

Республиканская научно-практическая конференция с международным участием

«Актуальные вопросы фтизиопульмонологии»

22-23 октября 2020 г., г. Донецк

Комбинированная противотуберкулезная и
антиретровирусная терапия: правила назначения,
лекарственные взаимодействия и побочные эффекты

Зими́на Вера Николаевна

*ФГБОУ ВПО РУДН, кафедра инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии*

План лекции:

- Особенности противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией.
- Особенности АРТ у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ.
- Лекарственные взаимодействия.
- Побочные реакции при комбинированной ПТТ и АРВТ

Цели лечения коинфекции (ВИЧ/ТБ)

Излечение ТБ

- Эффективное лечение ТБ

Контроль над заболеванием

- Эффективная АРВТ

Незаразный больной

- Прекращение бацилловыделения
- Неопределяемая ВН

Снижение смертности и заболеваемости

Клинические цели

Эпидемиологическая
цель

Демографическая
цель



Лечение ТБ у больного ВИЧ-инфекцией

1

- Принципы назначения противотуберкулезной ХТ не отличаются от таковых у больных без ВИЧ-инфекции

2

- Назначить своевременно АРВТ

3

- Учитывать лекарственные взаимодействия с АРВТ, мониторинг и коррекция побочных реакций

4

- Помнить о СВИС (IRIS)

Особенности противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией



Всемирная организация
здравоохранения
Европейское региональное бюро

СВОДНОЕ
РУКОВОДСТВО ВОЗ
ПО ЛЕЧЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННО-
УСТОЙЧИВОГО
ТУБЕРКУЛЕЗА



2019 г.



RUDN
university

Классификация ТБ по типу лекарственной устойчивости микобактерий (МБТ)

- **DS-TB** – туберкулез с лекарственной чувствительностью МБТ
- **Hu-TB (Hr-TB)** – туберкулез с устойчивостью МБТ как минимум к изониазиду, но не к сочетанию изониазида и рифампицина
- **Ry-TB (RR-TB)** - устойчивость МБТ как минимум к рифампицину
- **МЛУ-ТБ (MDR-TB)** - туберкулез с устойчивостью МБТ по крайней мере к изониазиду и рифампицину одновременно вне зависимости от устойчивости к другим препаратам
- **ШЛУ-ТБ (XDR-TB)** – туберкулез с устойчивостью МБТ к любому фторхинолону и, по крайней мере, к одному из трех инъекционных препаратов (капреомицин, канамицин и амикацин), в дополнение к множественной лекарственной устойчивости.



Выбор режима химиотерапии туберкулеза

Основа - данные о лекарственной чувствительности МБТ
или наличие риска МЛУ-туберкулеза

DS-TB

Hr-TB

Ry-TB
MDR
XDR

Лечение ТБ с лекарственной чувствительностью МБТ

- Подходы без принципиальных изменений:

2-3 H R/Rb Z E 4 H R / 4 H R E

- При условии назначения АРТ - длительность курса лечения не отличается от таковой у лиц без ВИЧ-инфекции (6 месяцев)

Лечение Ну-ТБ у ЛЖВ (ВОЗ)

- Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом рекомендуется:

6 REZLfx

(условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте)

При условии назначения АРТ - длительность курса лечения не отличается от таковой у лиц без ВИЧ-инфекции (6 месяцев)



RUDN
university



Лечение НУ-ТБ у ЛЖВ (МЗ РФ, 2020)

- Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом рекомендуется:

3 Km /Am [Cm] R/Rb Z Lfx [Sfx Mfx] [E][Pto/Eto]

6 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]

Почему предпочтение Lfx перед Mfx?

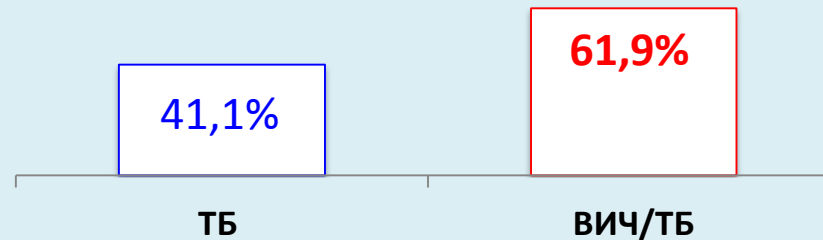
- По сравнению с другими фторхинолонами Lfx имеет наилучшие показатели безопасности;
- Не снижает концентрацию в присутствии рифампицина (в отличие от моксифлоксацина);
- меньше лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами в сравнении с моксифлоксацином.



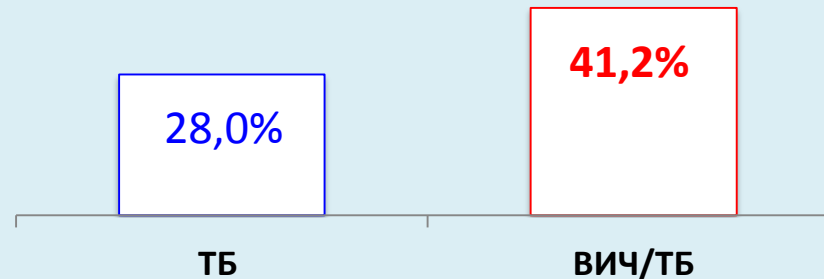
Первичная МЛУ МБТ у больных ТБ в зависимости от ВИЧ-статуса

(сплошная выборка больных в регионе за период)

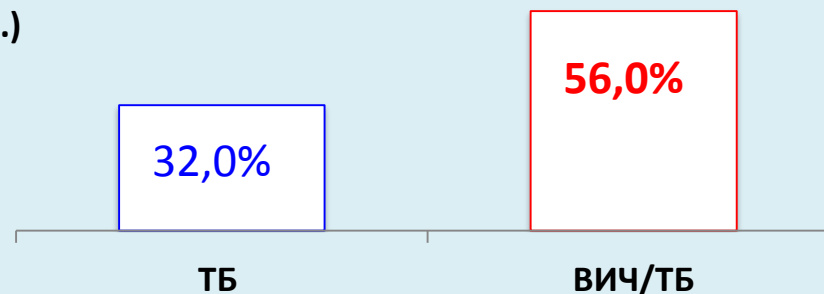
Пермский край (2014-2015 гг., Зимина В.Н., Микова О.Е.)



Кемеровская область (2009-2013 гг., Пьянзова Т.В.)



г. Новокузнецк (2013 г., Викторова И.Б., Тавровская В.И.)



Лечение Р_у/МЛУ/ШЛУ-ТБ у ЛЖВ

- Клоfazимин на территории РФ не зарегистрирован, поэтому короткие курсы пока не рекомендованы.
- Рекомендовано использовать индивидуальные длительные режимы лечения Р_у/МЛУ/ШЛУ-ТБ

Лечение Р_у/МЛУ/ШЛУ-ТБ (ВОЗ, 2019)

Группы и этапы	Препарат	
Группа А: включить все три препарата	левофлоксацин <i>ИЛИ</i> моксифлоксацин	Lfx Mfx
	бедаквилин ^{2,3}	Bdq
	линезолид ⁴	Lzd
	клоfazимин	Cfz
Группа В: добавить один или оба препарата	циклосерин <i>ИЛИ</i> теризидон	Cs Trd
	этамбутол	E
Группа С: добавить для укомплектования режима и в случае невозможности использовать препараты из групп А и В	деламанид ^{3,5}	Dlm
	пиразинамид ⁶	Z
	имипенем-циластатин <i>ИЛИ</i> меропенем ⁷	lpm-Cln Mpm
	амикацин (<i>ИЛИ</i> стрептомицин) ⁸	Am (S)
	этионамид <i>ИЛИ</i> протионамид ⁹	Eto Pto
	парааминосалициловая кислота ⁹	PAS

Не зарегистрирован
на территории РФ

Зарегистрирован
на территории РФ
в мае 2020 г.

Деламанид (Dlm) – новый противотуберкулезный препарат

- Включен ВОЗ в перечень основных лекарственных противотуберкулезных средств в 2015 г. В РФ - в мае 2020 г..
- Бактерицидная активность Dlm в отношении МБТ сопоставима с эталонным бактерицидным противотуберкулезным препаратом рифампицином.
- Рекомендованная длительность применения Dlm для взрослых – 6 месяцев в дозе 100 мг 2 раза в сутки.
- Возможно использование Dlm у детей с 3-х лет (рекомендации ВОЗ).
- Частота регистрации побочных реакций при лечении препаратом Dlm (II, III фазы клинических испытаний) были близки к «целевым профилям препаратов», составленных ВОЗ.

Лечение Рv/МЛУ/ШЛУ-ТБ у ЛЖВ, нюансы

- Тиацетазон, который больше не входит в список обычно рекомендуемых для использования препаратов, не следует назначать ВИЧ-положительным пациентам ввиду риска возникновения синдрома Стивенса –Джонсона и токсического эпидермального некролиза.
- В тех редких случаях, когда тиацетазон рассматривается в качестве одного из компонентов лечения, ВИЧ-инфекция должна быть надежно исключена.



Режимы химиотерапии ТБ в РФ (МЗ РФ, 2020)

Приложение 3

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
I / III	2-3 H R/Rb Z E[S]	4 H R / 4H R E 5 H R E 12 H R/Rb/ 12 H R/Rb E [Z] 6 H R/Rb E [Z]
II	3 Km /Am [Cm] R/Rb Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]	6 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto] 9 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]
IV	8 Lfx/Mfx/Sfx Bq* Lzd Cs/Trd [Cm/Km/Am] [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Lfx/Mfx/Sfx Lzd [E] [Z] Cs/Trd [Pto/Eto] [PAS][Tpp]
V	8 Bq* Lzd Lfx (1,0)/Mfx/Sfx Cs/Trd [Cm/Km/Am] [E] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Lzd Lfx (1,0)/Mfx Cs/Trd [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]

*Bq назначается на 6 месяцев

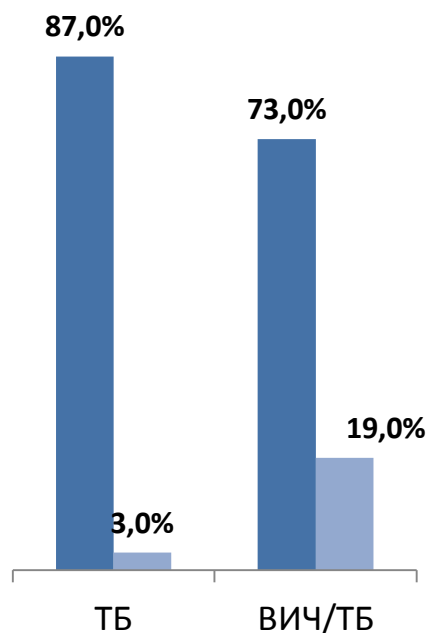
H - изониазид**, R - рифампицин**, Rb - рифабутин**, Z - пипразинамид**, E - этамбутол**, S – стрептомицин**, Km - канамицин**, Am - #амикацин**, Cm - капреомицин**, Lfx - левофлоксацин**, Mfx - #моксифлоксацин**, Sfx - спарфлоксацин**, Pto - протионамид**, Eto - этионамид**, Bq - бедаквилин**, Lzd - #линезолид**, Imp - #имипенем+циластатин**, Mp - #меропенем**, Cs - циклосерин*, Trd - теризидон**, PAS - аминосалициловая кислота**, Tpp - тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат**.

Активация
тубы активи
параметрам I

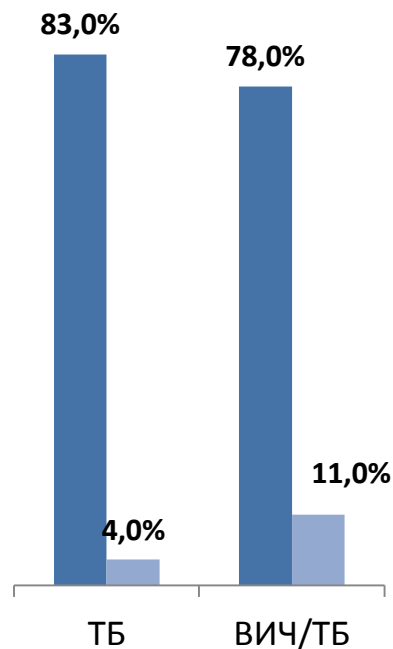
Эффективность лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией

(по данным глобального отчета ВОЗ 2015, 2017 и 2019 гг.)

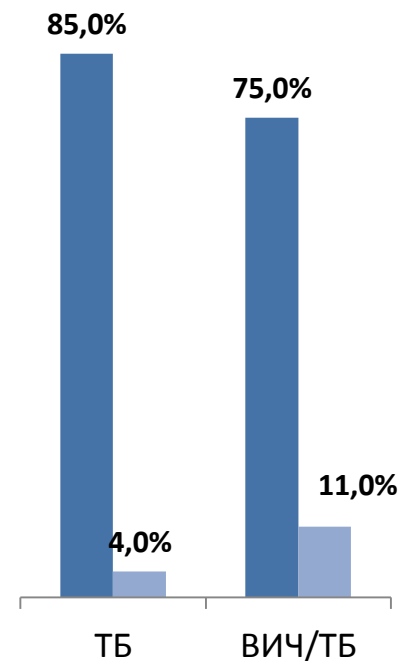
Когорта 2013 г



Когорта 2015 г



Когорта 2017 г



■ успешное лечение

■ летальность

Исходы терапии МЛУ-ТБ среди взрослых ЛЖВ (обзор)

- 49,9% - успешное лечение среди взрослых
(по ВОЗ за те же годы среди всех с МЛУ-ТБ – 50-54%)
- 38% - летальность среди взрослых
(по ВОЗ за те же годы среди всех с МЛУ-ТБ – 16-18%)

P. Isaakidis et al. Int J Tuberc Lung
Dis 19(8):969–978. 2015 The Union.

Причины высокой летальности:

- Несвоевременное начало терапии при более прогрессивном течении заболевания¹
- Полипрагмазия => больше НЯ и вынужденных отмен препаратов
- Наличие оппортунистических инфекций
- Чаще – зависимость (алкогольная, наркотическая)²
- Другие сопутствующие заболевания (гепатит)³
- Более низкая приверженность (?)⁴

1. *The PIH guide to the medical management of MDR tuberculosis. 2nd edition. 2006*

2. *Shin S. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 Dec; 11 (12): 1314-1320.*

3. *Hoffmann C. AIDS. 2007 Jun 19;21(10):1301-8.*

4. *Matthew Arentz, PLoS One. 2012; 7(11): e47370*

Особенности АРТ у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ, лекарственные взаимодействия

Эволюция взглядов на время начала АРВТ^{1,2,3,4}

Количество CD4+	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015	
>500 клеток/мм³																		
Рекомендации США	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green
Европейские рекомендации	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red
Рекомендации ВОЗ	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red
350–500 клеток/мм³																		
Рекомендации США	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Европейские рекомендации	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red
Рекомендации ВОЗ	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red
200–349 клеток/мм³																		
Рекомендации США	Green	Green	Green	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red
Европейские рекомендации	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red
Рекомендации ВОЗ	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red
<200 клеток/мм³																		
Рекомендации США	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Европейские рекомендации	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red
Рекомендации ВОЗ	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red	Light Red

- Рекомендуется**
- Можно рассматривать**
- Не рекомендуется**

С 2007 года в клинических рекомендациях наметилась тенденция к более раннему началу АРВТ с учетом уровня CD4¹. Согласно современным клиническим рекомендациям США, лечение следует начинать независимо от уровня CD4²

Критерии применения антиретровирусной терапии у взрослых и подростков, согласно рекомендациям Министерства здравоохранения и социального обеспечения (DHHS) США, Европейского клинического общества по изучению СПИДа (EACS), а также рекомендациям по антиретровирусной терапии у взрослых и подростков Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Основано на материалах Марко Витория (д-р мед., представитель ВОЗ)



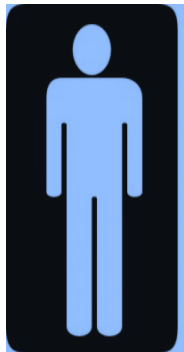
Adapted from 1. De Cock KM and El-Sadr WM. NEJM 2013;368:886–9; 2. DHHS Guidelines 2013; Available at www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf (Accessed Sep 2013); 3. WHO ARV guidelines; Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf (Accessed Sep 2013); 4. EACS Guidelines 2013; Available at: http://www.eaasociety.org/Papers/0_Guidelines_Online_131014.pdf (Accessed Oct 2013).

Всем больным ТБ/ВИЧ должна быть назначена АРВТ
в период лечения туберкулеза
Рекомендации ВОЗ, CDC, EACS, ННОИ

Менее 50	Как можно быстрее (через 2-3 недели начала ПТТ)
Более 50	Как можно быстрее, однако можно подождать завершения интенсивной фазы терапии ТБ (2 месяца), особенно когда имеют место проблемы с лекарственным взаимодействием и токсичностью препаратов.

Если ТБ развился на фоне АРТ – терапию продолжаем и присоединяем **противотуберкулезную терапию (ПТТ)**

Стратегия выбора третьего АРП для пациентов, получающих противотуберкулезную терапию



ВИЧ-и/ТБ –
среднесрочная
перспектива
(период лечения ТБ)

Эффективность

Безопасность

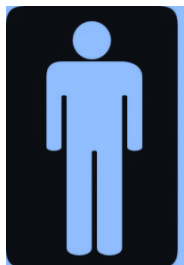
«Дружелюбность к ПТП»

**Хорошее проникновение
через ГЭБ**

АРВТ стратегия:

нужен эффективный препарат
с хорошим профилем
безопасности
и минимальными
потенциальными
лекарственными
взаимодействиями с ПТП

Стратегия выбора третьего АРП для пациентов после излечения ТБ



ВИЧ-и/ТБ –
долгосрочная
перспектива
(после излечения ТБ)

ССЗ

Остеопороз

Сахарный диабет

ХВГ

АРТ стратегия:

нужен препарат, не ухудшающий
прогноз при этих заболеваниях;



минимизация отрывов от терапии;



снижение риска рецидива ТБ

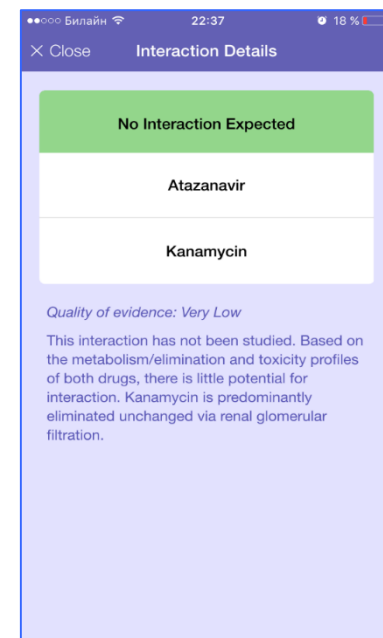
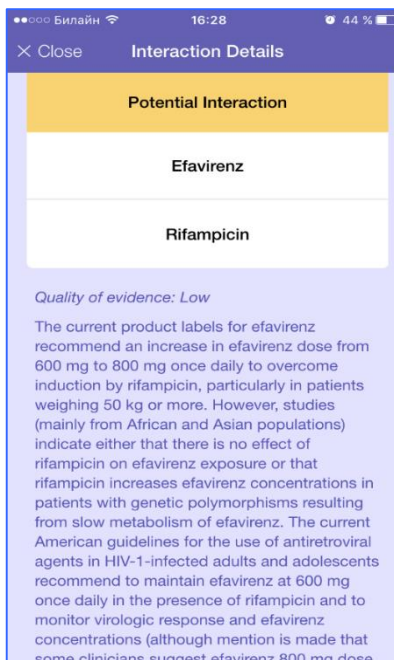
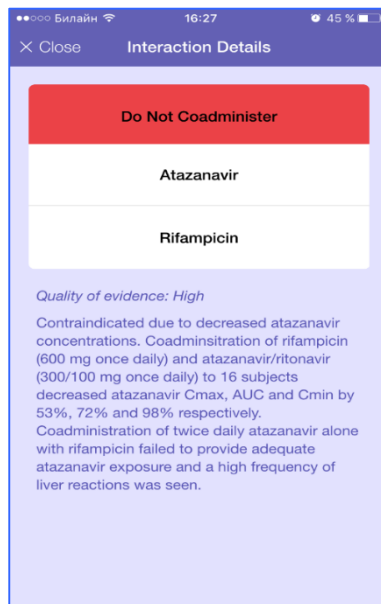
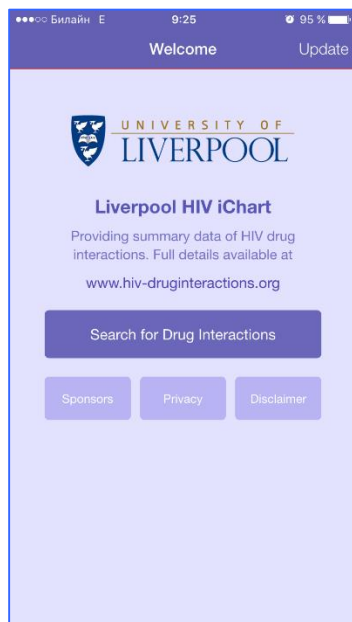


Наиболее предпочтительная схема АРВТ для больного туберкулезом (особенно с МЛУ-ТБ)

1. Выбрать наиболее безопасную нуклеозидную основу (при назначении тенофовира с инъекционными ПТП - тщательный контроль за функцией почек);
2. В качестве третьего препарата лучше всего подходит ингибитор интегразы

Лекарственные взаимодействия между ПТП и АРП

Приложение для Android и iOS «Liverpool HIV iChart» помощник в вопросе лекарственных взаимодействий АРВП с другими препаратами



Рифампицинсодержащий режим и назначение в схеме АРТ ИП ВИЧ, ННИОТ или ингибитора интегразы

- При назначении в составе АРТ **ингибитора протеазы ВИЧ, усиленного ритонавиром**, рифампицин необходимо заменить на рифабутин (150 мг/сутки). ИП совместно с рифампицином использовать не рекомендуется.
- При использовании в схеме АРТ **Эфавиренза или Ралтегавира или Долутегавира**, целесообразно заменить R на Rb (300-450 мг в сутки)
- **Этравирин и Доравирин не рекомендуется** использовать совместно с рифампицином; **DOR + Rb** (DOR 10 мг x 2 р/сутки)
- **Рилпивирин и Элсульфавирин не рекомендуется** использовать совместно с рифампицином и рифабутином;
- Взаимодействие ингибиторов интегразы и рифампицина

Препараты	AUC	Рекомендации
BIC	↓ 75%	Не назначать
DTG	↓ 54%	50 мг 2 р/день
EVG/Cobi	↓ существенно	Не назначать
RAL	↓ 40%	800 мг 2 р/день





При лечении Р_у/МЛУ/ШЛУ ТБ (без включения рифампицина/рифабутина) у ЛЖВ использовать обычные дозы препаратов, с осторожностью

БЕДАКВИЛИН И АРВ-ПРЕПАРАТЫ

- Является субстратом CYP3A4, период полувыведения 5,5 месяцев
- Модельно-независимый анализ единичной дозы Bdq показал повышение AUC Bdq в 2 раза при сочетании с LPV/r и снижение на 52% - с EFV
- Не обнаружены лекарственные взаимодействия Bdq с НИОТ, ИИ и рилпивиринном



ДЕЛАМАНИД И АРВ-ПРЕПАРАТЫ

- Метаболизм DM-6705 (первичного метаболита деламаида) включает пути, опосредованные ферментами CYP3A4. Период полувыведения – 30-38 часов.
- Отсутствие категорично негативных лекарственных взаимодействий с основными антиретровирусными препаратами.
- Не обнаружены лекарственные взаимодействия Dlm с EFV и TDF.
- Применение деламаида совместно с LPV/r - приводило к увеличению Cmax препарата на 18% и увеличению экспозиции DM-6705 на 25-30%, что может повышать кардиотоксичность терапии. Рекомендован более тщательный мониторинг ЭКГ при условии совместного назначения.

Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 5976-85
Drug Metab Dispos. 2012;40(1):18-24
J Thorac Dis. 2018;10(5):3102-3118.

Не рекомендована комбинация препаратов:

- *Ингибиторы протеазы ВИЧ + рифампицин*
- *Рилпивирин + рифампицин, рифабутин*
- *Биктегравир/элвитегравир + рифампицин*
- *Ингибиторы протеазы ВИЧ + бедаквилин*
- *Эфавиренз + бедаквилин*

Побочные реакции при комбинированной ПТТ и АРВТ

Средняя лекарственная нагрузка для пациента с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) в период курсового лечения МЛУ-ТБ

ПТП
(4-6 препаратов)

АРВТ
(3 препарата)

Котримоксазол

Прием от 7 антимикробных препаратов одновременно:

4-6 ПТП

3 АРВТ

Котримоксазол (профилактика ПЦП, токсоплазма)

Флуконазол, ганцикловир/валганцикловир/ацикловир и др. по показаниям



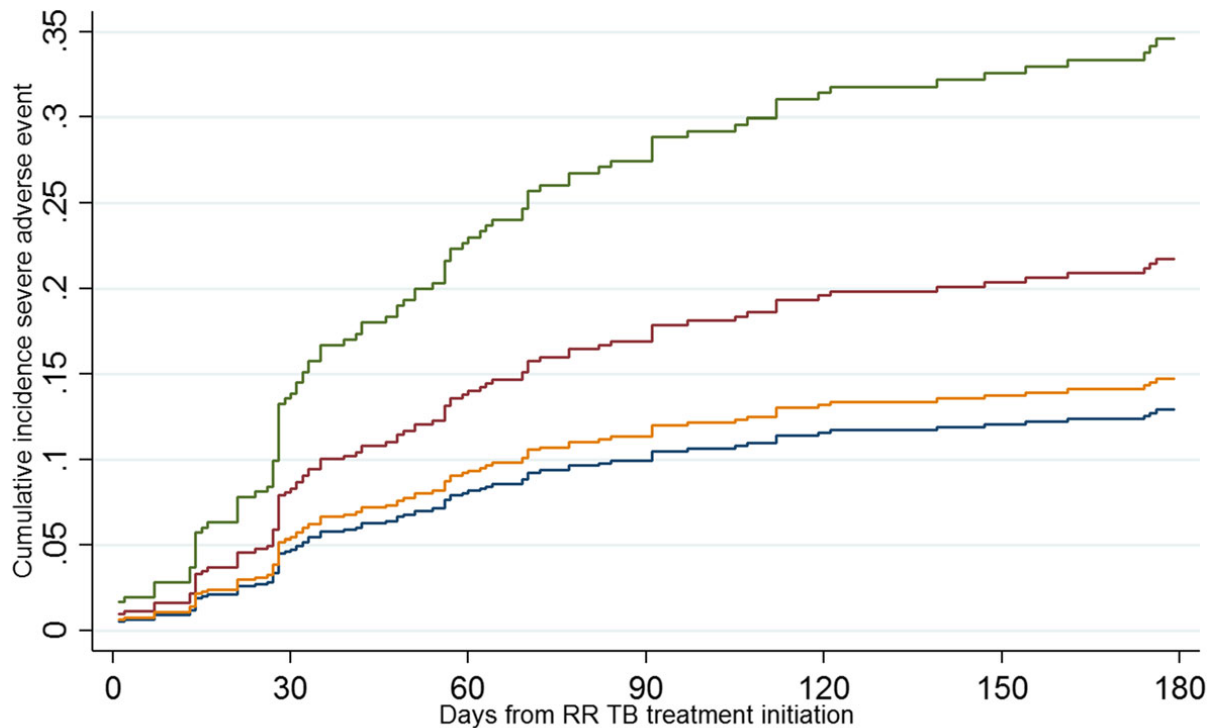
RESEARCH ARTICLE

Open Access



Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: a retrospective cohort study

Kathryn Schnippel^{1,2,3*}, Rebecca H. Berhanu^{1,4,5}, Andrew Black⁶, Cynthia Firnhaber^{1,2}, Norah Maitisa^{6,7}, Denise Evans⁴ and Edina Sinanovic³



HOAP; n=578



Наиболее частые НЯ при комбинированной терапии (по данным литературы)^{1,2,3}

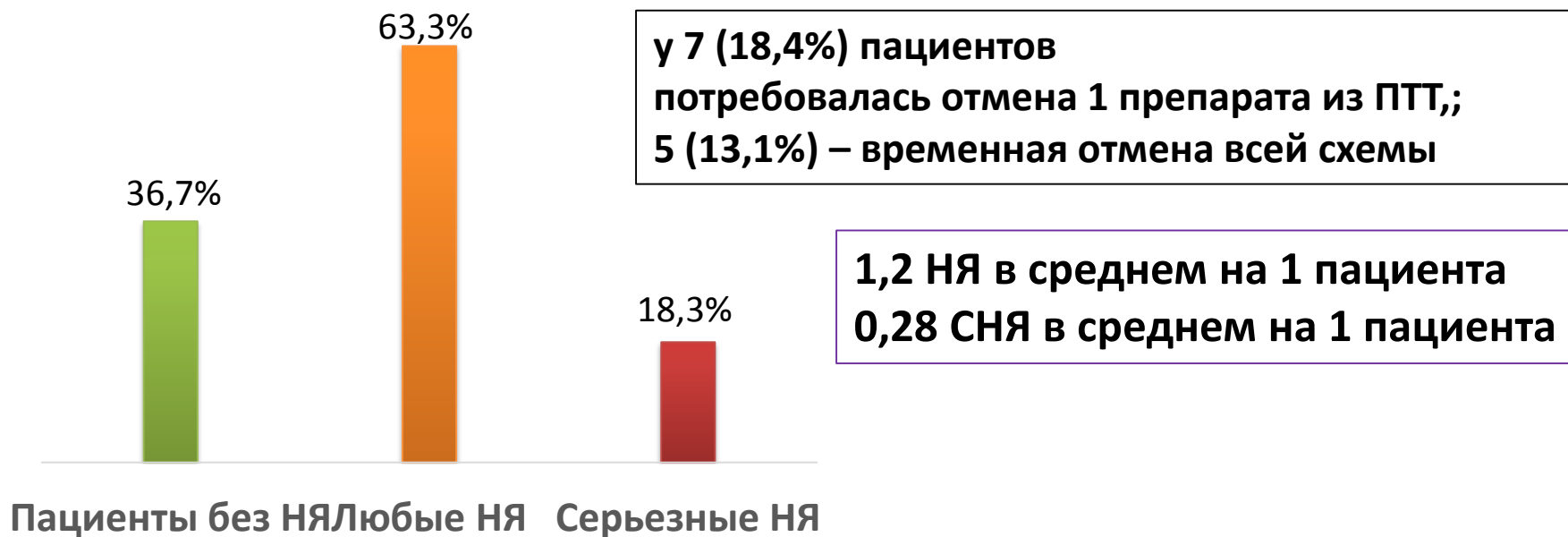
- Гастроинтестинальные (до 45% от всех, получавших терапию)
- Периферическая нейропатия (до 37%)
- Гипотиреозидизм (до 31%)
- Психиатрические нарушения (до 28%)
- Гипокалиемиа (до 22%)
- Повреждение почек (до 21%)
- Снижение слуха (до 17.3%)
- Судороги (до 9%)
- Артралгия (до 9%)
- Вестибулотоксичность (до 6%)
- Тендинит (до 6%)
- Гепатит (до 17.9% от всех НЯ)
- Кожные проявления (до 14.9% от всех НЯ)

1. Isaakidis P. PLoS One. 2012;7(7):e40781
2. Palmero D. Medicina (B Aires). 2010;70(5):427-33.
3. Schnippel K. BMC Infect Dis. 2016 Oct 21;16(1):593.

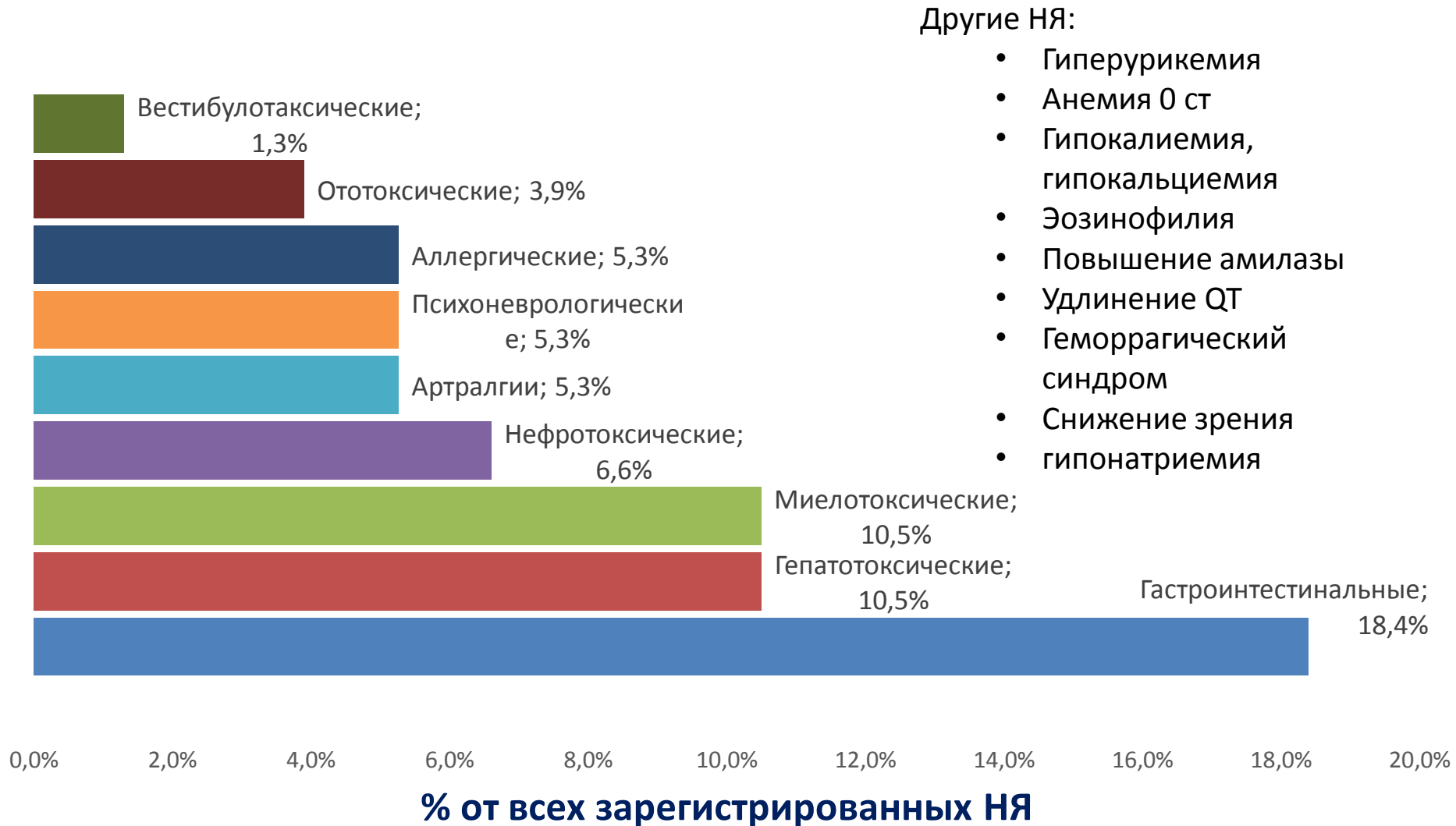
Безопасность комбинированной ПТТ+АРВТ у ВИЧ-инфицированных больных МЛУ-ТБ

Пациенты (n=60):

- когорта больных ТБ с ВИЧ-инфекцией (В 20.0), зарегистрированных на 4 РХТ (ФР РОФ, 2016 г.) во Владимирской области (2014-2016 гг.).
- Средний возраст $36,2 \pm 6.3$
- CD4 $251,6 \pm 239.6$ кл/мкл (медиана – 203 кл/мкл)



Структура нежелательных явлений у лиц, получающих ПТТ и АРВТ



Профилактика и коррекция побочных реакций

- Вовремя и полностью соблюдать лабораторный и инструментальный мониторинг, рекомендованный за лечением.
- Обсуждать с пациентом изменения в самочувствии, назначать внеочередные обследования по показаниям (вне мониторинга).
- Назначить адекватное лекарственное сопровождение для коррекции побочных реакций.

Тактика при развитии НЯ на комбинированную ПТТ и АРТ

- Если препарат, вызвавший НЯ известен, при 1-2 ст. токсичности (оценка тяжести НЯ – по критериям токсичности терапии у больных ВИЧ-инфекцией) – коррекция состояния без отмены/замены препарата, при ее неудаче и усилении токсичности - замена/отмена препарата
- Если препарат, вызвавший НЯ известен, при 3-4 ст. токсичности производится его отмены/замены с сохранением основной схемы лечения
- Если выявить препарат вызвавший НЯ затруднительно, то при 3-4 ст. токсичности - отмена всей схемы лечения с последующим ее возобновлением после коррекции состояния. Коррекцию целесообразно начинать с ПТТ, так как отмена АРТ ведет к значительно более быстрому развитию резистентности ВИЧ, чем резистентности МБТ
- Очень важно!!!! Стараться корректировать НЯ с применением патогенетических средств без отмены АРВ-препарата и/или схемы терапии

Благодарю за внимание!



<http://coinfection.net>