

УДК: 616-002.5-08.001.8:576.809.55(575.2)

Кыргыз Республикасында дарыга туруктуу кургак учукту дарылоо үчүн ВРАL режиминде дарылоону киргизүү

Б.Б. Мырзалиев^{1,2,3}, **А.А.Токтогонова**¹, **К.М. Сакмаматов**¹¹ Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек, Кыргыз Республикасы² И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академия, фтизиатрия кафедрасы, Бишкек, Кыргыз Республикасы³ "КЭСВ Кей Джи" коомдук фонду, Бишкек, Кыргыз Республикасы/ Бейөкмөт уюмдар KNCV, Амстердам, Нидерланды

Корутунду. ВРАL - Бедаквилин, Претоманид жана Линезолид – бул Бедаквилинден, жаны препарат Претоманид жана Линезолидден турган жаны толук кыска 6 айлык режим, дарыга туруктуу кургак учук (ДТ-КУ) менен ооругандарда изилдөөлөр катарында колдонууга Бүткүл дүйнөлүк уюму менен бекитилген.

Жагдайга жалпы кароо жана жагдайга тоскоолдук кылуу ыкмалары жана ДТ-КУ үчүн кыска жана көп убакытта дарылоо режимдерине салыштырмалуу БПАЛ режимине ылайык бир бейтапты дарылоо үчүн дары-дармектердин наркын баалоо жүргүзүлгөн.

KNCVнин колдоосу менен Улуттук фтизиатрия борбору 2021-жылдан тартып Кыргыз Республикасында (КР) БПАЛ режимин колдонууга даярдана баштады. Бул мезгилде Кыргыз Республикасында БПАЛды колдонуу боюнча Колдонмо даярдалып, ага 2021-жылдын башында КР Саламаттык сактоо министрлиги кол койгон. Окутуу материалдары даярдалды, алар боюнча кургак учукка каршы кызматтын бардык негизги адистери Борбордук консилиумга жана Кара-Балга шаарындагы Республикалык Кургак учукка каршы ооруканага (РПТБ) басым жасоо менен окутулду, анда бардык пациенттерди тез арада дарылоо пландаштырылган.

Жөнгө салуучу документациянын болушуна, окутуу, дары-дармектердин жана бейтаптардын болушуна карабастан, дарылоого кабыл алуу жай болуп жатат. Кийинки 3 жылда ВРАL режимин ишке ашырылса мамлекет 460,000 АКШ долларга чейин сактай алат.

БПАЛ режиминде дарылоо өлкөгө ДТ-кургак учук менен ооруган бейтаптарды дарылоонун натыйжалуулугун бир кыйла жогорулатууга жана Кыргыз Республикасында кургак учука каршы экинчи саптагы препараттарды сатып алууга жумшалган мамлекеттик жана Глобалдык Фонддун каражатын рационалдуу пайдаланууга жардам берет.

Негизги сөздөр: Кыргызстан, кургак учук, ДТ-КУ, БПАЛ, дарылоонун наркы, туруктуулук, ишке ашыруу.

Внедрение ВРАL для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике

Б.Б. Мырзалиев^{1,2,3,4}, **А.А.Токтогонова**¹, **К.М. Сакмаматов**¹**Адрес для переписки:**

Мырзалиев Бакыт Болотбекович, 720020,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Джантошева 121,
НЦФ МЗ КР, КГМА им. И.К. Ахунбаева, НПО KNCV.
Тел.: + 996 770838385
E-mail: bakyt.myrzaliev@kncvtbc.org

Contacts:

Myrzaliev Bakyt Bolotbekovich, 720020,
121 Zhantoshchev str., Bishkek, Kyrgyz Republic
NCP MoH KR, KSM named after I.K. Akhunbaeva,
NGO KNCV.
Phone: + 996 770838385
E-mail: bakyt.myrzaliev@kncvtbc.org

Для цитирования:

Мырзалиев Б.Б., Токтогонова А.А., Сакмаматов К.М. Внедрение ВРАL для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике. Здравоохранение Кыргызстана 2022, № 2, с. 92-96. doi.10.51350/zdravkg2022621292

Citation:

Myrzaliev B.B., Toktogonova A.A., Sakmamatov K.M. Introduction of ВРАL for the treatment of drug-resistant tuberculosis in the Kyrgyz Republic. Health care of Kyrgyzstan 2022, No.2, pp.92-96. doi.10.51350/zdravkg2022621292

¹ Национальный центр фтизиатрии при Министерстве здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика

² Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, кафедра фтизиатрии, Бишкек, Кыргызская Республика

³ Общественный Фонд «КНСВ Кей Джи», Бишкек, Кыргызская Республика /НПО KNCV, Амстердам, Нидерланды

Резюме. Введение Бедаквилина, претоманида и линезолида - BPaL представляет собой новую полностью пероральную 6-месячную схему, состоящую из бедаквилина, нового препарата претоманида и линезолида, одобренного ВОЗ для использования в условиях операционных исследований у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ).

Обзор ситуации и оценка стоимости препаратов для лечения на одного пациента по схеме BPaL проведен в сравнении с длительными и краткосрочными схемами лечения ЛУ-ТБ.

Национальный центр фтизиатрии (НЦФ) при поддержке KNCV с 2021 года начал подготовку к использованию режима BPaL в Кыргызской Республике (КР). За этот период было подготовлено руководство по использованию BPaL в КР, которое было подписано Министерством Здравоохранения КР в начале 2021 года. Подготовлены обучающие материалы, по которым были обучены все ключевые специалисты противотуберкулезной службы с фокусом на центральный консилиум и Республиканскую противотуберкулезную больницу (РПТБ) г.Кара-Балта, где планировалось лечение всех пациентов на BPaL.

Несмотря на наличие нормативной документации, обучение, наличие препаратов и пациентов набор на лечение в Кыргызской Республике идет медленно. Внедрение режима BPaL в течение следующих 3 лет может сэкономить государству до 460 000 долларов США.

Режим BPaL может помочь стране значительно повысить эффективность лечения больных с ЛУ ТБ и рационально использовать средства государства и Глобального фонда затрачиваемых покупки противотуберкулезных препаратов второго ряда в Кыргызской Республике.

Ключевые слова: Кыргызстан, туберкулез, ЛУ-ТБ, БПАЛ, стоимость, лечение, устойчивость, внедрение.

Introduction of BPaL for the treatment of drug-resistant tuberculosis in the Kyrgyz Republic

B.B. Myrzaliev ^{1,2,3}, **A.A. Toktogonova** ¹, **K.M. Sakmamatov** ¹

¹ National Center for Phthisiology of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev, Department of Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic

³ Public Foundation "KNSV KJ" Bishkek, Kyrgyz Republic/ NGO KNCV, Amsterdam, Netherlands

Abstract. Administration of Bedaquiline, Pretomanide and Linezolid - BPaL is a new fully oral 6-month regimen consisting of bedaquiline, a new TB drug pretomanide and linezolid approved by WHO to use in operational research conditions for the patients with drug-resistant tuberculosis (DR-TB).

Review of the situation and estimation of the TB drugs cost for treatment of the one patient according to the BPaL regimen in comparison with the conventional treatment regimens for DR-TB.

The National Center of Phthisiology (NCF), with the support of KNCV, has started preparing for the use of the BPaL regime in the Kyrgyz Republic (KR) since 2021. During this period, a guide on the use of BPaL in the Kyrgyz Republic was prepared, which was signed by the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic in early 2021. Training materials were prepared, according to which all key specialists of the tuberculosis service were trained, with a focus on the central council and the Republican Tuberculosis Hospital (RPTB) in Kara-Balta, where treatment of all patients on BPaL was planned. despite the availability of regulatory documents, trainings, availability of drugs and eligible patients the patient's enrolment going slowly. Introduction of the BPaL regime over the next 3 years can save the state up to 460,000 US dollars.

The BPaL treatment regime can help the country significantly improve the effectiveness of treatment success rate of the patients with DR-TB and rational use of the State and the Global Fund budget used for the procurement of the second-line TB drugs for the Kyrgyz Republic.

Key words: Kyrgyzstan, tuberculosis, DR-TB, BPaL, Treatment cost, resistance, implementation.

Введение

Растущее бремя лекарственно-устойчивого туберкулеза (ТБ) является серьезной проблемой общественного здравоохранения как на глобальном уровне, так и в Кыргызской Республике. В нашей стране, проблема роста лекарственной устойчивости, является ключевым направлением борьбы с туберкулезом, что было отражено в Национальных программах по борьбе с туберкулезом «Туберкулез IV» и «Туберкулез V» в последние 10 лет. По данным Global TB Report Кыргызстан, с показателем 43 на 100 тыс. населения, занимает одно из первых мест по уровню распространенности туберкулеза с лекарственной резистентностью.

В связи с множеством разработок в части борьбы с туберкулезом, активным сбором и анализом доказательной базы в последние годы, ВОЗ активно обновляет руководства по выявлению, профилактике и ведению больных с ТБ и ЛУ ТБ, включая основные определения по туберкулезу.

Что уже известно?

► Традиционное лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью является дорогостоящим, длительным и менее эффективным, что создает значительные проблемы с точки зрения затрат, приверженности к лечению и в конечном счете результатов лечения.

► 6-месячный новый режим (бедаквилин, претоманид и линезолид; ВРАL), содержащий три пероральных препарата — претоманид, бедаквилин и линезолид, разработанный Глобальным альянсом по разработке противотуберкулезных препаратов (TB Alliance), получил одобрение регулирующих органов от Управления по контролю за продуктами и лекарствами США в 2019 году, а в 2020 году от Европейского агентства по лекарственным средствам и ВОЗ рекомендовало его использование в условиях операционных исследований.

► Результаты клинического исследования Nix-TB, оценивающего схему ВРАL, показали 89% эффективность лечения у пациентов с ШЛУ-ТБ и 92% у пациентов с непереносимостью МЛУ-ТБ (к схемам, доступным в Южной Африке в 2015–2017 гг.) или неудачным лечением МЛУ-ТБ, с незначительными различиями в нежелательных явлениях с другими режимами лечения, содержащими линезолид. Кроме того, режим ВРАL оказался одинаково эффективным как у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и у людей, живущих с ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию. США и Южная Африка уже начали программное использование претоманида, что было доложено на международной онлайн конференции UNION в ноябре 2021 года.

► При расчете на каждого пациента режим ВРАL может быть более чем в три раза дешевле для лече-

ния пациентов с ЛУ ТБ и пре-ШЛУ ТБ по сравнению с обычными схемами лечения.

► Постепенное внедрение ВРАL приведет к экономии бюджета в среднем от 15 до 32%, необходимого для ведения пациентов с ЛУ-ТБ.

Методы

Обзор ситуации и оценка стоимости лечения на одного пациента по схеме ВРАL в сравнении с обычными схемами лечения ЛУ-ТБ на основе оценки затрат, в первую очередь оцененных с использованием метода микрокостинга и ожидаемой частоты каждой услуги оказываемой противотуберкулезной службой. Влияние постепенного внедрения ВРАL на 3-летний бюджет оценивалось с использованием модели последовательного увеличения охвата.

Обсуждение

В связи с пандемией COVID-19, в Кыргызстане, как и в других странах мира снизилась выявляемость туберкулеза, в отдаленных регионах более 30%. Как показывает практика COVID-19 не только снизил выявляемость, но и серьезно повлиял на рост лекарственной резистентности к используемым противотуберкулезным препаратам, это безусловно связано с широким использованием противотуберкулезных препаратов в лечении COVID-19 в период пандемии, в том числе и фторхинолонов. Резистентность к фторхинолонам является одним из условий рассмотрения пациентов для лечения в режиме ВРАL.

Национальный центр фтизиатрии (НЦФ) при поддержке KNCV с 2021 года начал подготовку к использованию режима ВРАL в Кыргызской Республике (КР). За этот период было подготовлено руководство по использованию ВРАL в КР, которое было подписано Министерством Здравоохранения КР в начале 2021 года. Подготовлены обучающие материалы, по которым были обучены все ключевые специалисты противотуберкулезной службы с фокусом на центральный консилиум и Республиканскую противотуберкулезную больницу (РПТБ) г.Кара-Балта, где планировалось лечение всех пациентов на ВРАL.

В связи с отсутствием претоманида, национальная команда связалась с компанией Mylan - производителем, который получил лицензию на производство претоманида от TB Alliance и подписал соглашение о донации 50 курсов претоманида. Параллельно, для устойчивого обеспечения претоманидом, национальная команда включила Претоманид в заявку на финансирование в Глобальный Фонд. В результате данной работы в Кыргызстан получил 50

курсов претоманида в июле 2021 года, также ПРООН как принципиальный реципиент Глобального Фонда обеспечил поставку 50 курсов Претоманида в августе 2021 года. Таким образом, на конец 2021 года в стране был обеспечен запас претоманида для лечения 100 пациентов, со сроком годности июль-сентябрь 2023 года. Национальная команда совместно с партнерами будет отслеживать набор пациентов и заказ претоманида на последующие годы. В целом до конца 2023 года, до конца реализации текущего гранта за счет средств Глобального Фонда ожидается поставка еще 130 курсов претоманида.

Стоимость препаратов на одного пациента, завершившего лечение ВРaL, составляет 1000 долларов США в сравнении с индивидуальными режимами лечения от 3000 долларов США и более в зависимости от режима лечения, что в среднем ниже текущих затрат на 30%. По данным Национального центра фтизиатрии до конца 2023 года планируется включить на лечение 230 больных с ЛУ ТБ. С середины 2021 года в стране уже доступны 50 курсов претоманида донированных Мулан. Также с 2021 года планировалось набрать на лечение 50 больных, в 2022 году – 60 больных и в 2023 году - 70 больных с ЛУ ТБ. Постепенное внедрение режима ВРaL в течение 3 лет приведет к средней экономии в расходах государства только по расходам на препараты второго ряда 460 000 долларов США.

Национальная программа по борьбе с туберкулезом планирует в рамках операционных исследований набрать на лечение 50 больных с ЛУ и пре-ШЛУ ТБ в рамках операционных исследований и представить на глобальный уровень свидетельства о количестве нежелательных явлений (НЯ) при использовании ВРaL в Кыргызской Республике. Такая же работа в рамках многостранового проекта LIFT TB проводится в Украине, Узбекистане, Вьентаме, Индонезии и Танзании. Для Украины уже был одобрен заказ 1000 курсов претоманида. Учитывая снижение выявления после пандемии COVID-19, в странах и местами не доверие врачей, которые в течение последних лет лечили ЛУ ТБ индивидуальными режимами лечения 9-12 препаратами длительностью 18-24 месяца и другие факторы, набор на

лечение как в Кыргызстане, так и в других странах идет медленно, в среднем по 20-30 пациентов в каждой стране, за исключением Индонезии где набор еще не начал.

Тем временем, Министерство здравоохранения КР принимая во внимание международную практику и эффективность использования ВРaL в других странах с доказанной эффективностью лечения 89% и сокращением сроков лечения более чем в три раза, для обеспечения доступа всем нуждающимся пациентам и сокращения затрат на приобретение противотуберкулезных препаратов второго ряда, одобрил план расширения использования режима ВРaL на всей территории Кыргызской Республики в декабре 2021 года.

Результаты

В настоящее время в Кыргызской Республике проведен скрининг 69 пациентов имеющих фторхинолон резистентность из которых 32 пациента были набраны на лечение в режиме ВРaL. Из числа первых четырех пациентов набранных на лечение с августа 2021 года: одна пациентка успешно завершила лечение с результатом – излечен; троим пациентам несмотря на своевременное абациллирование, лечение продлено до 9 месяцев, в связи со слабой рентгенологической динамикой; к сожалению 2 пациентов были потеряны для наблюдения и после возврата будут переведены на индивидуальный режим лечения. Результаты лечения и серьезные и клинически значимые не желательные явления регистрируются в национальной базе данных и в базе данных RedCap, разработанной KNCV для проведения последующего анализа как на уровне страны, так и для сопоставления данных между странами. Национальная программа планирует дальнейшее расширение доступа к лечению в 2022 году.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Литература/ References

1. Глобальный отчет по туберкулезу. ВОЗ, 2020-2021//Global Tuberculosis Report. WHO, 2020-2021
2. Консолидированное руководство по ведению больных с лекарственной устойчивостью. ВОЗ, 2021.//Consolidated guidelines for the management of drug-resistant patients. WHO, 2021.
3. Данные Национального центра фтизиатрии, 2022.//Data from the National Center of Phthisiology, 2022.
4. Программное внедрение ВРaL. Партнерство остановить туберкулез, 2021. //Programmatic introduction of the ВРaL regimen. STOP TB Partnership, 2021 bpal_guide_final_nov_2021_web_1.pdf
5. Бюджетные последствия использования ВРaL для лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. BMJ Глобальное здоровье, 2020.//Budgetary impact of using ВРaL for treating extensively drug-resistant tuberculosis. BMJ Global Health, 2020. Budgetary impact of using ВРaL for treating extensively drug-resistant tuberculosis | BMJ Global Health

6. Основные этапы введения и расширения использования схем, содержащих ВРPaL. Конференция UNION, 2021.//Essentials steps for introduction and scale-up of the ВРPaL containing regimens. UNION conference, 2021. Final_Essentials steps for introduction and scale-up of the ВРPaL containing regimens_Nov18.pdf (theunion.org)[Essentialia gradus introductio et scale-up de ВРPaL continens, diaetam. UNIO colloquium, 2021. Final_Essentials gradus introductio et scale-up de ВРPaL continens regime ns_Nov18.pdf (theunion.org)]
7. Внедрение ВРPaL. KNCV, 2022. <https://www.kncvtbc.org/en/extension-project//ВРPaL introduction>. KNCV, 2022. <https://www.kncvtbc.org/en/extension-project/>
8. Приемлемость, осуществимость и возможность того, что заинтересованные стороны внедрят новый режим ВРPaL для лечения пациентов с туберкулезом, имеющим широкую лекарственную устойчивость. BMC Общественное здравоохранение, 2021.//Acceptability, feasibility, and likelihood of stakeholders implementing the novel ВРPaL regimen to treat extensively drug-resistant tuberculosis patients. BMC Public Health, 2021. Acceptability, feasibility, and likelihood of stakeholders implementing the novel ВРPaL regimen to treat extensively drug-resistant tuberculosis patients | BMC Public Health | Full Text (bio medcentral.com)
9. Предварительное руководство CDC по использованию претоманида как части схемы [бедаквилин, претоманид и линезолид (ВРPaL)] для лечения лекарственно устойчивого туберкулеза. CDC, 2022.//Provisional CDC Guidance for the Use of Pretomanid as part of a Regimen [Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (ВРPaL)] to Treat Drug-Resistant Tuberculosis Disease. CDC, 2022. Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (ВРPaL) | TB | CDC
10. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Туберкулёз и болезни лёгких, Том 99, № 6, 2021.//Pretomanid: Clinical Trials and Prospects to Be Used in Treatment Regimens for Multiple and Extensive Drug Resistant Tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, Vol. 99, No. 6, 2021. <https://rumedo.ru/uploads/materials/0865f3316f137d87ca2b89fab5ec02fe.pdf?ysclid=l2eb4d41i2>

Авторы:

Мырзалиев Бакыт Болотбекович, к.м.н., старший научный сотрудник, совместитель Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения; Ассистент кафедры фтизиатрии КГМА им. И.К.Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика
Представитель KNCV в КР НПО KNCV, Амстердам, Нидерланды
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0964-5625>

Токтогонова Атыркүл Акматбековна, д.м.н., заместитель директора по науке, Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6419-1032>

Сакмаматов Конуш Маматович, главный врач Национального центра фтизиатрии Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4483-9241>

Authors:

Myrzaliev Bakyt Bolotbekovich, Ph.D., senior researcher, part-time researcher at the National Center for Phthisiology of the Ministry of Health; Assistant of the Department of Phthisiaria KGMA named after I.K.Ahunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic
Representative of KNCV in KR NGO KNCV, Amsterdam, Netherlands
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0964-5625>

Toktogonova Atyrkul Akmatbekovna, MD, Deputy director for science, National Center for Phthisiology, Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6419-1032>

Sakmamatov Konush Mamatovich, Chief Medical Officer, National Center for Phthisiology, Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4483-9241>

Поступила в редакцию 28.03.2022
Принята к печати 29.06.2022

Received 28.03.2022
Accepted 29.06.2022