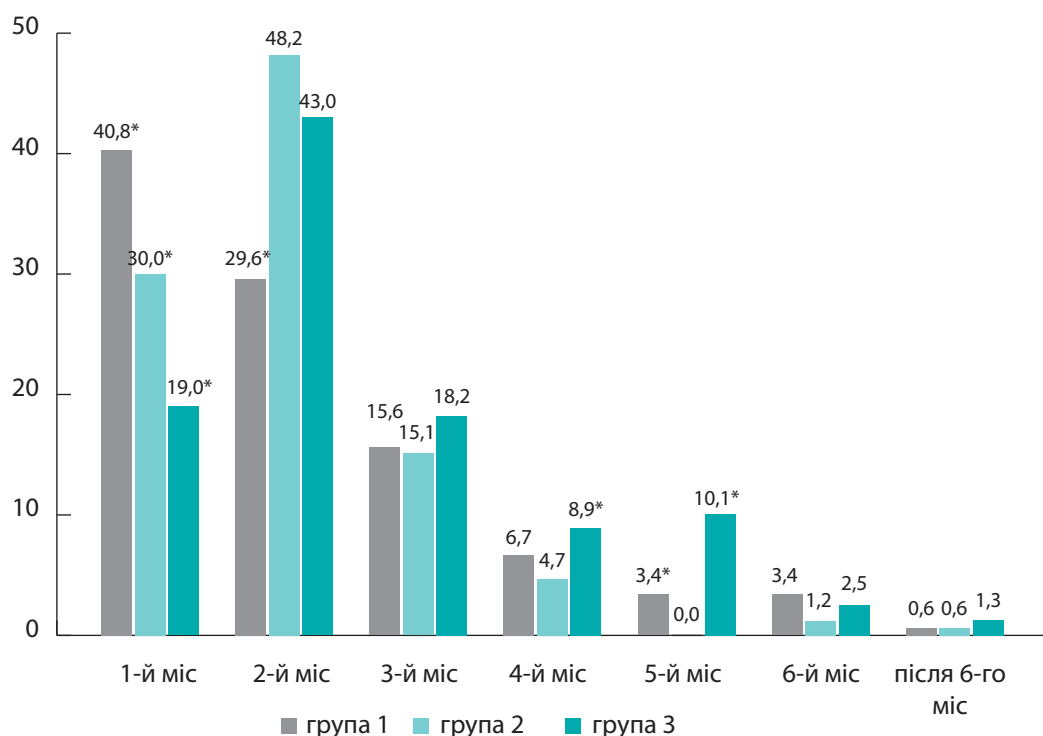
Між хворими груп порівняння простежується чітка залежність: у групах 1 та 2 значно частіше зареєстровано припинення бактеріовиділення на 1–2-му міс лікування ($p < 0,05$). Саме це у першу чергу і було причиною скорочення загальної тривалості ІПЛ. Середня тривалість негатиції культури становила у групах 1, 2 проти групи 3 – $(50,3 \pm 2,9)$, $(44,4 \pm 2,2)$ доби проти $(61,1 \pm 5,0)$ доби, відповідно ($p < 0,05$).

Оскільки усі хворі груп порівняння мали успішний результат лікування, незалежно від його тривалості, але при цьому – однаковий підхід до формування складу режиму АМБТ, було запропоновано алгоритм вибору тривалості індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії із включенням бедаквіліну та перепрофі-



Примітка: $p < 0,05$ між хворими груп 1–2 порівняно з групою 3

Рис. 1. Розподіл хворих груп порівняння за різними анамнестичними та клініко-рентгенологічними ознаками



Примітка: $p < 0,05$ між хворими груп 1–2 порівняно з групою 3

Рис. 2. Строки негативації культури

льованих ліків для хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз, який полягав у наступному.

Усім хворим на лікарсько стійкий туберкульоз, яким неможливо призначити КРЛ або мКРЛ, потрібно призначити ІРЛ за покроковим алгоритмом ВООЗ.

На 6-му міс від початку лікування потрібно визначити подальшу тактику щодо тривалості лікування, за рахунок оцінки основного та допоміжних критеріїв:

1. Основний критерій: негативація культури протягом перших 3–4-х міс лікування (результат відомо на 6-й міс).
2. Допоміжні критерії: відсутність деструктивних змін у легенях на 6-й місяць лікування; відсутність резистентності до фторхінолонів; відсутність анамнезу прийому у минулому АМБП 2 ряду (у першу чергу – перепрофільованих ліків).

Оцінку критеріїв проводити наступним чином:

- термін лікування 12 місяців планувати у разі: досягнення основного критерію (обов'язково) та 2–3-х допоміжних.
- термін лікування 13–15 місяців планувати у разі: досягнення тільки основного критерію або додатково до нього тільки 1-го допоміжного .

- термін лікування 16 та більше місяців планувати у разі: отримання негативації культури на 5–6-му або пізніше місяцях лікування (бажано за умови досягнення допоміжних критеріїв).

У той же час, для остаточного вирішення питання щодо скорочення тривалості ІРЛ до 12-ти міс (особливо для хворих із резистентністю до фторхінолонів), доцільно отримати відділені результати лікування між групами порівняння щодо частоти та строків виникнення рецидивів туберкульозу, що є метою вивчення даного питання у подальшому.

Висновки

Тривалість індивідуалізованого режиму лікування, у склад якого входить бедаквілін та перепрофільовані ліки, може тривати менше ніж стандартний (16–20 міс.) термін.

Вирішення питання щодо оптимальної тривалості ІРЛ потрібно проводити на 6-му міс від початку лікування, на основі врахування основного (ранній термін негативації культури) та допоміжних критеріїв (відсутність деструктивних змін у легенях на 6-му міс, відсутність резистентності до фторхінолонів та анамнезу прийому у минулому АМБП 2 ряду).

ЛІТЕРАТУРА

1. Nasiri MJ, Zanglabadian M, Arabpour E, et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.043>.
2. Hatami H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J. Bras. Pneumol. 2022;48(2):e202103844. doi: 10.36416/1806-3756/e20210384.
3. Stancil S, Mirzayev F, Abdel-Rahman S. Profiling Pretomanid as a Therapeutic Option for TB Infection: Evidence to Date. Drug Des Devel. Ther. 2021;15:2815–2830. doi: 10.2147/DDDT.S281639.

REFERENCES

1. Nasiri MJ, Zanglabadian M, Arabpour E, et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.043>.
2. Hatami H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J. Bras. Pneumol. 2022;48(2):e202103844. doi: 10.36416/1806-3756/e20210384.
3. Stancil S, Mirzayev F, Abdel-Rahman S. Profiling Pretomanid as a Therapeutic Option for TB Infection: Evidence to Date. Drug Des Devel. Ther. 2021;15:2815–2830. doi: 10.2147/DDDT.S281639.

4. Литвиненко НА, Чоботар ОП, Погребна МВ, та ін. Ефективність застосування протитуберкульозних препаратів 5-ї групи (кларитроміцину, клофазиміну) у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016;(26):440–450. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2016_26_75.
5. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Погребна МВ, та ін. Алгоритм призначення скорочених 12місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на туберкульоз з пре-розширеною резистентністю МБТ. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(3):270–276. Режим доступу: <http://journal.amnu.gov.ua/images/pdf/2019-25-3/7.pdf>
6. Литвиненко НА, Погребна МВ, Протик ЛМ, та ін. Переносимість і безпечність індивідуалізованих режимів лікування із включенням бедаквіліну та деламаніду. Інфузія & Хіміотерапія. 2020;1:58–59. http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic/20/pdf20-1/ic_2020_1_cont.htm.
7. Фещенко ЮІ, Литвиненко НА, Щербаківа ЛВ, та ін. Проміжні результати лікування із бедаквіліном у хворих на туберкульоз із пре-розширеною та розширеною резистентністю МБТ залежно від анамнезу попереднього лікування. Укр. пульмонол. журн. 2019;1:7–10. Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19_dop/7.pdf
8. Lytvynenko N, Pogrebna M, Senko J, et al. First results at the 6-th month of the using covesional regimens with Bedaquiline for pre-/XDR-TB patients in Ukraine. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2019;23(10):529. Available at: https://theunion.org/sites/default/files/2020-09/20191101_UNION2019_Abstracts_Final_0.pdf
9. Литвиненко НА, Фещенко ЮІ, Гамазіна КО. Перші результати впровадження бедаквіліну для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні: рекомендації для практичних лікарів. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2018;4(35):19–26. Режим доступу: URL: <http://tubvil.com.ua/article/view/152270>.
10. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment – 2019/WHO. Geneva: WHO. 2019;104 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>
11. Mirzayev F, Viney K, Nguyen Linh N. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. Eur Respir J. 2021;57:2003300. doi: 10.1183/13993003.03300-2020.
12. WHO Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis 2022. 6 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2>
13. Lytvynenko N, Gamazin Y, Pogrebna M, et al. Initiation of patient enrollment in treatment with BPaL in Ukraine: first intermediate results. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2021;25(10):234. https://theunion.org/sites/default/files/2021-10/UNION2021_Abstracts_High.pdf
14. Laxmeshwar C, Duka M, Malakyan Kh, et al. Assessing the preparedness of health facilities for ambulatory DR-TB care in Zhytomyr, Ukraine. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2019;23(10):1:521. Available at: https://theunion.org/sites/default/files/2020-09/20191101_UNION2019_Abstracts_Final_0.pdf
15. Tinne G, Laxmeshwar C, Duka M, et al. Preparedness of outpatient health facilities for ambulatory treatment with all-oral short DR-TB treatment regimens in Zhytomyr, Ukraine: A cross-sectional study. BMC Health Services Research. 2020;20:890. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7507621/pdf/12913_2020_Article_5735.pdf
4. Lytvynenko NA, Chobotar OP, Pohrebna MV, et al. *Efektivnist zastosuvannya protytuberkuloznykh preparativ 5-yi hrupy (klarytromitsynu, klofazymynu) u khvorykh na tuberkuloz iz rozshyrenoiu rezystentnistiu mikobakterii tuberkulozu* (Efficacy of anti-tuberculosis drugs of the 5th group (clarithromycin, clofazimine) in patients with tuberculosis with increased resistance of Mycobacterium tuberculosis). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. P.L. Shupyka*. 2016;(26):440–450. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2016_26_75.
5. Feshchenko Yul, Lytvynenko NA, Pohrebna MV, et al. *Algoritm pryznachennia skorochenykh 12-misiachnykh rezhymiv likuvannya na osnovi linezolidu dlia khvorykh na tuberkuloz z pre-rozshyrenoiu rezystentnistiu MBT* (Algorithm for the appointment of shortened 12-month treatment regimens based on linezolid for patients with tuberculosis with pre-extended resistance to the multidrug-resistant tuberculosis). *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*. 2019;25(3):270–276. Available at: <http://journal.amnu.gov.ua/images/pdf/2019-25-3/7.pdf>
6. Lytvynenko NA, Pohrebna MV, Protsyk LM, et al. *Perenosymisti i bezpechnist indyvidualizovanykh rezhymiv likuvannya iz vkluchenniam bedakvilinu ta delamanidu* (Tolerability and safety of individualized treatment regimens including bedaquiline and delamanide). *Infuzia & Khimioterapiia*. 2020;1:58–59. Available at: http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic/20/pdf20-1/ic_2020_1_cont.htm.
7. Feshchenko Yul, Lytvynenko NA, Shcherbakova LV, et al. *Promizhni rezultaty likuvannya iz bedakvilinom u khvorykh na tuberkuloz iz pre-rozshyrenoiu ta rozshyrenoiu rezystentnistiu MBT zalezho vid anamnezu poperednoho likuvannya* (Intermediate results of bedaquiline treatment in TB patients with pre-extended and extended resistance to the Office, depending on the history of previous treatment). *Ukr. pulmonol. zhurn*. 2019;1:7–10. Available at: http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19_dop/7.pdf
8. Lytvynenko N, Pogrebna M, Senko J, et al. First results at the 6-th month of the using covesional regimens with Bedaquiline for pre-/XDR-TB patients in Ukraine. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2019;23(10):529. Available at: https://theunion.org/sites/default/files/2020-09/20191101_UNION2019_Abstracts_Final_0.pdf
9. Lytvynenko NA, Feshchenko Yul, Hamazyna KO. *Pershi rezultaty vprovadzhennia bedakvilinu dlia khvorykh na multyrezystentnyi tuberkuloz v Ukraini: rekomendatsii dlia praktychnykh likariv* (The first results of the introduction of bedaquiline for patients with multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine: recommendations for general practitioners). *Tuberkuloz. Legenevi khvoroby. VIL-infektsiia*. 2018;4(35):19–26. Available at: <http://tubvil.com.ua/article/view/152270>.
10. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment – 2019/WHO. Geneva: WHO. 2019;104 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>.
11. Mirzayev F, Viney K, Nguyen Linh N. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. Eur Respir J. 2021;57:2003300. doi: 10.1183/13993003.03300-2020.
12. WHO Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis 2022;6 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2>
13. Lytvynenko N, Gamazin Y, Pogrebna M, et al. Initiation of patient enrollment in treatment with BPaL in Ukraine: first intermediate results. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2021;25(10):234. https://theunion.org/sites/default/files/2021-10/UNION2021_Abstracts_High.pdf.
14. Laxmeshwar C, Duka M, Malakyan Kh, et al. Assessing the preparedness of health facilities for ambulatory DR-TB care in Zhytomyr, Ukraine. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2019;23(10):521. Available at: https://theunion.org/sites/default/files/2020-09/20191101_UNION2019_Abstracts_Final_0.pdf
15. Tinne G, Laxmeshwar C, Duka M, et al. Preparedness of outpatient health facilities for ambulatory treatment with all-oral short DR-TB treatment regimens in Zhytomyr, Ukraine: A cross-sectional study. BMC Health Services Research. 2020;20:890. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7507621/pdf/12913_2020_Article_5735.pdf