
**MULTIDRUGRESISTANT TUBERCULOSIS- CHALLENGES, DILEMMAS,
TREATMENT****Ljiljana Simonovska**Institute for Lung Diseases and Tuberculosis, Skopje, damjanovska25@hotmail.com**Iva Paneva**University Clinic for Obstetrics and Gynecology, simonovska25@yahoo.com**Gordana Panova**Faculty of Medicine, UGD “Goce Delcev” Stip, gordana.panova@ugd.edu.mk**Lence Nikolovska**Faculty of Medicine, UGD “Goce Delcev” Stip, lence.nikolovska@ugd.edu.mk

Abstract :Tuberculosis is still a huge health problem in the world. According to the World Health Organization (WHO), in 2015, 10.4 million people were suffering from tuberculosis, of which 5.4 million were men, 3.2 million women and 1 million were children (1.1 million HIV negative people, and 400.000 HIV + individuals). The largest number of newly registered cases of tuberculosis are concentrated in 6 countries in the world: India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistan and South Africa. In 2015, 1.8 million people died of tuberculosis (1.1 million HIV negative and 0.4 million HIV positive). Among the deaths 890 000 were men, 480 000 women and 140 000 children. Resistance to antitubercotic drugs (ATD) is health problem that is threat for control of tuberculosis on global level. In 2015 were estimated 480 000 cases with multidrug-resistant tuberculosis (tuberculosis resistant at least on Isoniazid and Rifampicin) and additional 100 000 cases with Rifampicin resistant tuberculosis (RR-TB) and 190 000 dead with multidrug-resistant tuberculosis

The treatment of resistant and multidrug-resistant tuberculosis(MDR-TB) is serious therapeutic problem. According recommendation of the WHO , treatment at the most cases with multidrug-resistant tuberculosis lasts 20 months, with second line drugs and percentage of successfully treated is very low. According to the new definitions second-line antitubercotic are those drugs or agents that are used only for the treatment of resistant tuberculosis, and basic or substantially antitubercotics of the second line are those classified in groups A, B, C

According global survey of the WHO for 2015, only 50% of cases with MDR tuberculosis are cured, though global target is 75%. The most important reasons for big number of unsuccessfully treated are long therapeutic regimens , the high percentage of adverse drug reactions , interruption of therapy and manifestation of XDR tuberculosis. In R. of Mecedonia from 2011 to 2016 are treated 17 cases with RR/MDR -TB. According to the results of the treatment, only 35,5% were cured , and 17,6% died because of the severity of the disease, adverse reaction and presence of comorbidities. According to the analysis, it was concluded that treatment of the multidrug-resistant tuberculosis in the world and in R of Macedonia is serious therapeutic problem with small number of successfully treated .

Keywords: Multidrug-resistant tuberculosis, second line drugs, Isoniazid, Rifampicin

**МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА- ПРЕДИЗВИЦИ, ДИЛЕМИ,
ЛЕКУВАЊЕ****Љиљана Симоновска**Институт за белодробни заболувања и туберкулоза, Скопје, damjanovska25@hotmail.com**Ива Панева**Универзитетска Клиника за Гинекологија и Акушерство, simonovska25@gmail.com**Гордана Панова**Факултет за Медицински науки, УГД “Гоце Делчев”, Штип, gordana.panova@ugd.edu.mk**Ленче Николовска**Факултет за Медицински науки, УГД “Гоце Делчев”, Штип, lence.nikolovska@ugd.edu.mk

Резиме:Туберкулозата сеуште претставува огромен здравствен проблем во светот. Според Светската здравствена организација (СЗО) проценето е дека во 2015 година 10,4 милиони лица биле болни од туберкулоза од кои 5,4 милиони биле мажи, 3,2 милиони жени и 1 милион биле деца (1,1 милион ХИВ негативни лица, и 400 000 ХИВ+ лица). Најголем број од новорегистрираните случаи со туберкулоза се сконцентрирани во 6 земји во светот: Индија, Индонезија, Кина, Нигерија, Пакистан и Јужна Африка . Во 2015 година 1,8 милиони луѓе умреле од туберкулоза (1,1 милион ХИВ негативни и 0,4 милиони ХИВ позитивни). Меѓу смртните случаи 890 000 биле мажи, 480 000 жени и 140 000 деца. Резистенцијата кон антитуберкулозните лекови (АТЛ) е здравствен проблем кој претставува закана за контролата на туберкулозата на глобално ниво. Во 2015 година естимирани се 480 000 лица со МДР-ТБ (туберкулоза резистентна најмалку на изониазид и рифампицин) и дополнителни 100 000 лица со рифампицин резистентна туберкулоза (РР-ТБ) и 190 000 смртни случаи со МДР-ТБ. Лекувањето на резистентната и МДР-ТБ е сериозен терапевски проблем. Според досегашните препораки на Светската Здравствена Организација лекувањето кај најголем број на случаите со МДР-ТБ трае 20 месеци со лекови од втора линија, а процентот на успешно лекувани е низок. Според новите дефиниции , антитуберкулозици од втора линија се оние лекови или агенси кои се применуваат само за лекување на резистентна туберкулоза, а основни или суштински антитуберкулозици од втора линија се оние кои се класифицирани во групите А,В,С. Според глобалниот извештај на СЗО за 2015 година, само 50% од случаите со МДР-ТБ се излекување, иако глобалниот таргет изнесуваше 75%. Најважни причини за големиот процент на неуспешно лекувани се долгите терапевски режими, високиот процент на несакани реакции од лековите, прекините во терапијата и манифестирањето на ХДР-ТБ. (екстензивно резистентна туберкулоза) Во Р. Македонија во периодот 2011-2016 лекувани се 17 случаи со РР/МДР-ТБ. Според исходот од лекувањето, успешно излекувани се само 35.5 %. а 17,6% се умрени, поради тежината на заболувањето,токсичноста на лековите и присутните бројни коморбидитети. Од иследување се заклучува дека лекувањето на МДР – туберкулозата во светот и во Р.Македонија е сериозен терапевски проблем со мал процент на успешно излекувани

Клучни зборови: мултирезистентна туберкулоза, антитуберкулозици од втора линија, Рифадин, Изониазид

1. ВОВЕД

Туберкулозата сеуште претставува огромен здравствен проблем во светот. Според Светска здравствена организација (СЗО) проценето е дека во 2015 година 10,4 милиони лица биле болни од туберкулоза од кои 5,4 милиони биле мажи, 3,2 милиони жени и 1 милион биле деца (1,1 милион ХИВ негативни лица, и 400 000 ХИВ+ лица). Најголем број од новорегистрираните случаи со ТБ се сконцентрирани во 6 земји во светот: Индија, Индонезија, Кина, Нигерија, Пакистан и Јужна Африка . Во 2015 година, 1,8 милиони луѓе умреле од туберкулоза (1,1 милион ХИВ негативни и 0,4 милиони ХИВ позитивни). Меѓу смртните случаи 890 000 биле мажи, 480 000 жени и 140 000 деца.

Резистенцијата кон антитуберкулозните лекови (АТЛ) е здравствен проблем кој претставува закана за контролата на туберкулозата на глобално ниво.(1) Во 2015 година естимирани се 480 000 лица со МДР-ТБ (туберкулоза резистентна најмалку на изониазид и рифампицин) и дополнителни 100 000 лица со рифампицин резистентна ТБ (РР-ТБ) и 190 000 смртни случаи со МДР-ТБ.(2) Појавата на резистентни и МДР-ТБ случаи во Република Македонија е под контрола. Во периодот од 2010 до 2016 година се регистрирани само 17 со РР-/МДР-ТБ.

Според механизмот за настанување, постојат два вида на резистенција кон антитуберкулозните лекови (6): Стекната или секундарна резистенција кон антитуберкулозни лекови која е резултат на неадекватни терапевски режими кои не се составени од соодветната потребна комбинација на антитуберкулозни лекови што овозможува селекција на резистентни мутирани соеви и примарна или иницијална резистенција кон антитуберкулозни лекови, што значи дека лицето е инфицирано со резистентни ТБ бактерии. Важно е да се одбележи дека сите случаи со МДР-ТБ во 2014, 2015 и 2016 година во Р.Македонија се нови случаи, со примарна резистенција, што укажува на фактот дека појавта на МДР-ТБ е резултат на трансмисија на мулти-резистентни соеви во околината, и инфекција со истите, а не на стекната резистенција како резултат од несоодветно лекување.

Лекувањето на случаите со резистентна и МДР-ТБ е комплексно. Се споредува во подолг временски период (од 18-36 месеци) со комбинација на повеќе лекови кои се многу поскапи, со поголема токсичност, а процентот на успешно лекуваните е значително помал (1)

Во 2015 година, само 125 000 случаи (20%) од естимираните 580 000 започнале со лекување на МДР-ТБ, што претставува зголемување од 15 000 случаи во споредба со 2014 година. Глобално, успешното лекување на МДР-ТБ случаите во 2014 година изнесуваше 52%, а за екстремно резистентните случаи со ТБ (ХДР-ТБ) 28 %. Меѓутоа, таргетот од $\geq 75\%$ успешно лекувани МДР-ТБ случаи за 2015 година беше достигнат во 43 од 127 земји и територии кои даваат исход на лекување, вклучувајќи и три од најмногу оптоварените земји со МДР-ТБ (Естонија, Етиопија и Мианмар).

2. ЦЕЛ

Целта на иследувањето е да се прикажат специфичностите во лекување на МДР туберкулоза, како и резултатот од лекувањето на МДР-ТБ во Р Македонија во периодот 2011-2016,

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Податоците за ова иследување се добиени од електронскиот Регистар за МДР-ТБ во ЈЗУ Институт за белодробни заболувања и туберкулоза (од 2010 до 2016 година регистрирани се 17 пациенти со РР/ МДР-ТБ), како и податоци од најновите водичи за лекување на МДР-туберкулоза

4. РЕЗУЛТАТИ

Според новите препораки на СЗО (3), класификацијата на лековите кои се препорачуваат за лекување на РР/МДР-ТБ е прикажана на Табела 1.

Табела 1. Класификација на лековите препорачани за лекување на РР/МДР-ТБ

A. Fluoroquinolones (2)	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx
B. Second-line injectable agents (2)	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)	Am Cm Km (S)
C. Other core second-line agents	Ethionamide / Prothionamide Cycloserine / Terizidone Linezolid Clofazimine	Eto / Pto Cs / Cs/Trd Lzd Cfz
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	Z E Hh
	D2 Bedaquiline Delamanid	Bdq Dlm
	D3 p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastati Meropenem Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

Според новите дефиниции на СЗО (3), **анти tuberculotici од втора линија** се оние лекови или агенсии кои се применуваат само за лекување на резистентна туберкулоза а **основни или суштински анти tuberculotici од втора линија** се оние кои се класифицирани во групите А,В,С

Овие анти tuberculotici се применуваат користејќи неколку терапевски режими:

1. Стандарден конвенционален режим за лекување на РР/МДР/ ХДР-ТБ

Овој терапевски режим се користи во отсуство на индивидуален ДСТ(тест на резистенција кон анти tuberculotici)(9). Сите пациенти се дефинирани во една група или категорија и добиваат ист терапевски режим кој ги содржи следните лекови:

8 Km-Lfx-Eto-Cs-Z /12 Lfx-Eto-Cs-Z

Во иницијалната фаза се аплицираат 5 лека во времетраење од 8 месеци, кај најголем број од пациентите. Континуираната фаза, без парентерален лек трае минимум 12 месеци со приемна на 4 анти tuberculotici.

2. ИНДИВИДУАЛЕН КОНВЕНЦИОНАЛЕН РЕЖИМ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА РР/МДР/ХДР-ТБ

Индивидуалниот терапевски режим на лекувањето се базира на податокот за претходно лекување на секој пациент како и на добиените индивидуални резултати од ДСТ. Кај пациенти со РР-ТБ или МДР-ТБ во лекувањето се вклучуваат најмалку 5 ефикасни лекови за време на иницијалната фаза на лекување (вообичаено 8 месеци), вклучувајќи го пиразинамидот и 4 есенцијални лекови од втората линија и тоа еден од групата А, еден од групата Б, најмалку 2 од групата Ц. Ако минимумот од ефикасни лекови не може да се постигне, се додава еден лек од групата Д2 и еден од групата Д3, до постигнување на вкупен број од 5 ефикасни лека. Континуираната фаза се спроведува со пиразинамид и 3 и повеќе лекови од вторта линија во траење од најмалку 12 месеци (8)

3. КРАТОК РЕЖИМ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА РР/МДР-ТБ КАЈ ВОЗРАСНИ И ДЕЦА

Во новиот Прирачник на Светската Здравствена Организација од 2016 година се направени суштински промени во лекувањето на резистентната туберкулоза, со примена и на краткиот режим за лекување на РР/МДР-ТБ. Краткиот МДР-ТБ режим се препрачува кај пациенти со РР-ТБ или МДР-ТБ кои предходно не се лекувани со втора линија на анти tuberculotici, и кај кои е исклучена резистенцијата кон флуорокинолоните и парентералните лекови од втора линија, или истата е неволможна, т.е. исклучена е екстензивно резистентна туберкулоза. Краткиот режим за лекување на МДР-ТБ се спроведува во траење од 9-12 месеци и е стандардизиран во содржината и времетраењето. Краткиот тераписки режим се состои од следната комбинација на лекови (3):

4Km- Mfx- Pro- Cfz- Z – H high doze – E / 5 Mfx- Cfz- Z – E

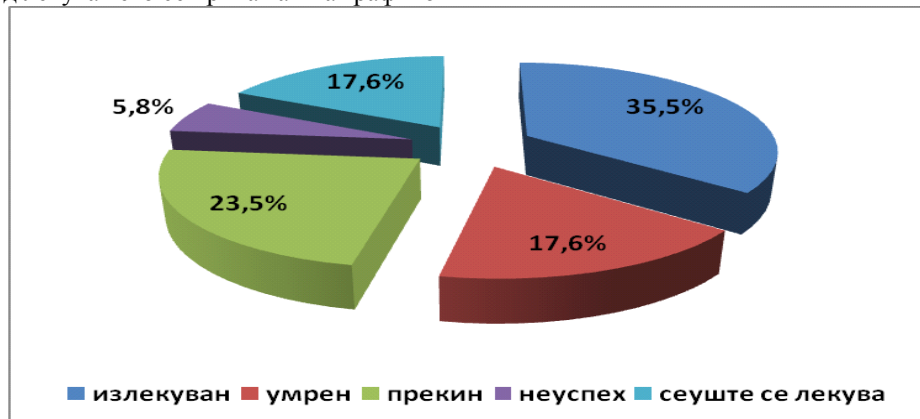
Km= Kanamicin ,Mfx= Moxifloxacin ,Pro= Protionamid ,Cfz= Clofazamine, Z= Pirazinamide, H high doze= High doze Isoniazid , E- Ethambutol

Во интензивната или иницијална фаза, се вклучени 7 анти tuberculotici во траење од 4 месеци, но може иницијалната фаза на лекување да е продолжена до 6 месеци во случај на отсуство на конверзија на спутумот (негативизација), а во континуираната фаза се вклучени 4 анти tuberculotici во траење од 5 месеци.

Во Р. Македонија во периодот 2011-2016 лекувани се 17 случаи со РР/МДР-ТБ.

Кај сите лекувани случаи е приеменуван индивидуалниот конвенционален режим со предходно направен ДСТ. Просечното време на лекување изнесуваше 23 месеци и 18 дена.

Резултатите од лекувањето се прикажани на графикон 1



Графикон 1. Исход од лекувањето на болните со РР/ МДР-ТБ

5. ДИСКУСИЈА

Резистенцијата кон анти tuberculotici лекови (АТЛ) е огромен здравствен проблем кој претставува закана за достигнатиот прогрес во контролата на туберкулозата на глобално ниво. Лекувањето на резистентна и МДР-ТБ е сериозен терапевски проблем

Според досегашните препоаки на СЗО лекувањето на најголем број на случаите со МДР-ТБ трае 20 месеци со лекови од втора линија, а процентот на успешно лекувани е многу помал. Според глобалниот извештај на СЗО за 2015 година, само 50% од случаите со МДР-ТБ имаат успешно лекување, иако глобалниот таргет изнесуваше 75% (2). Само 43 од 126 земји го достигнале таргетот од 75% успешно лекувани случаи со МДР-ТБ.

Најважни причини за големиот процент на неуспешно лекувани случаи со МДР-ТБ се долгите терапевтски режими, честата појава на несакани реакции од лековите, прекините во терапија, како и манифестирањето на ХДР-ТБ.

Во Р Македонија во периодот 2011-2016, се лекувани 17 болни со РР/МДР-ТБ. Во лекувањето е применет конвенционалниот индивидуален режим на лекување. Според резултатите од лекувањето, само 35,5% се успешно излекувани а 17,6% умрени. На глобално ниво, според податоците од 2015 година, процентот на излекувани е повисок (52%), но процент на егзитуирани е сличен со оној кај нашите болни -17%. Во Србија процентот на излекувани болни со МДР-ТБ е 57%, а процентот на умрени болни од ова заболување е 14,3% (4). Во Бугарија која во 2013 година имала вкупно 33 болни со МДР-ТБ. Од нив 52% се успешно излекувани (5). Во Романија која има значително повисока инциденца и поголем број на болни со МДР-ТБ, процентот на излекувани е значително понизок и се движи меѓу 16% и 26% (6). Но за разлика од нив во источно медитеранскиот регион процентот на излекувани од МДР-ТБ е значително повисок и изнесува 68% (2).

6.ЗАКЛУЧОК

Лекувањето на мултирезистентната туберкулозата е сè уште сериозен терапевтски проблем со мал процент на успешно излекувани. Во Р Македонија се примена на конвенционалниот индивидуален режим, во периодот 2011-2016 од вкупно 17 болни со МДР-ТБ, само 35,5% се успешно излекувани, и 17,6% умрени, што ја наметнува потребата од поголеми заложби за зголемување на процентот на успешно излекувани, како важен сегмент во контролата на туберкулозата

ЛИТЕРАТУРА

- [1] 1.The End TB strategy, WHO 2015.
- [2] 2.Global Tuberculosis Report 2016, WHO, Geneva 2016.
- [3] 3.WHO treatment guidelines for drug-resistant TB- update 2016, WHO, Geneva, 2016.
- [4] 4..www.euro.who.int/TB-surveillance-report-2016-Serbia/
- [5] 5.www.euro.who.int/TB-surveillance-report-2016-Bulgaria/
- [6] 6.www.ero.who.int/TB-surveillance-report-2016-Romania/
- [7] 7. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, 5th edition. WHO, Geneva 2015
- [8] 8. Migliori, G “125 years after Robert Koch’s discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is “science” enough to tackle the epidemic?”, European Respiratory Journal, March 1, 2007.
- [9] 9. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; **182**(5): 684-92.

