

Туберкулез в 2017 году: поиск новых решений перед лицом новых вызовов

6й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский
научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, "Врачи без
границ" / Médecins Sans Frontières

1- 2 марта 2017 г., МИНСК, БЕЛАРУСЬ

Краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ, Узбекистан

Зинаида Тигай

Республиканская противотуберкулезная больница №2 г.
Нукус, Узбекистан



Краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ, Узбекистан

**Филипп дю Крос¹, Атаджан Хамраев², Д Листер³, Амрита Роннасит³, К Берри¹,
Джейн Грейг¹, Наргиза Парпиева⁴, М Тилляшайхов⁴, Г Гук⁵, Себастьян Дитрих⁶,
Татьяна Пилипенко¹, Зинаида Тигай², Джей Ачар¹**

¹ Manson Unit, Врачи без границ - Великобритания, Лондон, Соединенное Королевство

² Министерство здравоохранения, Нукус, Узбекистан

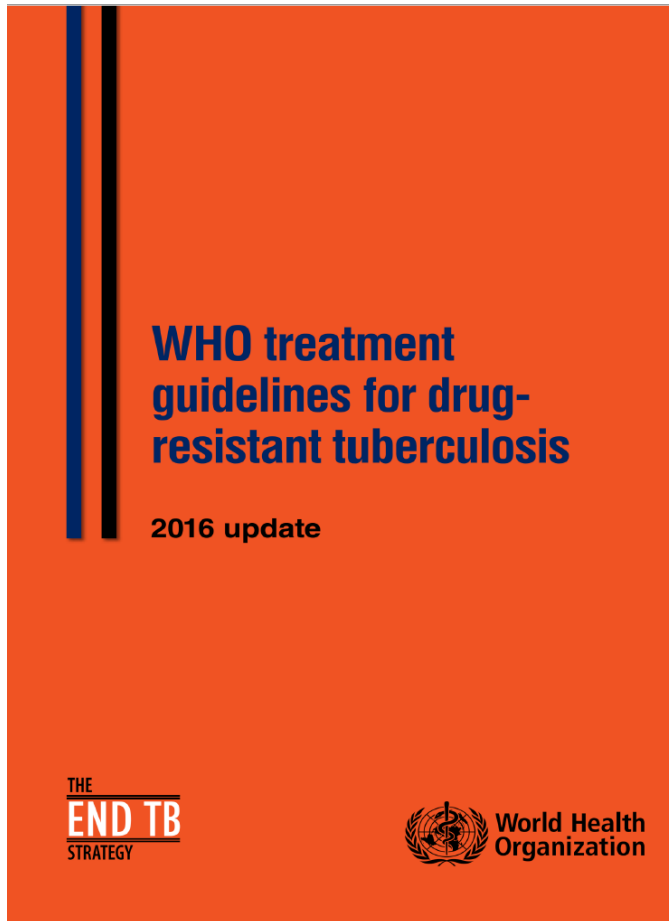
³ Врачи без границ, Нукус, Узбекистан

⁴ Министерство здравоохранения, Ташкент, Узбекистан

⁵ Имперский Колледж, Лондон, Великобритания

⁶ Операционное управление, Врачи без Границ - Берлин, Германия

Актуальность исследования



- ВОЗ рекомендует краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ (КРЛ) при наличии определённых условий
- Но возможно ли это в Европе?

Краткий обзор

- Дизайн клинического исследования
- Общие результаты когорты
- Сравнение КРЛ со стандартным режимом лечения
 - Конверсия культуры мокроты через 2 месяца
 - Результаты через 20+ месяцев

- Выводы



Предпосылки

- Население Каракалпакстана 1,7 миллиона
- Распространенность туберкулеза: 100,3/100 000
- МЛУ: среди новых случаев = 23 %, среди случаев повторного лечения = 62%
- Успешность лечения МЛУ ТБ = 57%
- Среди пациентов МЛУ-ТБ:
 - Устойчивость к этамбутолу = 77.1%
 - Устойчивость к пиперазину = 73.6%

Исследование краткосрочного режима лечения

- Проспективное наблюдательное исследование с одной группой
- Стандартизированная оценка
 - ЭКГ, аудиометрия, оценка остроты зрения
 - GeneXpert, Hain 1 и 2 линия, микроскопия мазка мокроты, культуральное исследование мокроты
- Получено одобрение от Национального Этического комитета и Этического комитета MSF



Интенсивная фаза

4-6 Cm/Km – Mfx – Pto – Cfz – Z – H_{ВД} – E

Поддерживающая фаза

5 Mfx – Pto – Cfz – Z – E

Доза Моксифлоксацина = 400 мг

Критерии

Критерии включения

- Пациенты с устойчивостью к Рифампицину (GeneXpert, Hain тест и/или ТЛЧ)
- Пациенты <14 лет, с подтверждённым тесным МЛУ ТБ контактом
- Информированное согласие

Критерии исключения

- Применение препаратов второго ряда > 1 месяца
- Тяжелое состояние
- Менингит/костно-суставной ТБ
- Устойчивость к Ofx или инъекционным препаратам (Km и Cm) или ШЛУ ТБ
- CrCl <30мл/мин
- QTc >500мкс
- Беременность

Модель лечения

- Амбулаторное лечение с первого дня
- Социальная, психологическая поддержка и поддержка приверженности лечению
- Раннее выявление и лечение побочных эффектов
- Лечение под непосредственным наблюдением 7 дней в неделю
- Дополнительный ЭКГ мониторинг (перед началом лечения, 2 недели , 4 недели) для КРЛ
- Последующее наблюдение через 2 недели, затем каждый месяц, 6 и 12 месяцев после завершения лечения

Краткий обзор

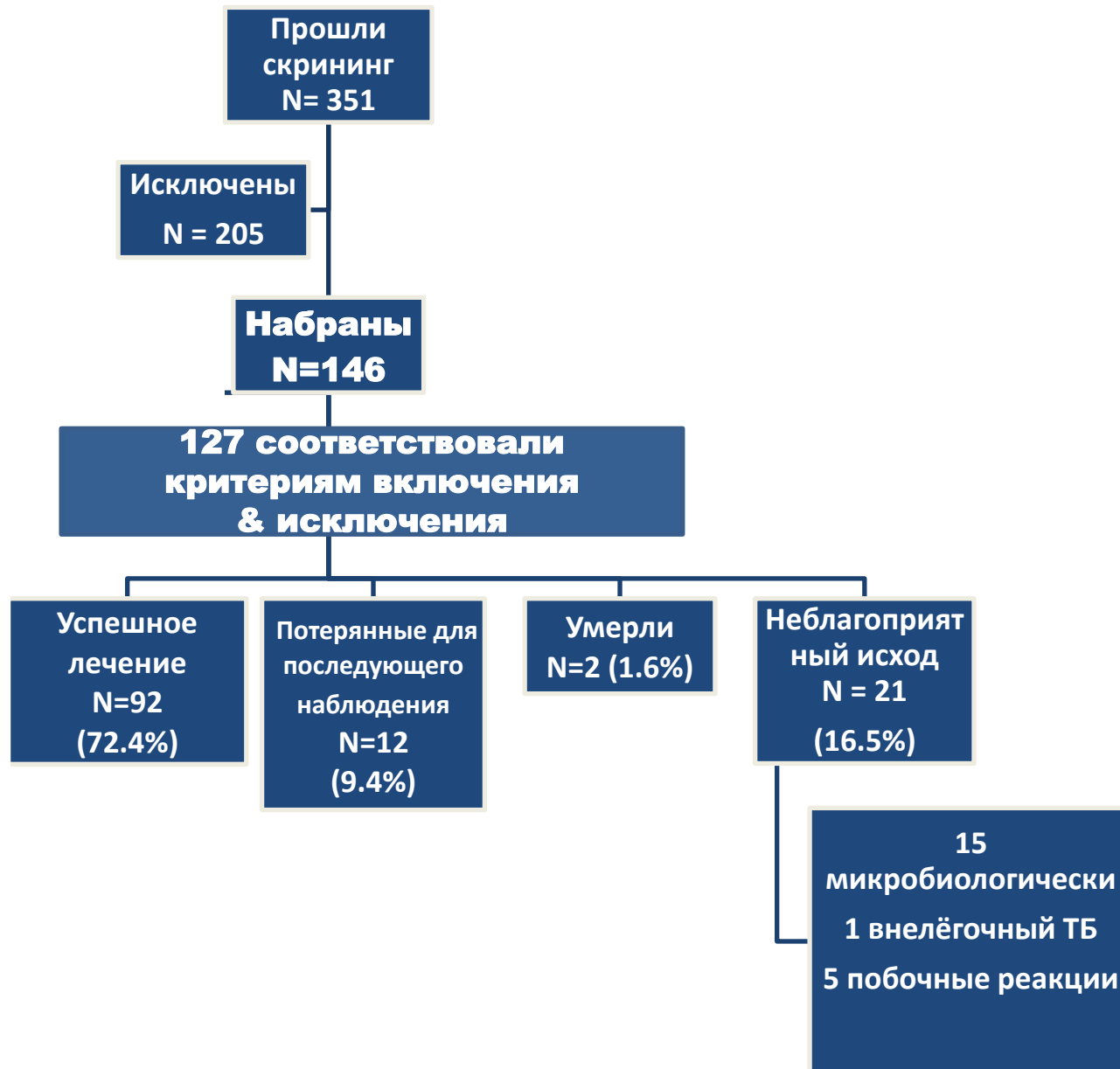
- Набор пациентов в 3 районах: сентябрь 2013 - май 2015
- 127 пациентов соответствовали критериям включения и исключения
- Дополнительно 19 пациентов, которые также начали лечение КРЛ, но были исключены из исследования позже, из-за несоответствия критериям включения
- Последний пациент завершил лечение в феврале 2016 г.
- Заключительный этап мониторинга пациентов после завершения лечения и проведение культуральных исследований продолжаются



Основные причины исключения	%
Применение препаратов 2 ряда > 1 месяца в анамнезе	25%
Дополнительная устойчивость (Ofx, оба инъекционных препарата)	19%
Потери для последующего наблюдения	11%
Отсутствие согласия	17%







Побочные эффекты

- Любое побочное явление: 78% пациентов
- Одно побочное явление 4 степени
- >75% побочных явлений 1 и 2 степени
- Основные побочные явления: со стороны ЖКТ, головная боль, боль в суставах, анорексия, повышенный уровень креатинина, звон в ушах/ потеря слуха
- Серьезные побочные явления:
 - 15 серьёзных побочных явлений;
 - 2 летальных исхода

Промежуточные результаты наблюдения после завершения лечения

Время наблюдения	Количество пациентов	Завершили клиническое наблюдение	Мокрота не собрана	Рецидив	Рецидив исключен
12 месяцев	90	82	6	1*	66 отрицательных результатов культуры (всё ещё ожидаются результаты культурального исследования)

- Пациент был за пределами страны через 12 месяцев после завершения лечения – снова в стране на 17 месяце, позитивная культура мокроты – в настоящее время рассматривается как случай рецидива.

Сравнение КРЛ со стандартной схемой лечения в Узбекистане

- Сравнение КРЛ со стандартной схемой лечения
- Анализ 1 – сравнение конверсии культуры через 2 месяца после начала лечения
- Анализ 2 – КРЛ последующее наблюдение через год после завершения лечения и стандартная схема лечения через 20+ месяцев
- Исключены из анализа пациенты: с историей применения препаратов 2 ряда > 1 месяца, устойчивостью к Кт/Ст или офлоксацину, внелегочным туберкулезом

Анализ 1:

Конверсия культуры после 2 месяцев

- Краткосрочный режим ассоциируется с более высокой долей конверсии культуры после 2 месяцев
 - КРЛ: Скорректированное отношение шансов (OR) 2,28 (95% ДИ 1,24, 4,18; $p=0.08$)
 - С учетом возраста, пола, исходного результата микроскопии мазка мокроты
 - Исходная устойчивость к канамицину, этамбутолу, пиразинамиду не была в значительной степени связана с 2-х месячной конверсией культуры

Предварительный анализ 2: Исходы лечения

- Последующее наблюдение 1 год после окончания лечения (21-23 месяца) при КРЛ по сравнению со стандартной схемой лечения (20-24 месяца)
- Не наблюдается статистической значимости или разницы между КРЛ и стандартным режимом через 20+ месяцев
 - Скорректированное отношение шансов 1,19 (95% ДИ 0,71 – 2,00; $p=0,498$)
 - С поправкой на возраст, пол, базовую устойчивость к канамицину
 - Дальнейший анализ еще продолжается

В заключение.....

- Оба анализа показывают более быструю конверсию культуры, и схожие результаты/исходы лечения
 - Для пациентов, набранных в соответствии критериям
 - Регионов с высоким уровнем устойчивости к препаратам второго ряда

Предпосылки для
дальнейшего внедрения КРЛ

Отбор пациентов в контексте с высокой лекарственной устойчивостью к препаратам второго ряда

- КРЛ подходит не для всех пациентов
 - 35-50% пациентов соответствуют критериям в данном контексте
- Для амбулаторного лечения с 1 дня, важное значение имеет поддержка приверженности к лечению

Отбор пациентов в контексте с высокой лекарственной устойчивостью к лекарственным препаратам второго ряда

- Что делать при устойчивости к Z или Km?
 - Предварительный анализ показывает, что можно по-прежнему назначать КРЛ, но можно подождать больше данных об устойчивости к Km
 - Вариант – дождаться окончательных результатов ТЛЧ и затем, переключить пациентов на КРЛ

Менеджмент пациентов, у которых наблюдается неэффективность КРЛ

- При неэффективности режима
 - 4-6 Cm/Km – Mfx – Pto – Cfz – Z – H_{HD} – E
- Вероятно эффективные препараты:
 - (Инъекционные), Cs, Lzd, Bdq, Dld, Imp/Clv, PAS

Выводы

- Хорошие конечные и промежуточные результаты исходов лечения у отобранной группы пациентов
- Побочные явления и доля пациентов, потерянных для последующего наблюдения, в данном исследовании подчеркивают значимость поддержки по приверженности к лечению

Выводы

- При КРЛ достигается более быстрая конверсия культуры
- У пациентов получающих КРЛ низкий уровень рецидивов
- Внедрение КРЛ в контексте с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам второго ряда требует лабораторного потенциала для проведения молекулярных тестов и доступа к препаратам группы С и D

Благодарность

Пациентам, врачам и медсёстрам в
Каракалпакстане
Сотрудникам ВБГ

РСНПМЦФиП, Узбекистан:

Профессор Наргиза Парпиева

Профессор Мирзагалеб Тиллашайхов

Министерству Здравоохранения,
Каракалпакстан:

Доктор Атаджан Хамраев

Доктор Зинаида Тигай

Персонал ВБГ в РТПД №2 РТПБ

№1, Кегейлийский район,

Г. Нукус и Шуманайский район

MSF

Д-р Амрита Ронахит

Д-р Филипп дю Крос

Д-р Джейн Грейг

Д-р Джей Ахар

Д-р Дэвид Листер

Д-р Кэтрин Берри

Татьяна Пилипенко

Д-р Тлеуберген

Команда по менеджменту данных

Команда ВБГ, Узбекистан