

Клиническая эффективность и фармаэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов

Г.Б. Соколова, А.П. Зувев, Л.В. Мохирева, Р.Д. Дубининский

Применение лекарственных средств (ЛС), обладающих бактерицидным или бактериостатическим действием в отношении МБТ, остается одним из ведущих методов комплексного лечения пациентов с туберкулезом.

К основным противотуберкулезным ЛС (высоко эффективным при лечении туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными штаммами МБТ) относятся изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин. Резервные противотуберкулезные ЛС (канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, рифабутин, протионамид, этионамид, ПАСК и фторхинолоны) применяются у пациентов с высокой вероятностью или доказанной лекарственной устойчивостью МБТ к основным противотуберкулезным ЛС.

Использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами позволяет более качественно провести контролируемое лечение и уменьшить медикаментозную нагрузку на пациента. Однако такие ЛС должны отвечать ряду требований, главными из которых являются: сочетание противотуберкулезных препаратов, способное обеспечить высокий клинический эффект, удобная дозировка и высокая биодоступность входящих компонентов. В 1987 г. на Пятой конференции Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких было отмечено, что использование комбинаций препаратов с фиксированной дозой проверенного качества и биодоступности также должно рассматриваться как мера по предотвращению лекарственной устойчивости.

Разработка и более широкое применение новых форм многокомпонентных противотуберкулезных препаратов также расширяют возможности антибактериальной терапии. Они высоко эффективны, обычно хорошо переносятся и значительно удобнее в использовании для больных и медицинского персонала. Применение комбинированных многокомпонентных препаратов может стать надежным способом проведения контролируемой терапии туберкулеза. Всем этим требованиям отвечают новые отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты Фтизопирам®, Фтизоэтам®, Изокомб®, Ломекомб®, Протиокомб® производства ОАО «АКРИХИН».

Таблица 1

**Частота прекращения бактериовыделения
(Фтизопирам+рифампицин+стрептомицин)**

Группа больных	Число больных	Из них МБТ(-) через			МБТ(+) через 3 мес.
		2 мес.	3 мес.	2 мес.	
Основная	Абс. 20% 100	210,0	525,0	840,0	525,0
Контрольная	Абс. 20% 100	210,0	420,0	840,0	630,0

Таблица 2

**Частота прекращения бактериовыделения
(Фтизоэтам®+рифампицин+пиразинамид)**

Группа больных	Число больных	Из них МБТ(-) через			МБТ(+) через 3 мес.
		2 мес.	3 мес.	2 мес.	
Основная	Абс. 20% 100	315,0	420,0	840,0	525,0
Контрольная	Абс. 20% 100	210,0	420,0	840,0	630,0

В основу создания этих комбинаций легли результаты научных исследований, проведенных в лаборатории клинической и экспериментальной фармакологии НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова и в ЦНИИТ РАМН.

Клинические исследования Фтизопирам® и Фтизоэтам® проведены в соответствии с утвержденным протоколом у 20 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в возрасте от 20 до 60 лет, которые составили основную группу. Группу сравнения (контрольную) составили также 20 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в той же возрастной группе. Основным показанием включения больных в основную и контрольную группу было обнаружение у них в мокроте методом микроскопии мазка по Цилю-Нильсену микобактерий туберкулеза (МТБ).

Фтизопирам® дозировался по изониазиду 5 мг/кг и по пиразинамиду 25 мг/кг массы тела. Лечение Фтизопирамом® в течение интенсивной фазы лечения (2-3 месяца) проводилось в сочетании с рифампицином (10 мг/кг массы тела) и стрептомицином (15 мг/кг масса тела).

В контрольной группе все больные получали противотуберкулезные препараты отдельно – изониазид 5 мг/кг, пиразинамид 25 мг/кг, рифампицин 10 мг/кг и стрептомицин 15 мг/кг массы тела.

Эффективность лечения в основной и контрольной группе проанализирована по показателям прекращения бактериовыделения методом микроскопии и посева через 1,2 и 3 мес., а также динамике деструктивных изменений в легких через 3 месяца.

Как видно из табл. 1, частота прекращения бактериовыделения в основной группе больных, получавших в схеме лечения Фтизопирам® практически ни в чем не отличалась от таковой у больных контрольной группы, получавших в схеме химиотерапии ПТП раздельно ($p>0,05$).

Фтизоэтам® дозировался по изониазиду 5 мг/кг и по этамбутолу 15 мг/кг массы тела. Лечение Фтизоэтамом® в течение интенсивной фазы лечения (2-3 мес.) проводилось в сочетании с рифампицином (10 мг/кг массы тела) и пиперазиномидом (25 мг/кг масса тела).

В контрольной группе все больные получали противотуберкулезные препараты раздельно – изониазид 5 мг/кг, пиперазинимид 25 мг/кг, рифампицин 10 мг/кг и этамбутол 15 мг/кг массы тела.

Как видно из табл. 2, частота прекращения бактериовыделения в основной группе больных, получавших в схеме лечения Фтизоэтам® практически ни в чем не отличалась от таковой у больных контрольной группы, получавших в схеме химиотерапии противотуберкулезные препараты раздельно ($p>0,05$).

Клинические исследования отечественных комбинированных противотуберкулезных препаратов Фтизопирам® и Фтизоэтам® при пероральном приеме в сочетании с рифампицином и пиперазиномидом, стрептомицином у 20 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с выделением МБТ показало довольно высокую терапевтическую активность, не отличающуюся от таковой при раздельном приеме. При этом, переносимость Фтизопирам® и Фтизоэтам® была хорошая и не вызывала неустрашимых побочных реакций.

Таблица 3.

Формы туберкулеза у наблюдаемых больных

Форма туберкулеза	Всего больных	Распространенность процесса			
		2 сегмента	доля	легкое	2 легких
Инфильтративная	34	11	10	11	2
Казеозная пневмония	2	-	2	-	-
Диссеминированная	9	-	-	-	9
Туберкулема	5	1	4	-	-
Всего	50	12	16	11	11

Таблица 4.

Частота и сроки прекращения бактериовыделения

Всего больных	Выделение МБТ, абс.,%	Прекращение бактериовыделения, мес.,%			
		1	2	3	Всего
43	24 (55,8)*	33,3	45,8	16,6	95,8

Двое больных из 26, выделяющих МБТ, выбыло из исследования в связи с возникшими неустрашимыми нежелательными явлениями.

Особо следует отметить, что комбинированные противотуберкулезные препараты существенно упрощают контроль медицинского персонала за приемом лекарств и могут с успехом применяться в амбулаторной практике лечения туберкулеза.

Препарат Изокомб® представляет собой комбинацию пяти известных и широко применяющихся в отечественной фтизиатрии препаратов:

Изониазид	60 мг;
Рифампицин	120 мг;
Пиразинамид	300 мг;
Этамбутол	225 мг;
Пиридоксина гидрохлорид	20 мг.

Изокомб® предназначен для использования в базовом режиме химиотерапии при лекарственно чувствительных формах туберкулеза.

Включение в комбинацию витамина В6 обусловлено необходимостью предотвращения осложнений со стороны центральной и периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, которые возникают при длительном применении многих противотуберкулезных препаратов.

Добавление пиридоксина гидрохлорида не повлияло на противотуберкулезную активность комбинированного препарата. Исследование проводилось в соответствии с протоколом. Продолжительность терапии Изокомбом® – 3 мес. Число больных – 50. Полный курс лечения Изокомбом® проведен у 43 из 50 больных. Семь пациентов выбыли из-за нежелательных явлений рифампицина, пиразинамида и этамбутола, требующих отмены препарата.

К концу интенсивной фазы химиотерапии прекращение бактериовыделения было достигнуто в 95,8% случаев. Не удалось за три месяца лечения добиться прекращения бактериовыделения у одного больного с казеозной пневмонией, поступившего с наличием каверн в легких. Этот больной был подготовлен к операции и успешно оперирован. Важным результатом терапии, с использованием Изокомба®, явилась также выраженная рентгенологическая динамика через 3 месяца лечения. За этот срок в большинстве случаев (у 32 из 43 больных) наблюдалось значительное рассасывание инфильтративных изменений в легких, уменьшение размера очагов, фокусов, истончение стенок каверн и уменьшение их размеров. Переносимость Изокомба® у большинства больных удовлетворительная. Нежелательные явления в процессе лечения Изокомбом® возникли у 11 (22,0%) из 50 больных (устраняемые у 4 и неустраняемые – у 7 больных).

Таблица 5

Клиническая характеристика больных туберкулезом

Всего больных	Пол		Возраст	Впервые диагностированные	МБТ +		Наличие каверн
	М	Ж			Чувствительные к ПТП	Устойчивые к ПТП	
50	36	14	16-47	50	34	16	33

Таблица 6

Форма туберкулеза, наличие и характер бактериовыделения у наблюдаемых больных

Форма туберкулеза	Всего больных	Распространенность процесса	
		Чувствительные к ПТП	Устойчивые к ПТП
Инфильтративная	8	2	6
Казеозная пневмония	6	2	4
Диссеминированная	7	4	3
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	29	26	3
Всего	50	34	16

Таблица 7

Частота и сроки прекращения бактериовыделения

Всего больных СМБТ+	Лекарственная чувствительность МБТ	Прекращение бактериовыделения, мес., %			
		1	2	3	Всего
46	ЛЧ - 34	9	13	10	32 (94,8%)
	ЛУ - 12	2 из 12	4 из 12	5 из 12	11 из 12 (91,7%)

Ломекомб® представляет собой комбинацию пяти известных и широко применяющихся отечественной фтизиатрией препаратов:

Ломефлоксацин	200 мг;
Изониазид	135 мг;
Пиразинамид	370 мг;
Этамбутола гидрохлорид	325 мг;
Пиридоксина гидрохлорид	10 мг.

Препарат Ломекомб® предназначен для лечения больных с остро прогрессирующими формами лекарственно чувствительного туберкулеза, а также резистентным туберкулезом, в последние годы резко изменилось течение туберкулезной инфекции и структура клинических форм.

Возросла частота диссеминированных процессов, казеозных пневмоний, протекающих на фоне снижения резистентности организма и формированием иммуннодефицитных состояний.

В состав препарата, наряду с известными противотуберкулезными препаратами введен ломефлоксацин, обладающий противотуберкулезной активностью, особенно при сочетании его с этамбутолом, пипразинамидом и широким спектром антимикробного действия на неспецифическую патогенную флору.

Включение витамина В₆ обусловлено теми же обстоятельствами, о которых говорилось выше.

В доклинических исследованиях было показано, что данная комбинация обладает высоким потенциалом противотуберкулезной активности, а клинические исследования у 50 больных с распространенным остро прогрессирующим лекарственно чувствительным и резистентным туберкулезом, проведенные на базе НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова продемонстрировали высокую эффективность и удовлетворительную переносимость препарата.

Исследование проводилось в течение 6 мес. Продолжительность терапии Ломекомбом® – 3 мес., число больных – 50.

Ломекомб® дозировался по ломефлоксацину – 13,2 мг/кг массы тела. В среднем пациентам с массой тела 40-50 кг – 3 таблетки, 50-60 кг – 4 таблетки, более 60 кг не более 5 таблеток. Ломекомб® назначали после еды 1 раз в сутки. По показаниям назначали стрептомицин или канамицин (15 мг/кг) от 0,6 до 1,0 г внутримышечно один раз в сутки на 2-3 месяца.

К концу 3-го мес. лечения Ломекомбом® прекращение бактериовыделения было достигнуто в 94,8% случаев у больных с лекарственно чувствительным туберкулезом и в 91,7% случаев с лекарственно устойчивым туберкулезом.

Переносимость Ломекомба® у большинства больных была удовлетворительной. Нежелательные явления возникли в четырех (8,0%) случаях.

Клиническое трехмесячное исследование нового противотуберкулезного пятикомпонентного препарата Ломекомб® у 50 впервые диагностированных больных с распространенным остро прогрессирующим, лекарственно чувствительным и резистентным туберкулезом легких продемонстрировало высокую эффективность и удовлетворительную переносимость препарата.

Таблица 8

**Клиническая характеристика
больных туберкулезом**

Всего больных	Пол		Возраст	Впервые диагности- рованные	МБТ +		Наличие каверн
	М	Ж			Чувствитель- ные к ПТП	Устойчивые к ПТП	
50	37	13	18-49	50	16	28	42

Шесть больных не выделяли МБТ.

Таблица 9.

**Формы туберкулеза
у наблюдаемых больных**

Форма туберкулеза	Всего больных	МБТ +	
		Чувствительные к ПТП	Устойчивые к ПТП
Инфильтративная	24	10	14
Казеозная пневмония	13	1	9
Диссеминированная	7	4	3
Множественные туберкулемы	6	1	2
Всего	50	16**	28*

Шесть больных не выделяли МБТ.

* Выраженная МЛУ – к изониазиду – 25 мкг/мл, рифампицину – 80 мкг/мл наблюдалась у 12 из 28 больных.

** Умеренная к изониазиду до 10 мкг/мл, рифампицину – до 40 мкг/мл, к этамбутолу – до 2 мкг/мл и к стрептомицину – 25 мкг/мл – у 16 больных.

Таблица 10

**Частота и сроки прекращения бактериовыделения
(Протиокомб®)**

Всего больных СМБТ+	Лекарственная чувствительность МБТ	Прекращение бактериовыделения, мес., %			
		1	2	3	Всего
45*	ЛЧ - 16	12,5	37,5	50	100
	ЛУ - 26	3,8	30,8	50	84,6

Из 50 пятеро больных без (3 чел.) и с бактериовыделением (2 чел.) не вошли в разработку в связи с возникшими у них нежелательными явлениями на протионамид и пиразинамид через 12 и 17 дней от начала лечения Протиокомб®.

Протиокомб® представляет собой комбинацию пяти известных препаратов:

Ломефлоксацин	200 мг;
Протионамид	150 мг;
Пиразинамид	370 мг;
Этамбутола гидрохлорид	325 мг;
Пиридоксина гидрохлорид	10 мг.

Препарат Протиокомб® предназначен для лечения, прежде всего, лекарственно устойчивых форм туберкулеза.

В доклинических исследованиях на лабораторных животных, которых заражали культурой МБТ, выделенной от больного с множественной лекарственной устойчивостью, была показана высокая противотуберкулезная активность препарата. На основе проведенных исследований в области клинической и экспериментальной фармакологии на базе НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова было показано, что при сочетании ломефлоксацина с этамбутолом, пиразинамидом и особенно с протионамидом наблюдается значительное снижение роста полирезистентных МБТ.

Исследование проводилось в течение 6 мес. Продолжительность терапии Протиокомбом® – 3 мес. Число больных – 50.

Протиокомб® в соответствии с инструкцией дозировали по ломефлоксацину – 13,2 мг/кг массы тела.

Пациентам с массой тела 40-50 кг – 3 таблетки, 50-60 кг – 4 таблетки, более 60 кг до 5 таблеток. Протиокомб® больные принимали после еды (после завтрака).

Всем больным назначали канамицин (15 мг/кг) от 0,6 до 1,0 г внутримышечно один раз в сутки до трех месяцев.

Клиническая характеристика больных туберкулезом представлена в таблицах 8, 9.

Важным результатом терапии, с использованием Протиокомба®, является прекращение бактериовыделения через 3 мес. лечения у всех больных, выделяющих микобактерии туберкулеза, чувствительные к противотуберкулезным препаратам.

При наличии ЛУ туберкулеза негитивация мокроты наступила в эти же сроки в 84,6% случаев. Сохранилось бактериовыделение у 4 больных, выделяющих высоко резистентные МБТ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину. Негитивация мокроты наступила во всех случаях у лиц, выделяющих умеренно резистентные МБТ к изониазиду, рифампицину, к этамбутолу.

Клиническое трехмесячное исследование нового противотуберкулезного пятикомпонентного препарата Протиокомб® у 50 впервые

диагностированных больных с распространенным остро прогрессирующим, лекарственно чувствительным и резистентным туберкулезом легких продемонстрировало высокую эффективность и удовлетворительную переносимость препарата.

Фармакоэкономика комбинированных ПТП

В настоящее время в условиях финансового дефицита очень важен рациональный подход к расходованию бюджетных средств, выделенных в рамках федеральных и региональных целевых программ на борьбу с туберкулезом. Нами проведен фармакоэкономический анализ комбинированных противотуберкулезных препаратов при включении их в схемы лечения больных туберкулезом.

В соответствии с приказом МЗ РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», разработаны и внедрены стандартные режимы фармакотерапии, представляющие собой схемы с использованием комбинаций противотуберкулезных препаратов. Так, пациентам с впервые выявленным туберкулезом с бактериовыделением и/или распространенным либо осложненным поражением различных органов рекомендована интенсивная фаза терапии, включающая 4 противотуберкулезных ЛС: 2 HRZE/S. Стоимость суточной стандартной фармакотерапии на этом этапе составляет 12,24 руб. на одного больного или 734,40 руб. на двухмесячный курс лечения. В целях повышения клинической и экономической эффективности фармакотерапии на данном этапе предлагается включение в схему лечения комбинированного препарата Фтизопирам® (изониазида – 0,15; пиразинамида – 0,5), заменяющего соответственно сразу 2 монопрепарата. Это позволяет снизить лекарственную нагрузку в 1,6 раза (вместо 12 таблеток ежедневно, больному можно назначить 5-7). Экономически такой вариант также оправдан, т.к. позволяет экономить от 8,1 до 23,5% (54,4-139,5 руб.) финансовых средств, отпускаемых на закупку препаратов для одного больного (рис. 1).

Включение Фтизоэтам® в стандартную схему лечения лекарственно чувствительного туберкулеза также в 1,6 раза снижает лекарственную нагрузку на больного, позволяет экономить от 3 до 5% финансовых средств, отпускаемых на закупку препаратов для одного больного.

Препарат Ломекомб® предназначен для лечения больных с остро прогрессирующими формами лекарственно чувствительного туберкулеза, а также резистентным туберкулезом легких. Применение последнего предпочтительнее по сравнению с аналогичной комбинацией из монопрепаратов, т.к. курсовая лекарственная нагрузка на пациента при

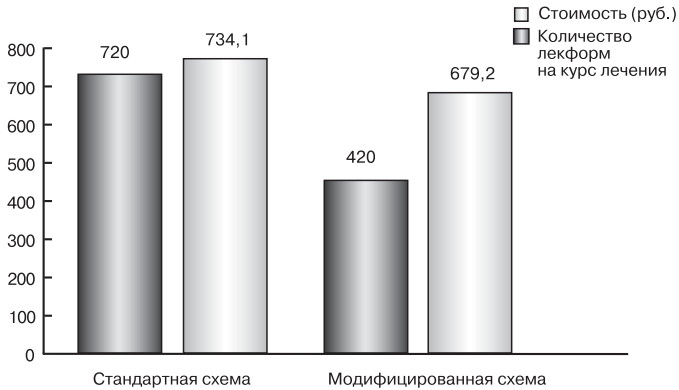


Рис. 1.

Характеристики эффективности включения Фтизопирама в интенсивную фазу терапии у больных с впервые выявленным ТОД и МБТ+

3-х месячном курсе лечения составит всего 360 таблеток. Тогда как терапия монопрепаратами предполагает увеличение нагрузки почти в 2,5 раза (900 табл.). Экономически такой вариант также оправдан, т.к. позволяет экономить до 35% (3015 руб.) финансовых средств, отпускаемых на закупку препаратов для одного больного (рис. 2).

В соответствии с приказом МЗ РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», четвертый (IV) режим химиотерапии назначают больным с выделением микобактерий, устойчивых к изониазиду и рифампицину одновременно.

В фазе интенсивной терапии взрослым и подросткам назначают



Рис. 2.

Сравнительная стоимость прямых затрат и лекарственной нагрузки при использовании Ломеокомба и стандартного варианта терапии

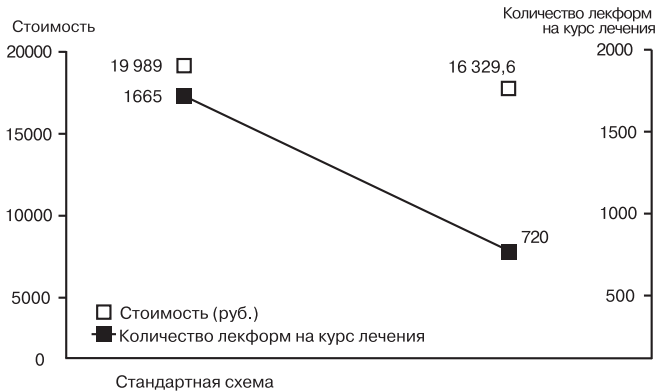


Рис. 3.

Сравнительная стоимость прямых затрат и лекарственной нагрузки при использовании Протиокомба и стандартного варианта терапии (IV режим)

комбинацию как минимум из 5 ПТП, чувствительность к которым сохранена, например: пиперазид, препарат из группы фторхинолонов, канамицин/амикацин или каприомицин, протионамид/ и этамбутол.

Поликомпонентность и длительность курса лечения обусловили в данном случае значительную курсовую лекарственную нагрузку на пациента (так только за 3 мес. терапии это почти 900 единиц лекарственных форм) и высокую (9994,5 руб.) стоимость лечения. В то же время применение комбинированного пятикомпонентного препарата для лечения лекарственно устойчивых форм туберкулеза Протиокомб® (лемефлоксацина 0,2; протионамида 0,15; пиперазида 0,37; этамбутола гидрохлорида 0,325; пиридоксина гидрохлорида 0,01) показало высокую клиническую и экономическую эффективность. Так уровень курсовой лекарственной нагрузки при использовании препарата Протиокомб® почти в 2,5 раза ниже по сравнению со схемой применения монопрепаратов. Прямые затраты на данный препарат также в 1,22 раза ниже, чем расходы на монопрепараты (стоимость 3 мес. курса лечения Протиокомбом® 8164,8 руб., монопрепаратами – 9994,5 руб.) (рис. 3).

Таким образом, использование комбинированных ПТП для лечения больных туберкулезом:

- экономически выгодно
- клинически эффективно;
- снижает лекарственную нагрузку на пациента; и предупреждает развитие лекарственной устойчивости;
- удобно в использовании, как для больного, так и для медперсонала;
- является надежным способом проведения контролируемой химиотерапии.