



УКОРОЧЕННЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ-ТБ В КАРАКАЛПАКСТАНЕ

Д-Р ДЖЕЙ АЧАР

**РЕГИОНАЛЬНЫЙ СИМПОЗИУМ MSF ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ,
ДУШАНБЕ 2013**

СУЩЕСТВУЮЩИЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ

- Сложный
- Дорогостоящий
- Длительный
- Побочные эффекты
- Невысокий уровень успешности
 - 64% по публикациям¹
 - 54% из данных истории проекта
- Нарушения режима часты
 - 23% по публикациям ²
 - 27% из данных истории проекта в Каракалпакстане



1. Orenstein EW, et al, Lancet Infect Dis. 2009 Mar;9(3):153–61
2. Ahuja SD, PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.

“Бангладешский режим”

Короткий, высокоэффективный и недорогостоящий стандартизованный курс лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза

Арманд ван Деун 1,2, Аунг Киа Джай Мауг 3, Абдул Хамид Салим 3, Панкай Кумар Дас 3, Михир Ранджан Саркер 3, Пол Дару 3 и Ханс Л. Ридер 1,4

1 Союз по Борьбе с Туберкулёзом и Заболеваниями Лёгких, Париж, Франция; 2 Институт Тропической Медицины, Микробиологический отдел, Антверпен, Бельгия; 3 Фонд Damien-Бангладеш, Дакка, Бангладеш; 4 Институт Социальной и Превентивной Медицины, Университет Цюриха, Швейцария

was designed to minimize failure and default while reducing total treatment duration without increasing relapse frequency.

Measurements and Main Results: We report the treatment outcome of all patients with laboratory-confirmed, multidrug-resistant tuberculosis enrolled from May 1997 to December 2007. The most effective treatment regimen required a minimum of 9 months of treatment with gatifloxacin, delamanid, ethambutol, and pyrazinamide throughout the treatment period supplemented by prothionamide, kanamycin, and high-dose isoniazid during an intensive phase of a minimum of 4 months, giving a relapse-free cure of 87.5% (95% confidence interval, 82.7–91.6) among 206 patients. Major adverse drug reactions were infrequent and manageable. Compared with the 221 patients treated with regimens based on ofloxacin and commonly prothionamide throughout, the hazard ratio of any adverse outcome was 0.39 (95% confidence interval, 0.26–0.59).

Conclusion: Serial regimen formulation guided by overall treatment effectiveness resulted in treatment outcomes comparable to those obtained with first-line treatment. Confirmatory formal trials in populations with high levels of human immunodeficiency virus coinfection and in populations with a higher initial prevalence of resistance to second-line drugs are required.

Keywords: chemotherapy; fluoroquinolones; cohort studies; drug resistance; costs

The World Health Organization (WHO) estimated that 0.5 million new cases of multidrug-resistant tuberculosis (i.e., resistant to isoniazid and rifampin) emerged globally in 2007 (1). Only a minority of cases is diagnosed, and, among those living in low-income countries, only a negligible proportion ever receives appropriate chemotherapy (2). This is in spite of increasing advocacy and detailed recommendations on how to treat such patients (3). The results of programmatic management of drug-resistant tuberculosis have not been impressive, with treatment success rarely exceeding 80%, even in previously untreated

(Received in original form January 18, 2010; accepted in final form April 28, 2010)

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Armand Van Deun, M.D., Ph.D., Institute of Tropical Medicine, Nationalstraat 155, B-2000

have remained modest.

What This Study Adds to the Field

This observational study shows that a short, standardized treatment regimen based on a fourth-generation fluoroquinolone combined with other second-line drugs and supplemented by potentially still active first-line drugs was highly effective in a setting among largely HIV-negative patients without a history of prior treatment with second-line drugs.

cases (4–7). This paradox may be due to the practical challenges in implementing the current guidelines and the less than optimal use of existing drugs. Recommended treatment regimens are very long, often poorly tolerated, and difficult to monitor (3, 8).

Standardized treatment regimens with first-line drugs are highly successful in drug-susceptible tuberculosis (9). Treatment standardization has also been advocated as a feasible and potentially effective approach for multidrug-resistant tuberculosis in low-income settings, where levels of resistance to second-line drugs are generally low (10), but this has not been evaluated in a clinical trial.

The report presented here is based on tuberculosis services offered by the Damien Foundation in Bangladesh, a nongovernmental organization implementing tuberculosis services in close collaboration with the government. The project serves a rural population typical for Bangladesh of over 27 million inhabitants. There are three hospitals and 163 field clinics, providing annually treatment for about 24,000 patients with tuberculosis, 75% of whom have sputum smear-positive and fewer than 1% of whom have multidrug-resistant tuberculosis (11). Among the treatment cohorts of the years 1997 to 2007, of 124,498 sputum smear-positive patients on first-line treatment, 87.5% (n = 108,877) have been cured, and fewer than 2% failed. About 5% of the patients died or defaulted during treatment (unpublished program reports, Damien Foundation, Bangladesh).

- Наблюдательный когортный анализ
- Место проведения - Бангладеш
- Проект Фонда Damien
- 427 МЛУ-ТБ (вкл. 2 ШЛУ) участников
- 206 человек на режиме с Gfx

9+ месяцев

88% уровень успешности

Американский медицинский журнал по респираторным заболеваниям и интенсивной терапии (Am J Resp Crit Care Med), вып. 182, стр.684-692, 2010г.

Впервые опубликовано как ЦИО: 10.1164/ajccm.201001-00770С, 4 мая 2010г.

Адрес в интернете: www.atsjournals.org

“Бангладешский режим”

ван Деун, Мауг, Салим и др.: *Стандартизированный режим лечения МЛУ-ТБ в Бангладеш*

Таблица 6. Зарегистрированные неблагоприятные побочные реакции на приём препаратов во время лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза *

Неблагоприятные побочные реакции	Режим 1+2		Режим 3		Режим 4		Режим 5		Режим 6	
	n	% [†]	n	%	n	%	n	%	n	%
Пациенты	103		35		45		38		206	
Рвота	75	72.8	23	65.7	14	31.1	14	36.8	44	21.4
Дисгликемия	1	1.0	0	0.0	1	2.2	0	0.0	8	3.9
Неврологические	9	8.7	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Психические	9	8.7	1	2.9	0	0.0	1	2.6	1	0.5
Атаксия	0	0.0	0	0.0	1	2.2	0	0.0	8	3.9
Слух	5	4.9	0	0.0	1	2.2	0	0.0	13	6.3
Артралгия	18	17.5	4	11.4	4	8.9	2	5.3	2	1.0
Развитие желтухи	2	1.9	0	0.0	1	2.2	0	0.0	0	0.0

* У одного пациента может возникать несколько реакций.

† Процентное соотношение пациентов, у которых развилась данная реакция.

ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ В КАРАКАЛПАКСТАНЕ

- До настоящего времени режим использовался ограниченно в регионах с низким уровнем применения ПТП 2-го ряда
 - Камерун, Бенин, Нигер, Центральноафриканская республика, Южный Судан
- Ограниченные данные из регионов с высоким уровнем применения и устойчивостью к ПТП 2-го ряда
- Стремление преднамеренно выбрать ту группу, которая получит наибольшую пользу
 - Исключение следующих категорий:
 - с историей использования ПТП 2-го ряда в течение более чем одного месяца
 - с устойчивостью к фторхинолонам (Ofx), инъекционным препаратам или с ШЛУ-ТБ

ПЛАНИРОВАНИЕ ПРОЕКТА И КОМИТЕТ ПО МОНИТОРИНГУ ДАННЫХ И БЕЗОПАСНОСТИ*

- **Сотрудничество с министерствами здравоохранения Каракалпакстана и Узбекистана**
 - Протоколы, ресурсы, консилиумы, обучение
- **Проспективное наблюдательное исследование**
- **Основан на модели лечения туберкулеза в двух районах Каракалпакстана**
- **Согласование этических норм – этическая экспертиза MSF-ОСА и Комитет по этике Минздрава Узбекистана**

** Data Safety Monitoring Board (DSMB) =
Независимый комитет по мониторингу данных
и безопасности субъектов исследования*

ПЛАНИРОВАНИЕ ПРОЕКТА И КОМИТЕТ ПО МОНИТОРИНГУ ДАННЫХ И БЕЗОПАСНОСТИ*

- **110 участников**
- **Первичные результаты:**
 - Успешный исход на конец лечения
 - Уровень возникновения рецидива / повторной инфекции с мониторингом 12 месяцев
- **Критерии исключения: внелегочный туберкулез, почечная недостаточность, критерии ЭКГ**
- **Внешний мониторинг безопасности со стороны специальной группы, назначенной ВОЗ**

* *Data Safety Monitoring Board (DSMB) =
Независимый комитет по мониторингу данных
и безопасности субъектов исследования*

ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ В КАРАКАЛПАКСТАНЕ

- **Информированное согласие**
 - Консультирование перед началом лечения
 - Информационный материал в виде перекидной книжки (для проведения сотрудником проекта образовательной сессии с пациентом); буклет с общей информацией и информация для беременных
 - Форма согласия
- **Совместные консилиумы Минздрава и MSF**

ПЛАН РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

- **Стандартизированный режим лечения**
- **Интенсивная фаза:**
 - 4-6 месяцев
 - Длительность основана на результатах мазка мокроты и посева
 - 7 препаратов: Z-E-H-Mfx-Km-Cfz-Pto
- **Фаза продолжения:**
 - 5 месяцев
 - 5 препаратов: Z-E-Mfx-Cfz-Pto



НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП



- Кол-во пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование¹: 39
- Успешно включены в исследование: 10
- Проходят обследование на предмет включения: 8
- Исключены: 21
 - По результатам ТЛЧ: 9 (4 к Ofx, 4 ШЛУ или к инъекц.)
 - Не дали согласие: 6
 - История лечения ПТП 2-го ряда свыше 1 мес.: 3
- Побочные эффекты – лимитированы до Степени 1-2
- Побочные эффекты или исключения из исследования, связанные с ЭКГ, отсутствуют

1. На момент подготовки презентации (ноябрь 2013г.)

ДАЛЬНЕЙШИЕ ШАГИ

- **Набор участников**
 - Дальнейшая оптимизация процессов – в реальных «полевых» условиях и в лаборатории
- **Промежуточный анализ**
 - Планируется провести, когда 50 пациентов завершат интенсивную фазу лечения
- **Проверка со стороны независимого комитета по мониторингу данных и безопасности**
 - Ежеквартальные отчеты
 - Телеконференция раз в полгода

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ.

ЕСТЬ ЛИ ВОПРОСЫ?



Блог-платформа TB&Me («Туберкулез и я») – это истории реальных людей, пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом

karakalpakstan-research@oca.msf.org