

ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ Է
ԵՊԲՀ ԳԻՏԱԿՈՈՐԴԻՆԱՑԻՈՆ
ԽՈՐՀՐԴԻ ՆԻՍՏՈՒՄ
ՆԱԽԱԳԱՀ՝ Կ.Գ.Դ., ՊՐՈՖԵՍՈՐ
Կ.Բ. ԵՆԿՈՑԱՆ

Արձանագրություն N _____ " _____ " _____ 20__թ.

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա

Հայցորդ

Հակոբ Հարություն Աճեմյան
Փոփոխված կարճաժամկետ ռեժիմներով
տուբերկուլոզի բուժման ուսումնասիրության
կլինիկական մասնագետ, ՀՀ ԱՆ Թոքաբանության
ազգային կենտրոն ՊՈԱԿ

Թեզի վերնագիրը

«Դեղագոնությունը բազմադեղակայուն և
ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի
ֆարմակոթերապիայի կարճաժամկետ, փոփոխված
նոր ռեժիմների ռացիոնալ կիրառման
գործընթացում»

Գիտական ղեկավար

Բ.Գ.Դ., պրոֆեսոր Նարինե Ռուբենի Միրզոյան,
Մ.Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական
համալսարանի կլինիկական ֆարմակոլոգիայի
ամբիոնի վարիչ

Մասնագիտական դասիչը

ԺԴ. 00. 14. «Դեղաբանություն»

2024 թ.

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Դեղակայունության հարաճուն զարգացումը համաշխարհային արդիական խնդիր է հակամանրէային դեղաբուժման ոլորտում ընդհանրապես և տուբերկուլոզի ֆարմակոթերապիայի համար՝ մասնավորապես: Բավական է նշել, որ դեղակայուն տուբերկուլոզը կազմում է հակամանրէային կայունության պատճառով մահացությունների մեկ երրորդը: Տուբերկուլոզի այս ձևը ավելի դժվար է բուժել, քան դեղագայուն տուբերկուլոզը, և պահանջում է բուժման վերաբերյալ նոր առաջարկությունների շարունակական մշակում՝ հիմնվելով ապացուցողական բժշկության տվյալների վրա [1]: Ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի բուժման փոփոխված, կարճաժամկետ նոր ռեժիմները (ԲԿՓՌ) ստեղծում են տուբերկուլոզի մարդակենսորոն և արդյունավետ խնամքի հնարավորություններ՝ դեղաբուժման տևողության կրճատման և անբարենպաստ երևույթների զարգացման ավելի ցածր հավանականության շնորհիվ: Բազմադեղակայուն տուբերկուլոզը կարճաժամկետ ռեժիմներով բուժելու պարագայում ակնկալվող առավելությունների եռյակը՝ անբարենպաստ երևույթների հաճախության կրճատում, դեղաբուժման նկատմամբ հետևողականության բարձրացում և գնային արժեքի նվազում, մատնանշված է մի շարք հեղինակների հրապարակումներում [2,3,4,5,6,7]: Ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման կարճաժամկետ ռեժիմներին նվիրված հատազոտություններում կարևորություն է տրվում նաև պացիենտների կյանքի որակի բարձրացմանը այս ռեժիմների կիրառման դեպքում, ինչը հնարավոր է դառնում դեղաբուժման տևողության կրճատման արդյունքում անբարենպաստ երևույթների զարգացման հավանականության նվազման շնորհիվ [8]: Զարմանալի չէ, որ բուժման ընթացքում պացիենտների կյանքի որակի բարձրացումը կանխում է բուժման ընդհատումները, ինչը արձանագրվել է մի շարք հետազոտությունների արդյունքում [9,10,11,12]: Այնուամենայնիվ, պետք է ընդունել, որ չնայած կարճաժամկետ ռեժիմների կիրառման ոլորտում առկա նշանակալի հաջողություններին, դրանցից ոչ մեկը կատարյալ չէ [13,14], և նույնիսկ կարճաժամկետ ռեժիմներում ներառված հակատուբերկուլոզային դեղերը կարող են հարուցել կյանքի ու առողջության համար վտանգավոր անբարենպաստ երևույթներ [15,16,17], որոնց վերլուծությունը և կառավարումը հնարավոր է դեղագոնության հիմնարար սկզբունքների և մոտեցումների համակարգված կիրառման պարագայում, իսկ անբարենպաստ երևույթների վերլուծողական նկարագրումը կնպաստի նոր դեղաբուժման սխեմաների առավել

անվտանգ գործարկմանը: Բարեբախտաբար, դեղագոգնությունը իր ողջ ծավալով օգտագործվում է Հայաստանի Հանրապետությունում, և հակատուբերկուլոզային թերապիայի ոլորտում կարճաժամկետ ռեժիմների օգտագործման մեկնարկից ի վեր [15] կուտակվել է հետաքրքիր գիտագործնական տեղեկատվություն, որը կարիք ունի վերլուծության և ամփոփման: Այսպիսով, երկրորդ շարքի նոր հակատուբերկուլոզային դեղերի և բուժման ռեժիմների ի հայտ գալու հանգամանքի ներքո՝ Հայաստանում ստեղծվել է անհրաժեշտություն ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման կարճաժամկետ ռեժիմների կիրառման անվտանգությունը և արդյունավետությունը գնահատելու համար:

Գիտական նորույթը

Առաջին անգամ կհավաքագրվեն և կվերլուծվեն դեղագոգնության տվյալները բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման կարճաժամկետ, փոփոխված, ներքին ընդունման դեղերից կազմված ռեժիմների կիրառման ընթացքում: Կարճաժամկետ ռեժիմներով բուժվող պացիենտների շրջանում արձանագրված անբարենպաստ երևույթների դրսևորումների բացահայտումը թույլ կտա համեմատել նոր սխեմաների և ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման նախկին ռեժիմների անվտանգությունը:

Գործնական նշանակությունը

Հետազոտության արդյունքները կօգտագործվեն տուբերկուլոզի վարման ուղեցույցում և չափորոշիչում՝ ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման վերբերյալ ծրագրային, կազմակերպչական և դեղերի կիրառման հրահանգների ձևակերպման համար, որոնք իրենց հերթին կստեղծեն նախադրյալներ ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման առավել անվտանգ և արդյունավետ ռեժիմներ կազմելու համար:

Ուսումնասիրության արդյունքում ձևակերպված առաջարկությունները, կնպաստեն Հայաստանի Հանրապետության տուբերկուլոզի ազգային ծրագրում կարճաժամկետ ռեժիմների արդյունավետ ներդրմանը և շարունակական կիրառմանը՝ հաշվի առնելով հետազոտության արդյունքում լուսաբանված առավելությունները, թերությունները և ռիսկերը:

Ուսումնասիրության արդյունքում կուտակված դեղագոգնության ոլորտի փորձը կօգտագործվի լուսաբանման և մասնագիտական վարժանքների կազմակերպման նպատակով:

1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

ա) Բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի կարճաժամկետ ռեժիմի կիրառման արդյունքները Կարակալպակստանում, Ուզբեկստան / Outcomes with a shorter multidrug-resistant tuberculosis regimen from Karakalpakstan, Uzbekistan. Philipp du Cros et al. ERJ Open Res. 2021; 7(1): 00537-2020.

Բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման կարճաժամկետ ռեժիմների անվտանգությանը և արդյունավետությանը վերաբերվող հետաքրքիր հետազոտություն է իրականացվել Կարակալպակստանում, որի արդյունքները հրատարակվել են 2021թ.-ին [16]: Սույն հետազոտության ընթացքում նկարագրված անբարենպաստ երևույթների շարքում բավականին մեծ մասնաբաժին են կազմում նեղալսությունը (31.25%, 95% CI 23.2%-39.3%), երիկամների սուր ախտահարումը (43.75%, 95% CI 35.2%-52.3%), ՕՏ միջակայքի երկարումը (11.7%, 95% CI 6.1%-17.3%), էլեկտրոլիտների կորուստը (7.0%, 95% CI 2.6%-11.5%), իսկ անեմիան և դեղորայքային լյարդաբորբը համեմատաբար ավելի հազվադեպ են հայտնաբերվել: Այս հետազոտության շրջանակներում հայտնաբերված ռիսկային դրսևորումներից է նաև կարճաժամկետ ռեժիմում օգտագործված դեղերի նկատմամբ լրացուցիչ կայունության զարգացումը բուժման մեկնարկից հետո: Բարեհաջող ելքերի մասնաբաժինը կազմել է 71.9%: Հետազոտված իննամսյա կարճաժամկետ ռեժիմը կազմված է պիրազինամիդից (Z), էտամբուտոլից (E), իզոնիազիդի բարձր դեղաչափից (H 900), մոքսիֆլոքսացինից (Mfx), կապրեոմիցինից (Cm) կամ կանամիցինից (Km), պրոթիոնամիդից (Pto) ու կլոֆազիմինից (Cfz) և տարբերվում է նախատեսվող ուսումնասիրության կարճաժամկետ ռեժիմներից (ԲԿՓՌ), որոնք կազմված են բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի բուժման համար օգտագործվող դեղերի ժամանակակից դասակարգմանը համաձայն և չեն պարունակում որևէ ներարկման դեղ: Հաշվի առնելով վերոհիշյալը՝ կարելի է կանխատեսել, որ մեր կողմից նախապատրաստվող հետազոտության արդյունքները կտարբերվեն ներկայացված ուսումնասիրության արդյունքներից: Կարակալպակստանում ուսումնասիրված ռեժիմի կազմում ներարկման դեղերի օգտագործումը պայմանավորում է պացիենտների կյանքի որակը իջեցնող և առողջության համար լուրջ սպառնալիք հանդիսացող այնպիսի անբարենպաստ երևույթների զարգացումը, ինչպիսիք են նեղալսությունը, երիկամների սուր ախտահարումը և էլեկտրոլիտների կորուստը, իսկ պրոթիոնամիդի, պիրազինամիդի և բարձր դեղաչափով իզոնիազիդի ներառումը բուժման սխեմայում նախադրյալներ է ստեղծում հեպատոտոքսիկ

ազդեցության և դիսպեպսիկ երևույթների զարգացման համար: Բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի բուժման ռեժիմներ կազմելու պարագայում նշված դեղերը չեն դասվում առաջին ընտրության դեղերի շարքին՝ ելնելով ԱՀԿ-ի կողմից ընդունված դասակարգումից, որը դրված է նախատեսվող ուսումնասիրության շրջանակներում կիրառվող ռեժիմները կազմելու հիմքում: Այսպիսով, ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման կարճաժամկետ, փոփոխված նոր ռեժիմները համահունչ են հակատուբերկուլոզային դեղերի գուգորդմանը առաջադրվող ժամանակակից պահանջներին, ինչի շնորհիվ կարող են ապահովել առավելագույն արդյունք՝ նվազագույն վնասի պարագայում:

բ) Դելամանիդի և բեդաքվիլինի կարեկցական օգտագործումից դեպի ծրագրային կիրառում, անվտանգության տվյալներ Հայաստանից / From compassionate use to programmatic use of delamanid and bedaquiline: safety data from Armenia. Hewison C et al. IJTL. Abstract Book, 2018; S421-422. https://theunion.org/sites/default/files/2020-09/TheUnion2018_Abstracts_Web.pdf

Հայաստանում նոր և վերագնահատված երկրորդ շարքի հակատուբերկուլոզային դեղերի կիրառման անվտանգության և դեղազգոնության սկզբունքներով իրականացված համակարգված մշտադիտարկման արդյունքներին է վերաբերվում 2018թ.-ին լույս տեսած «Դելամանիդի և բեդաքվիլինի կարեկցական օգտագործումից դեպի ծրագրային կիրառում, անվտանգության տվյալներ Հայաստանից» վերնագրով հրատարակումը [18]: Այս հետազոտությունը լուսաբանող պաստառը ներկայացվել է «Թոքերի առողջությանը նվիրված 49-րդ համաշխարհային գիտաժողովում», որը կազմակերպվում է «Տուբերկուլոզի և թոքային հիվանդությունների դեմ պայքարի միջազգային միության» կողմից: Հետազոտողները նկարագրում են նոր և վերագնահատված դեղերով բուժվող պացիենտների շրջանում հայտնաբերված մի շարք անբարենպաստ երևույթներ, որոնց ցուցակը առաջնորդում են ՕՏ միջակայքի երկարումը (29.3%), նեդալսությունը (19.8%), լյարդային էնզիմների մակարդակի բարձրացումը (15.4%) և ծայրամասային նեյրոպաթիան (12.3%): Բուժման անվտանգության մշտադիտարկման տվյալների վերոհիշյալ ամփոփումը վերաբերվում է 155 հոգուց բաղկացած կոհորտին, որի պացիենտները ստացել են երկարաժամկետ, նոր հակատուբերկուլոզային դեղեր ներառող ռեժիմներ: Ի տարբերություն նշված ռեժիմների, մեր կողմից նախատեսվող ուսումնասիրության շրջանակներում կիրառվող դեղաբուժման սխեմաների տևողությունը կազմում է ընդամենը ինը ամիս, և բացառվում է ներարկման դեղերի

նշանակումը, ինչի շնորհիվ ակնկալվում է, որ դեղագոծնության տեսանկյունից, նախատեսվող հետազոտության դեղաբուժման ռեժիմները շահեկանորեն տարբերվելու են ներկայացված ուսումնասիրության շրջանակներում դիտարկված ռեժիմներից, մինչդեռ 18-20 ամիս տևողությամբ ռեժիմների կիրառման պարագայում մեծանում է անբարենպաստ երևույթների զարգացման վտանգը՝ մանավանդ բուժման սխեմաներում ներարկման (կապրեոմիցին, կանամիցին, ամիկացին) և հեպատոտոքսիկ ազդեցություն ունեցող (պրոթիոնամիդ, պարաամինոսալիցիլաթթու, պիրազինամիդ) դեղերի օգտագործման դեպքում:

գ) Բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի փոփոխված, կարճաժամկետ, ներքին ընդունման նոր ռեժիմների արդյունավետությունը և անվտանգությունը Վրաստանում / Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020. Avaliani T, Sereda Yu et al. Monaldi Arch Chest Dis. 2021 Jan 14; 91(1):10.4081/monaldi.2021.1679.

Հետազոտված դեղաբուժման սխեման իր կազմով համապատասխանում է նախատեսվող ուսումնասիրության շրջանակներում գնահատման ենթակա առաջին ռեժիմին՝ լնֆլոքսացին (Lfx) - բեդաքվիլին (Bdq) - լինեզոլիդ (Lzd) - կլոֆազիմին (Cfz) - ցիկլոսերին (Cs): Հետազոտողները արձանագրում են կարճաժամկետ դեղաբուժման բարձր արդյունավետություն՝ 88% «հաջողված ելքերի» մասնաբաժնով: Մեկ պացիենտ մահացել է բուժման ընթացքում, իսկ երկուսը ընդհատել են դեղաբուժումը: Ուսումնասիրության արդյունքում արձանագրվել է երեք հատուկ վնասակար անբարենպաստ երևույթ՝ կարդիոտոքսիկության, սիրտ-անոթային խանգարման և հեպատոտոքսիկության մեկական դեպք, որոնք հետազոտման մեջ ընդգրկված պացիենտների խմբում կազմել են 12% (CI: 2.5–31.2%): Հատուկ վնասակար անբարենպաստ երևույթներից բացի, նշվում է ևս յոթ երևույթ՝ կմախքամկանային ախտահարման երկու դեպք, հեպատոտոքսիկության, միելոսուպրեսիայի, ստամոքս-աղիքային ու հոգեկան խանգարման և ծայրամասային նեյրոպաթիայի մեկական դեպք: Այնուամենայնիվ, ուսումնասիրությունը [19] իրականացվել է ընդամենը 25 պացիենտի շրջանում, որը շատ փոքր թիվ է հետազոտության արդյունքների ներկայացուցչականությանը հավակնելու համար: Հարկ է նշել, որ անբարենպաստ ազդեցությունների նկարագրության մեջ բացակայում են այնպիսի կարևոր բաղադրիչներ, ինչպիսիք են անբարենպաստ երևույթի և դեղի ընդունման միջև պատճառահետևանքային կապի սահմանումը և տեղեկատվությունը մրցակցող

գործոնների (ուղեկցող հիվանդություններ, այլ դեղերի ընդունում, ակոհոլի չարաշահում և այլն) վերաբերյալ: Նույնականացված չեն անբարենպաստ երևույթների պատճառ հանդիսացող հակատուբերկուլոզային դեղերը: Անբարենպաստ երևույթների սահմանումները ներկայացված են ընդհանրական ձևով, օրինակ՝ «կարդիոտոքսիկություն» կամ «սիրտ-անոթային խանգարում» սահմանումները հստակ կերպով չեն բացահայտում, թե ինչ ախտաբանական գործընթաց է զարգացել պացիենտի մոտ (ՕՏ միջակայքի երկարում, սրտի ռիթմի խանգարումներ, սրտամանի ինֆարկտ, զարկերակային հիպերտենզիա կամ հիպոտենզիա և այլն): Դեղաբուժման անվտանգության տվյալները համեմատված չեն ավանդական երկարաժամկետ և այլ կարճաժամկետ ռեժիմների հետ: Բացակայում է տեղեկատվությունը հետբուժական հսկողության արդյունքների վերաբերյալ:

դ) Բազմադեղակայուն և ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի բուժման փոփոխված, կարճաժամկետ ռեժիմների արդյունավետությունը և անվտանգությունը Լատվիայում / Effectiveness and safety of modified shorter treatment regimens for MDR/RR-TB in Latvia. 2022 Nov. Kuksa L, Kulikova O et al. WHO Poster. DOI: 10.13140/RG.2.2.36358.04160.

Ուսումնասիրության արդյունքները հրապարակվել են տեղեկատվական պաստառի ձևով [20]: Հետազոտված դեղաբուժման սխեմաները իրենց կազմով համապատասխանում են նախատեսվող ուսումնասիրության շրջանակներում գնահատման ենթակա ռեժիմներին՝ լևոֆլոքսացին (Lfx) - բեդաքսիլին (Bdq) - լինեզոլիդ (Lzd) - կլոֆազիմին (Cfz) - ցիկլոսերին (Cs) կամ դելամանիդ (Dlm): Հետազոտությանը մասնակցել է ընդամենը 19 պացիենտ, որոնցից տասներկուսը (70%) ավարտել է դեղաբուժումը բարեհաջող ելքով: Պացիենտներից մեկը մահացել է ուղեկցող հիվանդության՝ քաղծկեղի, պատճառով: Երկու մասնակից ընդհատել է բուժումը, երկուսը հանվել են հետազոտական կոհորտից, իսկ մնացած երկուսը արդյունքների հրապարակման պահին դեռ շարունակել են դեղաբուժումը: Ուսումնասիրության ժամանակահատվածում վեց մասնակցի մոտ արձանագրվել է ինը անբարենպաստ երևույթ՝ ծայրամասային նեյրոպաթիայի, միելոսուպրեսիայի, դեղորայքային լյարդաբորբի և «այլ» սահմանումով ախտահարումների ձևով: Սույն ուսումնասիրության մասնակիցների թիվը աննախադեպ ցածր է և չի կարող ապահովել վիճակագրական հավաստիություն: Ի սպառ բացակայում է տեղեկատվությունը անբարենպաստ երևույթների ծանրության աստիճանի, անբարենպաստ երևույթների և

դեղերի ընդունման հետ պատճառահետևանքային կապի սահմանումների և մրցակցող գործոնների վերաբերյալ: Նույնականացված չեն անբարենպաստ երևույթների պատճառ հանդիսացող հակատուբերկուլոզային դեղերը: Հետազոտության արդյունքները համեմատված չեն որևէ այլ դեղաբուժման ռեժիմին նվիրված ուսումնասիրության արդյունքների հետ: Հետբուժական հսկողության մասին հիշատակելն ավելորդ է, քանի որ տվյալները հրապարակվել են այն ժամանակահատվածում, երբ որոշ պացիենտներ դեռ չեն ավարտել դեղաբուժումը:

ե) Բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի բուժման կարճաժամկետ ռեժիմների արդյունավետությունը և անվտանգությունը, կոհորտային ուսումնասիրությունների համակարգված վերլուծություն / Effectiveness and Safety of Shorter-Term Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Cohort Studies. Mahardani P. N. et al. Oman Med J. 2022 Jan. 37(1): e337.

Համակարգված վերլուծությունը ամփոփում է բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի բուժման կարճաժամկետ ռեժիմներին նվիրված յոթ հետազոտությունների արդյունքները [21]: Ուսումնասիրված ռեժիմներից հեղինակները որպես առավել արդյունավետ որակում են դեղաբուժման սխեման, որը կազմված է կանամիցինից, իզոնիազիդից (բարձր դեղաչափով), կլոֆազիմինից, էտամբուտոլից, պրոթիոնամիդից, պիրազինամիդից և գատիֆլոքսացիցից: Վարլուծության շրջանակներում գնահատված ռեժիմների արդյունավետությունը տատանվում է 68.7%-ից մինչև 88.9%: Արձանագրված անբարենպաստ երևույթների շարքը առաջնորդում են «ստամոքս-աղիքային խանգարումները», դիսզլիկեմիան և լյարդի ախտահարումը: Օտոտոքսիկությունը հաղորդվել է հետազոտված ռեժիմներից հինգի կիրառման դեպքում, համամասնության հետևյալ առժեքներով՝ 6.3%, 1.4%, 20%, 16%, and 44.3%: Ընդհանրացնելով ուսումնասիրության արդյունքները՝ հեղինակները գալիս են այն եզրահանգմանը, որ կարճաժամկետ ռեժիմները ապահովում են առավելություններ, որոնք պայմանավորված են բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի բուժման արդյունավետության բարձրացմամբ և տևողության կրճատմամբ: Սույն հրապարակման մեջ քննարկվում են կարճաժամկետ ֆարմակոթերապիայի ռեժիմներ, որոնք ներառում են այնպիսի դեղեր, ինչպիսիք են կանամիցինը, պրոթիոնամիդը, պիրազինամիդը, բարձր դեղաչափով (900 mg) իզոնիազիդը: ԱՀԿ-ի դասակարգման սկզբունքներին համաձայն այս դեղերը դասվում են բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման համար կիրառվող C խմբին և պետք է ներառվեն դեղաբուժման ռեժիմի մեջ այլ հնարավորությունների

բացակայության պայմաններում՝ հաշվի առնելով դրանց ցածր արդյունավետությունը և այնպիսի կողմնակի երևույթներ հարուցելու վտանգը, որոնք կարող են էականորեն նվազեցնել պացիենտների կյանքի որակը, աշխատունակությունը և սպառնալիք հանդիսանալ առողջության համար (օտոտոքսիկություն, նեֆրոտոքսիկություն, հեպատոտոքսիկություն): Ինչպես նշված է նախորդ գրական հրապարակումների վերլուծության մեջ, նախատեսվող ուսումնասիրության շրջանակներում նախատեսվող ուսումնասիրության շրջանակներում գնահատվելու են ԱՀԿ-ի կողմից բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման համար առավել արդյունավետ և անվտանգ ճանաչված A և B խմբերի դեղերը, բացառությամբ դելամանիդի, որը պատկանում է C խմբին և օգտագործվում է հետազոտական երկրորդ ռեժիմում: Այսպիսով, ներկայացված վերլուծությամբ գնահատված դեղաբուժման ռեժիմները անվտանգության և արդյունավետության տեսանկյունից չեն կարող մրցակցել նախատեսվող հետազոտության շրջանակներում գնահատման ենթակա բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման սխեմաների հետ:

2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊՍՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակները

Դեղագոյնության գործարկման միջոցով գնահատել կարճաժամկետ փոփոխված, ներքին ընդունման դեղերից կազմված բազմադեղակայուն և ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման նոր ռեժիմների անվտանգությունը և արձանագրված «հատուկ վնասակար» կամ բուժման ռեժիմի փոփոխությանը հանգեցնող անբարենպաստ երևույթների պատճառականությունը և ազդեցությունը հակատուբերկուլոզային թերապիայի ընթացքի վրա:

Հետազոտության խնդիրները

1. Իրականացնել Հայաստանի Հանրապետությունում դեղագոյնության տվյալների հավաքագրում և վերլուծություն ԲԿՓՌ-ի կիրառման ընթացքում:

2. Գնահատել բազմադեղակայուն և ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի դեղաբուժման կարճաժամկետ ռեժիմների անվտանգությունը և արդյունավետությունը:

3. Համեմատել ԲԿՓՌ-ի անբարենպաստ ազդեցությունների բնույթը և զարգացման հաճախականությունը, ինչպես նաև բուժման նկատմամբ հետևողականությունը ավանդական երկարաժամկետ ռեժիմների հետ:

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՄԱԿԸ

Հետազոտությունը հանդիսանում է լոնգիտուդային, նկարագրողական ուսումնասիրություն՝ պրոսպեկտիվ և ռետրոսպեկտիվ կոհորտային ձևաչափով:

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

4.1. ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԸ

Ուսումնասիրության պրոսպեկտիվ կոհորտը ձևավորվում է բազմադեղակայուն և ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի կապակցությամբ դեղաբուժում սկսած բոլոր պացիենտների շրջանում անցկացված սկրինինգի արդյունքում: Հետազոտության կոհորտի ներկայացուցչականությունը ապահովելու նպատակով սկրինինգի ենթարկվում են բոլոր այն պացիենտները, ովքեր սկսում են ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի բուժում (2020թ.-ի օգոստոսի 28-ից) Հայաստանի Հանրապետության ամբողջ տարածքում, առանց աշխարհագրական սահմանափակումների: Այսպիսով, թիրախային բնակչության յուրաքանչյուր անդամ ունենում է հետազոտության մասնակից դառնալու հավասար հնարավորություն և հավանականություն, ինչի շնորհիվ ձևավորվում է «պարզ պատահական ընտրանք» (simple random sampling), և բացառվում է ուսումնասիրության մասնակիցների կողմնակալ ընտրությունը: Ներկա պահին հետազոտության մեջ ընդգրկված է թվով 82 պացիենտ: Հետազոտության մասնակիցների մի մասը ավարտել է բուժումը և հետբուժական հսկողությունը, իսկ մյուսը դեռ գտնվում է բուժման կամ հետբուժական հսկողության մեջ:

Հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալների վերլուծությունը և ատենախոսության պատրաստումը իրականացվելու է «ՀՀ ԱՆ Թոքաբանության ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ-ի (հասցե՝ Կոտայքի մարզ, ք. Աբովյան, Արզնու խճուղի 10) և ՄԻ Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարանի կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի հենքի վրա՝ հաշվի առնելով ամբիոնի գիտական ներգրավվածությունը այնպիսի համաշխարհային արդիականություն ունեցող բնագավառներում, ինչպիսիք են դեղագոնությունը և հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությամբ պայմանավորված խնդիրների վերլուծությունը:

Հետազոտության համար անհրաժեշտ բոլոր տվյալները հասանելի են Թոքաբանության ազգային կենտրոնում առկա Epi-info տվյալների շտեմարանում, իսկ վիճակագրական վերլուծության համար օգտագործվելու է R-Studio վերլուծության ծրագիրը: Այս ծրագրերի գործիքակազմը հնարավորություն է ընձեռում հաշվարկել վիճակագրական մշակման համար անհրաժեշտ բոլոր գործակիցներն ու ցուցանիշները, օրինակ՝ հավաստիության գործակից, միջին արժեքներ, համամասնությունների

վիճակագրական համեմատության ուժ և նշանակալիություն: Բացի էլեկտրոնային շտեմարանից, տվյալները հասանելի են նաև տեղեկատվության հավաքման թղթային ձևերում: Հետազոտության իրականացման համար չեն պահանջվում առանձնահատուկ ծախսեր, քանի որ ԲԿՓՌ ստացող բոլոր պացիենտները բուժվում են տուբերկուլոզի դեմ պայքարի ծրագրի շրջանակներում, բոլոր դեղերը տրամադրվում են անվճար, իսկ հետազոտությունները իրականացվում են պետական պատվերի շրջանակներում:

4.2. ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Ուսումնասիրությունը իրականացվում է կոհորտային հետազոտության ձևաչափով: Ուսումնասիրության մեջ ընդգրկվում են ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի բուժման կարժաժամկետ, փոփոխված, ամբողջովին ներքին ընդունման դեղերից կազմված նոր ռեժիմներ ստացող պացիենտները, ովքեր սկսել են դեղաբուժումը 2020թ.-ի օգոստոսի 28-ից հետո: Պացիենտների սույն կոհորտը դիտարկվում է պրոսպեկտիվ եղանակով, իսկ բուժման արդյունքները համեմատվելու են հետահայաց (պատմական) կոհորտի հետ որը ձևավորվել է 2017-2018թթ.-ին ծրագրային պայմաններում ռիֆամպիցին-կայուն տուբերկուլոզի երկարաժամկետ, ներարկման դեղերով (կապրեոմիցին, կանամիցին, ամիկացին) բուժման ավանդական ռեժիմներ ստացած թվով 147 պացիենտներից: Ուսումնասիրության մասնակիցների դեղաբուժման նպատակով կիրառվում են հետևյալ կարժաժամկետ (39 շաբաթ տևողությամբ), նոր ռեժիմները՝

- 1) լևոֆլոքսացին (Lfx) - բեդաքսիլին (Bdq) - լինեզոլիդ (Lzd) - կլոֆազիմին (Cfz) - ցիկլոսերին (Cs),
- 2) լևոֆլոքսացին (Lfx) - բեդաքսիլին (Bdq) - լինեզոլիդ (Lzd) - կլոֆազիմին (Cfz) - դելամանիդ (Dlm):

Նշված երկու ռեժիմների միջև ընտրությունը իրականացվում է էլնելով ցիկլոսերինի կամ դելամանիդի նշանակման նպատակահարմարությունից: Այսպես օրինակ, այն պացիենտները, ովքեր ունեն բացարձակ կամ հարաբերական հակացուցումներ (դեղի անտանելիություն՝ ցնցումային կամ տազնապային համախտանիշ, վարքագծային խանգարումներ) ցիկլոսերին ընդունելու համար, բուժվում են համաձայն երկրորդ ռեժիմին, իսկ մնացած պացիենտները, ովքեր կազմում են պրոսպեկտիվ կոհորտի ճնշող մեծամասնությունը ստանում են կարժաժամկետ բուժման առաջին ռեժիմը:

Կարժաժամկետ դեղաբուժման տևողությունը կազմում է 273 դեղաչափ, որը ընդունվում է ոչ ավելի, քան 43 շաբաթվա ընթացքում: Դոզանների քանակի

հիմնավորումն այն է, որ կարճաժամկետ բուժումը պետք է ընդունվի ամեն օր, 39 շաբաթվա ընթացքում (39 շաբաթ x 7 օր = 273 օր/դրոգա): Ցանկացած բաց թողնված օր լրացվում է՝ երկարացնելով ռեժիմը ըստ բաց թողնված օրերի թվի, բայց ոչ ավելի, քան պլանավորված ուսումնասիրության ռեժիմի տևողության 10%-ը: Ուսումնասիրության մեջ ընդգրկված բոլոր պացիենտները հետազոտվում են բուժման մեկնարկից առաջ, բուժման ամբողջ ընթացքում և 12 ամիս տևողությամբ հետբուժական հսկողության ժամանակահատվածում՝ համաձայն մշտադիտարկման ժամանակացույցին:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված պացիենտների բուժման և հետբուժական հսկողության ընթացքում իրականացվում են դեղերի անբարենպաստ ազդեցությունների վերահսկում՝ դեղազգոնության համակարգված գործառույթների ողջ ծավալով՝ անբարենպաստ երևույթների գրանցում, հաղորդում, ծանրության աստիճանի որոշում, դեղորայքի ընդունման հետ պատճառահետևանքային կապի վերլուծություն: Բոլոր այն անբարենպաստ երևույթները, որոնք համարվում են «հատուկ վնասակար», ունենում են 3 կամ 4-րդ ծանրության աստիճան, կամ հանգեցնում են բուժման ռեժիմի փոփոխությունների, գրանցվում են ուսումնասիրության տվյալների շտեմարանում և հաղորդվում «ՀՀ ԱՆ Ակադեմիկոս Էմիլ Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոնի» դեղազգոնության բաժնին: Անբարենպաստ երևույթների ծանրության աստիճանը որոշվում է հատուկ սանդղակով (տարբերակ՝ 5.0, ամսաթիվ՝ 14-ը նոյեմբերի, 2016 թ.), իսկ անբարենպաստ երևույթների և դեղերի միջև պատճառահետևանքային կապը ենթարկվում է վերլուծության ԱՀԿ-ի պատճառական կապի գնահատման աղյուսակով [22]: «Հատուկ վնասակար» համարվում են այն անբարենպաստ երևույթները, որոնք հանգեցրել են մահվան, աշխատունակության տևական կորստի, հոսպիտալացման, անմիջական սպառնալիք են հանդիսանում կյանքի համար, կամ պահանջում են բժշկական միջամտության իրականացում՝ օրգանիզմի որևէ ֆունկցիայի կամ կառուցվածքային միավորի մշտապես վնասվելը կանխելու նպատակով:

Հեղինակը տիրապետում է դեղազգոնության ոլորտում մշտադիտարկմանը վերաբերվող տեսական գիտելիքներին և գործնական հմտություններին, քանի որ երկար տարիներ աշխատել է դեղազգոնության գործառույթներ իրականացնող հետազոտական և գործառնական ծրագրերում:

5. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ

Հետազոտության գիտական ուղղությունը համընկնում է այնպիսի համաշխարհային արդիականություն ունեցող բնագավառների հետ, ինչպիսիք են դեղագոյությունը և հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությամբ պայմանավորված խնդիրների վերլուծությունը, որոնք համապատասխանում են ՄԳ Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարանի կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոնի գիտական գործունեության ուղղվածությանը:

Աշխատանքի հիմնական մասնաբաժինը իրականացվելու է հայցորդի կողմից, բացառությամբ տվյալների շտեմարանի մեջ տեղեկատվության մուտքագրման գործընթացից, որը կատարվում է տվյալների շտեմարանի կառավարողի մասնակցությամբ:

6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

	Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ	Քանակ	Ժամանակահատված Աշուն/գարուն
1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2024/գարուն
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2024/աշուն
3.	Որակավորման քննություններ		2024-2028

7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

	Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ	Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2023- 2029
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2023- 2024
3.	Ընթացիք ատեստավորում (1)	2025
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2023- 2027
5.	Ընթացիք ատեստավորում (2)	2026
6.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2023-2028
7.	Ընթացիք ատեստավորում (3)	2027
8.	Մեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված	2023-2025
9.	Աշխատանքի ձևակերպում	2028
10.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2028
11.	Զեկույցների ներկայացում	2024-2029
12.	Գործուղումներ	2024-2029
13.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2028
14.	Ատենախոսության պաշտպանություն	2029

8. ԹԵՄԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ԱՌԿԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

1) Հետազոտության միջանկյալ արդյունքները զեկուցվել են «Գիտական առաջընթաց. դեղորայքակայուն տուբերկուլոզի ոլորտում լուծումները մեր ձեռքերում են» խորագրով Արևելյան Եվրոպայում և Կենտրոնական Ասիայում տուբերկուլոզի բուժման թեմային նվիրված 10-րդ տարածաշրջանային գիտաժողովում:

2) Հետազոտության միջանկյալ արդյունքները ներկայացվել են ԱՀԿ-ի կողմից կազմակերպված «Բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի բուժման փոփոխված, ամբողջովին ներքին ընդունման կարճաժամկետ ռեժիմների արդյունավետությունը և անվտանգությունը» խորագրով պաստառների սեսիային (2023թ.-ի նոյեմբերի 23-ին):

3) Ուսումնասիրության արդյունքների մասին «Implementation of modified, all-oral shorter TB regimens in Armenia» վերնագրով հոդվածը [15] այնչափ է կարևորվել «International Journal of Tuberculosis and Lung Disease» համաշխարհային բարձր համբավ վայելող ամսագրի խմբագիրների կողմից, որ վերջիններս հանդես են եկել այս հետազոտությանը նվիրված «խմբագրական» հոդվածով, որում կարևորել են սույն հրապարակման արդիականությունը [23]: Տարբեր բժշկագիտական ամսագրերի կողմից ստացվել են այս հրապարակմանը վերաբերվող դրական արձագանքներ և գնահատականներ:

4) Ուսումնասիրության ընթացքում արձանագրվել է մինչ այդ տուբերկուլոզի բուժման կապակցությամբ չնկարագրված անբարենպաստ երևույթ՝ մաշկի լիմֆոպրոլիֆերատիվ փոփոխություններ, որը լուսաբանվել է առանձին հրապարակման ձևով [24]:

9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

[1] WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update, pages xii, xiii, xvi, 33, 35.

[2] Lee M. et al. Delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide for the treatment of patients with fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs, MDR-END): study protocol for a phase II/III, multicenter, randomized, open-label clinical trial. BMC. 2019 Jan; 20(1):57. doi: 10.1186/s13063-018-3053-1.

[3] Churchyard G. J. A Short Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med. 2019 Mar; 380(13):1279-1280. doi: 10.1056/NEJMe1902904.

[4] Leung E. C. C. et al. Shorter treatment duration for selected patients with multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2011 Jul; 38(1): 227-30. doi:10.1183/09031936.00186310.

[5] Silva D. R. et. Al. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new? J Bras Pneumol. 2020 Mar; 46(2). doi:10.36416/1806-3756/e20200009.

[6] Mpobela Agnarson A, Williams A, Kambili C, Mattson G, Metz L. The cost-effectiveness of a bedaquiline-containing short-course regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 May; 18(5): 475-483. doi: 10.1080/14787210.2020.1742109.

- [7] Sotgiu G, Tiberi S, Centis R, et al. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings. *Int J Infect Dis*. 2017; 56:190–3.
- [8] Stringer B, Lowton K, James N, Nyang'wa BT. Capturing patient-reported and quality of life outcomes with use of shorter regimens for drug-resistant tuberculosis: mixed-methods substudy protocol, TB PRACTECAL-PRO. *BMJ Open*. 2021; 11.
- [9] Марьяндышев А. и соавторы. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; том 97, № 7, стр. 5-10.
- [10] Abidi S. et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J*. 2020; Vol. 55, № 3.
- [11] Walker I F, Shi O, Hicks J P. et al. Analysis of loss to follow-up in 4099 multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients. *Eur Respir J* 2019; 54. DOI:10.1183/13993003.00353-2018.
- [12] Stringer B, Lowton K, James N, Nyang'wa BT. Capturing patient-reported and quality of life outcomes with use of shorter regimens for drug-resistant tuberculosis: mixed-methods substudy protocol, TB PRACTECAL-PRO. *BMJ Open*. 2021; 11.
- [13] Русских А. и соавторы. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы. *Туберкулез и болезни легких*, том 98, № 12, 2020.
- [14] Seung K J, Hewison C. Now is the time for shorter all-oral regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e706.
- [15] Atshemyan H, Khachatryan N, Manukyan A, Khachatryan A, Serobyan A. Implementation of modified, all-oral shorter TB regimens in Armenia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023; 27(1): 84-85.
- [16] Philipp du Cros et al. Outcomes with a shorter multidrug-resistant tuberculosis regimen from Karakalpakstan, Uzbekistan. *ERJ Open Res* 2021; 7(1): 00537-2020.
- [17] Ahmad Khan F et al. Effectiveness and safety of standardized shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. *Eur Respir J* 2017; 50(1):1700061.
- [18] Hewison C et al. From compassionate use to programmatic use of delamanid and bedaquiline: safety data from Armenia. *IJTLDD. Abstract Book 2018*; S421-422. https://theunion.org/sites/default/files/2020-09/TheUnion2018_Abstracts_Web.pdf.

- [19] Avaliani T, Sereda Yu et al. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. 2019-2020. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021 Jan 14; 91(1):10.4081/monaldi.2021.1679.
- [20] Kuksa L, Kulikova O et al. Effectiveness and safety of modified shorter treatment regimens for MDR/RR-TB in Latvia. 2022 Nov. WHO Poster. DOI: 10.13140/RG.2.2.36358.04160.
- [21] Mahardani P. N. et al. Effectiveness and Safety of Shorter-Term Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Cohort Studies. *Oman Med J.* 2022 Jan. 37(1):e337.
- [22] World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment (Publications, 1-3). Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- [23] Felker I., Trajman A. Shorter regimens for multidrug-/rifampicin-resistant TB. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2023, 27 (1), P. 3-4. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.22.0537>.
- [24] Atshemyan H, Khachatryan N, Manukyan A, Khachatryan A. Lymphoproliferative skin lesion as a previously unreported adverse event detected in a patient receiving mSTR TB treatment. *JPADR* 2022; 3(2): 34-37.

Գիտական ղեկավար՝ Բ.Գ.Պ. պրոֆեսոր Նարինե Ռուբենի Միրզոյան _____
ստորագրություն

Հայցորդ՝ Հակոբ Հարությունի Աճեմյան _____
ստորագրություն

հեռախոս աշխ., տուն, բջջ.՝ 093 01 84 80, e-mail: atshemyan@yahoo.com