

# Какова роль инъекционных препаратов в лечении МЛУ / РР-ТБ?

Michael L. Rich MD, MPH

Соруководитель проекта endTB

Партнеры во имя здоровья

Доцент кафедры

Гарвардская медицинская школа

# План лекции

- Роль инъекционных препаратов
- Достаточно ли полностью пероральных схем, основанных на применении препаратов из группы А
- Использование рекомендованных ВОЗ схем лечения 2021 г. у пациентов с возможным заболеванием почек (вследствие применения инъекционного препарата или по другим причинам)

# Небольшая историческая справка в отношении рекомендаций ВОЗ по использованию инъекционных препаратов.

- До августа 2018 г. в руководствах по лечению МЛУ / РР-ТБ в рамках курса терапии рекомендовалось парентеральное введение препаратов из группы аминогликозидов (амикацин или канамицин) или полипептидов (капреомицин).
- Для пациента это означало болезненные ежедневные внутримышечные инъекции в течение многих месяцев, а также риск необратимой глухоты и других повреждений, таких как нарушение функции почек и нарушение электролитного баланса.
- В 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) изменила руководство, отменив приоритетность схем, содержащих инъекционные препараты, и рекомендовала использовать как более длительные (18-20 месяцев), так и укороченные полностью пероральные режимы терапии.

# Фактические данные обсервационного исследования endTB

- В рамках обсервационного исследования endTB мы провели под-исследование в поисках ответа на вопрос, связанный с использованием инъекционных препаратов в схемах лечения РР / МЛУ-ТБ, а именно: **«Можем ли мы сказать, что по сравнению с полностью пероральными схемами, схемы лечения, содержащие инъекционные препараты, дают большую эффективность у пациентов, получающих терапию по режимам, в которых применяется бедаквилин и / или деламавид?»**
- Мы проанализировали 1120 пациентов с РР- / МЛУ-ТБ, пролеченных в 16 странах.



## Полностью пероральные более длительные схемы эффективны для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в территориях с большим бременем заболевания

Palwasha Y. Khan, Molly F. Franke, Catherine Hewison, Kwonjune J. Seung, Helena Huerga, Sidney Atwood, Saman Ahmed, Munira Khan, Tanha Sultana, Mohammad Manzur-ul-Alam, Luan N.Q. Vo, Leonid Lecca, Kalkidan Yae, Serik Kozhabekov, Meseret Tamirat, Alain Gelin, Stalz C. Vilbrun, Marina Kikvidze, Jamil Faqirzai, Abdullaat Kadyrov, Alena Skrahina, Anita Mesic, Nana Avagyan, Mathieu Bastard, Michael L. Rich, Uzma Khan, Carole D. Mitnick

European Respiratory Journal 2021; DOI: 10.1183/13993003.04345-2020

- Мы сравнили эффективность схем, содержащих инъекционные препараты, с эффективностью полностью пероральной схемы у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получавших бедаквилин и / или деламаид в рамках их комплексной лекарственной терапии в обсервационном исследовании endTB.
- Негативация посева наблюдалась у 83,8% (526/628) пациентов, получавших полностью пероральный режим, и у 85,5% (425/497) пациентов, получавших режим, содержащий инъекционный препарат.
- По результатам негативации посевов в течение шести месяцев не наблюдалось существенной разницы между теми, кто получал инъекционные препараты, и теми, кто их не получал.
- Заключение: наше исследование поддерживает отмену приоритета инъекционных препаратов поскольку большинство пациентов с МЛУ-ТБ можно эффективно лечить с помощью пероральных схем терапии с меньшей токсичностью.

# Дополнительные данные из обсервационного исследования endTB: результаты, зарегистрированные среди пациентов, получающих индивидуализированные более длительные пероральные схемы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, соответствующие требованиям ВОЗ (часть 1 из 2)

- На сегодняшний день результаты лечения пациентов, получающих лечение по индивидуализированным согласующимся с требованиями ВОЗ более длительным и полностью пероральным схемам, в которых используются новые группы противотуберкулезных препаратов, еще не опубликованы.
- В рамках обсервационного исследования endTB мы провели субанализ, чтобы определить, влияет ли на результат терапии добавление в схему лечения большего количества препаратов из группы А.

Groups & Steps	Medicine
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin (Lfx) <u>or</u> moxifloxacin (Mfx)
	Bedaquiline (Bdq)
	Linezolid (Lzd)
Group B: Add one or both medicines	Clofazimine (Cfz)
	Cycloserine (Cs) <u>or</u> terizidone (Trd)
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol (E)
	Delamanid (Dlm)
	Pyrazinamide (Z)
	Imipenem/cilastatin (Imp/Cln) <u>or</u> meropenem (Mpm)
	Amikacin (Am) <u>or</u> streptomycin (S)
	Ethionamide (Eto) <u>or</u> prothionamide (Pto)
	<i>p</i> -aminosalicylic acid (PAS)

- Примечание. Анализ продолжается, и данные, представленные на следующем слайде, еще не окончательные.

## Дополнительные данные из обсервационного исследования endTB: результаты, зарегистрированные среди пациентов, получающих индивидуализированные более длительные пероральные схемы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, соответствующие требованиям ВОЗ (часть 2 из 2)

- У пациентов с МЛУ-ТБ и сохраненной чувствительностью к FQ, которые получали **3 препарата из группы А** плюс хотя бы один препарат из группы В и плюс - минус препараты группы С, показатель успешного лечения составлял от 75 до 85%.
- У пациентов с МЛУ-ТБ и устойчивостью к FQ, которые получали **ровно 2 препарата из группы А** плюс хотя бы один препарат группы В и плюс - минус препараты группы С, показатель успешного лечения был таким же, как и в группе, которая получала 3 препарата группы А.
- У пациентов с МЛУ-ТБ и устойчивостью к FQ, которые получали **ровно 1 препарат из группы А** плюс хотя бы один препарат группы В и плюс - минус препараты группы С, показатель успешного лечения был ниже, чем у тех, кто получал 2 и 3 препарата группы А (анализ продолжается и предварительная, более низкая статистическая значимость еще НЕ определена)

**Примечание:** в настоящее время проводится дальнейший анализ, в ходе которого будет определено, какие комбинации препаратов обладают наибольшей эффективностью.

**Заключение.** Соответствующие требованиям ВОЗ индивидуализированные длительные полностью пероральные схемы, содержащие препараты группы А, действительно оказываются эффективными.

# Корректировка дозы при почечной недостаточности

Изменение периодичности приема		Рекомендуемые дозы и периодичность приема для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин, а также для пациентов, проходящих гемодиализ <sup>†‡§¶</sup>
Левифлоксацин	Да	Суточная доза 750-1000 мг/кг, 3 раза в неделю
Моксифлоксацин	Без изменения	400 мг один раз в день, ежедневно
Бедаквилин	Без изменений при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести	Коррекция дозы не требуется при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести, но ее следует применять с осторожностью у пациентов, которым требуется перитонеальный диализ или гемодиализ. В случае возможности проведения полезным может оказаться мониторинг уровня лекарственных средств.
Линезолид	Без изменений	Коррекция дозы не рекомендуется, но возможно накопление метаболитов. С осторожностью применять при тяжелой почечной недостаточности.
Клофазимин	Без изменения	Коррекция дозы не требуется
Циклосерин	Да	250 мг один раз в день, ежедневно или 500 мг на прием в сутки, 3 раза в неделю <sup>  </sup>
Этамбутол	Да	Суточная доза 15-25 мг/кг, 3 раза в неделю
Деламанид	Без изменений при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести	Коррекция дозы не требуется при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести, но деламанид не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.
Пиразинамид	Да	Суточная доза 25-35 мг/кг, 3 раза в неделю
Имипенем / циластатин	Да	750 мг каждые 12 часов для клиренса креатинина 20-40 мл / мин 500 мг каждые 12 часов для клиренса креатинина <20 мл / мин
Меропенем	Да	750 мг каждые 12 часов для клиренса креатинина 20-40 мл / мин 500 мг каждые 12 часов для клиренса креатинина <20 мл / мин
Амикацин	Да	Суточная доза 12-15 мг/кг, 2 или 3 раза в неделю
Стрептомицин	Да	Суточная доза 12-15 мг/кг, 2 или 3 раза в неделю
Этионамид	Без изменения	Суточная доза 250-750 мг, ежедневно
Парааминосалициловая кислота	Без изменения	4 г на прием, два раза в день. Избегайте при тяжелой почечной недостаточности.

- Примечание: тяжелая почечная недостаточность = клиренс креатинина (миллилитры / минуты) менее 30 мл / мин.

# Корректировка дозы при почечной недостаточности

	Изменение периодичности приема	Рекомендуемые дозы и периодичность приема для пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин, а также для пациентов, проходящих гемодиализ <sup>†‡§¶</sup>
Левифлоксацин	Да	750-1000 мг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Моксифлоксацин	Без изменения	400 мг в день
Бедаквилин	Без изменений при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести	Коррекция дозы не требуется при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести, но следует применять с осторожностью у пациентов, которым требуется перитонеальный диализ или гемодиализ. При возможности проведения полезен мониторинг уровня лекарственных средств.
Линезолид	Без изменений	Коррекция дозы не рекомендуется, но возможно накопление метаболитов. С осторожностью применять при тяжелой почечной недостаточности.
Клофазимин	Без изменений	Коррекция дозы не требуется
Циклосерин	Да	250 мг один раз в сутки или 500 мг три раза в неделю
Этамбутол	Да	15-25 мг / кг три раза в неделю (не ежедневно)
Деламанид	Без изменений при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести	Коррекция дозы не требуется при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести, но деламанид не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.
Пиразинамид	Да	25–35 мг / кг три раза в неделю (не ежедневно)
Имипенем / циластатин	Да	750 мг каждые 12 часов для клиренса креатинина 20-40 мл / мин 500 мг каждые 12 часов для клиренса креатинина <20 мл / мин
Меропенем	Да	750 мг каждые 12 часов для клиренса креатинина 20-40 мл / мин 500 мг каждые 12 часов для клиренса креатинина <20 мл / мин
Амикацин	Да	12-15 мг / кг два или три раза в неделю (не ежедневно)
Стрептомицин	Да	12-15 мг / кг два или три раза в неделю (не ежедневно)
Этионамид	Без изменений	250 – 750 мг в день
ПАСК	Без изменений	(PASER®) 8 г / день в два приема. Избегайте при тяжелой почечной недостаточности.

- Примечание: тяжелая почечная недостаточность = клиренс креатинина (миллилитры / минуты) менее 30 мл / мин.

Спасибо

Michael Rich  
mrich@pih.org