



Применение препаратов 2-й линии для лечения химиорезистентного туберкулеза у детей

Шумляева Т.М.

ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, кафедра фтизиатрии и пульмонологии

Сидорова Е.В., Коломойцева Ю.В., Фролова И.П.

РКТБ МЗ ДНР

Актуальность



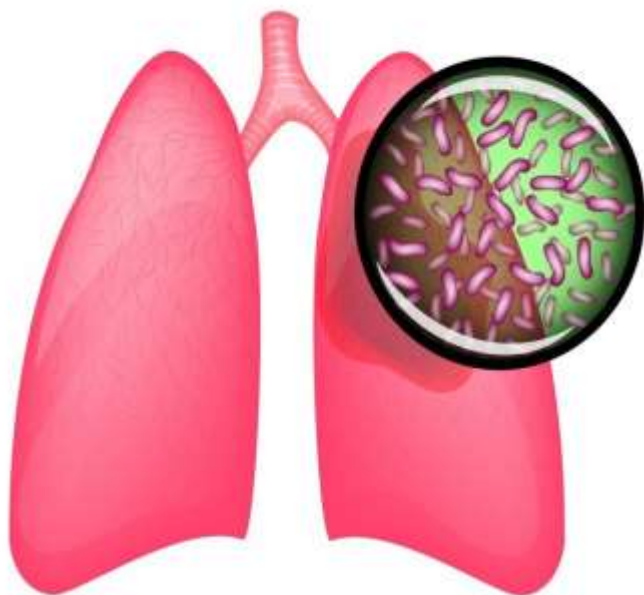
- Дети и подростки составляют 26% всего населения мира и 42% населения стран с низким уровнем дохода
- Проблема химиорезистентного ТБ появилась в 90-х годах XX столетия и стала актуальной для детской фтизиатрии

Химиорезистентность

– это устойчивость возбудителя туберкулеза к одному или нескольким противотуберкулезным препаратам

Основное место в лечении больных химиорезистентным туберкулезом занимает химиотерапия с необходимостью использования большего количества препаратов с увеличением длительности их приема

Наиболее сложное лечение -ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ)



Трудности диагностики химиорезистентного ТБ у детей

- Редкое бактериологическое подтверждение туберкулеза – 15-25 %
- Сложность забора материала у детей раннего возраста
- В ряде случаев – невозможность достоверно установить контакт с источником инфекции
- Верификация диагноза осуществляется чаще по данным анамнеза или клинически (при отсутствии эффекта от лечения препаратами 1 линии)
- Симптомы и рентгенологические признаки МЛУ ТБ легких идентичны таковым у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом

Трудности лечения химиорезистентного ТБ у детей



- Ограничение по возрасту и длительности приема некоторых противотуберкулезных препаратов
- Недостаточное изучение характеристик препаратов 2 линии у детей раннего возраста
- Необходимость использования для приема специальных лекарственных форм (растворимых, комбинированных)

Цель исследования



- изучить особенности применения препаратов 2-й линии в лечении химиорезистентного туберкулеза у детей по данным Всемирной организации здравоохранения, Российской Федерации и Донецкой Народной Республики

Материалы и методы:

- Практическое руководство ВОЗ « Ведение детей, болеющих формой туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью» февраль 2019г
- Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ, 2020г
- Клинические рекомендации « Туберкулез у детей»от 31.05.2022– Утверждены Минздравом РФ
- УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «ТУБЕРКУЛЕЗ», утв.приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики от 13 ноября 2016 года № 1191,
- Приказ Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики от «20»марта2020г. № 571

Классификация препаратов, используемых в режимах химиотерапии МЛУ-ТБ по группам (пересмотр 2019 г, ВОЗ)

Группа А – Наиболее эффективные

Фторхинолоны:

1. Левофлоксацин (Lfx), Моксифлоксацин (Mfx)
2. Бедаквилин (Bdq)
3. Линезолид (Lzd)



Группа В – Менее активные, но достаточно эффективные

1. Клофазимин (Cfz)
2. Циклосерин (Cs) или терризидон (Trz)

Группа С – Альтернативные/дополнительные

1. Этамбутол (E) – при сохраненной чувствительности
2. Деламамид (Dlm)
3. Пиразинамид (Z) – при сохраненной чувствительности
4. Карбопенымы: имипенем-циластатин (Ipm-Cln) и меропенем (Mpm)
5. Аминогликозиды: амикацин (Am) и стрептомицин (S)
6. Этионамид (Et) или протионамид (Pt)
7. Парааминосалициловая кислота (PAS) (ВОЗ, 2020г)

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ (2019-2020гг)



Рекомендовано

- Руководствоваться данными о результатах ТЛЧ МБТ, полученного от ребенка или спектром лекарственной устойчивости источника инфекции, если диагноз не подтвержден бактериологически
- Учитывать данные о распространении ЛУ к конкретным препаратам на определенной территории
- Использовать безинъекционные режимы химиотерапии
- Инъекционные препараты (амикацин) - только тогда, когда недоступны или исчерпаны другие варианты лечения

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения

(Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ, 2020 г.)

- Ведение детей больных МЛУ ТБ должно проводиться по тем же принципам, что и взрослых
- Лечение должно назначаться в соответствии с результатами исследования чувствительности наиболее вероятного источника инфекции, если самому ребенку такое исследование не проводилось.
- В течение всего курса лечения режим должен включать как минимум 4 препарата, к которым вероятнее всего сохранена чувствительность
- Применение более, чем 5-ти препаратов увеличит токсичность, при этом не обязательно улучшит эффективность лечения
- В составлении режима приоритет следует отдать препаратам из групп А и В, а также деламаниду у детей старше трех лет
- Сочетанное применения бедаквилина и деламанида встречается крайне редко, информации недостаточно
- Общий курс лечения ЛУ ТБ у детей - 18-20 месяцев

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения

(Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ, 2020г г.)

- Все препараты группы А считаются высокоэффективными и рекомендуются к назначению
- При необходимости использования инъекционного препарата предпочтительным является амикацин, не рекомендуется применение канамицина и капреомицина
- Детям младше 15 лет с менее тяжелыми формами заболевания - сокращение **длительности терапии до 9 месяцев.**
- Назначение деламанида и бедаквилина рекомендуется только на срок до 6 месяцев

Применение препаратов 2 линии

Клинические рекомендации "Туберкулез у детей" (РФ, 2022 г.)

По классификации выделяют 3 группы препаратов А, В, С. Отличительной особенностью группы В является отсутствие Cfz, который в РФ не применяют.

При ограниченных и малых формах ЛУТБ у детей применяют короткий режим лечения продолжительностью 9-12 месяцев включающий бедаквилин.

Продолжительность интенсивной фазы терапии (ИФ) 4 - 6 месяцев, фазы продолжения (ПФ) - 5-6 месяцев.

ИФ включает не менее 4-х препаратов:

бедаквилин+фторхинолон+препараты группы В и С с учетом лекарственной чувствительности,

ПФ-не менее 3-х препаратов

По решению ВКК может быть назначен линезолид, амикацин.

При непереносимости любого препарата в коротком режиме, диссеминированном туберкулезе, менингите, генерализованном туберкулезе, внелегочных локализациях ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией назначают **длительный режим с общим сроком лечения не менее 18 месяцев**, ИФ проводится в течение 6 месяцев, ПФ - не менее 9-12 месяцев.

В схему ИФ включают 4 препарата: 3 - из группы А + 1 из группы В, при необходимости - из группы С,
в схему ПФ- 3 препарата.

Рекомендовано лечение Bdq+ Lfx/ Mfx +Lzd + Cs/ Tzd с
возраста старше 14 лет

У детей старше 2-х лет по решению ВК можно применять лечение деламанидом

Режимы применение препаратов 2 линии по данным Российской Федерации

Клинические рекомендации "Туберкулез у детей" (2022 г.)

При установленной широкой лекарственной устойчивости (**ШЛУТБ**)(устойчивости к HR в сочетании с установленной устойчивостью к любому фторхинолону и к одному дополнительному препарату группы А), при подозрении на ШЛУ-ТБ (достоверный контакт) назначается режим длительностью не менее 18 месяцев: ИФ - не менее 6 месяцев, ПФ - не менее 12 месяцев

В **ИФ** рекомендовано назначение не менее 5 препаратов Bdq+ Lfx/Mfx +Lzd +2/3 препарата группы В и С (с учетом чувствительности) амикацин , циклосерин/теризидон, пиразинамид, этамбутол, протионамид/этионамид, деламанид (деламанид назначают детям старше 2-х лет).

В **ПФ** - 4 препарата (не менее трех эффективных) с включением моксифлоксацина или левофлоксацина, линезолида и других препаратов с сохраненной ЛЧ возбудителя

Назначение препаратов 2 линии на территории ДНР

Принципы составления режимов лечения химиорезистентного туберкулеза у детей такие же, как и у взрослых

Выделяют те же группы препаратов, в группу В входит Cfz

Применяют **короткий режим** – длительностью 9 месяцев (273 дозы) Bdq+ Lfx/Mfx +Lzd+ Cfz +Cs (при сохраненной чувствительности к фторхинолонам)

Длинный режим назначается при установленной устойчивости к фторхинолонам с продолжительностью терапии 20 месяцев (560 доз) 20 Bdg –Lzd – Cfz – Cs – (6-12 мес) DIm

По жизненным показаниям по решению ХРТБ-консилиума РКТБ, в ряде случаев, допускается назначение препаратов 2 линии в более раннем возрасте для усиления эффективности лечения

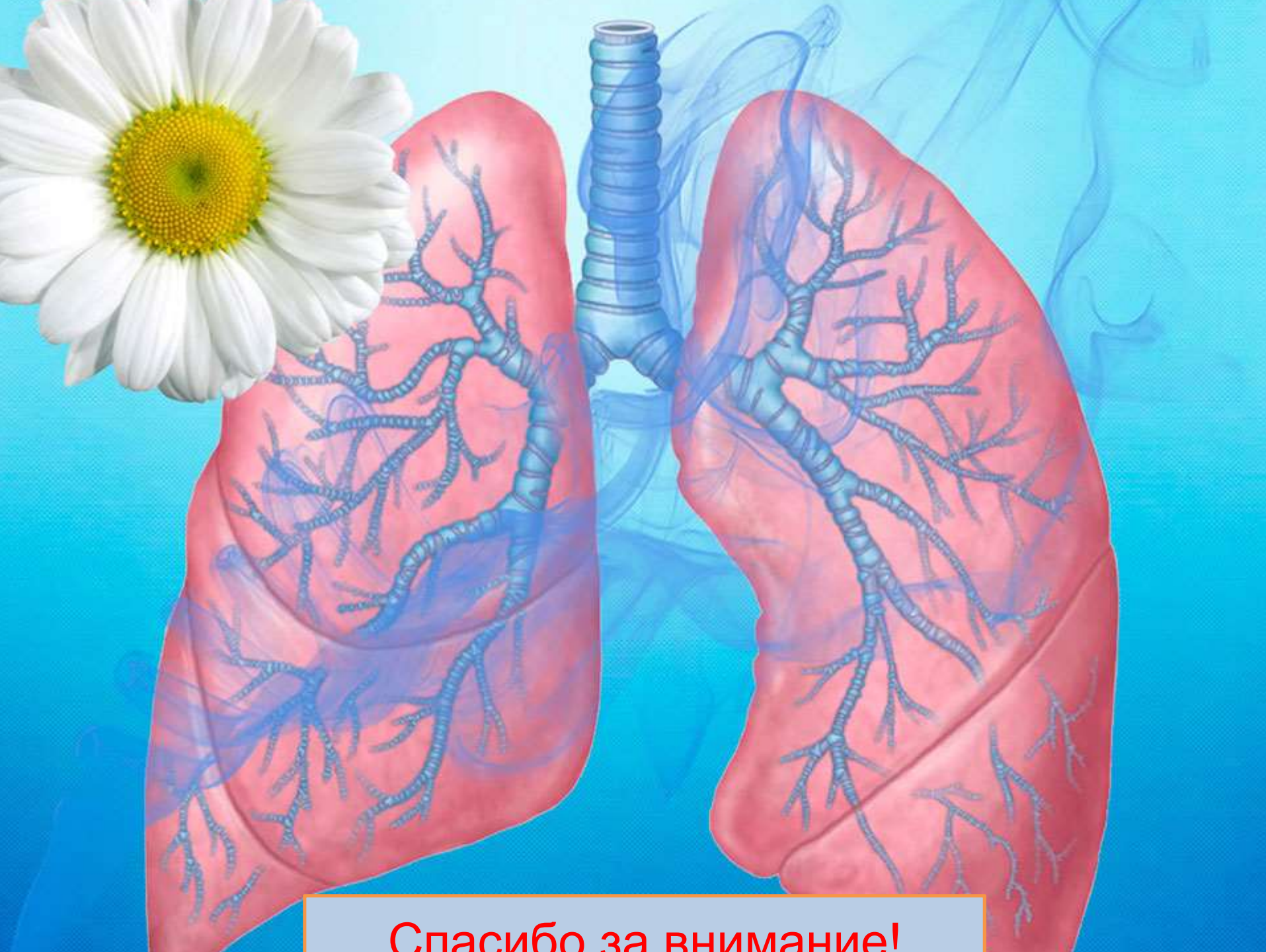
Сроки лечения детей больных ЛУ ТБ, по данным изучаемых материалов, практически одинаковы.

Выводы

- Препараты и схемы лечения химиорезистентного туберкулеза, рекомендованные МЗ РФ и МЗ ДНР основываются, в большинстве своем, на рекомендациях ВОЗ и являются практически одинаковыми
- Схожими моментами в лечении химиорезистентного ТБ у детей являются рекомендации включения в схемы длительного режима бедаквилина как базового препарата для повышения эффективности лечения со сроком приема 6 месяцев.
- Отличиями схемы лечения ЛУ ТБ в РФ от схемы лечения в ДНР является (отсутствие третьего препарата в группе В - клофазимина)
- В связи с переходом на российские стандарты диагностики и лечения химиорезистентного ТБ возникает потребность в подготовке новых вариантов клинического протокола лечения туберкулеза в ДНР

Выводы

- Лечение детей больных химиорезистентным туберкулезом проводится по тем же принципам, что и у взрослых
- При назначении ПТП следует учитывать возраст ребенка, кроме случаев лечения ЛУ ТБ по жизненным показаниям, с условием согласия родителей ребенка или законного представителя
- Некоторые препараты (бедаквилин, деламамид) используются ограниченно из-за отсутствия данных по фармакокинетике у детей раннего возраста
- В ДНР линезолид входит в состав короткой и длинной схемы, в РФ – Lzd может быть включен в режим терапии только по решению ВК
- При ограниченных и малых формах ЛУ ТБ общий курс лечения у детей может быть сокращен до 9 месяцев
- В лечении детей рекомендовано использовать безинъекционные формы приема препаратов и комбинированные препараты с фиксированными дозами



Спасибо за внимание!