

Лечение изониазида - устойчивого ТБ. Разбор случаев.

Врач Гинта Балоде
Латвийский центр
туберкулёза и лёгочных заболеваний

**6-месячный курс (H)REZ с
левофлоксацином**

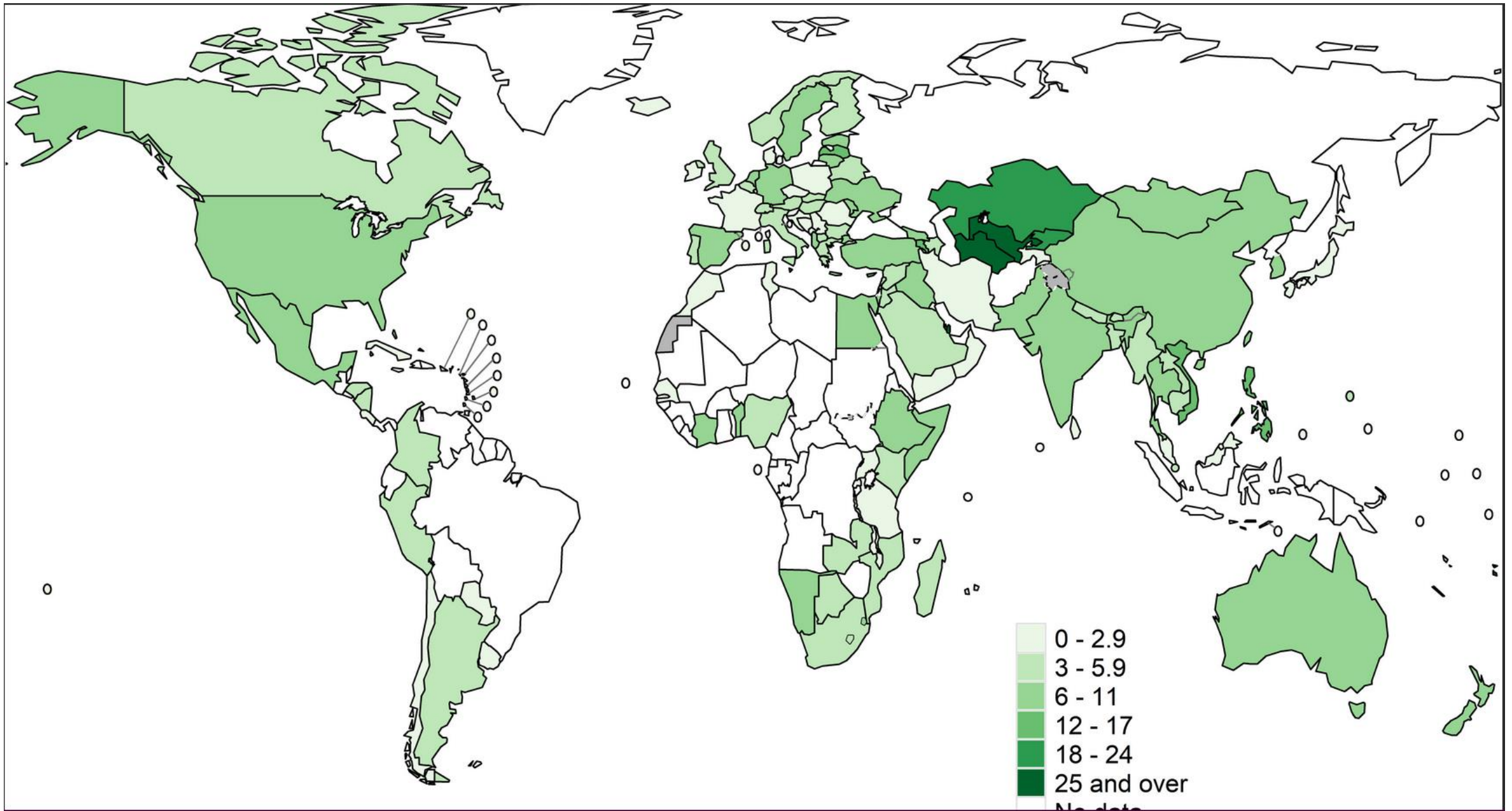


Введение

- Глобально, Ну-ТБ ~ 7,4% среди вновь выявленных пациентов, 11.4% среди рецидивов (2003-2017 год, 156 стран, 211,753 пациентов) ¹
- В Латвии Ну-ТБ 12-14% ²
- Устойчивость к изониазиду может увеличить вероятность развития резистентности к другим препаратам

1. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM, et al. (2020) Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. PLoS Med 17(1): e1003008. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003008>.

2. Prevalence of isoniazid mono-resistant TB in Latvia Vīksna, A., Ozere, I., Balode, G., Pole, I., Norvaisa, I. & Riekstina, V., 2020, In: Medicina (Lithuania). 56, S1, p. 243



Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM, et al. (2020) Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. *PLoS Med* 17(1): e1003008. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003008>.

WHO region	Isoniazid resistance without rifampicin resistance (Hr-TB)		Any isoniazid resistance	
	New	Previously treated	New	Previously treated
Africa	4.5 (3.5–5.5)	6.3 (3.1–10.4)	6.4 (5.2–7.6)	13.5 (8.8–19.0)
Americas	5.0 (4.1–6.1)	7.6 (5.3–10.3)	8.0 (6.9–9.2)	22.8 (28.9–36.8)
Eastern Mediterranean	7.2 (5.8–8.7)	6.3 (3.3–10.2)	10.7 (9.1–12.5)	23.5 (17.8–29.7)
European	4.9 (3.7–6.2)	15.3 (13.9–16.8)	25.4 (24.0–26.7)	47.4 (45.4–49.3)
Southeast Asian	7.6 (6.6–8.6)	12.6 (11.1–14.3)	10.3 (9.2–11.4)	25.7 (23.7–27.8)
Western Pacific	8.8 (8.0–9.6)	11.5 (7.4–16.4)	12.9 (12.0–13.9)	33.9 (27.9–40.2)
Global	7.4 (6.5–8.4)	11.4 (9.4–13.4)	10.7 (9.6–11.9)	27.2 (24.6–29.9)

Abbreviations: Hr-TB, isoniazid-resistant, rifampicin-susceptible TB; TB, tuberculosis; WHO, World Health Organisation

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003008.t001>

Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM, et al. (2020) Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. PLoS Med 17(1): e1003008. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003008>.

**WHO treatment
guidelines for isoniazid-
resistant tuberculosis**

Supplement to the WHO treatment
guidelines for drug-resistant tuberculosis

THE
END TB
STRATEGY



**Сводное
руководство
ВОЗ по
туберкулезу**

Модуль 4. Лечение

Лечение лекарственно-
устойчивого туберкулеза



Всемирная организация
здравоохранения
Европейское региональное бюро

Лабораторная диагностика I

- **Xpert MTB/RIF** в качестве первоначального теста для всех пациентов, проверяемых на наличие ТБ



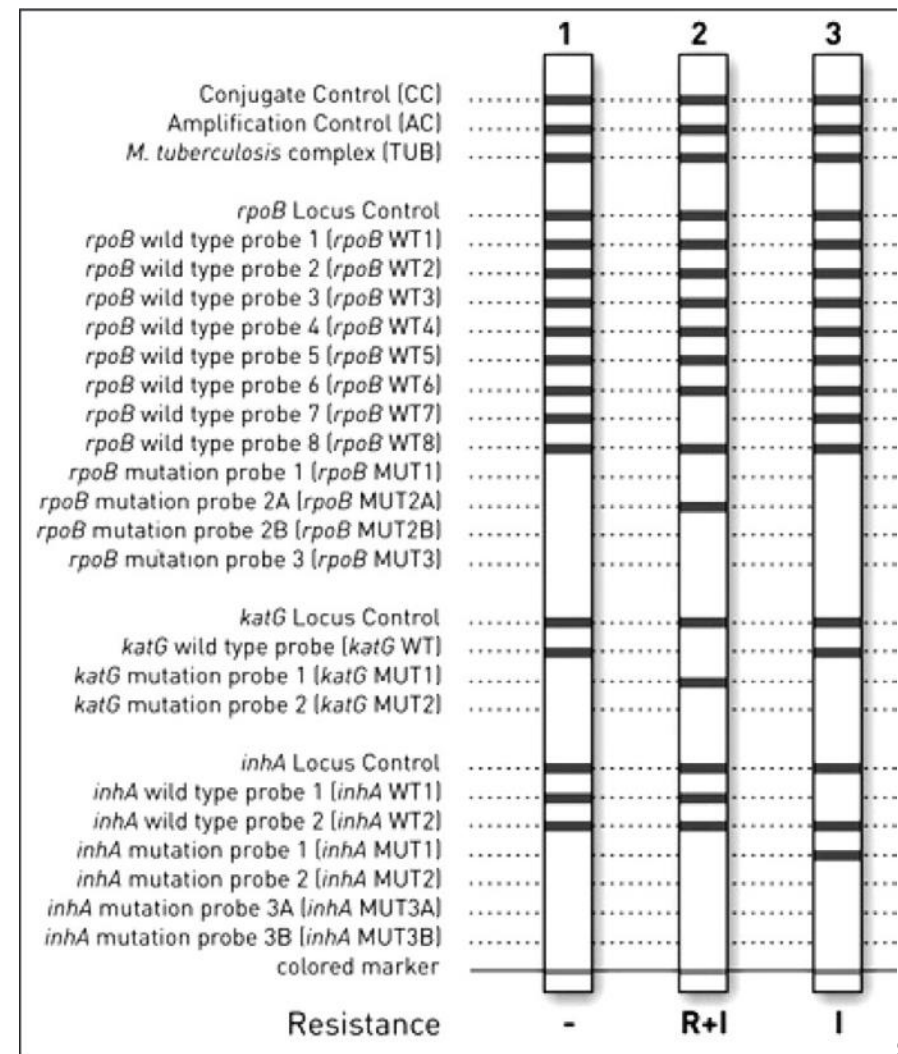
- **дополнительное тестирование с помощью LPA**

(На смену LPA могут прийти системы на жидких средах, но минус этого метода заключается в увеличении срока ожидания результатов)

Лабораторная диагностика II

- LPA - мутации *rpoB*, *katG*, *inhA* ¹
- чувствительность к фторхинолонам и пипразинамиду ¹

1. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021.
2. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis Interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians



Рекомендации

1. Режимы лечения рифампицин-чувствительного и изониазид-устойчивого туберкулеза

1.1 Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом (Ну-ТБ) рекомендуется лечение рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом и левофлоксацином в течение 6 месяцев.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

1.2 Не рекомендуется добавлять в режим лечения пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным, изониазид-устойчивым туберкулезом стрептомицин или другие инъекционные препараты.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

- **Эмпирическое лечение** Ну-ТБ, как правило, **не рекомендуется**. В ситуациях с вескими основаниями для постановки диагноза Ну-ТБ (например, **при тесных контактах с больными открытой формой Ну-ТБ**, но без лабораторного подтверждения Ну-ТБ), режим (H)REZ с левофлоксацином **может быть назначен** до лабораторного подтверждения лекарственной устойчивости, если устойчивость к рифампицину уже надежно исключена.

Почему левофлоксацин?

- этот препарат имеет **наилучшие показатели по безопасности** и наиболее часто использовался в исследованиях,
- по сравнению с моксифлоксацином левофлоксацин имеет **меньше известных лекарственных взаимодействий** с другими препаратами.
- хотя левофлоксацин может препятствовать клиренсу ламивудина, в отличие от моксифлоксацина у него нет противопоказаний к применению совместно с другими антиретровирусными препаратами

Добавление левофлоксацина к режиму (H)REZ рекомендовано всем пациентам с Ну -ТБ, за исключением следующих случаев:

- в случаях, когда невозможно исключить устойчивость к рифампицину;
 - при известной или предполагаемой устойчивости к левофлоксацину;
 - при известной непереносимости фторхинолонов;
 - при известном или предполагаемом риске удлинения интервала QT;
 - в период беременности или грудного вскармливания (не является абсолютным противопоказанием).
-
- **При невозможности применения фторхинолонов пациент с Ну -ТБ тем не менее может получать лечение в рамках режима 6(H)REZ!!!**

Изониазид

- при обнаружении специфических мутаций **inhA** (и при отсутствии мутаций **katG**) **увеличение дозы изониазида может быть эффективным**; таким образом, можно рассмотреть вопрос о назначении дополнительных доз изониазида до **15 мг/кг/сут**

Лечения на период свыше 6 месяцев

- для пациентов с распространенным поражением;
- для пациентов с задержкой конверсии результата мазка/посева

исключить приобретение **дополнительной устойчивости к рифампицину**, а также по возможности к фторхинолонам и пипразинамиду!!!!

Клинический случай - 1

Анамнез I

- Женщина, 53 лет
- Госпитализирована: 31.01.2017.
- Симптомы: отрицает

- *Анамнез заболевания:*

исследована как контакт с больным туберкулезом,
рентгенограмма, СКТ органов грудной клетки - изменения в правом легком,
Флюоресцентная микроскопия мокроты – отрицательно, GeneXpert/Rif в мокроте
отрицательный.

Консультирована пульмонологом, направлена в стационар

Анамнез II

- *Анамнез заболеваний:*
 - гистерэктомия
- *Анамнез жизни и наследственность:*
 - Никогда не курила, не принимала наркотики, алкоголь - редко;
 - Работала на фабрике по производству клея

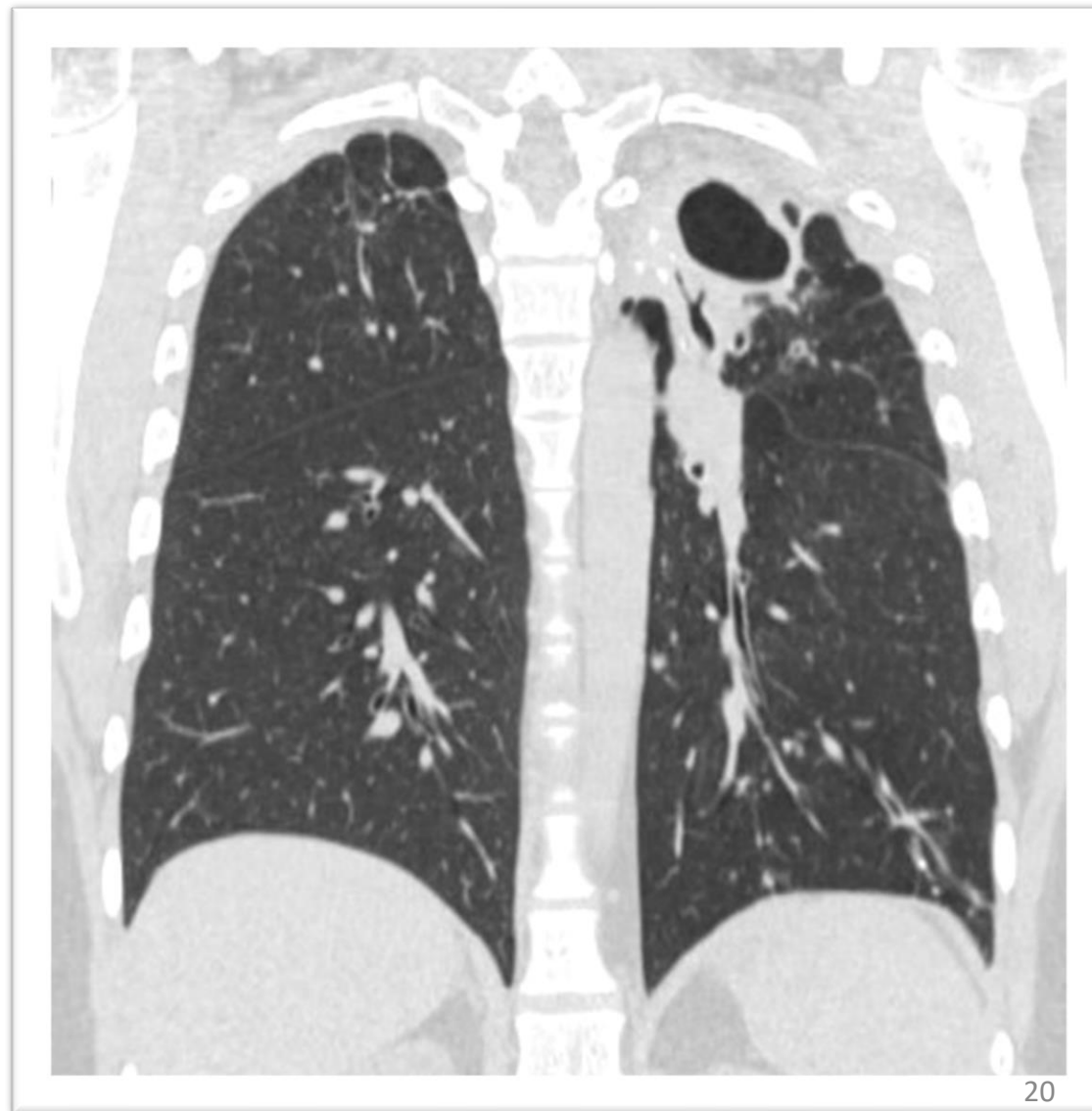
Объективное обследование

- *Status praesens obiectivus communis* – вес – 70 кг, рост - 1.58 м, температура – 36.8°C, периферические лимфатические узлы не увеличены
- *Systema respiratorium* – ЧД-14 в мин., дыхание везикулярное, SpO2 – 97%
- *Systema cardiovasculare* – ЧСС 76 в мин., АД-120/80 mmHg, периферических отеков нет
- *Systema digestorium, Systema urogenitale, Systema nervorum* – без отклонений от нормы

Рентгенограмма, СКТ пациентки



Рентгенограмма, СКТ Сына пациентки - изониазид - устойчивый ТБ



Результаты обследования

Дата	Материал	Микроскопия по Цилю-Нильсену	Флюоресцентная микроскопия	GeneXpert/Rif
17.01.2017.	мокрота	-	отрицательно	отрицательно
01.02.2017.	мокрота	-	отрицательно	-
02.02.2017.	Бронхос.	-	отрицательно	отрицательно
03.02.2017.	мокрота	-	отрицательно	-

- ВИЧ: отрицательно



1. Ваша тактика:

- ждем посев
- начинаем режим (H)REZ
- начинаем режим **(H)REZ с левофлорксацином**

Рекомендации локального консилиума

- в связи с большой вероятностью туберкулеза, начать лечение несмотря на начальные отрицательные результаты.
- изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, офлоксацин

Микробиологическое исследование

- положительный посев ВАСТЕС на 32. день, чувствительность на 39. день

ЧИСЛО		Н	Р	Е	З	OfI
Тест	Результат					
02.02.2017.	13.03.2017.	у	ч	ч	ч	ч

Терапия

- Отменить - изониазид
- продолжать - рифампицин,
этамбутол,
пиразинамид,
офлоксацин (левофлоксацин)

Клинический случай - 2

Анамнез I

- Мужчина, 38 лет
- Госпитализирован: 24.04.2017.

- Симптомы: продуктивный кашель, лихорадка до 38° по вечерам,
снижение массы тела – 10 кг, ночная потливость

- *Anamnesis morbi*: прогрессирующее с марта 2017.
Рентгенография грудной клетки – двухсторонние изменения.
Контакт с туберкулезными больными отрицает.
Последняя рентгенограмма - не помнит.

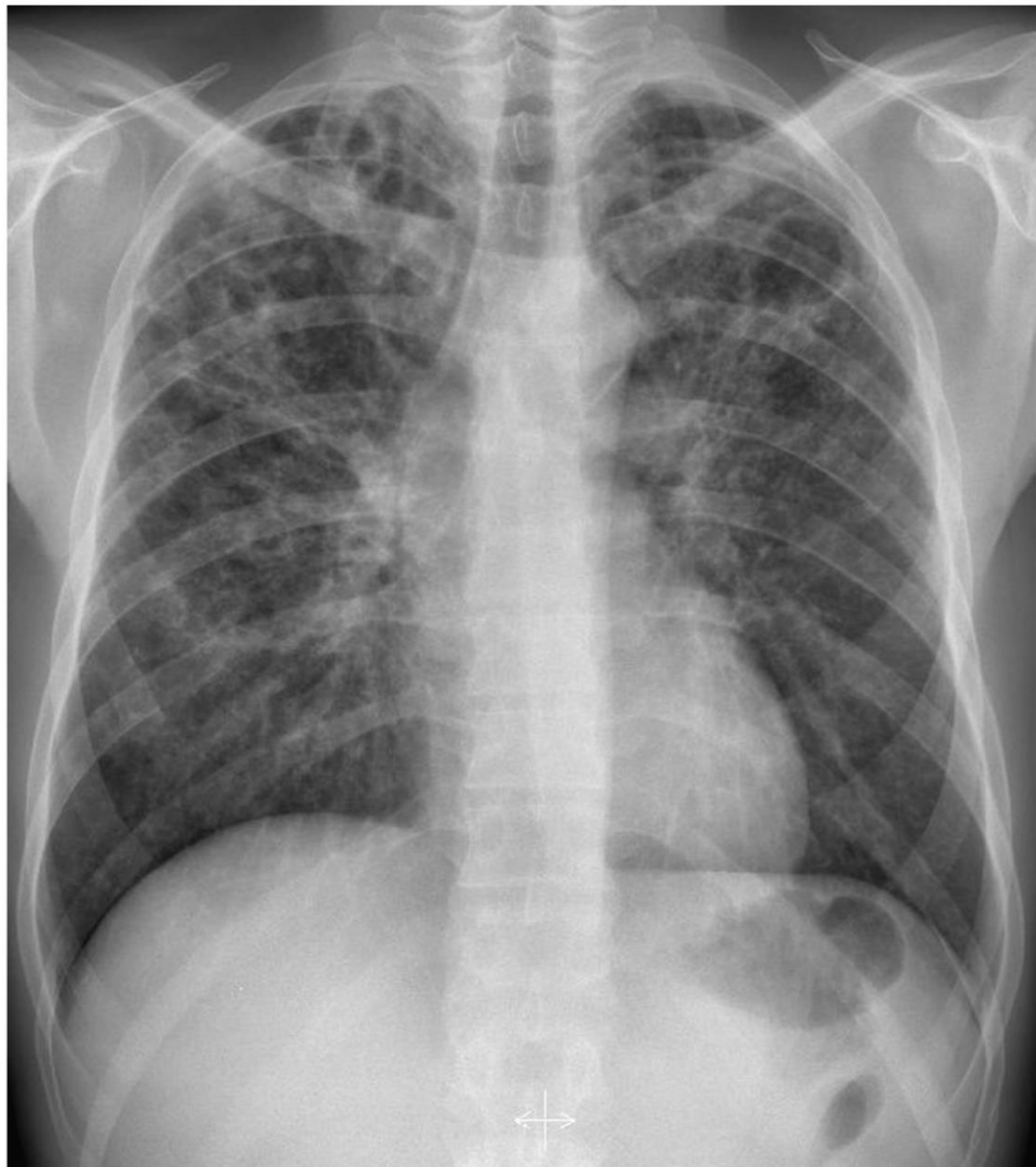
Анамнез II

- *Анамнез заболеваний:*
 - хронические заболевания отрицает
- *Анамнез жизни и наследственность:*
 - курит в течение 18 лет $\frac{1}{2}$ пачки в день, прием наркотических веществ отрицает, употребляет алкоголь регулярно
 - работает строителем

Объективное обследование

- *Status praesens obiectivus communis* – вес – 60 кг, рост - 1.83 м, температура – 36.7°C, периферические лимфатические узлы не увеличены
- *Systema respiratorium* – ЧД-14 в мин., дыхание везикулярное, SpO2 – 98%
- *Systema cardiovasculare* – ЧСС 76 в мин., АД-120/70 mmHg, периферических отеков нет
- *Systema digestorium, Systema urogenitale, Systema nervorum* – без отклонений от нормы

Рентгенограмма, СКТ пациента



Результаты обследования

Дата	Материал	Микроскопия по Цилю-Нильсену	Флюоресцентная микроскопия	GeneXpert/Rif
24.04.2017.	мокрота	3 АРБ	8 АРБ	Позитивный/ Rif - чувствительный
25.04.2017.	мокрота	-	2+	-

- ВИЧ: отрицательно
- Лечение – H, R, E, Z - 16 доз

- положительный посев ВАСТЕС на 7. день, чувствительность на 15. день

ЧИСЛО		Н	Р	Е	З	OfI
Тест	Результат					
24.04.2017.	09.05.2017.	у	ч	ч	ч	ч



2. Ваша тактика:

- продолжим лечение с (H)REZ 9 месяцев
- режим **(H)REZ с левофлорксацином**
- режим (H)REZ с стрептомицином

Рекомендации локального консилиума

- Отменить - изониазид
- продолжать - рифампицин,
этамбутол,
пиразинамид,
офлоксацин (левофлоксацин)

Клинический случай - 3

Анамнез I

- Мужчина, 73 года
- Госпитализирован: 17.01.2019.
- Симптомы: продуктивный кашель, лихорадка до 38° по вечерам, снижение массы тела, ночная потливость
- *Anamnesis morbi*: прогрессирующее течение симптомов с декабря 2018.
Рентгенография грудной клетки была проведена – двухсторонние изменения.
Контакт с туберкулезными больными отрицает.
Последняя рентгенограмма - 2011.
Туберкулёз в детстве.

Анамнез II

- *Анамнез заболеваний:*
 - хронические заболевания отрицает
- *Анамнез жизни и наследственность:*
 - не курит/курил 25 лет , прием наркотических веществ отрицает, употребляет алкоголь регулярно
 - пенсионер

Объективное обследование

- *Status praesens obiectivus communis* – вес – 46 кг, рост - 1.72 м, температура – 36.2°C, периферические лимфатические узлы не увеличены
- *Systema respiratorium* – ЧД-14 в мин., двухсторонняя крепитация, SpO2 – 98%
- *Systema cardiovasculare* – ЧСС 86 в мин., АД-100/70 mmHg, периферических отеков нет
- *Systema digestorium, Systema urogenitale, Systema nervorum* – без отклонений от нормы

Рентгенограмма, СКТ пациента



Результаты обследования I

Дата	Материал	Микроскопия по Цилю-Нильсену	Флюоресцентная микроскопия	GeneXpert/Rif
17.01.2019.	мокрота	отрицательно	отрицательно	Позитивный/ Rif - чувствительный
25.01.2019.	мокрота	-	1+	-

- ВИЧ: отрицательно
- Лечение – H, R, E, Z

Результаты обследования II

ЧИСЛО	rpoB	katG	inhA
17.01.2019/25.01.2019.	нет мутации	Мутации – MUT1	нет мутации



3. Ваша тактика:

- режим **(H)REZ с левофлоксацином**
- режим (H)REZ - высокая доза изониазида до 15 мг/кг/сут
- режим (H)REZ с стрептомицином

Результаты обследования III

положительный посев ВАСТЕС на 14. день, чувствительность на 21. день

ЧИСЛО		Н	R	E	Z	Lfx
Тест	Результат					
17.01.2019.	07.02.2019.	у	ч	ч	ч	ч

Рекомендации локального консилиума

- Отменить - изониазид
- продолжать - рифампицин,
этамбутол,
пиразинамид,
офлоксацин (левофлоксацин)

Спасибо за внимание!

