



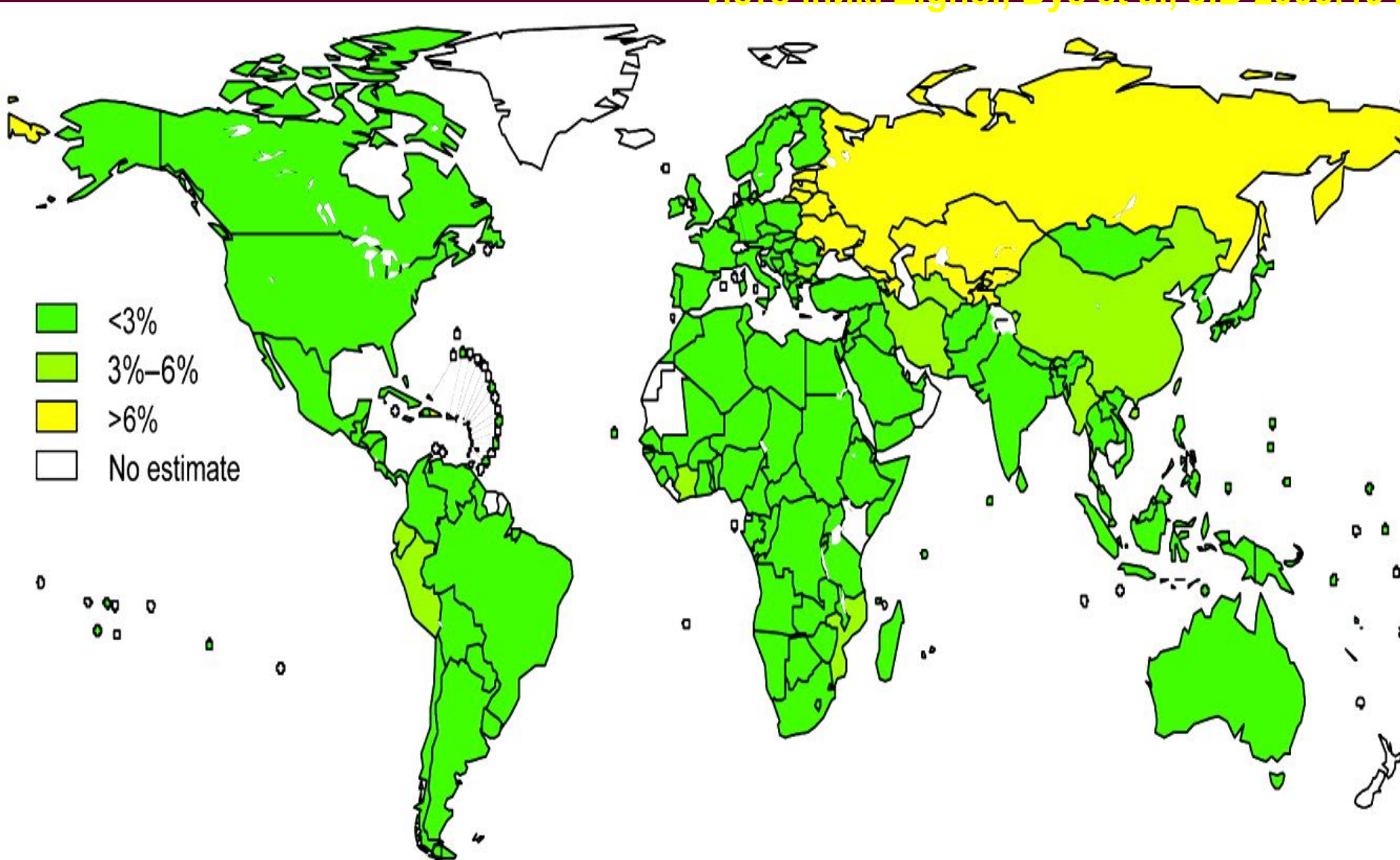
MOUNT SINAI  
SCHOOL OF  
MEDICINE

# МЛУ-ТБ: Приверженность лечению

Джозеф Р. Масси, д.м.н.,  
*профессор медицины,  
профессор профилактической медицины,  
Медицинский университет Маунт Синай*

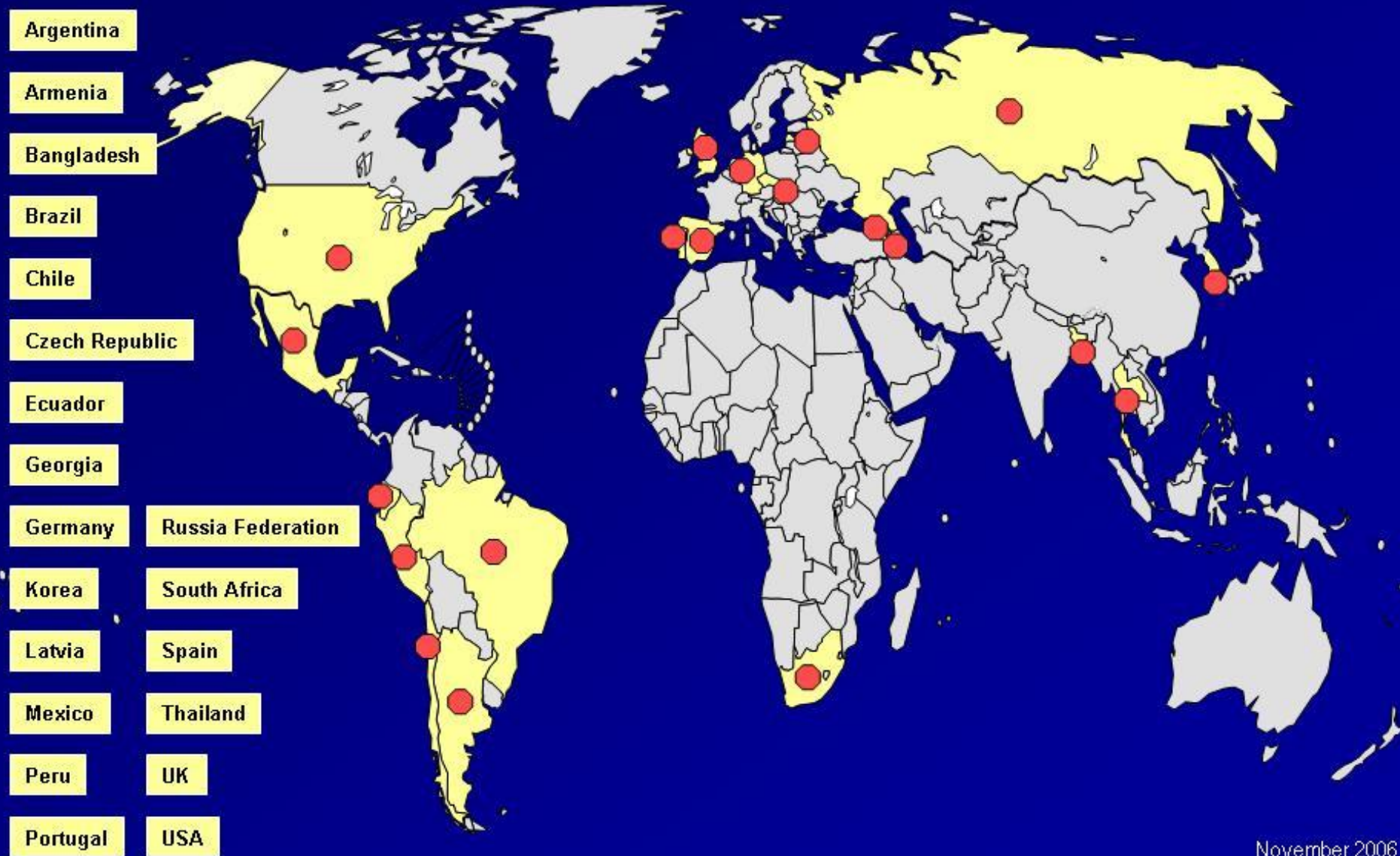
# Глобальное распространение туберкулеза: Доля МЛУ-ТБ среди новых случаев ТБ (2006г. )

Источник: Zignol, Dye et al, JID 2006:194

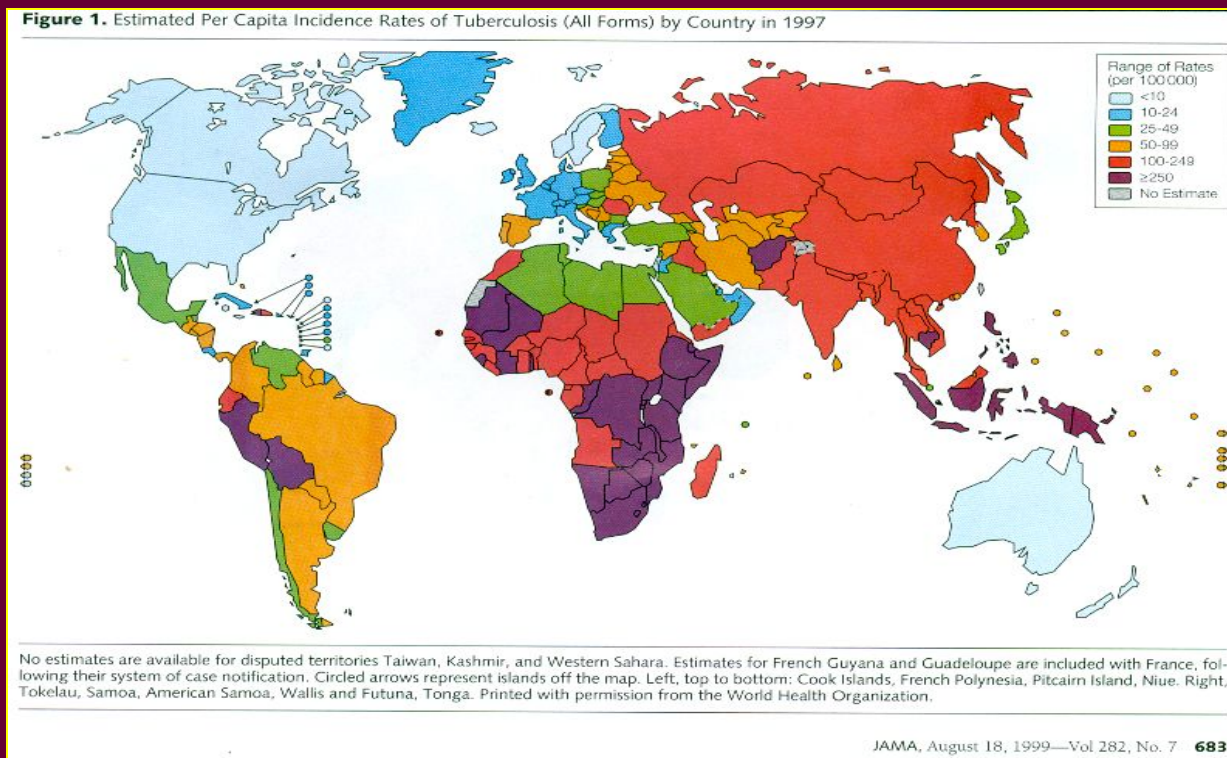


# Countries with XDR-TB

## Confirmed cases to date

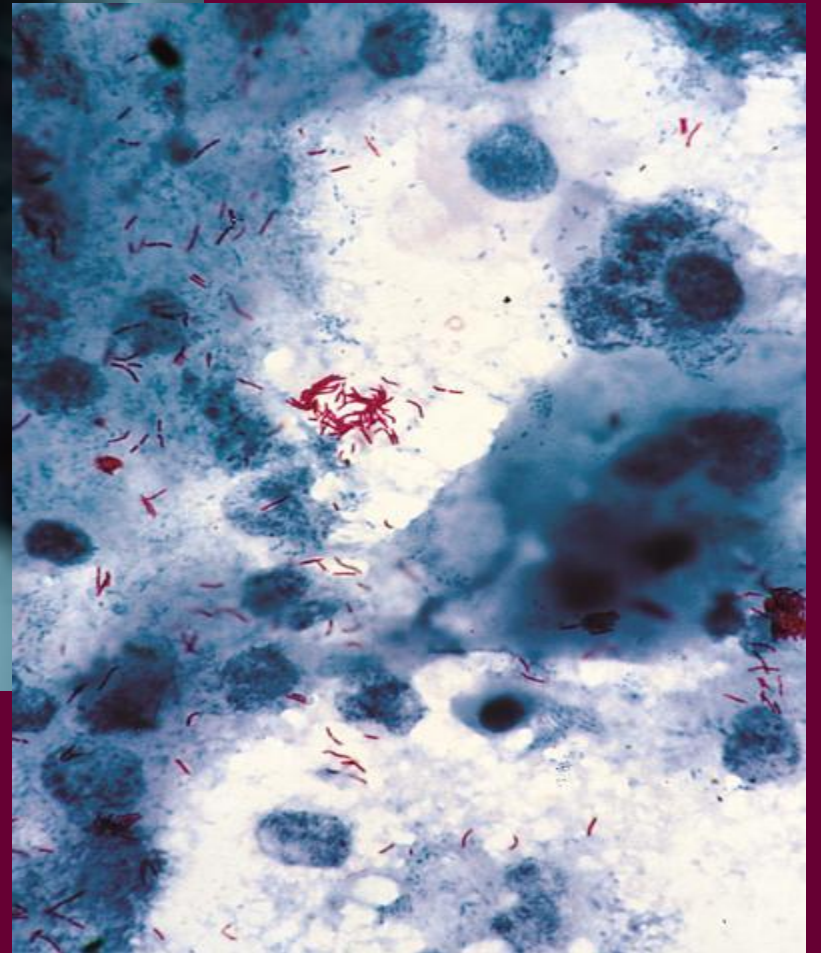


# 62% бремени МЛУ-ТБ приходится на Китай, Индию и Россию (2006г.)



# Клинический случай

- Пациент (55 лет; хронический алкоголизм) поставлен на диспансерный учет в 1995г.: РГ-изменения в легких и положительная реакция Манту (15 мм)
- Положительный результат микроскопии мазка (КУМ+); при посеве выявлены МБТ
- МБТ чувствительны ко всем исследованным препаратам



# Лечение

- Начата терапия изониазидом и рифампином
- Пациент принимал препараты самостоятельно, имел низкий уровень приверженности, нерегулярно являлся на плановые приемы
- Спустя 6 мес. результаты мазка остаются положительными; в схему лечения включен этамбутол
- Положительная рентгенологическая динамика отсутствует

# Оценка тактики ведения пациента

- Не учитываются факторы,  
препятствующие приверженности  
лечению



# Лечение (продолжение)

- Спустя 18 месяцев приема пациентом терапии в неконтролируемых условиях, сохраняется положительный мазок; положительная РГ-динамика также отсутствует
- Изониазид и рифампин отменены в связи с повышением уровня ферментов печени
- Продолжена терапия этамбутолом; добавлен пиразинамид

# Оценка тактики ведения пациента

- Изменения в эмпирическую схему лечения вносятся без проведения теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)
- Возможно, в схеме используется лишь один активный препарат (пиразинамид)
- Прием пиразинамида увеличивает риск дальнейшего развития гепатотоксичности
- Снова не учитывается вероятность низкого уровня приверженности у пациента и развития вторичной резистентности

# Лечение (продолжение)

- Пациент не являлся на диспансерные приемы в течение одного года
- Доставлен в отделение неотложной помощи (кашель, патологические изменения в легких на РГ)
- Начата терапия (изониазид, рифампин, пиразинамид и стрептомицин), после чего пациент снова утрачивает контакт с лечебным учреждением

# Оценка тактики ведения пациента

- Лечение осуществляется без проведения ТЛЧ
- По всей видимости, схема является неэффективной
- Как и ранее, не учитываются возможные препятствия к приверженности

# Лечение (продолжение)

- Через год пациент поступает в стационар с диагнозом «ТБ легких»
- Мазок положительный
- Начата терапия (изониазид, рифампин, пиразинамид и этамбутол)

# Результаты теста на лекарственную чувствительность

- Чувствительность

- Этамбутол
- Стрептомицин
- Капреомицин
- Циклосерин
- Пиразинамид

- Устойчивость

- Изониазид
- Рифампин
- Канамицин
- Амикацин
- Ципрофлоксацин
- Этионамид

# Оценка тактики ведения пациента

- Ежемесячное выполнение посевов и проведение ТЛЧ позволило бы более эффективно корректировать схему лечения

# Лечение (продолжение)

- Продолжена терапия этамбутолом, пиразинамидом и клофазимином
- Назначены циклосерин, рифабутин и левофлоксацин
- Отменен офлоксацин



# Успешная терапия МЛУ-ТБ

# Принципы лечения МЛУ-ТБ

- Необходимо учитывать факторы, препятствующие приверженности
- Не допускается добавление какого-либо одного препарата к неэффективной схеме лечения
- По возможности, необходимо добавлять к схеме три препарата, к которым имеется чувствительность
- При наличии чувствительности включать в схему более трех препаратов
- При необходимости отмены инъекционного препарата после одного года приема в схеме должно сохраняться не менее трех активных препаратов
- Препараты должны приниматься ежедневно; прерывистый прием не допускается
- Не применять препараты, к которым имеется устойчивость

# Принципы лечения МЛУ-ТБ (продолжение)

- Не продолжать неэффективную схему лечения (как правило, 3 препарата, к которым сохранена чувствительность) даже при наличии клинического ответа
- По возможности, проводить мониторинг концентраций препарата
- Ежемесячно выполнять бактериоскопию/посев мокроты
- Обращаться за консультациями к экспертам

# Рекомендации Нью-Йоркского Департамента здравоохранения по лечению ТБ

- Все пациенты должны получать терапию под непосредственным наблюдением; прием препаратов в неконтролируемых условиях допускается лишь в исключительных случаях
- Лечение должно проводиться под наблюдением фтизиатра
- Не допускается использование схем, предполагающих только интермиттирующий прием препаратов
- В схему должно входить не менее 3-5 активных препаратов

# Рекомендации Нью-Йоркского Департамента здравоохранения по лечению ТБ

- Не допускается добавление к неэффективной схеме какого-либо одного препарата (при отсутствии клинического эффекта или сохранении положительных результатов посева через 4 мес. после начала приема)
- К схеме необходимо добавлять не менее двух препаратов (оптимально – 3 препарата), к которым сохранена лекарственная чувствительность
- В начале терапии капреомицин является предпочтительным среди инъекционных препаратов
- При наличии чувствительности возможна его замена на стрептомицин

# Рекомендации Нью-Йоркского Департамента здравоохранения по лечению ТБ

- Монорезистентность к рифампину или наличие МЛУ-ТБ являются показаниями к проведению терапии в течение не менее 18 месяцев с момента конверсии по данным посева
- Пролонгация курса лечения до 24 мес. рекомендуется в следующих случаях:
  - При обширном кавернозном процессе
  - У ВИЧ+ пациентов
  - У пациентов с иммуносупрессией
  - Длительное время конверсии

# Рекомендации Нью-Йоркского Департамента здравоохранения по лечению ТБ

- Результаты исследований на чувствительность к пиразинамиду могут не совпадать в разных лабораториях. Применение препарата возможно, но не рекомендуется в тех случаях, когда хотя бы в одной лаборатории была определена устойчивость МБТ к данному препарату
- Не прекращать препараты второго ряда при возникновении побочных явлений. Отменять препараты только при тяжелых побочных реакциях, которые не корректируются поддерживающим лечением

# Рекомендации Нью-Йоркского Департамента здравоохранения по лечению ТБ

- Пациенток репродуктивного возраста необходимо информировать о том, что большинство препаратов, используемых для лечения МЛУ-ТБ, вызывают дефекты развития плода. Рекомендуется применение средств контрацепции на протяжении курса лечения.



# Принципы терапевтического мониторинга, рекомендованные Нью-Йоркским Департаментом

## здравоохранения

- Ежемесячное проведение исследований мазка на КУМ и посевов
- Если положительные результаты посева сохраняются после 4 месяцев лечения, повторно провести ТЛЧ
  - В период ожидания результатов ТЛЧ клинически стабильные пациенты могут продолжать назначенный курс терапии; при клинической нестабильности необходимо включить в схему лечения 2-3 дополнительных препарата

# Принципы терапевтического мониторинга, рекомендованные Нью-Йоркским Департаментом здравоохранения

- При развитии неустраняемых побочных реакций необходимо отменить вызвавший их препарат (если известен) или заменить его на более эффективный
- Если неизвестно, какой именно препарат вызвал конкретную побочную реакцию (напр., гепатит), необходимо прекратить прием всей схемы и возобновить прием препаратов по очереди. Для этого может потребоваться госпитализация пациента.

# Принципы терапевтического мониторинга, рекомендованные Нью-Йоркским Департаментом здравоохранения

- Продолжительность лечения ТБ обычно не зависит от ВИЧ-статуса пациента
- Назначение АРТ пациентам, проходящим курс противотуберкулезной терапии, является возможным и необходимым
- ЛУ к рифампину обычно ассоциирована с ЛУ к рифабутину
- Препаратом выбора среди класса хинолонов является левофлоксацин
- Продолжительность приема инъекционных препаратов (если показаны) должна составлять не менее 6 месяцев

# Терапевтические рекомендации Нью-Йоркского Департамента здравоохранения\*: Примеры

- Резистентность только к изониазиду и рифампину (с сопутствующей устойчивостью к стрептомицину или без нее)
  - пиперазид, этамбутол, фторхинолон, капреомицин или соответствующий аминогликозид
- Резистентность к изониазиду, рифампину и этамбутолу (с сопутствующей устойчивостью к стрептомицину или без нее)
  - пиперазид, фторхинолон, капреомицин или аминогликозид + 1-2 эффективных препарата
- Резистентность к изониазиду, рифампину и пиперазиду (с сопутствующей устойчивостью к стрептомицину или без нее)
  - этамбутол, фторхинолон, капреомицин или аминогликозид + 1-2 эффективных препарата второго ряда
- Резистентность к изониазиду, рифампину, пиперазиду и этамбутолу (с сопутствующей устойчивостью к стрептомицину или без нее)
  - фторхинолон, капреомицин или аминогликозид + 2-3 дополнительных активных препарата

\*При положительных результатах посевов после 4 мес. антибактериальной терапии, рассмотреть возможность хирургического лечения

# Хирургическое лечение ТБ можно проводить только при соблюдении всех перечисленных критериев:

- Положительные результаты посевов после 4-6 месяцев приема адекватных схем лечения
- Доступность антибактериальных препаратов для послеоперационной терапии
- Оставшаяся легочная ткань относительно не вовлечена в патологический процесс
- Область поражения является достаточно локализованной, чтобы обеспечить возможность проведения лобэктомии или пневмонэктомии
- Приемлемая степень хирургического риска

Лечение МЛУ-ТБ в  
амбулаторных условиях  
может быть успешным при  
применении DOT

# Сан-Франциско\*

- Ретроспективный анализ медицинских карт (1982-2000гг.)
- 48 случаев МЛУ-ТБ (устойчивость в среднем к 3 препаратам)
- 11 ВИЧ+
- У 94% выявлен ТБ легких
- 44% нуждались в госпитализации
- Излечение у 97% ВИЧ- пациентов

\*Burgos et al. Clin Infect Dis. 2005; 40:968-75

# Сан-Франциско (продолжение)

- Лабораторные исследования:
  - Всем пациентам, инфицированным штаммом МЛУ-ТБ, был проведен анализ на лекарственную чувствительность к препаратам первого и второго ряда
- Система лечения:
  - DOT проводилась штатными медсестрами или «полевым» персоналом (работниками общественного здравоохранения, не имеющими лицензии на медицинскую деятельность)
  - Препараты для раздачи пациентам при проведении DOT «в полевых условиях» предварительно упаковывались штатными медсестрами

*Ни один из пациентов не был потерян для диспансерного наблюдения*



# Лима (Перу)\*

- В исследовании приняло участие 75 амбулаторных пациентов с МЛУ-ТБ, имевших опыт терапевтической неудачи на фоне приема не менее одной схемы DOT
- В период ожидания результатов ТЛЧ пациенты получали терапию по временной схеме с применением не менее 5 препаратов, к которым у пациента могла иметься чувствительность
- После получения результатов ТЛЧ назначалась постоянная схема, включавшая не менее 5 препаратов

# Лима (Перу): продолжение

- При лечении 75 пациентов было задействовано 58 различных терапевтических схем
- Средняя продолжительность лечения (медиана): 23 месяца
- Средняя продолжительность диспансерного наблюдения (медиана): 40 месяцев
- 66 пациентов (88%) получали терапию в течение не менее 4 месяцев
- Предположительно у 55 из них (83%) наступило излечение

# Препятствия приверженности

- Потребление ПАВ
- Побочные эффекты
- Затрудненный доступ к медицинской помощи

Международные  
научно обоснованные  
вмешательства,  
способствующие улучшению  
приверженности:

*Два примера*

# «Трейсеры»: Взаимодействие с пациентами, пропускающими диспансерные приемы

# Mohan, et al. Eastern Mediterranean Health Journal 2003

- Место проведения: Ирак
- Участники: 480 впервые выявленных больных ТБЛ с положительными результатами мазка, не явившихся на первый визит в клинику, были рандомизированы в группу вмешательства или контрольную группу
- *Вмешательство: посещение пациентов на дому специально обученным волонтером с целью мотивировать пациентов на продолжение диспансерного наблюдения*
- Прекращение терапии определяется как перерыв в лечении продолжительностью 2 или более месяцев
- Результаты: в группе вмешательства прекращение терапии произошло у 2 из 240 чел.; в группе контроля – у 24 из 240 чел. Отношение рисков: 0,08 в пользу посещений на дому.

# Клинико-фармакологическое обучение пациентов

# Clark et al. Am J Health Syst Pharm 2007

- Место проведения: Стамбул
- Участники: 114 впервые выявленных больных ТБ случайным образом распределялись в группу вмешательства или группу стандартного лечения
- *Вмешательство: обучение пациентов клиническим фармакологом*
- Мониторинг: для выявления уровня приверженности во время 3 визитов пациента в клинику проводился анализ мочи на содержание метаболитов изониазида
- Результаты: Метаболиты изониазида обнаружены у 21 из 52 пациентов, получающих стандартное лечение, и у 4 из 51 пациентов, получающих вмешательство ( $p=0,001$ )



# Другие научно обоснованные вмешательства: Мета-анализы Кокрановского сотрудничества

- Lutge EE, et al. Material incentives and enablers in the management of tuberculosis. Cochrane Library, 2012, issue 1.
  - *Вывод: Рассмотрено 11 исследований, 10 из них были проведены в США. Материальные стимулы позволяют повысить приверженность у мужчин-наркопотребителей и заключенных*
- Liu Q, et al. Reminder systems and late patient tracers in the diagnosis and management of tuberculosis, Cochrane Library, 2008, issue 4
  - *Вывод: Рассмотрено 9 исследований. Значительное улучшение исходов при использовании системы напоминаний и привлечении «трейсеров» (персонала, занимающегося поиском и определением текущего местонахождения пациентов).*
- M'Imunya et al. Patient education and counseling to promote adherence to treatment for tuberculosis, Cochrane Library, 2012, issue 5.
  - *Вывод: Рассмотрено 3 исследования. Информационное консультирование и обучение может улучшить приверженность к терапии у пациентов с латентной формой ТБ инфекции*

Спасибо