

Внедрение методики определения
ТЛЧ к новым антибактериальным
препаратам в лаборатории
Республиканской клинической
туберкулезной больницы МЗ ДНР

Заведующая КДЛ РКТБ МЗ ДНР Янн Е.В.

Актуальность и потребность во внедрении

- Недостаточная эффективность лечения мультирезистентного туберкулеза
- Применение в схемах лечения больных мультирезистентным ТБ новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, линезолид, клофазимин)
- Публикация ВОЗ в 2018г. (обновленная в 2021 г.)
Технический отчет « Критические концентрации для тестирования лекарственной устойчивости препаратов, используемых в лечении лекарственно- устойчивого туберкулеза»

Цель

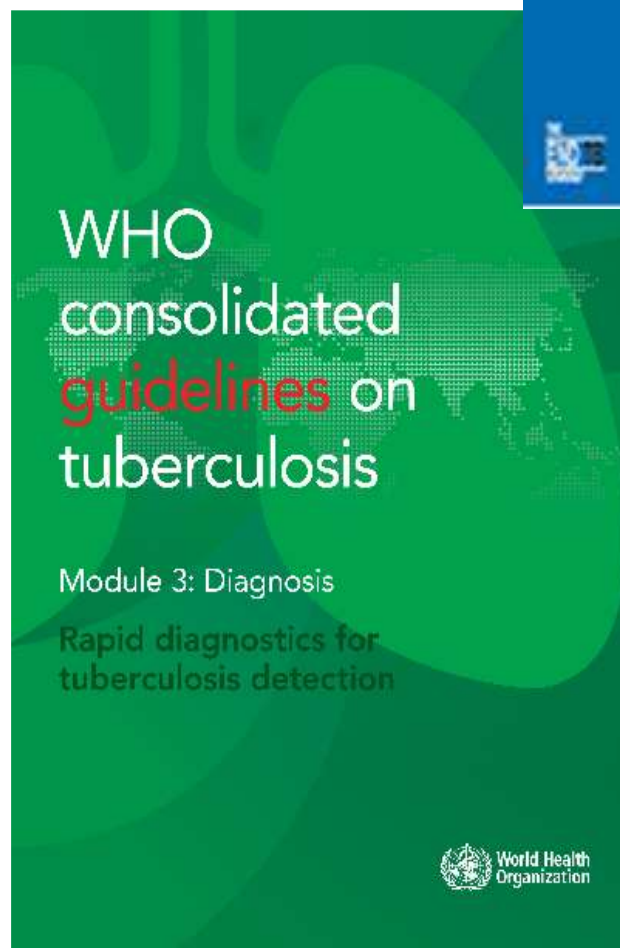
Изучить частоту встречаемости лекарственной устойчивости новых антибактериальных препаратов, используемых в лечении пациентов мультirezистентным туберкулезом в Республиканской клинической туберкулезной больницы и других противотуберкулезных учреждениях республики

Материалы и методы

- Период исследования : 1 кв. 2020г - 3 кв. 2021гг
- Протестировано 631 пациент (в т.ч. 531 минимум однократно)
- Материал: мокрота- 588 (93,2%) проб, БАЛ- 18 (2,8%) проб, промывные воды желудка- 8 (1,3%) проб, экссудат- 15 (2,4%) проб, операционный материал- 2(0,3%) прбы
- пробы 2020г.- 231 исследование, 2021г- 400 исследований
- Тестирование проводилось на анализаторе микробиологическом ВАСТЕС MGIT 960 (пр-во США)

Руководства ВОЗ по туберкулезу

- Автоматизированные системы для тестирования на жидких средах;
- быстрый тест на идентификацию (2007)
- LPAк препаратам первого ряда(2008)
- ТЛЧ к препаратам второго ряда (2008)
- Светодиодная микроскопия(2010)
- Некоммерческие тесты ТЛЧ (2010)
- XpertMTB/RIF (2010)
- TB IGRAs (2011)
- Обновленная информация о Xpert MTB/RIF (2013)
- TB-LAMP (2015)
- LAMтест мочи(2015)
- LPA к препаратам первого ряда(обновленная информация),
- LPAк препаратам второго ряда(2016)
- Xpert MTB/RIF Ultra (доклад об отсутствии превосходства) (2017)
- Обновленная информация о LAMтесттмочи (2019)
- Сводное руководство по диагностике ТБ (2020)



Сводная таблица критических концентраций для фенотипического ТЛЧ

Table 2.2. CCs and clinical breakpoints for medicines recommended for the treatment of TB

Drug groups	Drug	LJ	7H10	7H11	MGIT ^a
First-line agents (25)²⁹ Isoniazid and rifamycins	Isoniazid	0.2	0.2	0.2	0.1
	Rifampicin ^b	40	0.5	1.0	0.5
	Rifabutin ^c	–	–	–	–
	Rifapentine ^d	–	–	–	–
First-line agents (26)³⁰ Ethambutol and pyrazinamide	Ethambutol ^e	2.0	5.0	7.5	5.0
	Pyrazinamide	–	–	–	100.0
Agents for the treatment of rifampicin-resistant and multidrug-resistant TB (27)³¹					
Group A	Fluoroquinolones: ^f				
	Levofloxacin (CC) ^g	2.0	1.0	–	1.0
	Moxifloxacin (CC) ^g	1.0	0.5	0.5	0.25
	Moxifloxacin (CB) ^h	–	2.0	–	1.0
	Bedaquiline ⁱ	–	–	0.25	1.0
	Linezolid	–	1.0	1.0	1.0
Group B	Clofazimine ⁱ	–	–	–	1.0
	Cycloserine/ terizidone ⁱ	–	–	–	–
Group C	Ethambutol	2.0	5.0	7.5	5.0
	Delamanid ⁱ	–	–	0.016	0.06
	Pyrazinamide	–	–	–	100.0
	Imipenem- cilastatin/ meropenem	–	–	–	–
	Amikacin	30.0	2.0	–	1.0
	Streptomycin	4.0	2.0	2.0	1.0
	Ethionamide	40.0	5.0	10.0	5.0
	Prothionamide	40.0	–	–	2.5
	<i>p</i> -aminosalicylic acid	–	–	–	–

CB: clinical breakpoint; CC: critical concentration; DST: drug-susceptibility testing; LJ: Löwenstein–Jensen; MGIT: mycobacterial growth indicator tube; RFB: rifabutin; RIF: rifampicin; RPT: rifapentine; TB: tuberculosis; WHO: World Health Organization.

Note: All concentrations are in mg/L and apply to the proportion method, with 1% as the critical proportion. Unless otherwise stated, they are CCs rather than CBs. Red font indicates updated CC for RIF in 2021.

^a MGIT is proposed as the reference method for performing DST for second-line anti-TB medicines.

Критические концентрации

- Бедаквилин - 1,0 мкг/мл
- Линезолид -1,0 мкг/мл
- Клофазимин - 1,0 мкг/мл

При постановке ТЛЧ использовались химически-чистые субстанции производства США SIGMA и Канады TRC

Результаты ТЛЧ у первично обследованных

Выполнено ТЛЧ	BDQ		LZD		CFZ	
	АБС	%	АБС	%	АБС	%
Всего	535		484		178	
Чувствительных	525	98,1%	462	95,4%	174	97,7%
Устойчивых	10	1,9%	22	4,6%	4	2,3%

Результаты ТЛЧ у повторно обследованных

Выполнено ТЛЧ	BDQ		LZD		CFZ	
	АБС	%	АБС	%	АБС	%
Всего	75		72		33	
Чувствительных	68	90,7%	68	94,4%	27	81,8%
Устойчивых	7	9,3%	4	5,6%	46	18,2%

Наращение устойчивости при повторных ТЛЧ

- Из 75 тестируемых повторно пациентов у 9 отмечается наращение устойчивости (12%)
- У 6 из 9 наращение устойчивости к бедаквилину, у 5 - к линезолиду, у 7 - к клофазимину
- У 18 пациентов кроме мокроты исследовался другой материал: у 8- БАЛ, у 10- экссудат плевральной полости
- Совпадение ТЛЧ из разных материалов у одних и тех же пациентов-100%

Выводы

- Первичная устойчивость к новым ПТП ниже, чем устойчивость у лиц, принимающих данные ПТП
- В процессе лечения у 12% (9 / 75) повторно обследуемых пациентов отмечалось нарастание лекарственной устойчивости хотя бы к одному препарату в т.ч:
 - к одному ПТП – у 4-х
 - к двум ПТП- у 2-х
 - к трем ПТП у 3-х
- Более всего выражена тенденция к нарастанию устойчивости к клофазимину, наименее выражена к линезолиду

Выводы

- Низкий уровень первичной лекарственной устойчивости к новым ПТП позволяет эффективно использовать препараты лицам с устойчивостью к ПТП 1-й и 2-й линии
- Внедрение в практику бактериологической лаборатории РКТБ методики определения ТЛЧ к новым ПТП играет огромную роль в назначении и коррекции новых схем лечения пациентам ХРТБ