

Diarylquinoline tmc207 за лечение на многолекарствено резистентна туберкулоза

Туберкулозата е глобален световен проблем – с 9.2 милиона новозаболели и 1.7 починали през 2006 г. и с около 2 милиарда носители на латентна туберкулозна инфекция (огромен резервоар за бъдещо активно заболяване). Болестта е огромно бреме както за световната здравна система, така и за световните социално-икономически ресурси. Проблемът се усложнява още повече от развитието на лекарствено резистентна туберкулоза (МЛР-ТБ) (с 490 000 нови случаи и 110 000 починали годишно в света). Бремето нараства и с наскоро появилата се заплаха от екстензивно лекарствено резистентна туберкулоза (ЕЛР-ТБ). Съчетанието на туберкулозата с HIV-инфекция още повече усложнява контрола върху заболяването, като обременява и удължава лечението. Наред със задачите по ранното и своевременно откриване на туберкулозата и ефикасните мерки за прекъсване на нейната трансмисия, основен приоритет в контрола на заболяването е прилагането на нови диагностични методи и разработването на нови лекарствени средства.

Израз на усилията на изследователите за откриване на нови противотуберкулозни средства е появилата се научна публикация в юнския брой за 2009 г. на списанието *The New England Journal of Medicine* за медикамента *Diarylquinoline – TMC207* с нов механизъм на противотуберкулозна активност – инхибиране на АТФ-синтазата на туберкулозния микобактерий. TMC207 е лекарство от нов клас, което увеличава терапевтичните възможности при лечението на МБР- и ЕЛР-ТБ. В експериментален модел на туберкулоза при мишки то повишава антибактериалната активност на противотуберкулозните лекарства от 1 и 2 ред (ефект, равен на тройната комбинация от изониазид, рифампицин и пипразинамид). Прибавянето му към тази комбинация ускорява антибактериалния ѝ ефект и действа синергично с пипразинамид. Обезбациляването в TMC групата е 48% спрямо 9% в плацебо-групата. Единствената странична лекарствена реакция при лечението с TMC207 е била гадене в 26% спрямо 4% в контролната група.

Авторите на статията считат, че представените от тях данни за терапевтичния ефект на *Diarylquinolon – TMC207*, прибавен към петорна комбинация от лекарства от 2 ред при болни с новооткрита белодробна туберкулоза, бацилоотгелители с мултилекарствена резистентност (МЛР-ТБ), показват: редуциране на времето за обезбациляване на храчките при посявка, по-голям процент на ерадикация в сравнение с контролната група, при приемливи странични лекарствени явления. *In vitro* потенцира инхибирането на лекарствено-чувствителни и лекарствено-резистентни форми на туберкулозния микобактерий и действа бактерицидно спрямо спящи (не делящи се) форми на туберкулозните бацили.

Представени са резултатите от клинично изпитване на TMC207 (първи етап от II фаза) при 44 болни, хоспитализирани в Южна Африка, на възраст от 18 до 65 години, с новооткрита белодробна туберкулоза, резистентна на изониазид и рифампицин (МЛР-ТБ). Пациентите са лекувани с петорен лекарствен режим с препарати от 2 ред. При 24 от тях към този режим е прибавено лечение с TMC207 400 мг дневно за 2 седмици и 200 мг 3 пъти седмично за 6 седмици. При останалите 24 болни към петорния лекарствен режим е прибавено плацебо. Резултатът в края на 8 седмица показва по-бързо обезбациляване на посявка от храчки в групата, лекувана и с TMC207 в сравнение с плацебо-групата. Честотата на обезбациляването на посявка е 48% за групата с TMC207, а само 9% в контролната група. Наблюдаваните странични лекарствени явления са леки до умерени, само гаденето е сигнификантно по-често в групата, лекувана и с TMC207 в сравнение с контролната група – 26% спрямо 4%. Изтъкват се данните, че TMC207 в комбинация с 5 противотуберкулозни медикамента от 2 ред дава приемливи странични явления, но има като резултат по-бързо и по-често обезбациляване на посявка на новооткрити болни от белодробна туберкулоза с мултилекарствена резистентност (МЛР-ТБ) в сравнение с контролна група, лекувана със същата петорна от лекарствена комбинация 2 ред, но с прибавяне на плацебо.

В заключение, ефикасността и безопасността от прибавяне на TMC207 верифицира клинично АТФ-синтазата като нова прицелна мишена за лечение на туберкулозата, дължаща се

на инфекция с мултилекарствено резистентни туберкулозни микобактерии.

AH Diacon et al. N Engl J Med 04 June 2009; 360: 2397

Многолекарствена резистентна туберкулоза и екстензивна лекарствена резистентна туберкулоза при лица с HIV-инфекция

Епидемиологични данни разкриват, че комбинацията от МЛР-ТБ и ЕЛР-ТБ с носителство на HIV-инфекцията е нарастващ световен здравен проблем. Съчетанието има катастрофални последици за болелите – висока смъртност, както и установяване на първична и вторична (придобита) лекарствена устойчивост. Епидемиологични проучвания сочат разгръщане на епидемиологична ситуация, характеризираща се с нарастващ риск в определени райони за разпространение на HIV-епидемията в места с голяма честота на МЛР-ТБ и обратното – на епидемията от МЛР-ТБ в места с голяма честота на HIV-инфекцията. Проучванията за изхода от лечението на HIV-инфектирани с ЕЛР-ТБ са оскъдни. Едно изследване установява изключително висока смъртност и краткотрайно преживяване. Решаваща мярка за намаляване на смъртността при съпровождаща HIV-инфекция е бързата диагноза на ТБ и МЛР-ТБ. Тя се осъществява с молекулярни методи. За диагнозата на ЕЛР-ТБ молекулярните подходи са все още нечувствителни. Срещат се спекулативни данни, че прилагането на ефективни стратегии за ранна диагноза и лечение на HIV-инфекцията ще ограничи трансмисията и ще подобри изхода от ЕЛР-ТБ. Превенцията е главната задача при контрола на ЕЛР-ТБ при HIV-инфектираните. В страните, в които ЕЛР-ТБ и HIV са чести, приоритет трябва да са стратегиите за инфекциозен контрол (административни наредби, контрол на околната среда и профилактика на респираторните заболявания). С цялостното и стриктно приложение на препоръките, гадени в програмата за спиране на туберкулозата (Stop TB Strategy), може да се постигне контрол на вредното въздействие на ЕЛР-ТБ върху HIV-инфектираните.

A Matteelli et al., Expert Review of Resp Med, June 2009; 3: 245

Неочаквано откритие – микобактериите образуват спори

Група учени от университета в Упсала са открили неочаквано, при провеждане на съвсем друго проучване – върху РНК, че микобактерии, водещи до туберкулоза в рибите, близки родственици на бактериите, причинители на туберкулозата у човек, образуват спори. Досега не е известно микобактериите да могат да образуват спори. Новата находка открива и нови насоки в микобактериологията – да се разбере как микобактериите „хибернират“, тоест как изпадат в състояние на сън, в „дремещо“ състояние, чрез генериране на спори. Образуваните спори са стабилни и могат да останат неактивни продължително време, в течение на много години. Откритието, че микобактериите образуват спори, говори, че те могат да изпадат в състояние на „хибернация“, особено при среща с неблагоприятни за тях условия (например при рязко ограничено хранене). Това състояние може да доведе до латентна инфекция, тоест до наличие в човешкия организъм на „хибернирани, спящи, дремещи туберкулозни микобактерии“, без да предизвикат симптоми на заболяване.

Активна инфекция – състояние, известно като латентна туберкулозна инфекция. Според данни на СЗО 1/3 от световното население (2 милиона) е носител на този вид инфекция, която може да се активира при срив на имунната защита и да доведе до активна туберкулоза.

Откритието, че микобактериите могат да образуват спори, разкрива нови възможности за по-задълбочено разбиране за начините, по които те водят до заболяване от туберкулоза и създава реални перспективи за успешния контрол на болестта.

Science Daily 09 June 2009

Глобалната тежест на туберкулозата Доклад на СЗО по повод Световния ден на туберкулозата

Март 2009 г. Посочва се, че през 2006 г. общият брой на новите болни от ТБ в света през 2006 г. е бил 9.24 милиона, а през 2007 г. е нараснал на 9.27. По-правилното представяне на тези данни (поради нарастване на населени-

ето в света) на 100 000 население показва, че новите случаи от ТБ през 2004 г. достигат връх от 142 на 100 000 и спадат до 139/100 000 през 2007 г. През същата година от ТБ умират 1.32 милиона, които не са носители на вируса на СПИН, и 456,000 HIV-положителни. Честотата и смъртността намаляват във всичките 6 региона на СЗО. Най-вероятно 3 региона – американският, източно-средиземноморският и югоизточно-азиатският, ще достигнат целите за развитие на хилядолетието (поставени в съответствие с партньорството за купирание на ТБ и Световната здравна асамблея) за намаляване наполовина на честотата и смъртността от ТБ за периода 1990 до 2015 г. Тази цел вероятно няма да бъде постигната в европейския и африканския регион. Въпреки това, данните показват благоприятен завой в епидемиологията на ТБ в световен мащаб и дават основание за внимателен оптимизъм. В доклада се прави подреждане на страните според честотата на ТБ – на 22 страни се падат около 80% от световната тежест на заболяването. На първо място е Индия – с 2 милиона случаи, следвана от Китай – 1.3 милиона, Индонезия – 530 000, Южна Африка – 450 000. През 2007 г. броят на случаите с многолекарствена резистентна ТБ (МЛР-ТБ) е 500 000 (вкл. 267 000 нови случаи). Най-често е в Индия – 131 000, следвана от Китай – 112 000, Русия – 43 000, Южна Африка – 16 000. В края на 2008 г. екстензивно лекарственорезистентна ТБ (ЕЛР-ТБ) е установена в 55 страни.

Според предвижданията за изпълнение на целите на Глобалния план за стопиране на ТБ, в 27 страни с най-тежка епидемиологична обстановка, за периода 2009 г. до 2015 г., ще е необходимо лечението на 1,4 милиона болни с МЛР- и ЕЛР-ТБ. Разходите за това ще бъдат в размер на 16,9 билиона щатски долара. В регионите с най-голяма тежест честотата на МЛР-ТБ случаи може да се движи в границите от 1% до 14% или повече, като от тях 21% ще са с ЕЛР-ТБ.

В доклада се посочват причините за голямата честота на случаите и на резистентните форми – бедност, дефектни здравни системи, липса на средства, нефункционираща здравна политика, с неефикасно и бавно въвеждане на ДОТС програмите, монотерапия или липса на съдействие (комплайанс). Резултатът е бързо развитие на резистентност към изониазид, последвана от резистентност към рифампицин –

двата основни и най-мощни противотуберкулозни медикамента. Веднъж развила се, МЛР се последва от резистентност и към други препарати – това е въпрос на време, и така се преминава към прег-ЕЛР и ЕЛР. Болният става „извор“ на резистентни микобактерии, особено при развитие и на HIV-инфекция, тоест активен извор за трансмисия на инфекцията. Ето защо една от главните задачи за успешен контрол е извършване на прецизни микробиологични изследвания и от добре обучен персонал и въвеждане на нови, бързи тестове за МЛР-ТБ.

Жалко, че проблемът МЛР- и ЕЛР-ТБ днес трябва да се решава в условия на световната финансова и икономическа криза. Цената за лечение на МЛР- и ЕЛР-ТБ за развиващите страни надхвърля неколкостранно техния държавен бюджет. Необходима е солидна финансова подкрепа от Глобалния фонд за борба със СПИН, ТБ и малария и други източници за успешен контрол на този важен проблем.

В доклада са изброени редица други мерки и инициативи за решаване на проблема, като Глобалната лабораторна инициатива за въвеждане на нови диагностични методи, финансиране от Глобалния фонд, развитие на нови анти-туберкулозни средства под егидата на Глобалния алианс за развитие на ТБ лекарства, някои от които са във фаза на клинични изпитвания и др. Безспорно всичко това изисква финансова и политическа подкрепа в световен мащаб.

P. R. Donald, P. D. van Helden, The New England J of Medicine, 2009, 360; 2393, June 4, 2009

Фактори, предсказващи появата на екстензивна лекарствена резистентна туберкулоза

Авторите на статията са си поставили за цел, изхождайки от нарастващата честота на екстензивната лекарственоустойчива туберкулоза (ЕЛР-ТБ) (около 40 000 нови случаи годишно), да проучат факторите, предсказващи появата на тази резистентна форма на туберкулозата. Изследването е проведено в Естония (страна с една от най-високата честота на ЕЛР-ТБ), върху контингент от 1163 болни, открити за период от 3 години (януари 2003 – декември 2005 г.), с потвърдена чрез посявка за белогробна туберкулоза с клинични и рентгенови данни за ак-

тивност. Проучени са определящите рискови фактори от демографските характеристики на болните, социално-икономическите условия, както и данни, свързани със заболяването и HIV-инфекция.

Изследването установява, че от 1163 изследвани туберкулозно болни 60 (5.2%) са с ЕЛР-ТБ, а 196 (16.9%) – с многолекарствена резистентна туберкулоза (МЛР-ТБ).

Рисковите фактори, предсказващи появата на ЕЛР-ТБ, са: предхождащо противотуберкулозно лекарствено лечение, HIV-инфекция, бездомни лица и алкохолици. Факторите, предсказващи риск от МЛР-ТБ, са: предхождащо противотуберкулозно лекарствено лечение и възрастови-

те групи <24 години, от 25 до 44 години и от 45 до 60 години. При болните под 24-годишна възраст женският пол и раждането извън Естония увеличават риска за МЛР-ТБ.

Авторите предлагат следните мерки за намаляване на разпространението на високорезистентната туберкулоза: намаление на тласъците на болестта, подлагане на скриниране на лицата под 65 години и на емигрантите, както и контрол на HIV-инфекцията, алкохолизма и скитничеството.

K. Kleman, A Altraja – Ann Int Med 02 June 2009; 150: 766

Подбрал: проф. Никола Алексиев

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

За публикуване се приемат обзорни статии, оригинални статии, описание на случаи от клиничната практика и писма (коментари) до редакторите.

Текстовете и таблиците се предават в електронен ръкопис (на носител или в електронно писмо) на български език, изработен с текстообработваща програма Word.

Фигурите се предават във формат .tif или .jpg. Обемът на статиите не трябва да надхвърля 12 стандартни страници (до 30 реда, 60–66 знака на ред, формат А4).

Под заглавието на всяка публикация се посочват пълните имена на авторите, научните звания, преподавателските степени и тяхната месторабота. Ако авторският колектив е от повече от една институция, имената се маркират с цифров индекс.

Всяка оригинална статия и описание на случай от клиничната практика се пригружава от резюме на български и английски в обем до 250 думи и до 6 ключови думи (keywords). За обзорни статии не се изисква резюме.

Структурата на всяка оригинална статия задължително включва следните шест раздели: увод, цел, материал и методи, резултати, обсъждане и заключение (изводи).

Библиографията съдържа до 20 литературни източници в азбучен ред, като имената на авторите се цитират в текста на оригинален език, а поредният номер на цитираната публикация се отбелязва с арабска цифра, точка след нея. Библиографските данни се структурират по следния начин:

- цитат на статия: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година; том: страници (от-до).
- цитат на книга: Автор (и). Заглавие на книгата. Издателство, местоиздаване, година на издаване.
- цитат от сборник: Автор (и). Заглавие на главата. В (на латиница – In). Заглавие на сборника. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници (от-до). Ако авторите в библиографията са до трима, се изписва фамилията и инициалите на първия автор и инициалите и фамилията на останалите автори. Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише и съвт. (на латиница – et al.).

В края на електронния ръкопис задължително се отбелязва адрес за кореспонденция, съдържащ имената на авторите, пощенски и електронен адрес, телефон и факс.

Оригиналните статии се рецензират преди да бъдат приети за публикация.

Електронни ръкописи не се връщат на авторите. Редакцията изплаща хонорари.

Материалите се изпращат на адрес:

АРБИЛИС

e-mail: nauka.pulmologia@arbilis.com

Тел.: 02/950 17 17

Факс: 02/950 17 16