

Лекарства для лечения ЛУ-ТБ, ТБИ

Оперативное информир
основные изменения в лечени
с множественной лекарс
устойчивостью и устойчи
рифампицину (МЛУ/И

Август 2018 г.

WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

THE
END TB
STRATEGY

WHO consolidated guidelines on tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment

Rapid communication:
Key changes to the treatment of drug-resistant
tuberculosis

May 2022

Распределение по группам препаратов, рекомендуемых для применения в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ

Группы и этапы	Препарат	Аббревиатура
Группа А: включить все три препарата	Левофлоксацин <i>или</i> моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквилин ^{b,c}	Bdq
	Линезолид ^d	Lzd
Группа В: добавить один или оба препарата	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин <i>или</i> теризидон	Cs Trd
Группа С: добавить для укомплектования режима и в случае невозможности использовать препараты из групп А и В	Этамбутол	E
	Деламанид ^e	Dlm
	Пиразинамид ^f	Z
	Имипенем-циластатин или меропенем ^g	Ipm-Cln Mpm
	Амикацин (или стрептомицин) ^h	Am (S)
	Этионамид <i>или</i> протионамид ⁱ	Eto Pto
	Парааминосалициловая кислота ⁱ	PAS

А ФТОРХИНОЛОНЫ₁

Механизм действия

- **Бактерицидные** антибактериальные средства широкого спектра.
- Действуют путем подавления А-субъединицы ДНК-гиразы (топоизомеразы), необходимой при репродукции бактериальной ДНК.

Метаболизм

- Быстро всасываются, выделяются почками

Дозировка

Левифлоксацин (Lfx) 1000 мг

Моксифлоксацин (Mfx) 400 – 800 мг

Бактерицидная эффективность схожая с изониазидом

Гатифлоксацин (Gfx) 400мг



А ФТОРХИНОЛОНЫ₂

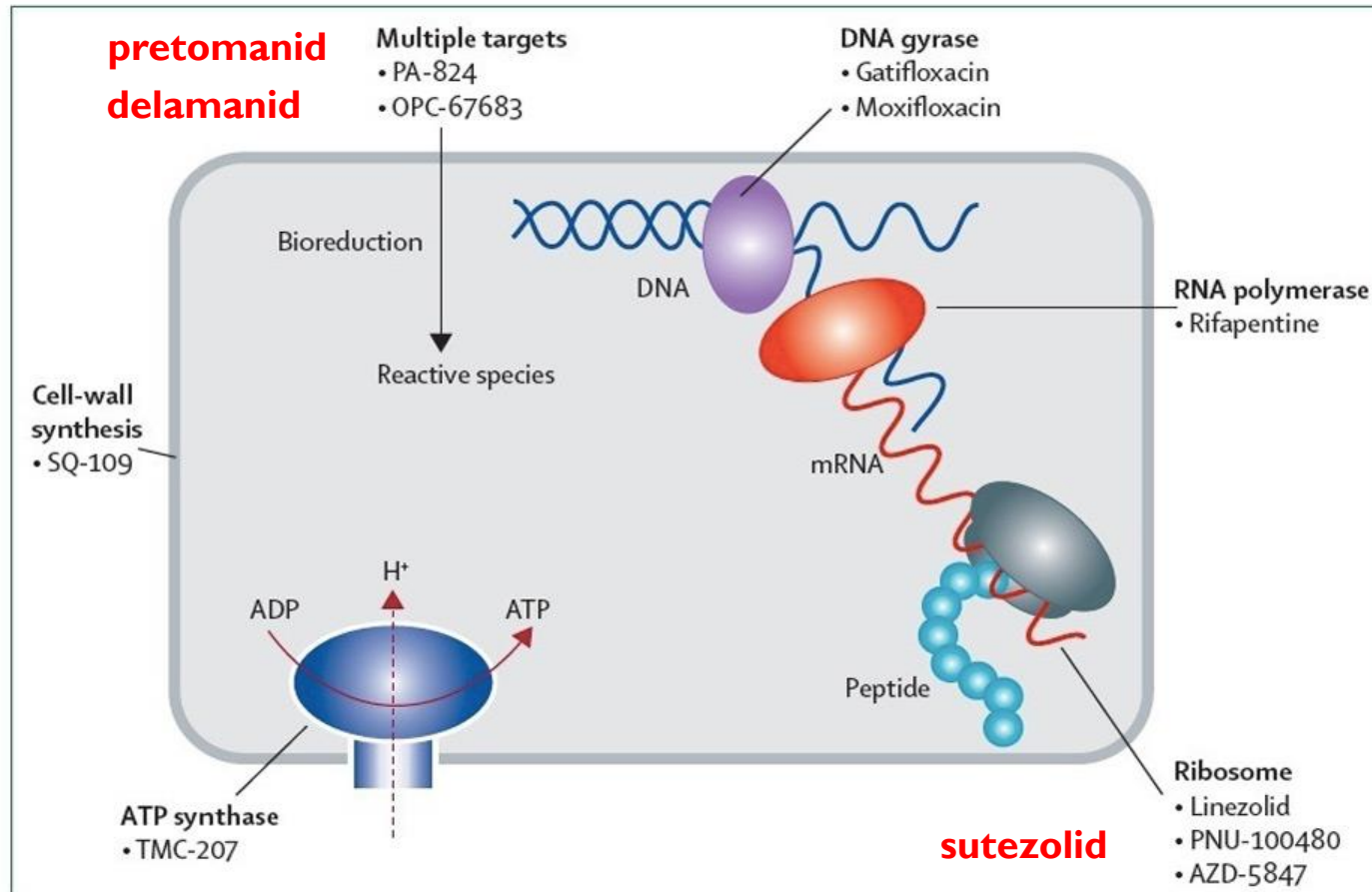
- Переносимость обычно хорошая
- Побочные явления
 - нарушения сна,
 - раздражение желудка,
 - артралгия, тендинит, разрывы сухожилий
 - удлинение интервала QTc
- Mfx удлиняет интервал QTc больше, чем Lfx и Gfx
 - Следует осторожно комбинировать с другими препаратами, которые имеют аналогичный эффект!

**The use of
bedaquiline in
the treatment of
multidrug-resistant
tuberculosis**

Interim policy guidance



2013



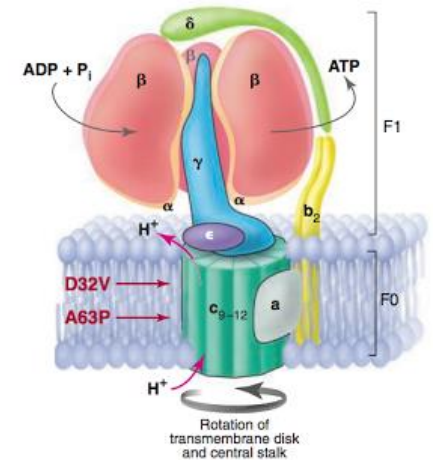
Bedaquiline

Adopted from Heysell K.

A

BEDAQUILINE, (Bdq) БЕДАКВИЛИН

- Антимикобактериальное лекарство
- Полностью новый класс - diarylquinolines
- Новый механизм действия, подавляющий АТФ-синтазу микобактерий
- Утверждено FDA США в 2012 году и EMA в Европе 2013



A

ХАРАКТЕРИСТИКА *BEDAQUILINE*

- **Бактерицидное действие**
 - Значительная бактерицидная активность 400 мг BDQ, начиная с 4 дня и в последующие дни
- **Стерилизующая активность**
 - высокая скорость абациллирования посева к концу 2-го месяца является суррогатным маркером возможной стерилизующей активности препарата Bedaquiline (Бедаквилин)
- **Предотвращение развития резистентности в комбинации с другими препаратами**
- **Минимальная токсичность** — это утверждение спорно, но побочные явления легко управляемы

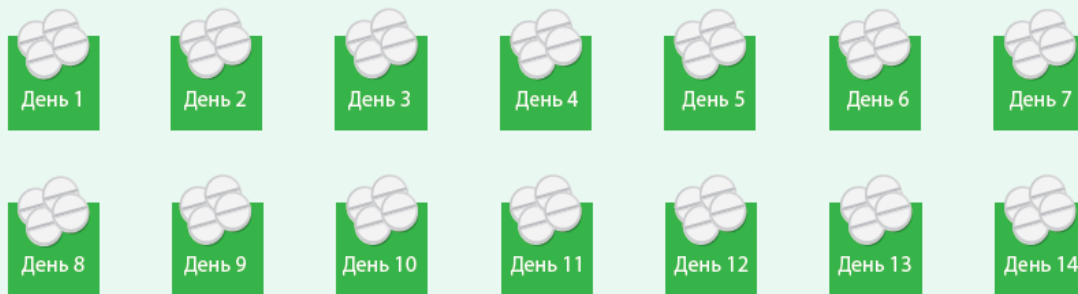
A *BEDAQUILINE₂ (SIRTURO)*



- В виде таблеток по 100 мг
- **Дозировка**
 - 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 недель, далее (с 3 по 24 неделю) по 200 мг 3 раза в неделю (с перерывом не менее 48 часов между дозами)
 - Присутствие пищи способствует всасыванию препарата из желудка
- Лечение может быть продлено через 24 недели в случае медленной конверсии культуры или для обеспечения, как минимум, 3 эффективных лекарств на стадии продолжения
- Период полувыведения составляет **5,5 месяцев**
- Перекрёстная резистентность с CFZ

Прием Бедаквина

Первые 14 доз - по 400мг раз в день, ежедневно



Дозу 15 и последующие - по 200мг один раз в день, три раза в неделю



В случае каких-либо вопросов проконсультируйтесь с лечащим врачом



USAID
ОТ АМЕРИКАНСКОГО НАРОДА

KNCV
TUBERCULOSIS FOUNDATION

CHALLENGE TB

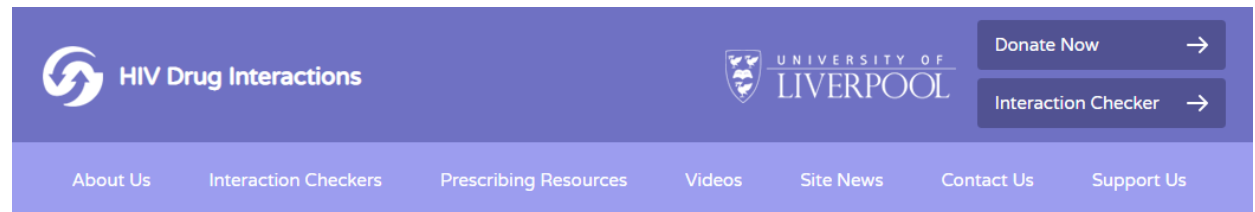
A

BEDAQUILINE - ТОКСИЧНОСТЬ

- По сравнению с плацебо, чаще наблюдались **нарушения функции печени**.
- Умеренное **удлинение интервала QTc**
- В исследовании BDQ в фазе 2Б смертность пациентов, получавших BDQ, была в пять раз выше, чем в группе, получавшей плацебо. Связь с приёмом BDQ установлена не была.
- Данные расширенной программы доступа показали хорошую переносимость.
- Нет прямого соотношения между BDQ или уровнем метаболита BDQ (M2) в плазме крови и соответствующими QTcF величинами или изменениями QTcF.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ С ИНДУКТОРАМИ/ИНГИБИТОРАМИ CYP3A4

- Следует избегать одновременного приема бедаквилина с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4
 - рифампицином (рифампицин, рифапентин и рифабутин) 2х ↓Bdq
 - лопинавиром/ритонавиром
 - Эфавирензом ...



<https://www.hiv-druginteractions.org/>

А

Линезолид (Lzd)



- Механизм действия
 - является антибиотиком группы оксазолидонов, который был первоначально одобрен для лечения резистентных грамположительных инфекций
 - Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях
- Препарат выпускается в таблетках по 600 мг
- 100% абсорбция после перорального применения
- Максимальную концентрацию в ткани достигает через 0,5 – 2 часа
- Период полураспада 5-7 часов
- Высокая биодоступность в ткани
- Хорошее проникновение в цереброспинальную жидкость (отношение между концентрацией в ткани и цереброспинальной жидкости 0,7)

А Линезолид – БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Побочное действие
 - Тошнота, извращение вкуса ("металлический" привкус),
 - подавление костного мозга,
 - периферическая невропатия, оптическая невропатия...
- Особенно при введении в дозах, превышающих 600 мг в сутки
- Побочные реакции, похоже, связаны с кумулятивной дозой
 - У пожилых людей периферическая невропатия и подавление костного мозга могут быть больше выражены
- Одобренная в настоящее время стратегия – начало терапии с 600 мг в день и снижение дозы до 300 мг во избежание токсичности
- Lzd не следует использовать с большинством антидепрессантов, так как это может спровоцировать серотониновый синдром.



В Циклосерин (Cs) / Теризидон (Trd)



- Бактериостатическое действие
- Действенен для предупреждения развития устойчивости к другим препаратам
- Дозировка: 500-750 мг в сутки
- Главные побочные реакции:
 - Психоз, изменение личности, депрессия, суицидальные тенденции,
 - Головокружение, сонливость, бессонница.

Для всех пациентов необходимо добавление пиридоксина из расчета 50 мг пиридоксина на каждые 250 мг циклосерина

В Клофазимин (Cfz)₁



- Характеризуется внутриклеточной и внеклеточной активностью против микобактерий - **стерилизующий эффект**
- Механизм действия полностью не ясен
- Дозировка: Капсулы 100мг в сутки
- Концентрируется преимущественно в макрофагах (Conalty 1964)
 - Выявлено, что живые ТБ бациллы исчезают из селезёнки и печени C57BL/6 мышей в течение 12 недель
- Длинный период полураспада (около 70 дней) и стабильная концентрация препарата в организме достигается через 1 месяц применения
- Медленная и вариабельная (45-62%) абсорбция в тканях

В Клофазимин (Cfz)₁



- Лекарство для лечения лепры
- CFZ является жирорастворимым красителем *riminophenazine*
- Используется при лечении МЛУ-ТБ в различных программах
- CFZ был ключевым компонентом в девятимесячном "Бангладешском режиме"
- **Результаты лечения (обзоры и мета-анализ)**
 - Указывают на эффективность и дополнительную активность;
 - Доза и длительность приёма требуют дальнейших исследований.

В Клофазимин (Cfz)₁



- Главные побочные реакции
 - Фотосенситивные реакции;
 - ихтиоз и сухость кожи;
 - изменение окраски кожи, роговицы и сетчатки, а также мочи - от розовой до коричнево-черной;
 - Гастроинтестинальные нарушения - анорексия и боли в животе;
 - Удлиняет интервал QTc.
- Было показано, что имеется перекрёстная резистентность с BDQ
- Биодоступность бывает лучше при применении вместе с жирной пищей

С

Деламанид (ДЕЛЬТИБА) Delamanid (DELTUVA) ,



В апреле 2014 года применение Delamanid для лечения ТБ было временно утверждено Европейским Медицинским Агентством (Otsuka)

С

Деламанид (ДЕЛЬТИБА)₂



- Антимикобактериальное лекарство из группы нитроимидазола
 - Дериват *dihydro-nitroimidazooxazole*
- Ингибирует синтез клеточной стенки микобактерий
- Активно воздействует на интенсивно размножающиеся внеклеточные МБТ и дремлющие МБТ, находящиеся в макрофагах
 - **Бактерицидное** действие и **стерилизующий** эффект
- Таблетки по 50 мг, доза - 100 мг два раза в день в течение 24 недель
- Период полураспада : 38 часов
- Относительно низкий порог развития устойчивости

С Деламанид (ДЕЛЬТИБА)₃



Присутствие пищи способствует всасыванию препарата из желудка после перорального приёма:

- Максимальную концентрацию достигает через 4-5 часов
- Стабильную концентрацию достигает после приёма в течение периода от 10 до 14 дней

Побочные явления:

- Наиболее серьезное побочное явление - удлинение QTc интервала,
- Тошнота, рвота, головокружение,
- Снижение уровня калия в крови,
- Парестезии, тревога, тремор.

С Деламамид (ДЕЛЬТИБА)₄

- Бактерицидное действие *in vitro* на чувствительные и устойчивые формы ТМ
- **Нет перекрёстной устойчивости** с другими противотуберкулёзными препаратами
- Можно применять при лечении ТБ у ВИЧ-инфицированных
- **Не индуцирует** ферменты системы цитохрома Р450
 - Не наблюдается эффект антагонизма с тремя основными антиретровирусными препаратами

С

Этамбутол (Е)

- Основная роль – **предупреждение развития лекарственной устойчивости** к другим препаратам
- **Бактериостатическое действие**, бактерицидное в больших дозах (25 mg/kg/)
- **Ингибирует биосинтез арабиногалактана** (главный полисахарид стенки микобактерий); мутации в гене *ambB* являются причиной устойчивости

Главные побочные реакции

- Ретробульбарный неврит – снижение остроты зрения, сужение полей зрения, нарушение четкости зрения и восприятия красного - зелёного цвета предметов
- Частота побочных реакций зависит от дозы

С Пиразинамид (Z)

Действует только в кислой среде на МБТ, размножающиеся в кислой среде внутриклеточно или в зоне выраженного воспаления

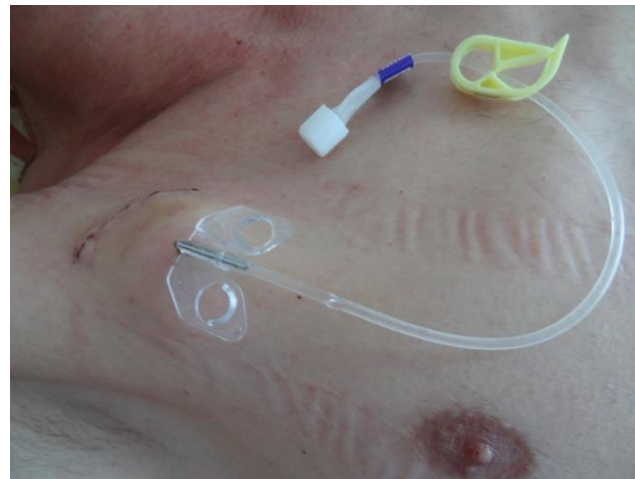
- Имеет **высокую стерилизующую активность**, но практически не обладает бактерицидной активностью
- Активным дериватом Пиразинамида является пиразиновая кислота, которая главным образом аккумулируется в кислой среде, накопление пиразиновой кислоты происходит под воздействием пиразинамидазы чувствительных к Пиразинамиду МБТ
- Устойчивость вызывает мутации в гене *rncA*, который кодирует синтез пиразинамидазы
- устойчивость развивается быстро в случае монотерапии

С КАРБАПЕНЕМЫ

Имипенем-циластатин (Imp/Cln) или меропенем (Mpm)

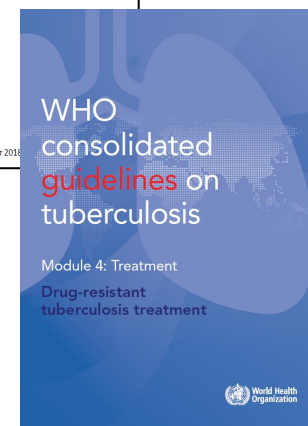
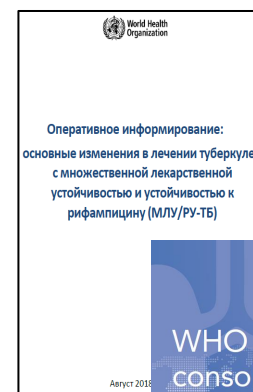
- Карбапенем и Меропенем являются активными *in vitro* к МБТ
- В некоторых исследованиях лечения МЛУ/ШЛУ ТБ описана эффективность комбинации Имипенема и Меропенема с клавулановой кислотой
- Недостаточный опыт применения, неизвестная токсичность при **длительном применении** и высокая стоимость препарата ограничивают его использование для лечения МЛУ/ШЛУ
- Продолжительность приёма зависит от количества эффективных препаратов в режиме лечения. У некоторых пациентов с высоко резистентными штаммами может потребоваться Imp/Cln в течение всего лечения.

Использование имипенема
+ Amx/Clv
требуется поставить Меди – порт



- Дозировка 500мг x 4 раза в день в/в (каждые 6 часов) или 1000мг x 2 - Минимум 10 часов между дозами
- Доза на основе компонента клавулановой кислоты, 125 мг перорально, за 60 минут перед внутривенной инфузией карбапенема.
- Нежелательные побочные явления
 - понос, тошнота или рвота.
 - судороги (связаны с инфекцией в ЦНС).

С ИНЪЕЦИРУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Бактерицидные препараты с высокой внеклеточной бактерицидной и некоторой внутриклеточной бактерицидной активностью

- К_m и С_m больше **не рекомендуется** применять ввиду повышенного риска развития неэффективного исхода лечения и возникновения рецидива (в составе более длительных режимов химиотерапии МЛУ-ТБ).
- Возможность применения **Am** и **S** следует **рассматривать** только при наличии результатов ТЛЧ, подтверждающих чувствительность и возможности обеспечения качественного аудиологического контроля потери слуха.
- **S** должен использоваться только при невозможности применения Am и при наличии результатов ТЛЧ

С Этионамид (Eto) или протионамид (Pto)

- Бактериостатическое действие
- Имеет **некоторую** перекрестную устойчивость с **H** (при мутации в гене *inhA*)
- Ингибирует синтез миколовых кислот
- Отличное проникновение в цереброспинальную жидкость
- В случае монотерапии быстро развивается устойчивость; перекрестная устойчивость бывает 100% между этионамидом и протионамидом

Главные побочные реакции

- Диспептические
- Периферическая невропатия
- Гипотиреоз

С Парааминосалициловая кислота (PAS)

- **Бактериостатическое** действие
- Действенен для применения в случаях широкой лекарственной устойчивости
- Главные побочные реакции
 - Гастроинтестинальные нарушения
 - Гепатотоксичность
 - Гипотиреоз
 - Гемолиз у пациентов с дефицитом глюкозы – 6 - фосфата дегидрогеназы

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ/ШЛУ ТБ

Претоманид / *Pretonamid* (РА-824)



- Антимикобактериальное лекарство из группы нитроимидазола
- Значительная in vitro активность к МБТ сравнима с активностью Изониазида
- Ингибирует синтез жирных и миколовых кислот в стенке МБТ, а также ингибирует синтез протеинов
- Действует на размножающиеся МБТ и оказывает бактерицидное воздействие на МБТ в гипоксических условиях
- Оказывает воздействие на лекарственно устойчивые МБТ
- Таблетки по 200 мг, доза - 200 мг один раз в день
- Присутствие пищи способствует всасыванию препарата из желудка после перорального приёма

FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs

Approval marks the second drug approved under the Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs and signals FDA's continued focus on facilitating development of new treatments to fight antimicrobial resistant infections


 Search


Pretomanid FGK



pretomanid

Table of contents

- [Overview](#)
- [Authorisation details](#)
- [Product information](#)
- [Assessment history](#)



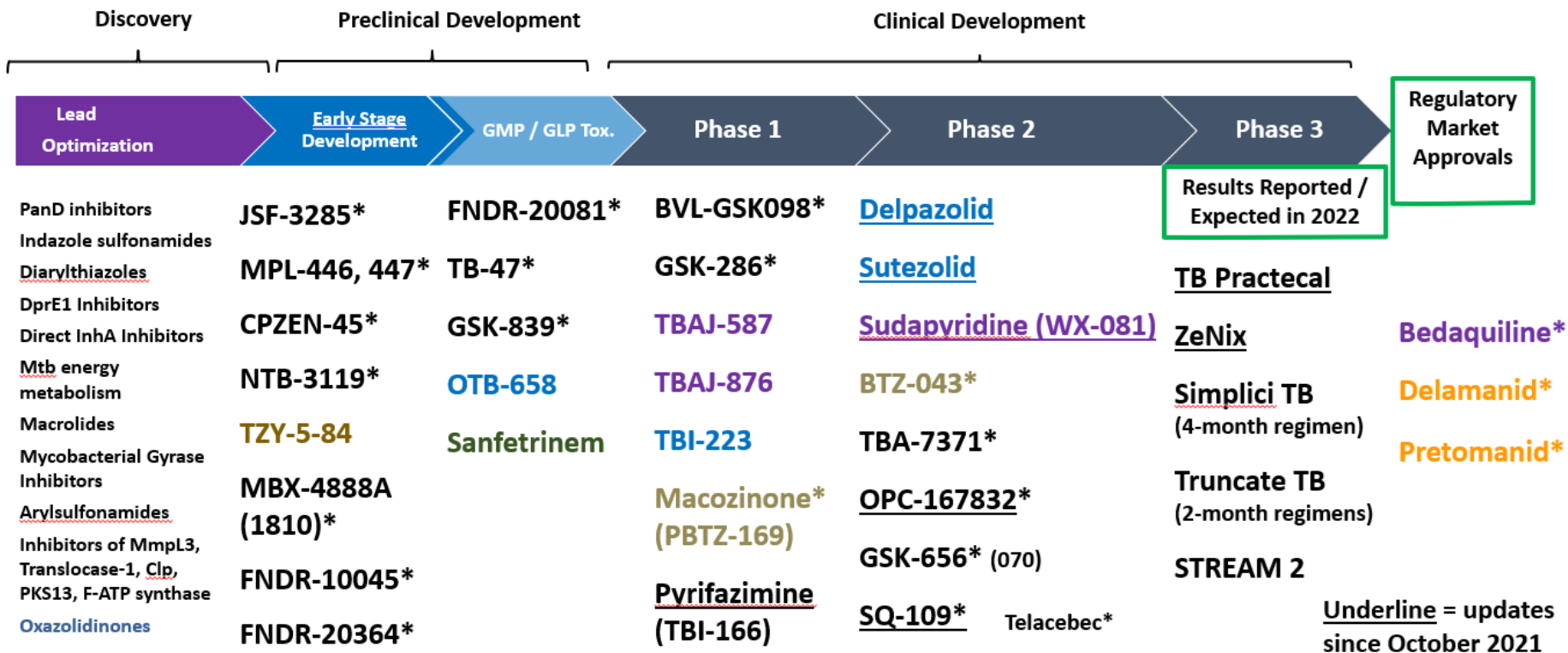
Overview

Pretomanid FGK is a medicine for treating adults with drug-resistant tuberculosis. It is used to treat tuberculosis that is:

- extensively drug-resistant (resistant to at least 4 antibiotics used for treating tuberculosis, including the standard antibiotics isoniazid and rifampicin);
- multi-drug resistant (resistant to isoniazid and rifampicin) and when antibiotics used for this form of tuberculosis do not work or cause unacceptable side effects.

Pretomanid FGK is used together with bedaquiline and linezolid.

2022 Global New TB Drug Pipeline¹



*New chemical class. Known chemical classes for any indication are color coded: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide, beta-lactam.

¹ New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound series identified: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>

Underline = updates since October 2021

 **WORKING GROUP**
ON NEW TB DRUGS
www.newtbdrugs.org

Updated: March 2022

ЛТБИ

Изониазид (Н)

- Хорошо проникает в ткани (включая СМЖ) и является **сильным бактерицидным** препаратом
- Побочные реакции изониазида
 - вызывает бессимптомные, транзиторные повышения уровня аминотрансферазы у примерно 10–20% пациентов
 - клинический (обычно обратимый) гепатит 0,1%
 - периферическую невропатию
 - сыпь, лихорадку и изредка - анемию и агранулоцитоз



У рифамбутина, рифампина и рифапентина схожая фармакокинетика, антибактериальные спектры и побочные эффекты.

Пероральная абсорбция хорошая, характерно быстрое насыщение тканей тела и жидкостей, включая ЦСЖ.

Рифабутин и рифампицин одинаково эффективны в схемах при туберкулезе у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов.

Однако если пациенты проходят антиретровирусную терапию (АРТ), предпочтительным для применения является **рифабутин**, поскольку он **с меньшей вероятностью индуцирует выработку ферментов метаболизма семейства цитохромов Р-450**, которые снижают уровни ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сыворотке крови.

Рифапентин используется для лечения **туберкулёз лёгких и латентных форм туберкулеза**.

Лечение лекарственно-чувствительного
туберкулеза:
Оперативное информирование

Июнь 2021



Rapid communication:
Key changes to the treatment of drug-resistant
tuberculosis

May 2022

6 месяца
Рифампицин
Изониазид
Этамбутол
Пиразинамид

=

4 месяца
Рифапентин (Р)
Моксифлоксацин
Этамбутол
Пиразинамид

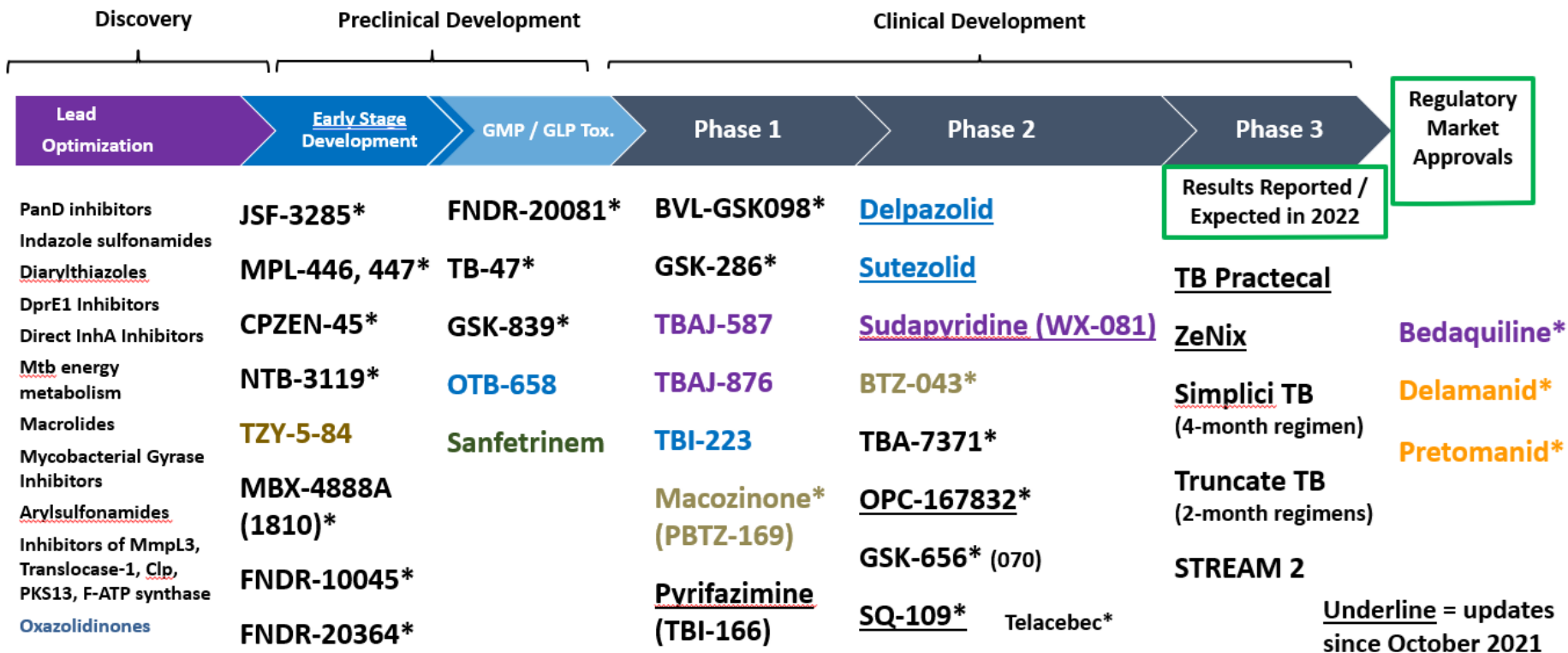
Укороченный режим лечения:

Мазок-отрицательный, посев-отрицательный
туберкулез легких, рентгенологический ответ после
интенсивной фазы

4–6 Bdq_(6 m) - Lfx-Cfz-Z-E-H_h-Lzd_(2m) / 5 Lfx-Cfz-Z-E

The 6-month BPaL_(600mg) regimen with or without Mfx

2022 Global New TB Drug Pipeline¹



*New chemical class. Known chemical classes for any indication are color coded: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide, beta-lactam.

¹ New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound series identified: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>

Underline = updates since October 2021

 **WORKING GROUP**
ON NEW TB DRUGS
www.newtbdrugs.org

Updated: March 2022