



Применение диспергируемых комбинированных препаратов при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза: результаты наблюдательного исследования

Е.С. НИКИТИНА¹, О.С. ИЛЬИНА¹, О.Д. БАРОНОВА^{1,2}

¹ ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности, безопасности и фармакоэкономической целесообразности применения комбинированного препарата в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг) у больных туберкулезом органов дыхания с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам.

Материалы и методы. Проведено пострегистрационное наблюдательное исследование по изучению эффективности лечения туберкулеза легких у 60 взрослых пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом. Пациенты основной группы получали комбинированный препарат в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг), пациенты контрольной группы получали противотуберкулезные препараты в виде монопрепаратов.

Результаты. По показателю прекращения бактериовыделения при замене изониазида, рифампицина и пиразинамида на комбинированный препарат в диспергируемой форме к концу интенсивной фазы (60 доз) эффективность составила 76,7%, при стандартном выборе препаратов – 66,7%. Нежелательных реакций при применении исследуемого препарата было отмечено в 7 раз меньше, что и способствовало высокому уровню приверженности и высокой эффективности терапии. Фармакоэкономический анализ убедительно показал преимущество и экономическую выгоду комбинированного препарата в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг), который по цене превышает стоимость комбинации монопрепаратов.

Ключевые слова: лекарственно-чувствительный туберкулез, изониазид, рифампицин, пиразинамид, противотуберкулезная терапия, нежелательные реакции.

Для цитирования: Никитина Е.С., Ильина О.С., Баронова О.Д. Применение диспергируемых комбинированных препаратов при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза: результаты наблюдательного исследования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 56–62. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-56-62>

Use of Dispersible Fixed-Dose Combinations in Chemotherapy of Drug Susceptible Tuberculosis: Results of the Observational Study

E.S. NIKITINA¹, O.S. ILYINA¹, O.D. BARONOVA^{1,2}

¹ Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess effectiveness, safety and pharmaco-economic feasibility of using a dispersible fixed-dose combination (isoniazid 150 mg, rifampicin 150 mg, pyrazinamide 375 mg) in patients with respiratory tuberculosis and preserved susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) to anti-tuberculosis drugs.

Subjects and Methods. A post-registration observational study was conducted to assess treatment effectiveness of pulmonary tuberculosis in 60 adult patients with drug susceptible tuberculosis. In Main Group, patients received the fixed-dose combination (isoniazid 150 mg, rifampicin 150 mg, pyrazinamide 375 mg), while in Control Group, patients were treated with the regimen consisting of single anti-tuberculosis drugs.

Results. Sputum conversion rate made 76.7% by the end of the intensive phase (60 doses) when replacing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide with the dispersible fixed-dose combination, while with the standard choice of drugs, it was 66.7%. The incidence of adverse reactions was 7-fold lower when using the investigational drug which contributed to a high level of adherence and high effectiveness of therapy. Pharmaco-economic analysis convincingly demonstrated advantages and economic benefits of the dispersible fixed-dose combination (isoniazid 150 mg, rifampicin 150 mg, pyrazinamide 375 mg), which was more costly than the combination of single drugs.

Key words: drug susceptible tuberculosis, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, anti-tuberculosis therapy, adverse reactions.

For citation: Nikitina E.S., Ilyina O.S., Baronova O.D. Use of dispersible fixed-dose combinations in chemotherapy of drug susceptible tuberculosis: results of the observational study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 4, pp. 56–62. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-4-56-62>

Для корреспонденции:

Никитина Екатерина Сергеевна
E-mail: Ekaterina.nikitina0419@yandex.ru

Correspondence:

Ekaterina S. Nikitina
Email: Ekaterina.nikitina0419@yandex.ru

Введение

За последние годы в России, в том числе и в Московской области, наблюдается стабильное снижение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, однако при этом на лидирующие позиции выходит проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Предупреждение формирования лекарственной устойчивости возбудителя заключается прежде всего в рациональной химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза, в том числе за счет формирования высокой приверженности к лечению и выбора наиболее безопасных, высокоэффективных препаратов для химиотерапии [6].

Одним из таких препаратов на Российском фармацевтическом рынке является комбинированный препарат в диспергируемой форме – противотуберкулезный препарат, в состав которого входят изониазид, рифампицин и пиразинамид. Данные о возможностях использования в лечении туберкулеза диспергируемой формы комбинированного противотуберкулезного препарата впервые были представлены международной группой исследователей в 2018 г. [7]. Появился опыт использования диспергируемых противотуберкулезных препаратов в качестве альтернативной модели лечения при отсутствии наблюдения во время приема препаратов [8]. Однако, помимо доказательств эффективности и безопасности лекарственных препаратов, необходимо иметь данные, подтверждающие фармакоэкономическую целесообразность применения лекарственного средства в реальной практике. Фармакоэкономический анализ позволяет определить стоимость лечения случая туберкулеза, потенциальную экономию от применения новых лекарственных препаратов, затраты и выгоды по сравнению с текущими затратами, потенциальную экономию ресурсов, уменьшение дней пребывания пациента в стационаре [3, 4].

Цель исследования

Оценка эффективности, безопасности и фармакоэкономической целесообразности применения комбинированного препарата в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг) у больных туберкулезом органов дыхания с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам.

Материалы и методы

Проведено пострегистрационное наблюдательное исследование с оценкой эффективности химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза у 60 пациентов, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ МО «МОКПТД» в 2022-2023 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия; мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет включительно; диагноз туберкулез органов дыхания, не исключая других локализаций; наличие у пациента бактериовыделения, подтвержденного бактериологическими или молекулярно-генетическими методами; сохраненная чувствительность МБТ к рифампицину.

Критерии невключения: наличие у пациента ВИЧ-инфекции; значимого заболевания ЦНС; острых заболеваний печени различного генеза; легочно-сердечной недостаточности II-III ст.; подагры; гиперурикемии; пурпуры; хронической почечной недостаточности; фенилкетонурии; острого тромбоза; порфирии; индекс массы тела менее 18,5; невозможность пациента адекватно оценивать свое поведение и выполнять условия протокола исследования.

Участники исследования в соотношении 1:1 были распределены на 2 группы – основную и группу сравнения. Основную группу (ОГ) составили 30 пациентов, из них 25 (83,3%) мужчин и 5 (16,7%) женщин, средний возраст ($M \pm SD$) составил $40,65 \pm 10,3$ года. В группе сравнения (ГС) было также 30 пациентов – 13 (43,3%) мужчин и 17 (56,7%) женщин, средний возраст $44,95 \pm 10,4$ года. Группы были сопоставимы по возрасту ($t=1,549$; $p=0,127$), но различались по полу ($\chi^2=10,33$; $p=0,001$). Для оценки интенсивной фазы (ИФ) лекарственно-чувствительного режима химиотерапии (1 РХТ), согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых, 2022», длительность лечения в обеих группах была не менее двух месяцев.

Лекарственный препарат Фтизамакс® (изониазид (Н) 150 мг, рифампицин (Р) 150 мг, пиразинамид (Z) 375 мг) назначался пациентам ОГ в рамках 1 РХТ, заменяя Н, Р, Z. Принимался внутрь за 1-2 ч до еды, один раз в сутки в дозе в зависимости от массы тела (расчет дозы проводили по рифампицину: до 50 кг – 3 таблетки (450 мг), более 50 кг – 4 таблетки (600 мг)). В первую неделю для оценки

возможного развития нежелательных реакций (НР) на препараты начинали лечение с монопрепаратов, далее, при отсутствии НР, переводили на комбинированный препарат в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пиразинамид 375 мг) – до 2 месяцев (до 60 доз) и более (при сохранении бактериовыделения ИФ продлялась до 90 (до 3 мес.) и 120 доз (до 4 мес.)), лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых, 2022». Первичными критериями эффективности являлись исчезновение клинических симптомов интоксикации и отсутствие бактериовыделения. В качестве вторичного критерия эффективности была выбрана положительная рентгенологическая динамика. Отсутствие развития нежелательных реакций рассматривался как критерий безопасности.

Объем обследования регламентировался согласно Приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» и клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых, 2022» при проведении лечения туберкулеза в рамках 1 РХТ.

Для проведения статистического анализа были использованы программы OpenEpi версия 3 и Statistica 13.0. Размер выборки в 60 пациентов был достаточным для получения доказательных данных и был рассчитан в программе OpenEpi версия 3.

Количественные признаки проверялись на нормальность распределения при помощи коэффициентов асимметрии (Фишера). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость различий количественных показателей, не имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи критерия хи-квадрат (χ^2 Пирсона), для уменьшения

числа искажений в случаях с малыми выборками для критерия вводилась поправка Ф. Йетса. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Основным методом фармакоэкономического анализа выбран анализ «затраты-эффективность» (СЕА) и его вариант анализ «минимизации затрат» (СМА) [5].

Результаты исследования

Основной формой туберкулеза в обеих группах был инфильтративный туберкулез легких – 83,3% случаев ($n = 25$) в ОГ; 73,3% случаев ($n = 22$) в ГС ($\chi^2 = 0,884$; $p = 0,174$).

В ОГ туберкулез был в фазе инфильтрации в 23,3% ($n = 7$), в фазе распада – в 23,3% ($n = 7$), в фазе распада и обсеменения – в 43,4% ($n = 13$) и в фазе обсеменения – в 10% ($n = 3$). В ГС туберкулез был в фазе инфильтрации в 13,4% ($n = 4$), в фазе распада – в 23,3% ($n = 7$), в фазе распада и обсеменения – в 33,3% ($n = 10$) и в фазе обсеменения – в 30% ($n = 9$). Таким образом, деструктивный процесс в ОГ регистрировался в 20 случаях, в ГС – в 17 случаях ($\chi^2 = 0,635$; $p = 0,213$). В 100% случаев ($n = 60$) выделенная культура МБТ была чувствительна к ПТП. Во всех случаях туберкулез был впервые выявленным.

Хронические неспецифические заболевания органов дыхания (ХОБЛ, хронический бронхит) встретились в ОГ в 1 (3,3%) случае, в ГС – в 2 (6,7%)

Таблица 1. Интоксикационный и/или бронхолегочный синдромы в группах наблюдения при выявлении туберкулеза

Table 1. Intoxication and/or bronchopulmonary syndromes in the observation groups when tuberculosis was detected

Группы наблюдения	n	Интоксикационный синдром		Бронхолегочный синдром	
		абс. (%)	χ^2 ; p	абс. (%)	χ^2 ; p
ОГ	26	21 (80,8)	1,746; 0,093	23 (88,5)	0,950; 0,165
ГС	28	26 (92,9)		22 (78,6)	

Таблица 2. Изменения в клиническом анализе крови в группах наблюдения до лечения

Table 2. Abnormalities in clinical blood tests in the observation groups prior to treatment

Лабораторные изменения	ОГ, n=27		ГС, n=29		Критерий χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Анемия	1	3,7	5	17,2	1,45*	0,115
Лейкоцитоз	8	29,6	8	27,6	0,029	0,433
Лимфопения	5	18,5	7	24,1	0,262	0,304
Тромбоцитоз	7	25,9	5	17,2	0,626	0,214
Ускорение СОЭ	22	81,4	27	93,1	1,727	0,095

* критерий χ^2 с поправкой Йетса

* χ^2 test with Yates correction

случаях, заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический гепатит) – в ОГ в 6 (20,0%) случаях и в ГС – в 4 (13,3%) случаях, сахарный диабет 2 типа – в ОГ в 2 (6,7%) случаях и в ГС – в 3 (10,0%) случаях, $p > 0,05$ при каждой патологии. Таким образом, по характеристикам туберкулеза и частоте сопутствующей патологии группы были сопоставимы.

При выявлении туберкулеза (ОГ – 26 (86,7%); ГС – 28 (93,3%) пациентов) присутствовали жалобы, связанные с проявлением интоксикационного синдрома (слабость, утомляемость, снижение работоспособности, ухудшение аппетита, субфебрильная температура) и/или бронхолегочного синдрома (кашель сухой и/или продуктивный, одышка, кровохарканье, боли в грудной клетке) (табл. 1), значимых различий между группами не было.

Купирование симптомов интоксикации и проявлений бронхолегочного синдрома происходило на этапе проведения интенсивной фазы химиотерапии. При этом уже через месяц отмечали положительную клиническую динамику: в ОГ – у 17 (65,4%) пациентов, в ГС – у 10 (35,7%) пациентов ($\chi^2 = 4,747; p = 0,015$). Через два месяца купирование симптомов в ОГ зафиксировали у 22 (84,6%) пациентов, в ГС – у 25 (89,3%) пациентов ($\chi^2 = 0,261; p = 0,305$), а к концу 3 месяца у всех пациентов обеих групп.

У большей части больных обеих групп регистрировались изменения гематологических показателей до начала лечения: в ОГ у 27 (90,0%) пациентов, в ГС – у 29 (96,7%) ($\chi^2 = 1,071; p = 0,151$), также не было значимых отличий по видам изменений (табл. 2).

Через два месяца противотуберкулезной терапии положительная лабораторная динамика была у 12 (44,4%) пациентов ОГ и у 11 (37,9%) пациентов в ГС ($\chi^2 = 0,245; p = 0,310$), через четыре месяца – у 19 (70,4%) и у 16 (55,2%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 1,378; p = 0,121$).

Рентгенологические изменения органов грудной клетки до лечения в группах наблюдения представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рентгенологические изменения (Р-признаки) до лечения в группах наблюдения

Table 3. Radiologic changes (X-ray signs) in the observation groups prior to treatment

Р-признаки	ОГ, n=30		ГС, n=30		Критерий χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Очаги	1	3,3	1	3,3	0,517*	0,236
Диссеминация	7	23,3	11	36,7	1,27	0,130
Ограниченное затемнение (инфильтрат)	2	6,7	1	3,3	*0	0,500
Обширное затемнение (инфильтрат)	20	66,7	21	70	0,077	0,391
Деструкция легочной ткани (распад)	20	66,7	17	56,7	0,635	0,213

* критерий χ^2 с поправкой Йетса

* χ^2 test with Yates correction

У всех пациентов наблюдалось сочетание нескольких рентгенологических признаков, характеризующих форму туберкулеза. Через месяц лечения уже отмечено частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в ОГ – у 10 (33,3%), в ГС – у 8 (26,7%) пациентов соответственно. Через два месяца лечения были установлены статистически значимые различия по рассасыванию очагово-инфильтративных изменений: в ОГ – у 23 (76,7%) пациентов, а в ГС – лишь у 14 (46,7%), $\chi^2 = 5,711; p = 0,008$.

Сроки закрытия полостей распада на фоне лечения в группах представлены по данным КТ ОГК в табл. 4.

Таблица 4. Сроки закрытия полости распада (консервативно) при лечении в группах наблюдения (данные КТ ОГК)

Table 4. Time of cavity healing (conservatively) in the observation groups during treatment (chest CT data)

Период контроля	ОГ (n=20)		ГС (n=17)		критерий χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
2 месяца	12	60,0	3	17,6	6,838	0,004
3 месяца	12	60,0	5	29,4	3,462	0,031
4 месяца	12	60,0	6	35,3	2,245	0,067

Как видно из таблицы, консервативное закрытие полости в ОГ было только в течение 2 первых месяцев терапии и составило 12 (60%) пациентов, затем динамики не было, и 3 (15,0%) пациентам после 3 месяцев лечения была выполнена операция по удалению части легкого, содержащей полость распада, а остальным 5 пациентам была рекомендована такая операция после прекращения бактериовыделения.

В ГС заживление полостей распада происходило медленнее и реже, на четвертом месяце ПТТ это наблюдалось только у 6 (35,3%) пациентов, у остальных 11 (64,7%) пациентов полости сохранялись, и они в связи с отказом от дальнейшего стационарного лечения были выписаны с рекомендациями оперативного лечения.

Таблица 5. Сроки и частота прекращения бактериовыделения при ХТ в группах наблюдения

Table 5. Timing and frequency of sputum conversion in the observation groups during chemotherapy

Период контроля	ОГ, n=30		ГС, n=30		критерий χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
1 месяц	14	46,7	8	26,7	2,584	0,108
2 месяца	23	76,7	20	66,7	0,739	0,390
3 месяца	30	100	28	93,3	2,069	0,150
4 месяца	30	100	29	96,7	1,017	0,315

Наиболее эпидемически значимым фактором было прекращение и сроки бактериовыделения на фоне ХТ (табл. 5).

По результатам бактериологического исследования, уже к концу второго месяца по результатам всех методов, включая посев на плотные питательные среды, в ОГ констатировали прекращение бактериовыделения у 23 (76,7%) пациентов, а к третьему месяцу – у всех 30 (100%). В ГС результаты были лишь несколько хуже, особенно в первый месяц лечения, без статистически значимой разницы по всем срокам наблюдения. При этом в ГС к началу 4 месяца ХТ у 1 пациента был зарегистрирован случай повышения лекарственной устойчивости с МБТ до МЛУ, что потребовало пересмотра лечения и перерегистрации на 4 РХТ.

В исследовании оценивалась безопасность противотуберкулезных препаратов в группах, для этого учитывали частоту возникновения нежелательных реакций (НР) у пациентов на ПТП и необходимость досрочного прекращения приема препарата (табл. 6).

По результатам биохимического анализа крови до лечения, нарушений, исключающих назначение ПТТ, не было в обеих группах. Для контроля безопасности ПТТ всем пациентам ежемесячно проводили биохимический анализ крови.

За период наблюдения в ОГ только в 1 (3,3%) случае отмечено развитие легкой НР (гепатотоксической) на ПТП, которая не потребовала отмены препарата. Среди пациентов ГС зарегистрировали

прерывание ХТ у 8 пациентов, причиной у 7 пациентов было развитие нежелательных реакций (как гепатотоксических, так и гиперурикемии, артралгии) на пипразинамид (Z), что потребовало отмены этого препарата. Ряд отечественных исследователей также отмечали высокую безопасность препарата в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пипразинамид 375 мг) [1, 2].

Таким образом, эффективность лечения больных туберкулезом с сохраненной чувствительностью к основным препаратам и включением в схему комбинированного препарата в диспергируемой форме по окончании интенсивной фазы лечения по показателю «закрытие полости распада» составила 75,0%, а по показателю «прекращение бактериовыделения» составила 76,7% на дозе 60 и 100% – на дозе 90. Нежелательных реакций на ХТ в группе с препаратом комбинированным в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пипразинамид 375 мг) было отмечено лишь в 3,3% случаев и в легкой форме, что способствовало высокому уровню приверженности и высокой эффективности терапии.

При расчете стоимости 1 койко-дня стационарного этапа лечения, при стандартном режиме химиотерапии (1 РХТ) в ГБУЗ МО «МОКПТД» установили сумму в размере 5153,66 руб., при замене изониазида, пипразинамида и рифампицина на комбинированный препарат в диспергируемой форме стоимость койко-дня увеличилась до 5344,01 руб. (из расчета цены упаковки 84 таблеток). Расчет койко-дня рассматривался как прямые затраты (DC). Несмотря на увеличение стоимости койко-дня, анализ «затраты-эффективность» показал, что стоимость нивелируется затратами при развитии нежелательных реакций. Расчет проведен с учетом развития легкой гепатотоксической реакции, без отмены основных ПТП, стоимость дополнительных расходов для купирования реакции в день составила 732,16 руб., за 10 дней – 7321,6 руб., что рассматривали как не прямые затраты (IC). Учитывая, что прекращение бактериовыделения является основным критерием при оценке эффективности, данный показатель, полученный к концу 2 месяца (60 доз) 1 РХТ, был взят за критерий Ef – эффективность лечения (в выбранных единицах). Так при расчете

Таблица 6. Досрочное прекращение приема противотуберкулезного препарата в группах наблюдения

Table 6. Early discontinuation of anti-tuberculosis drugs in the observation groups

Критерии	ОГ		χ^2 p	ГС	
	абс.	%		абс.	%
Досрочное прекращение приема назначенного этиотропного препарата	0	0	5,192; 0,011	8	26,7
Из них – причина досрочного прекращения приема					
Отсутствие эффективности	0	0	–	1	3,3
Развитие нежелательных реакций, требующих отмены препарата	0	0	9,231 0,001	7	23,3

по формуле $CEA = DC + IC / Ef$ было установлено, что показатель анализа «затраты -эффективность» (CEA) при H, R, Z – 187 ед., а прикомбинированном препарате в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пипразинамид 375 мг) – 68,7 ед., что меньше в 2,7 раза и свидетельствует о большей эффективности при более низких затратах.

При расчете CMA – показателя разницы затрат койко-дня, по формуле $CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$ установили 541,81 руб., что составило за 10 дней – 5418,1 руб. и увеличивало затраты при сохранении терапии монопрепаратами – изониазидом, пипразинамидом и рифампицином.

При расчете стоимости ИФ 1 РХТ (4 мес.) по результатам настоящего исследования с H, Z, R, E на 1 пациента составила 618439,2 руб. Учитывая, что при замене их накомбинированный препарат в диспергированной форме, к концу 3 месяца ИФ прекращение бактериовыделения зафиксировано у 100% пациентов (по результатам данного исследования), то увеличение длительности ИФ до 120 доз не требуется, тогда стоимость курса составит 480960,9 руб. Разница затрат на ИФ курса терапии по 1 РХТ на 1 пациента составила 137478,3 руб. не в пользу монопрепаратов.

Таким образом, несмотря на высокую стоимость исследуемого препарата, в результате фармакоэкономического анализа показано, что включение его в курс ПТТ вместо монотерапии препаратами изониазид, пипразинамид и рифампицин снижает затраты на лечение, а учитывая его высокую эффективность и безопасность – является оптимальным при выборе.

Использование комбинированных форм препаратов с фиксированными дозами лекарств и диспергируемой формой выпуска препарата (диспергируемые таблетки) во многом определяет эффективность противотуберкулезной терапии. Так, оценивая эффективность противотуберкулезной терапии при включении препарата комбинированного в диспергированной форме, установили: «прекращение бактериовыделения» на 60 дозе у 76,7%, на 90 дозе – у 100% пациентов, а «закрытие полости распада» (консервативно) в те же сроки – у 60,0% и у 60,0% пациентов соответственно. При использовании монопрепаратов (стандартный выбор) «прекращение бактериовыделения» достигнуто в те же сроки у 66,7% и 93,3% пациентов, а «закрытие полостей распада» – у 17,6% и 29,4% соответственно. Высокой эффективности противотуберкулезной терапии, как мы считаем, в первую очередь способствовала высокая приверженность к проводимому лечению на фоне хорошей переносимости препарата комбинированного в диспергируемой форме (изониазид 150 мг, рифампицин 150 мг, пипразинамид 375 мг).

Приведенный фармакоэкономический анализ лечения больных туберкулезом с сохраненной чувствительностью к изониазиду и рифампицину убедительно показал преимущество и экономическую выгоду применения препарата комбинированного в диспергируемой форме в составе курса противотуберкулезной терапии по сравнению с монопрепаратами изониазидом, рифампицином и пипразинамидом, несмотря на то, что их стоимость ниже.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кавтарашвили С.М., Казаков А.В., Мильянцева И.Е., Мадасова В.Г. Приверженность к лечению туберкулеза при применении диспергируемых таблеток у детей и подростков // Медицинский альянс. – 2015. – № 3. – С. 76-79.
2. Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В., Герасимова Н.В. Опыт применения Фтизамакса в лечении больных туберкулезом // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 20-21 октября 2018 года. – Сургут: Сургутский государственный университет; 2018. – С. 146-148.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. – 299 с.
4. Смирнов А.П., Машкина Е.А. Применение фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» при выборе одного из альтернативных вариантов лечения в практике врача // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Т. 51, № 9. – С. 85-86.

REFERENCES

1. Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Milyankova I.E., Madasova V.G. Adherence to tuberculosis treatment when using dispersible tablets in children and adolescents. *Meditsinsky Alyans*, 2015, no. 3, pp. 76-79. (In Russ.)
2. Kuzmina N.V., Nelidova N.V., Gerasimova N.V. Experience of using Ftizamax in treatment of tuberculosis patients. *Fundamentalnyye i prikladnyye problemy zdorovyeberezheniya cheloveka na Severe: sbornik materialov III Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Surgut, 20-21 oktyabrya 2018 goda*. [Fundamental and Applied Problems of Human Health in the North: Abst. Book of the III All-Russian Scientific and Practical Conference, Surgut, October 20-21, 2018]. Surgut, Surgutskiy Gosudarstvennyy Universitet Publ., 2018, pp. 146-148. (In Russ.)
3. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 year. Gosudarstvennyy doklad*. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2019]. Moscow, Federalnaya Sluzhba po Nadzoru v Sfere Zashchity Prav Potrebiteley i Blagopoluchiya Cheloveka Publ., 2020, 299 p.
4. Smirnov A.P., Mashkina E.A. Use of cost-effectiveness pharmacoeconomical analysis at the choice of one of alternative options of treatment in clinical practice *International Research Journal*, 2016, vol. 51, no. 9, pp. 85-86. (In Russ.)

5. Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Методология клинико-экономического исследования (фармакоэкономический анализ в таблицах и схемах). – Курск: КГМУ; 2005. – 29 с.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Проценко М.В., Голоенко Н.Г. Развитие фармакоэкономического анализа в соответствии с современными требованиями системы здравоохранения Российской Федерации // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 3. – С. 56-61.
7. Apis V., Landi M., Graham S.M., et al. Outcomes in children treated for tuberculosis with the new dispersible fixed-dose combinations in Port Moresby // *Public Health Action*. – 2019. – № 9 (Suppl 1). – P. S32-S37. <https://doi.org/10.5588/pha.18.0062>
8. Suárez-González J., Santoveña-Estévez A., Soriano M., Fariña J.B. Design and optimization of a child-friendly dispersible tablet containing isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin for treating tuberculosis in pediatrics // *Drug Dev Ind Pharm.* – 2020. – Vol. 46, № 2. – P. 309-317.
5. Filippenko N.G., Povetkin S.V. *Metodologiya kliniko-ekonomicheskogo issledovaniya (farmakoekonomicheskiy analiz v tablitsakh i skhemakh)*. [Methodology of clinical and economic research (pharmacoeconomic analysis in tables and diagrams)]. Kursk, KGMU Publ., 2005, 29 p.
6. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G., Protsenko M.V., Goloenko N.G. Development of pharmacoeconomic analysis according to current requirements of the health care system of the Russian Federation. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin*, 2014, no. 3, pp. 56-61. (In Russ.)
7. Apis V., Landi M., Graham S.M. et al. Outcomes in children treated for tuberculosis with the new dispersible fixed-dose combinations in Port Moresby. *Public Health Action*, 2019, no. 9, suppl. 1, pp. S32-S37. <https://doi.org/10.5588/pha.18.0062>
8. Suárez-González J., Santoveña-Estévez A., Soriano M., Fariña J.B. Design and optimization of a child-friendly dispersible tablet containing isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin for treating tuberculosis in pediatrics. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2020, vol. 46, no. 2, pp. 309-317.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Никитина Екатерина Сергеевна
Заместитель заведующего Клиникой № 2
E-mail: Ekaterina.nikitina0419@yandex.ru

Ильина Ольга Сергеевна
Заведующая Клиникой № 2
E-mail: ilina_aleshino@mail.ru

Баронова Ольга Дмитриевна
Д.м.н., заместитель главного врача по медицинской
помощи в амбулаторных условиях, профессор кафедры
фтизиатрии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: baronova_stav@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Ekaterina S. Nikitina
Deputy Head of Clinic no. 2
Email: Ekaterina.nikitina0419@yandex.ru

Olga S. Ilyina
Head of Clinic no. 2
Email: ilina_aleshino@mail.ru

Olga D. Baronova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care, Professor of Phthysiology
Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute
Email: baronova_stav@mail.ru

Поступила 08.04.2024

Submitted as of 08.04.2024