# Химиотерапия туберкулеза и лекарственно резистентного туберкулеза в Российской Федерации: проблемы и новые возможности

Проф., д.м.н. И.А. Васильева

# Заболеваемость и смертность от туберкулеза в РФ ( на 100 тыс. населения) 1970 – 2015 гг.



## Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в РФ, 2006-2015



## Эффективность лечения больных туберкулезом в РФ

#### Впервые выявленные

(когорта 2013, n=62519)

Успешное лечение – 72%

### Впервые выявленные и рецидивы

(когорта 2013, n=71674)

Успешное лечение – 70,2%

### Впервые выявленные с М+

(когорта 2013, n=19615)

Успешное лечение – 60,1%

### МЛУ ТБ (включая ШЛУ ТБ)

(когорта 2012, n=16516)

Успешное лечение – 39,1%

#### ШЛУ ТБ\*

(когорта 2012 года, n=1318)

- Успешное лечение 26%
- Умерло 25%
- Неэффективный курс **25**%

Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2009—2014 гг. Методика расчёта показателей и статистические материалы по результатам пятилетнего наблюдения / Л.А. Габбасова, Т.Ч. Касаева, С.А. Стерликов, О.Б. Нечаева, О.В. Обухова, В.Е. Одинцов, Т.Ю. Чебагина: под ред. С.А. Стерликова— М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2015.— 68 с. \* Стерликов С.А. (ЦНИИОИЗ), Тестов В.В. (ЦНИИТ), 2015 http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/rez\_lecheniya.pdf

Новые подходы к химиотерапии туберкулеза утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году



#### МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(Минздрав России)

#### ПРИКАЗ

29 gerospe 20142.

№ 951

Москва

#### Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания

Во исполнение пункта 14 раздела III комплекса мер, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи населению на основе государственной Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 февраля 2013 г. № 267-р (Собрание законодательства Российской Федерации, 2013, ст. 1014) приказываю:

Утвердить прилагаемые методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания.

Министр

Cukemoke

В.И. Скворцова



# Приказ разработан на основании рекомендаций РОФ

### На основании рекомендаций РОФ:

- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией



## ПИСЬМО Директора Европейского бюро ВОЗ ЖУЖАННЫ ЯКАБ Министру здравоохранения РФ В.И. СКВОРЦОВОЙ от 15 июня 2015 года



Дата: 15 июня 2015 г.

Профессору Веронике Скворцовой Министру здравоохранения Министерство здравоохранения Российской Рахмановский пер., 3, ГСП-4

Москва 127994 Российская Федерация

Профилактика и борьба с лекарственно-устойчивым туберкулезом

Я хочу выразить Вам признательность за усилия, предпринимаемые Министерством здравоохранения Российской Федерации в области профилактики и борьбы с лекарствение

гвии с целями реализации Комплексного плана действий по профилактике и борьбе в соответствии с целями реализации комплексного палана денствии по проривлактике и оорью с м/ПЛЛУ-ТЕ веропейском регионе ВОЗ из 2011–2015 гг., мы сосредоточни свое виными на профилактике дальнейшего появления и эффективном контроле саучаев лекарственным устойчивого туберкулеза посредством укрепления систем здравоохранения. Региональное бюро оказывало государствам-членам техническую поддержку с целью обеспечения доступности наиболее эффективных методов диагностирования и лечения лекарственно чувствительного туберкулеза и туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МУШЛУ-ТБ).

Мы благодарны за проявленное Вами лидерство в сфере борьбы с проблемой устойчивости к на смаг одрага за проявлением замет висерства в перере соправлением установления в порожения применения развительного консультативного процесса Министерства зарамоскормения в Веснирной претигального консультативного процесса деятельности Рабочей трутиль высокого укрония по ТБ в Российской Фелерации и утвержление Вами примака Морбо 1 от 29 декафра 2014 г.

Несмотря на достигнутый прогресс, существует острая необходимость в расширении масштабов исследований и разработки новых противогуберкуленых препаратов и инповащионных схем леченыя. Для гого чтобы обеспечить наличие доказательных данных в отношении применения новых лекарственных средств и инновационных схем лечения и тарантировать их рациональное использование во избежание дальнейшего развития лекаретенной усменивости в предлагате использовать системный подход в соответствии с Пакетом мероприятий по внедрению новых противотуберкульных мероприятий предлагательных денеговательных предлагательных предла препаратов<sup>1</sup> и руководящих указаний в отношении основных лекарственных средств и продукции медицинского назначения<sup>1</sup>. В этой связи наши сотрудники будут рады оказать Вашим экспертия дальнейшую поддержку в применении данных руковозящих указаний в условиях Вашей страны.

Госпожа министр, я хочу вновь подтвердить полную приверженность Регионального бюро ВОЗ нашему непрерывному сотрудничеству.

Примите, госпожа министр, уверения в моем глубоком к Вам уважении

death'

Мы благодарны за проявленное Вами лидерство в сфере борьбы с проблемой устойчивости к противомикробным препаратам, выразившееся в проведении пересмотра национальных нормативных документов и рекомендаций по клиническому ведению больных М/ШЛУ-ТБ. Важными вехами в этой связи стали проведение уникального консультативного процесса Министерства здравоохранения и Всемирной организации здравоохранения в рамках деятельности Рабочей группы высокого уровня по ТБ в Российской Федерации и утверждение Вами приказа №951 от 29 декабря 2014 г.

## Основные принципы химиотерапии туберкулеза

- Химиотерапия по результатам быстрых методов определения ЛЧ МБТ
- Стандартные подходы
- Комбинированная химиотерапия 4-6 ПТП
- Двухфазная химиотерапия
- Исключение эмпирического режима XT препаратами 1 и 2 ряда одновременно
- Учет данных ЛУ МБТ у контактного лица
- Учет сведений о предшествующей терапии
- Своевременная коррекция при выявлении ЛУ МБТ

# Доля правильных результатов ТЛЧ в лабораториях региональных ПТД, ФСВОК, 2014

### Культуральным методом





### Молекулярно-генетическим методом



изониазид, рифампицин и офлоксацин — 99,7%

Охват ТЛЧ впервые выявленных больных туберкулезом K+ в 2014-2015 гг. – 95%

# Формирование режима химиотерапии при использовании молекулярно-генетических методов

## Назначение и коррекцию режима химиотерапии проводят в два этапа:

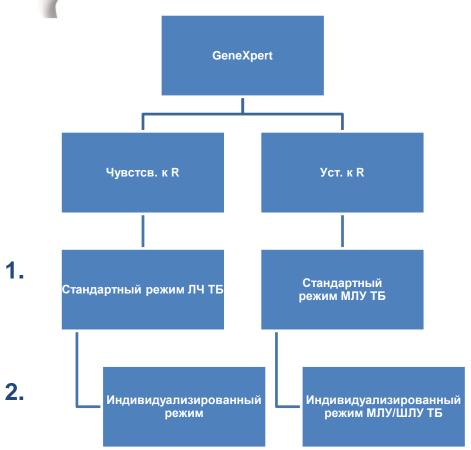
- 1. На основании данных индивидуального ТЛЧ, полученного с использованием молекулярно-генетических методов.
- 2. На основании результата ТЛЧ на жидких или плотных питательных средах к препаратам основного и резервного ряда.

### Молекулярно-генетические методы определения лекарственной устойчивости возбудителя

- Gene Xpert MTB/RIF (R): 90 мин
- Мультиплексная ПЦР (Синтол) (HR Fq): 5,5 ч
- ТБ –Биочип *(HR Fq)* : 24 ч
- ДНК стриповый Hain Lifescience ( HRE Fq Am/Cm): 5ч



# **Химиотерапия МЛУ ТБ по результатам** молекулярно-генетических методов



**Стандартный режим химиотерапии МЛУ ТБ** 

Cm Lfx Z Cs PAS Pto

### Индивидуализация режима химиотерапии МЛУ ТБ

- чувствительность к Кт
  - замена Ст на Кт;
- устойчивость к Кт и Ст
  - замена на два препарата;
- чувствительность к Е
  - Е вводят в схему
- устойчивость к Ofx
  - режим ШЛУ ТБ

# Химиотерапия ШЛУ ТБ по результатам молекулярно-генетических методов



Чувствительность и специфичность определения

ЛУ к препаратам второго ряда HAIN-GenoType MTBDRsI

|    | Устойчивость |                    |                    |           |              |            |
|----|--------------|--------------------|--------------------|-----------|--------------|------------|
|    | Fq<br>Цниит  | Ст<br><i>ЦНИИТ</i> | Am<br><i>ЦНИИТ</i> | Fq<br>BO3 | Cm/Am<br>BO3 | XDR<br>BO3 |
| Se | 93%          | 67%                | 52%                | 86,2%     | 87%          | 69,4%      |
| Sp | 95%          | 85%                | 72%                | 98,6%     | 99,5%        | 99,4%      |

Влияние применения ДНК-стриповой технологии на прекращение бактериовыделения методом посева у больных ШЛУ ТБ через 12 месяцев химиотерапии

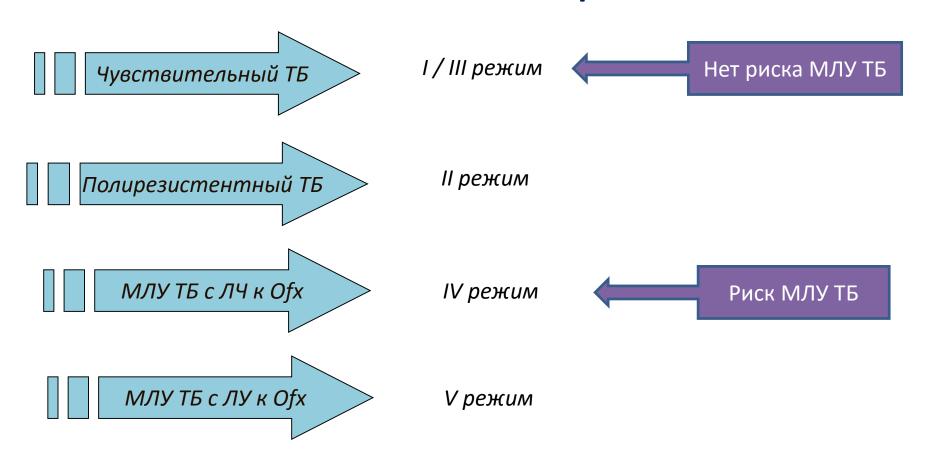
- Определено у 140 больных ШЛУ ТБ
- Из них у 21,4% была использована ДНК-стриповая технология определения ЛУ к 5 препаратам и назначен режим химиотерапии ШЛУ ТБ
- **ОШ** = **4,78** [95% ДИ: 1,07-21,37, p < 0,05]

# Влияние ЛУ МБТ к фторхинолонам и аминогликозидам/полипептиду на эффективность химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ (n=378)

|                         | Числ<br>о<br>боль<br>ных | БК(+)<br>посевом<br>через 12<br>месяцев<br>ХТ | БК(-)<br>посевом<br>через 12<br>месяцев<br>ХТ | ОШ   | ДИ 95%         | p     |
|-------------------------|--------------------------|---|---|------|----------------|-------|
| Устойчивость<br>к Fq    | 212                      | 70<br>(33,0%)                                 | 142   | 11,2 | 4,77-<br>27,57 | <0,05 |
| Устойчивость<br>к Am\Cm | 234                      | 53<br>(22,7%)                                 | 181   | 2,34 | 1,24-4,48      | <0,05 |

### Основа выбора режима – результат ТЛЧ

### Режимы химиотерапии



## Режимы химиотерапии

|                   | Режим | Фазы курса химиотерапии   |  |  |
|-------------------|-------|---|--|--|
|                   |       | Интенсивная   | Фаза продолжения   |  |
| Чувствительный    | 1/111 | 2-3 H R/Rb Z E[S]   | 4 H R / 4H R E<br>5 H R E<br>12 H R/Rb/ 12 H R/Rb E [Z]<br>6 H R/Rb E [Z]    |  |
| Полирезистентный  | =     | 3 Km /Am [Cm] R/Rb Z Lfx [Sfx Mfx] [E] [Pto/Eto]                    | 6 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E]<br>[Pto/Eto]<br>9 R Z Lfx [Sfx Mfx] [E]<br>[Pto/Eto] |  |
| МЛУ ТБ с ЛЧ к Оfх | IV    | 8 CmLfx <b>Z Cs/Trd</b> Pto/Eto PAS [Km/Am] [E][Mfx Sfx][Bq] [Tpp]  | 12-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS<br>[E] [Mfx Sfx ]                             |  |
| МЛУ ТБ с ЛУ к Оfх | V     | 8 Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd [E] [Pto/Eto] [Tpp] [Amx Imp Mp] | 12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]                |  |

# Влияние включения в режим химиотерапии лекарственных препаратов на абациллирование посевом к 12 месяцам лечения

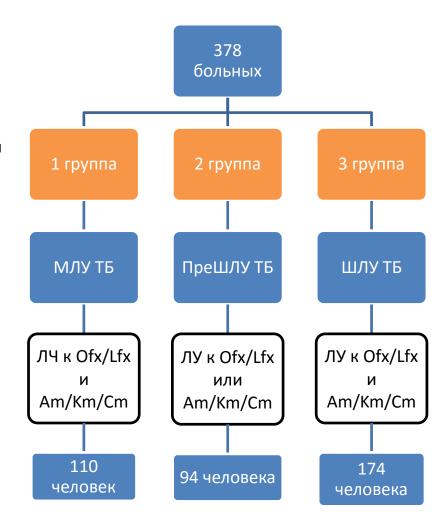
| Лекарственный<br>препарат               | МЛУ (n=110)        | преШЛУ (n=94)                 | ШЛУ (n=174)                          |
|---|--------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Пиразинамид                             | ОШ=1,55            | <b>ОШ=19,25</b>               | <b>ОШ=7,21</b>                       |
|   | [ДИ95: 0,17-14,2]  | [ДИ95: 5,32-69,62]            | [ДИ95: 3,46-15,0]                    |
| Этамбутол                               | ОШ=0,3             | <b>ОШ=9,0</b>                 | <b>ОШ=7,21</b>                       |
|   | [ДИ95: 0,05-1,61]  | [ДИ95: 1,14-71,33]            | [ДИ95: 2,29-20,06]                   |
| Капреомицин                             | ОШ=3,36            | <b>ОШ=5,99</b>                | Все больные получали                 |
|   | [ДИ95: 0,39-29,02] | [ДИ95: 2,03-17,65]            | препарат                             |
| Офлоксацин                              | ОШ=0,18            | 1 больной получал             | <b>ОШ=0,14</b>                       |
|   | [ДИ95: 0,02-1,58]  | препарат                      | [ДИ95: 0,06-0,32]                    |
| Моксифлоксацин                          | ОШ=1,36            | <b>ОШ=4,42</b>                | <b>ОШ=7,02</b>                       |
|   | [ДИ95: 0,15-11,94] | [ДИ95: 1,19-16,46]            | [ДИ95: 2,11-15,83]                   |
| <b>Протионамид</b> ОШ=1,94 [ДИ95: 1,13- |                    |                               | ,31]                                 |
| Циклосерин                              | ОШ=0,74            | ОШ=1,56                       | <b>ОШ=10,87</b>                      |
|   | [ДИ95: 0,14-4,03]  | [ДИ95: 0,48-5,04]             | [ДИ95: 4,65-25,4]                    |
| Линезолид                               | Не назначался      | ОШ=2,77<br>[ДИ95: 0,33-23,09] | <b>ОШ=8,03</b><br>[ДИ95: 3,35-19,24] |
| Бедаквилин                              | Не назначался      | Не назначался                 | <b>ОШ=9,13</b><br>[ДИ95: 1,19-70,18] |

# Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с различным спектром МЛУ И ШЛУ МБТ

- Ретроспективное когортное исследование
- 378 взрослых больных МЛУ/ШЛУ ТБ, БК + посевом
- Критерии включения:
  - взрослые больные МЛУ/ШЛУ ТБ ОД
- ЛУ подтверждена (BACTEC MGIT 960 или метод абсолютных концентраций, ДНК стриповая технология)
  - ВИЧ (-)
  - без СД
  - перерывы в лечении не более 7 дней
- длительность лечения не менее 12 месяцев

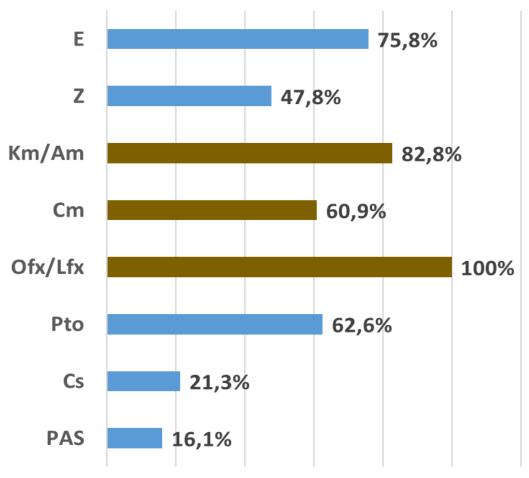
#### Комплексное лечение:

- Индивидуализированная химиотерапия (5-6 препаратов) 100%
- Коллапсотерапия 93,6%
- Терапия сопровождения (предупреждение и купирование побочных реакций) 100%





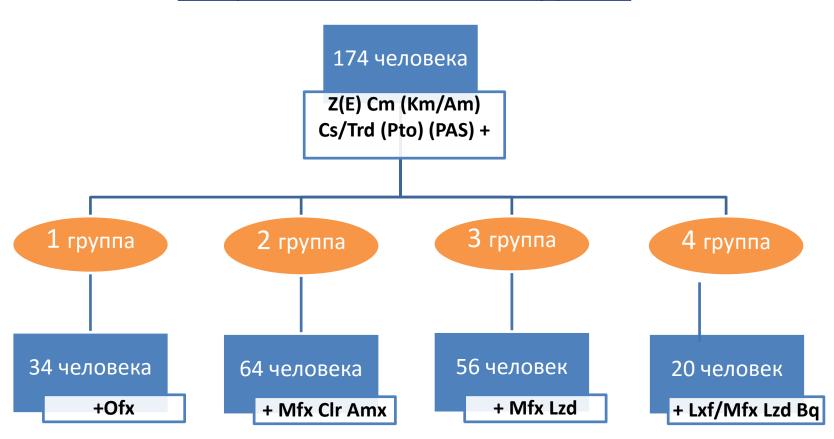
# Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных ШЛУ ТБ (n=174)



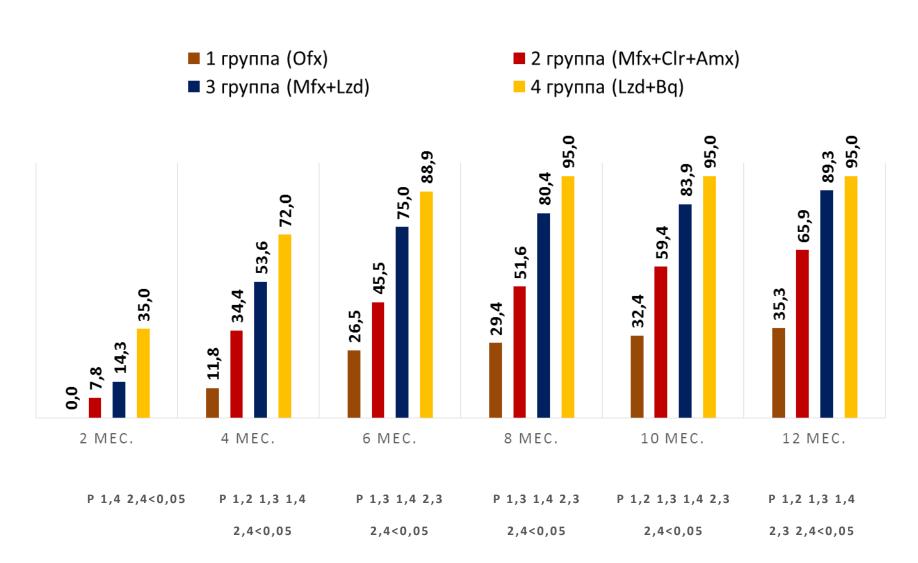
В среднем ЛУ к 7,68 (Mo=9,0, Me=8,0) препаратам

# Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ ТБ в зависимости от применяемых режимов химиотерапии

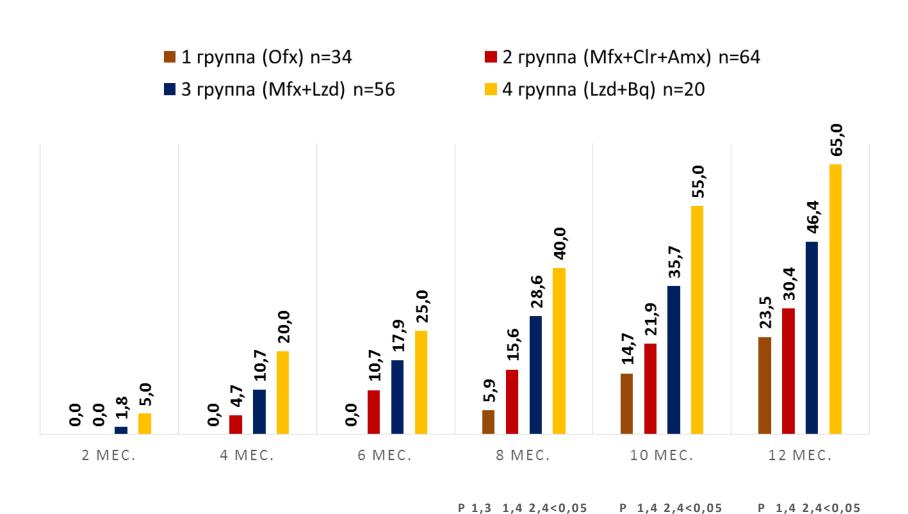
Распределение больных по группам



# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ШЛУ ТБ ПО ПРЕКРАЩЕНИЮ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ КУЛЬТУРАЛЬНЫМ МЕТОДОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА ХТ (N=174)



### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ШЛУ ТБ ПО ЗАКРЫТИЮ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА XT (N=174)



### ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТРОВ

### Назначение режима химиотерапии с бедаквилином

- В режим химиотерапии МЛУ-ТБ (IV) бедаквилин включают :
- **❖** Когда невозможно составить режим из 5 препаратов первого и второго ряда при условии чувствительности к 3 и более препаратам
- **❖** Как 6 препарат к основному IV режиму химиотерапии
- В режим химиотерапии ШЛУ-ТБ (V) бедаквилин включают:
- **❖** Если есть чувствительность к 3 и более препаратам назначаемой комбинации.
- **❖** Бедаквилин не должен использоваться с моксифлоксацином; больному назначается левофлоксацин в дозе 1,0.
- ❖ При любых других условиях назначение бедаквилина не допускается.
- **❖** Запрещается добавлять бедаквилин к неэффективному режиму химиотерапии.

По решению врачебной комиссии Центра при согласовании с Главным фтизиатром РФ может быть назначен второй курс бедаквилина

## Контроль назначения бедаквилина

В 2015-2016 гг. в РФ бедаквилин был назначен 1008 пациентам

Назначение новых препаратов контролируется специалистами Центров - НИИ туберкулеза и головными противотуберкулезными учреждениями субъекта

ТЛЧ к H, R, Km/Am, Cm и Ofx обязателен

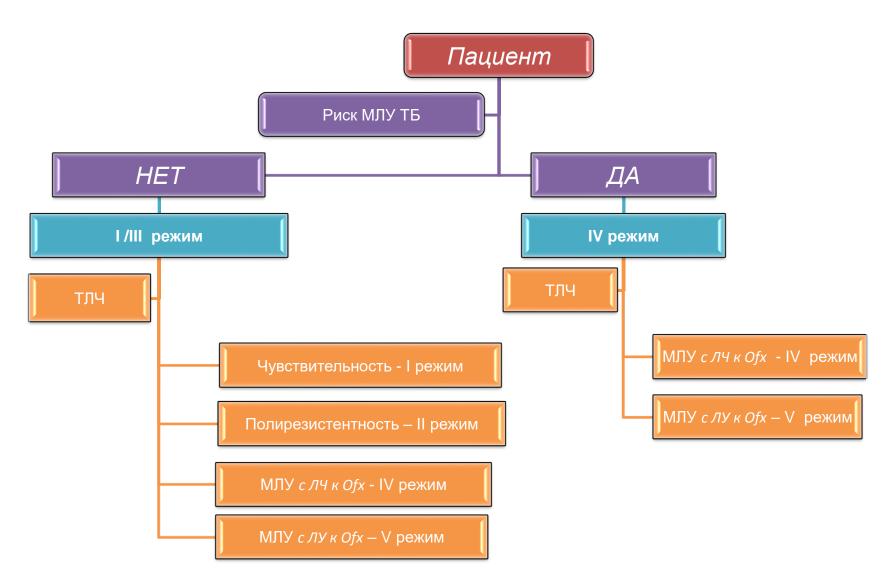
Менее чем 5% отрывов среди впервые выявленных

Подтвержденное качество лабораторных исследований

Обучение диагностике и лечению в соответствии с новыми клиническими рекомендациями

Регистр пациентов, получающих бедаквилин

# Выбор режима химиотерапии при неизвестной ЛЧ МБТ





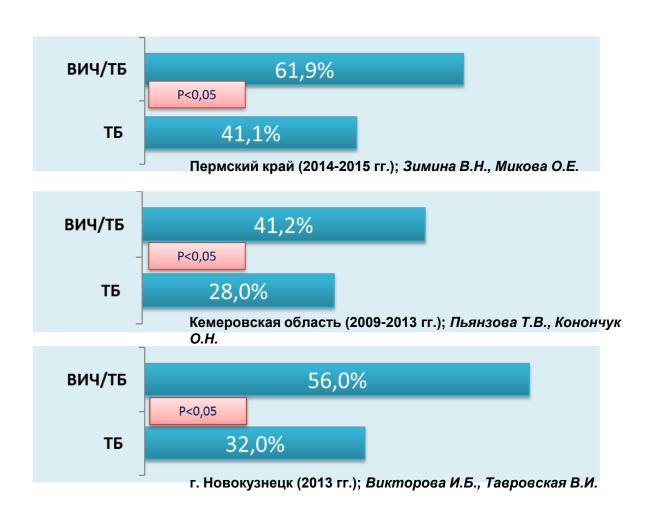
## Высокий риск МЛУ ТБ

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ ТБ
- больные туберкулёзом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курса химиотерапии туберкулеза
- больные с рецидивом туберкулеза и др. случаями повторного лечения, если ранее у больного была выявлена ЛУ к одному из основных препаратов изониазиду или рифампицину
- при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса, а также сохранении или появлении бактериовыделения через 3 месяца контролируемого лечения и без данных ТЛЧ (для больных ВИЧ-инфекцией – вне зависимости от количества принятых доз)

# Изучение влияния контакта с больными туберкулезом на спектр ЛУ впервые выявленных больных (Орловская область, 2011)

|   | 2007       | 2011       |
|---|------------|------------|
| Количество впервые выявленных больных, из них | 426 (100%) | 347 (100%) |
| Установлен контакт                            | 8,2%       | 12,1%      |
| Совпадений по HR                              | 100%       | 81,3%      |
| Совпадений по<br>препаратам 1 ряда            | 87,5%      | 78,1%      |

## Распространенность первичной МЛУ МБТ у больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса





Важно не только правильно назначить режим химиотерапии, но и правильно ее организовать!

## Организационные аспекты химиотерапии

- Контролируемая химиотерапия
- Ежедневный прием препаратов
- Мониторинг, предупреждение и купирование побочных действий противотуберкулезных препаратов
- Коррекция сопутствующей патологии
- Инфекционный контроль
- Удобные для больного формы организации лечения
- Повышение мотивации больного к завершению курса химиотерапии
- Преемственность в лечении

### Пример организации лечения больных туберкулезом в Республике Чувашия





Субъект РФ Приволжского ФО Площадь - 18 343 кв. км Население - 1 236 628 чел.

Ситуация по туберкулезу в 2015 году:

Заболеваемость — **52,3 на 100 тыс.** Смертность — **5,1 на 100 тыс.** 

Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ – **22,1%** 

- Широкое внедрение новых подходов к химиотерапии туберкулеза (адекватные закупки препаратов, обучение персонала)
- Повышение качества бактериологических исследований и определения ЛУ МБТ (централизация бактериологической службы, оснащение современным оборудованием — BACTEC, HAIN-GenoType MTBDRplus, HAIN-GenoType MTBDRsI, контроль ФСВОК, высокий охват ТЛЧ)
- Организация непрерывной контролируемой химиотерапии (меры повышения приверженности к лечению, межведомственное взаимодействие регламентировано нормативными документами на уровне Республики и внедрено)
- Укрепление материально-технической базы фтизиатрической службы (за счет федерального и республиканского бюджетов)



#### Успешное лечение

- впервые выявленных больных М+ 76,3%
- впервые выявленных больных и случаев рецидива **80.5%** 
  - больных МЛУ ТБ (включая ШЛУ ТБ) 60,6%

Благодарю за внимание!