

# Наблюдение за эффективностью лечения

**Линда Баркане**

Врач отделение МЛУ-ТБ стационара  
«Центр туберкулеза и заболеваний легких»  
Рижской Восточной клинической  
университетской больницы,  
ВОЗ Центр сотрудничества по обучению и  
исследованную МЛУ-ТБ

# СТРУКТУРА ЛЕКЦИИ

- Оценка до начала лечения
- Наблюдение за эффективностью лечения и побочными явлениями
- Критерии неудачи лечения

# ОЦЕНКА ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

# РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ АНАЛИЗЫ В НАЧАЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

- Рентгенограммы грудной клетки
- Бактериоскопия мазков мокроты и посевы 2 – 3 образцов
- GeneXpert, LPA, тестирование лекарственной чувствительности на препараты первого и второго рядов
- Анаилзы крови:
  - Общий анализ крови (лейкоциты, эритроциты , тромбоциты, гемоглобин),
  - Глюкоза,
  - Креатинин,
  - Уровень печеночных ферментов,
  - Калий,
  - Альбумин ( $\geq 2.8$  г/дл - 28 г/л).
- ЭКГ (QTcF < 500 мс)
- Скрининг ВИЧ-инфекции (вирусная нагрузка, CD4)
- Острота зрения и цветовосприятие, проверка на слепоту
- Скрининг периферической нейропатии

# НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ И ПОБОЧНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ

# ПРОГРЕСС ЛЕЧЕНИЯ

Классические **симптомы** туберкулеза – кашель с мокротой, лихорадка и потеря массы тела – обычно устраняются в течение первых же нескольких недель лечения

– кашель с мокротой – в течение нескольких месяцев

# ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ

- Ежедневно - при каждой встрече с работником ДОТС



# МАССА ТЕЛА

- Исходный показатель
- Ежемесячный контроль

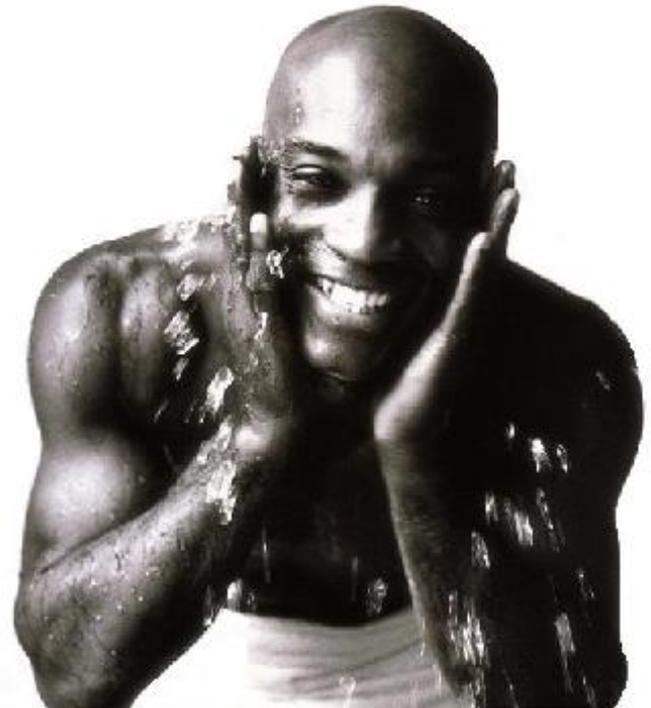


Таблица 3.1. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОГО РЯДА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ

| Препараты                 | Рекомендуемые дозы                   |               |                                      |                      |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------------------------------|----------------------|
|                           | Ежедневный приём                     |               | Приём 3 раза в неделю                |                      |
|                           | Дозы и рекомендуемые границы (мг/кг) | Максимум (мг) | Дозы и рекомендуемые границы (мг/кг) | Максимум в день (мг) |
| Изониазид                 | 5 (4–6)                              | 300           | 10 (8–12)                            | 900                  |
| Рифампицин                | 10 (8–12)                            | 600           | 10 (8–12)                            | 600                  |
| Пиразинамид               | 25 (20–30)                           | –             | 35 (30–40)                           | –                    |
| Этамбутол                 | 15 (15–20)                           | –             | 30 (25–35)                           | –                    |
| Стрептомицин <sup>а</sup> | 15 (12–18)                           |               | 15 (12–18)                           | 1000                 |

# Annex 2: Dosage by weight band for medicines used in MDR-TB regimens, adults and children

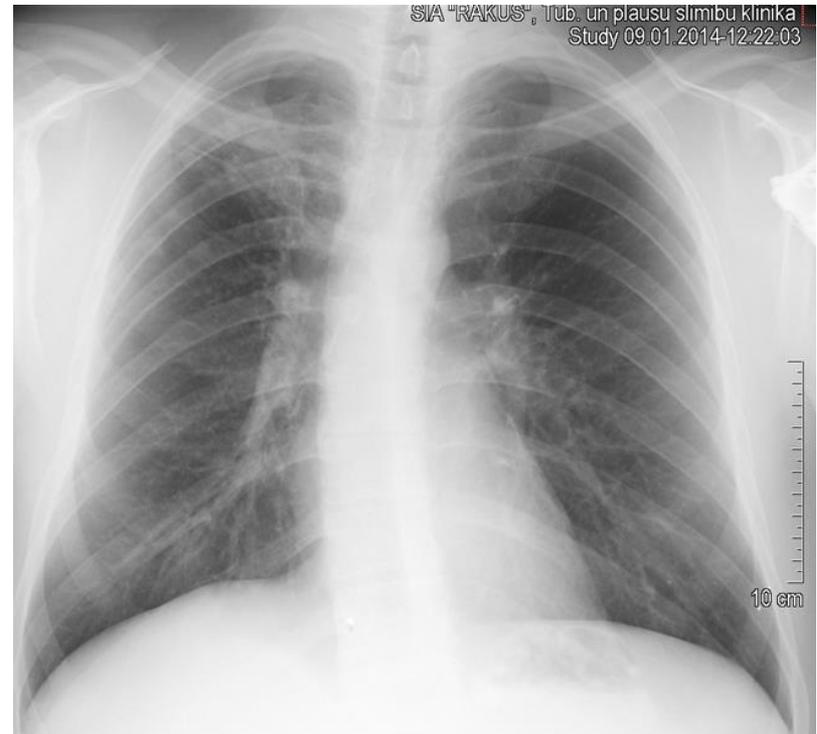
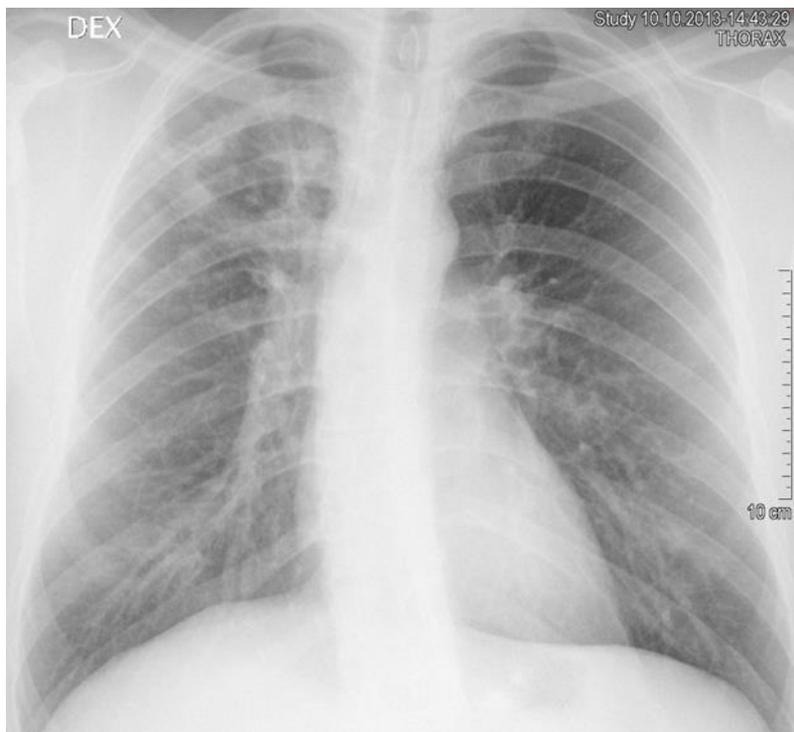
## Dosing of medicines used in second-line MDR-TB regimens by weight band in patients older than 14 years

| Group       | Medicine                                | Weight-based daily dose      | Formulation  | Weight bands for patients older than 14 years <sup>a</sup> |          |          |          |        | Usual upper daily dose <sup>b</sup> | Comments   |
|-------------|---|------------------------------|--|--|----------|----------|----------|--------|-------------------------------------|--|
|             |   |                              |  | 30–35 kg   | 36–45 kg | 46–55 kg | 56–70 kg | >70 kg |                                     |  |
| A           | <i>Fluoroquinolones</i><br>Levofloxacin | - <sup>c</sup>               | 250 mg tab   | 3  | 3        | 4        | 4        | 4      | 1.5 g                               |  |
|             |   |                              | 500 mg tab   | 1.5  | 1.5      | 2        | 2        | 2      |                                     |  |
|             |   |                              | 750 mg tab   | 1  | 1        | 1.5      | 1.5      | 1.5    |                                     |  |
|             | Moxifloxacin                            | standard dose <sup>c,d</sup> | 400 mg tab   | 1  | 1        | 1        | 1        | 1      | 400 mg                              |  |
|             |   |                              | 400 mg tab   | 1 or 1.5   | 1.5      | 1.5 or 2 | 2        | 2      | 800 mg                              | as used in the standardized shorter MDR-TB regimen |
| Bedaquiline | - <sup>c</sup>                          | 100 mg tab                   | 4 tabs od for first 2 weeks; then 2 tabs od M/W/F for 22 weeks |  |          |          |          | 400 mg |                                     |  |
| Linezolid   | - <sup>c</sup>                          | 600 mg tab                   | (<15 y)  | (<15 y)  | 1        | 1        | 1        | 1.2 g  |                                     |  |
| B           | Clofazimine                             | - <sup>c</sup>               | 50 mg cap or tab   | 2  | 2        | 2        | 2        | 2      | 100 mg                              |  |
|             |   |                              | 100 mg cap or tab  | 1  | 1        | 1        | 1        | 1      | 100 mg                              |  |
|             | Cycloserine or terizidone               | 10–15 mg/kg                  | 250 mg cap   | 2  | 2        | 3        | 3        | 3      | 1 g                                 |  |

| Group                        | Medicine                      | Weight-based daily dose                | Formulation                   | Weight bands for patients older than 14 years <sup>a</sup> |             |           |             |             | Usual upper daily dose <sup>b</sup> | Comments   |
|------------------------------|-------------------------------|--|-------------------------------|--|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------------------------------|--|
|                              |                               |  |                               | 30–35 kg   | 36–45 kg    | 46–55 kg  | 56–70 kg    | >70 kg      |                                     |  |
| C                            | Ethambutol                    | 15–25 mg/kg                            | 400 mg tab                    | 2  | 2           | 3         | 3           | 3           | –                                   |  |
|                              | Delamanid                     | – <sup>c</sup>                         | 50 mg tab                     | 2 bd   | 2 bd        | 2 bd      | 2 bd        | 2 bd        | 200 mg                              |  |
|                              | Pyrazinamide                  | 20–30 mg/kg                            | 400 mg tab                    | 3  | 4           | 4         | 4           | 5           | –                                   |  |
|                              |                               |  | 500 mg tab                    | 2  | 3           | 3         | 3           | 4           |                                     |  |
|                              | Imipenem-cilastatin           | – <sup>c</sup>                         | 0.5 g + 0.5 g vial            | 2 vials (1 g + 1 g) bd                                     |             |           |             |             | –                                   | To be used with clavulanic acid  |
|                              | Meropenem                     | – <sup>c</sup>                         | 1 g vial (20 ml)              | 1 vial 3 times per day or 2 vials bd                       |             |           |             |             | –                                   | To be used with clavulanic acid  |
|                              | Amikacin                      | 15–20 mg/kg                            | 500 mg/2 ml vial <sup>e</sup> | 2.5 ml   | 3 ml        | 3 to 4 ml | 4 ml        | 4 ml        | 1 g                                 |  |
|                              | Streptomycin                  | 12–18 mg/kg                            | 1 g vial <sup>e</sup>         | Calculate according to the dilution used                   |             |           |             |             | 1 g                                 |  |
|                              | Ethionamide or prothionamide  | 15–20 mg/kg                            | 250 mg tablet                 | 2  | 2           | 3         | 3           | 4           | 1 g                                 | Once daily dose advised but can start with 2 divided doses until tolerance improves  |
|                              | <i>p</i> -aminosalicylic acid | 8–12 g/day in 2–3 divided doses        | PAS sodium salt (4 g) sachet  | 1 bd   | 1 bd        | 1 bd      | 1 bd        | 1 to 1.5 bd | 12 g                                |  |
| PAS acid (4 g) sachet        |                               |  | 1 bd                          | 1 bd   | 1 bd        | 1 bd      | 1 to 1.5 bd |             |                                     |  |
| Other medicines <sup>f</sup> | Isoniazid                     | 4–6 mg/kg (standard dose) <sup>d</sup> | 300 mg tab                    | 2/3  | 1           | 1         | 1           | 1           | –                                   | 100 mg isoniazid tablet can facilitate the administration of certain dosages<br>Pyridoxine given with isoniazid in patients at risk (such as those with HIV, malnutrition) |
|                              |                               | 10–15 mg/kg (high dose) <sup>d</sup>   | 300 mg tablet                 | 1.5  | 1.5         | 2         | 2           | 2           |                                     |  |
|                              | Clavulanic acid <sup>g</sup>  | – <sup>c</sup>                         | 125 mg tab <sup>g</sup>       | 1 bd   | 1 bd        | 1 bd      | 1 bd        | 1 bd        | –                                   | Only to be used with carbapenems   |
| Other medicines <sup>f</sup> | Kanamycin                     | 15–20 mg/kg                            | 500 mg/2 ml vial <sup>e</sup> | 2 to 2.5 ml  | 2.5 to 3 ml | 3 to 4 ml | 4 ml        | 4 ml        | 1 g                                 | M/W/F dosing of aminoglycosides at 25 mg/kg/day may limit toxicity and inconvenience when the injectable agents are used in longer MDR-TB regimens                         |
|                              | Capreomycin                   | 15–20 mg/kg                            | 500 mg/2 ml vial <sup>e</sup> | 2.5 ml   | 3ml         | 3 to 4 ml | 4 ml        | 4 ml        | 1 g                                 |  |
|                              | Gatifloxacin                  | – <sup>c</sup>                         | 400 mg tab                    | 2  | 2           | 2         | 2           | 2           | 800 mg                              | Not used in <18 year olds (no quality assured product currently available)   |
|                              | Thioacetazone                 | – <sup>c</sup>                         | 150 mg tab                    | 1  | 1           | 1         | 1           | 1           | –                                   | Not used in <18 year olds (no quality assured product currently available)   |

# РЕНТГЕНОГРАММЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

- Исходные, затем, как минимум, каждые 6 мес.
- Рентгенография: медленное улучшение или стабильность



# БАКТЕРИОСКОПИЯ МАЗКОВ МОКРОТЫ И ПОСЕВЫ

???

ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ ТБ

М/ШЛУ-ТБ

# ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ ТБ

| Месяцы лечения |        |        |       |  |  |
|----------------|--------|--------|-------|--|--|
| 1              | 2      | 3      | 4     | 5  | 6  |
| [=====         | =====] | [----- | ----- | -----  | -----]   |
|                | •      |        |       | • <sup>а</sup><br>Если М+,<br>провести посев<br>и ТЛЧ <sup>б</sup> | • <sup>а</sup><br>Если М+,<br>провести посев<br>и ТЛЧ <sup>б</sup> |



|        |           |  |       |   |   |
|--------|-----------|--|-------|---|---|
| [===== | =====]    | [-----                                   | ----- | -----   | -----]  |
|        | •<br>(M+) | •<br>Если М+,<br>провести посев<br>и ТЛЧ |       | •<br>Если М+,<br>провести посев<br>и ТЛЧ <sup>б</sup> | •<br>Если М+,<br>провести посев<br>и ТЛЧ <sup>б</sup> |

**Genexpert**

# ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ МИКРОСКОПИИ ПО ЗАВЕРШЕНИИ ФАЗЫ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

- начальная фаза химиотерапии не проводилась под должным **контролем**, и пациент не соблюдал предписанного **режима лечения**;
- **низкое качество** противотуберкулёзных препаратов;
- **дозы** противотуберкулёзных препаратов были ниже рекомендованных границ;
- процесс выздоровления был замедлен, поскольку перед началом лечения у больного имелись выраженные каверны и **высокая бактериальная нагрузка**;
- имеются **сопутствующие заболевания** или состояния, которые препятствуют соблюдению больным лечебного режима или формированию ответа на лечение;
- у больного могли быть **лекарственно-устойчивые МБТ**, резистентные к препаратам первого ряда;
- микроскопия выявляет **нежизнеспособные МБТ**

**М/ШЛУ-ТБ**

# БАКТЕРИОСКОПИЯ МАЗКОВ МОКРОТЫ И ПОСЕВЫ М/ШЛУ-ТБ

## Section 5. Monitoring patient response to MDR-TB treatment using culture

### 5.1 Recommendation

| No. | Recommendation  |
|-----|---|
| 5.1 | In multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) patients on longer regimens, the performance of sputum culture in addition to sputum smear microscopy is recommended to monitor treatment response ( <i>strong recommendation, moderate certainty in the estimates of test accuracy</i> ). It is desirable for sputum culture to be repeated at monthly intervals. |

- Ежемесячно
- **Конверсия мокроты** - определяется как отрицательные результаты двух исследований (микроскопии мазков и посевов), проведенных последовательно с промежутком в 30 дней.
  - среднее время - три месяца
- ~~GenXpert, LiPA?~~



# ТЕСТИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

- **Исходные** показатели – чувствительность к препаратам первого и второго рядов
- **Повторный тест** – при положительном посеве или реверсии посева после четвёртого месяца

# КРИТЕРИИ НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ

# КРИТЕРИИ НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ

- Сохранение бактериовыделения по данным бактериоскопии мазков или посевов после **8–10 мес** химиотерапии
- **Прогрессирование** распространенного двустороннего поражения легких **по рентгенологическим данным** при невозможности проведения хирургического вмешательства
- **Высокая** степень лекарственной **устойчивости** при невозможности назначения **двух дополнительных** противотуберкулезных препаратов
- Тяжелая **непереносимость** химиотерапии
- Общее **ухудшение** клинических показателей, в число которых обычно входят потеря массы тела и дыхательная недостаточность

# РАЗБОР СЛУЧАЕВ

## ГИНТС, 47 ЛЕТ

- В августе 2019
  - кашель с мокротой (6-7 месяцев), кашель с кровью
  - слабость, T 37<sup>0</sup>C
  - плохой аппетит, потеря веса 24 кг

| Дата     |           | H | R | E | Z | Lzd | Cfz | Bdq | Lfx | Mfx | Lzd |
|----------|-----------|---|---|---|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Тест     | Результат |   |   |   |   |     |     |     |     |     |     |
| 23.08.19 | GeneXpert |   | у |   |   |     |     |     |     |     |     |
| 23.08.19 | 4.09.19   | у | у | у | у | ч   | ч   | ч   | ч   | ч   | ч   |

| Дата     | МИКРОСКОПИЯ | ПОСЕВ      | ДАТА     |
|----------|-------------|------------|----------|
| 23.08.19 | 9 АРБ       | Позитивный | 4.09.19  |
| 27.08.19 | 3 АРБ       | 1+         | 1.10.19  |
| 20.09.19 | Н           | негативный | 15.11.19 |
| 23.09.19 | Н           | негативный | 20.11.19 |
| 7.10.19  | Н           | негативный | 4.12.19  |
| 8.10.19  | Н           | негативный | 4.12.19  |

Lfx Bdq Lzd Trd Cfz

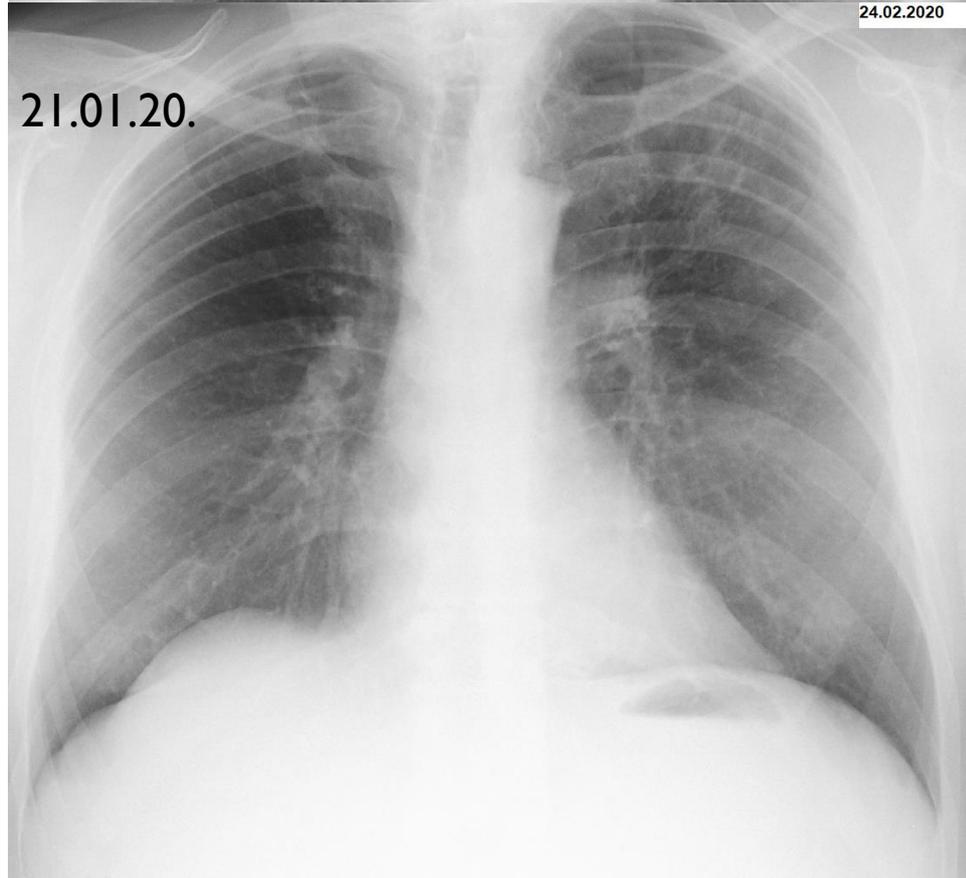
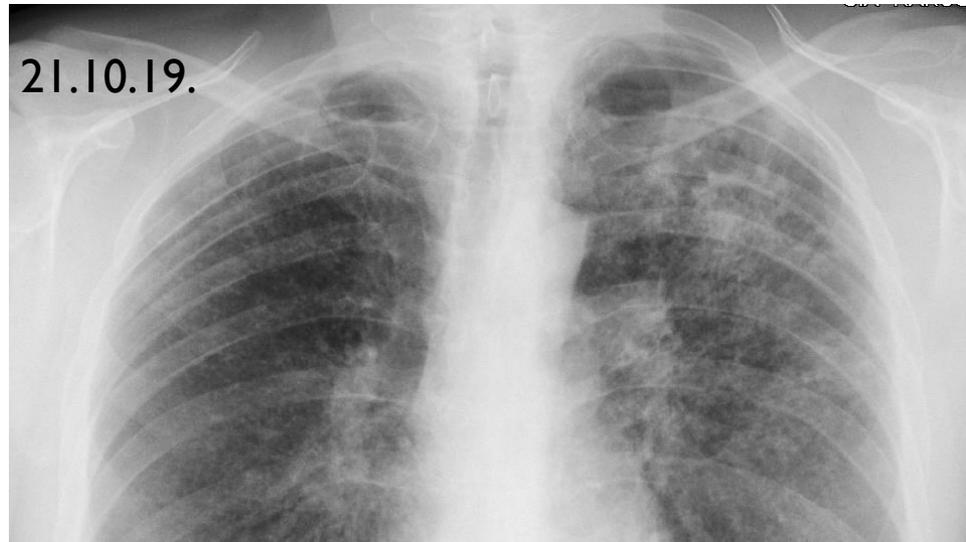
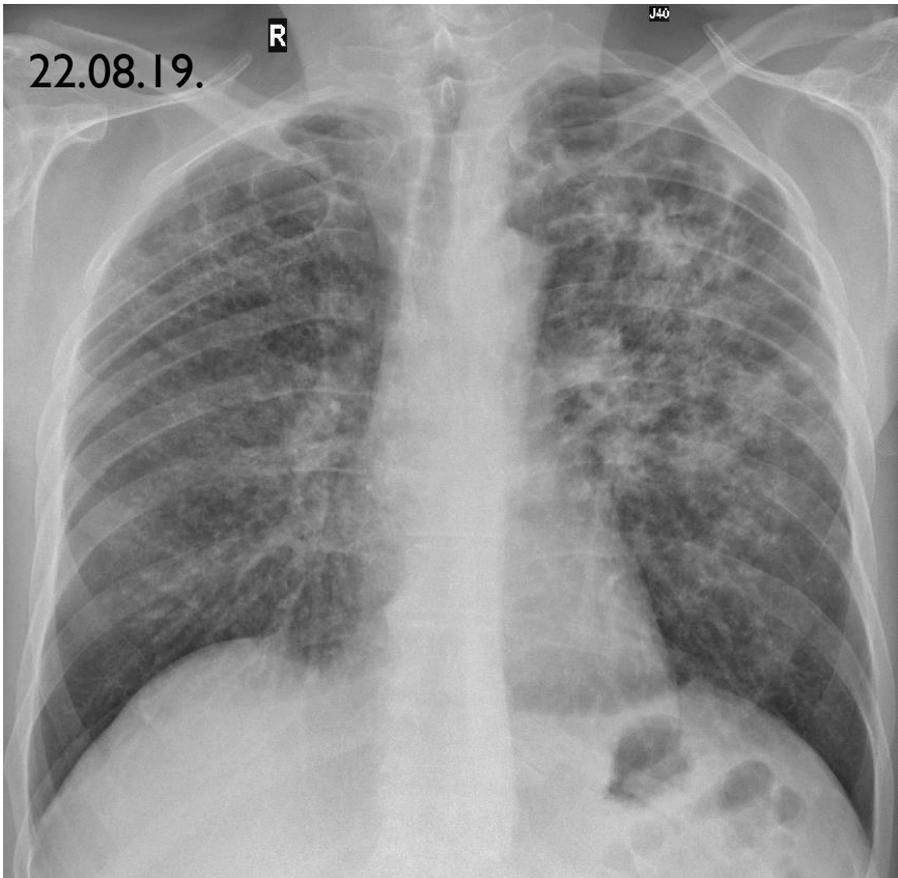
# Эффективная терапия?

- Эффективная
- Неэффективный

- **23.08.19.78** кг 185 см, индекс массы тела – **22,79** кг/см<sup>2</sup>
- **28.02.20.88** кг 185 см, индекс массы тела – **25,71** кг/см<sup>2</sup>

# Эффективная терапия?

- Эффективная
- Неэффективный

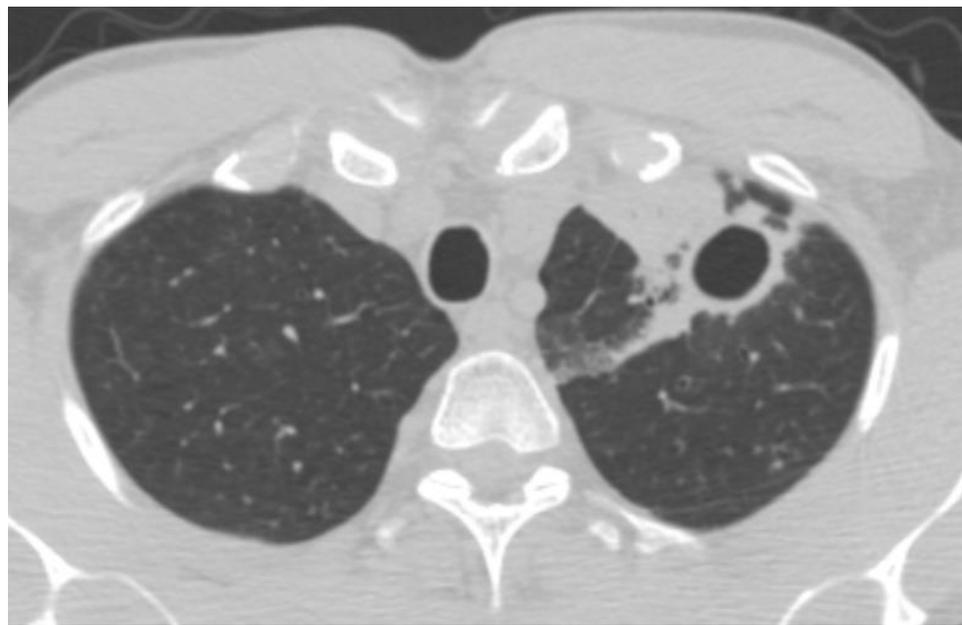
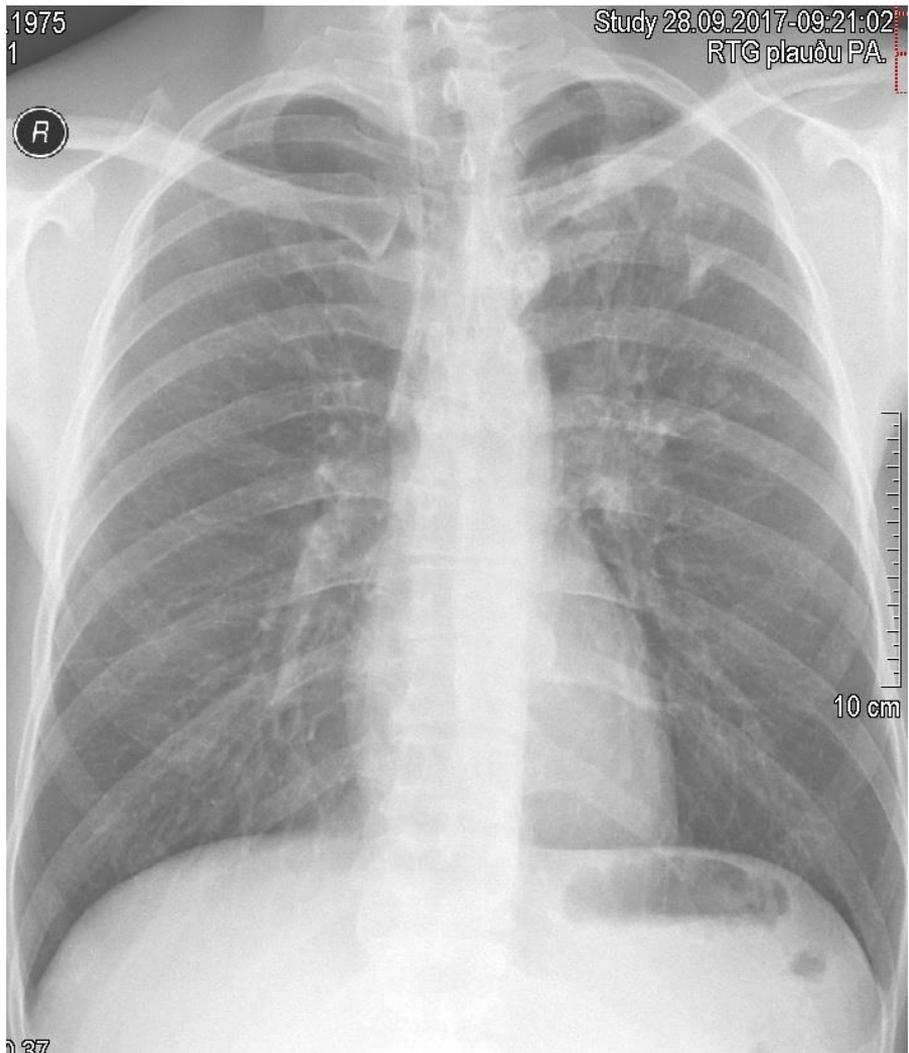


# Эффективная терапия?

- Эффективная
- Неэффективный

## АРТУР, 42 ГОДА

- В сентябре 2017
  - кашель с мокротой,
  - плохой аппетит, потеря веса 2 кг,
  - одышка.
  
- Семейный врач назначает курс антибиотиков



| ЧИСЛО     |            | H | R | E | Z | Km | Cm | Am | Lfx | Mfx | Lzd | Cs | PAS | Pto |
|-----------|------------|---|---|---|---|----|----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|
| Тест      | Результат  |   |   |   |   |    |    |    |     |     |     |    |     |     |
| 5.10.2017 | GeneXpert  |   | у |   |   |    |    |    |     |     |     |    |     |     |
| 5.10.2017 | 23.10.2017 | у | у | у | ч | ч  | ч  | ч  | ч   | ч   | ч   |    |     |     |

| ЧИСЛО     | МИКРОСКОПИЯ | ПОСЕВ      | ДАТА       |
|-----------|-------------|------------|------------|
| 5.10.2017 | 9 АРБ       | Позитивный | 17.10.2017 |
| 6.10.2017 | Н           |            |            |
| 6.11.2017 | Н           |            |            |
| 7.11.2017 | Н           |            |            |

Km Lfx Pto Trd Z

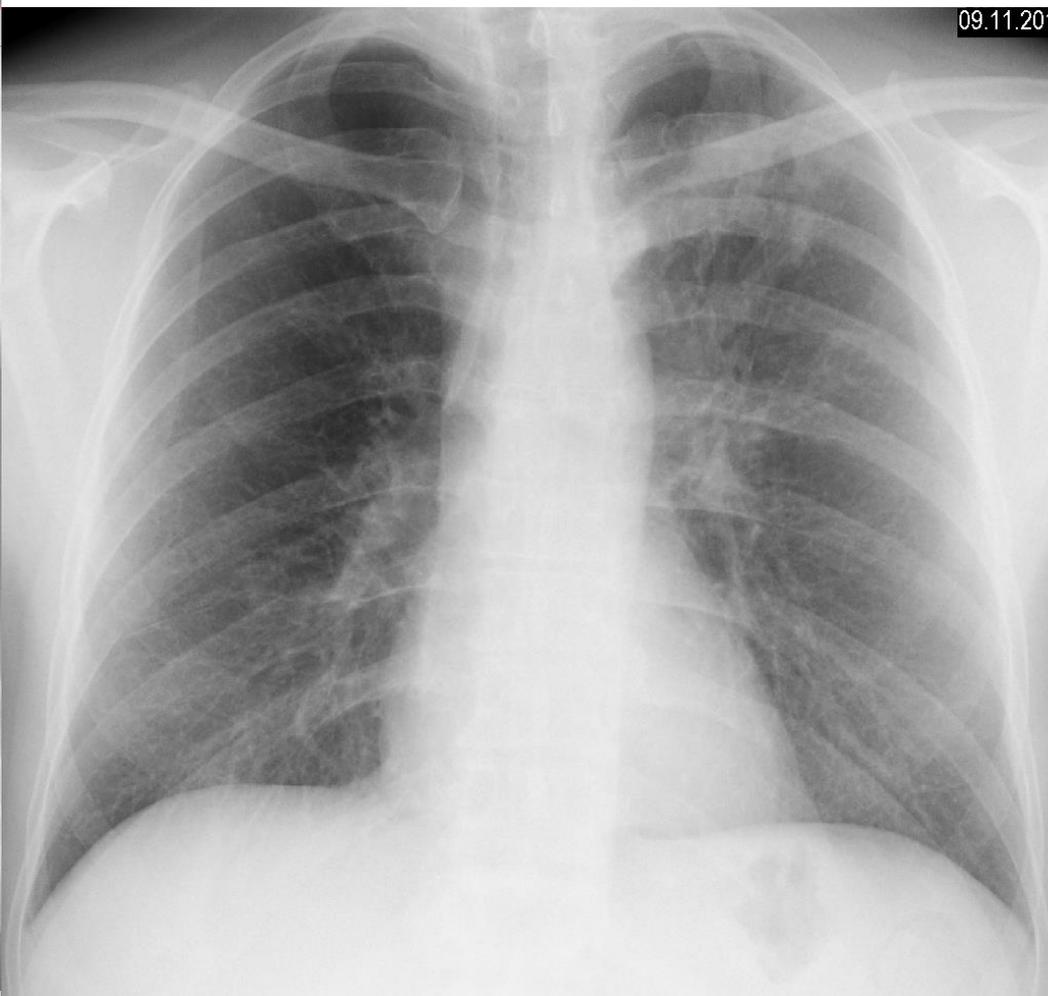
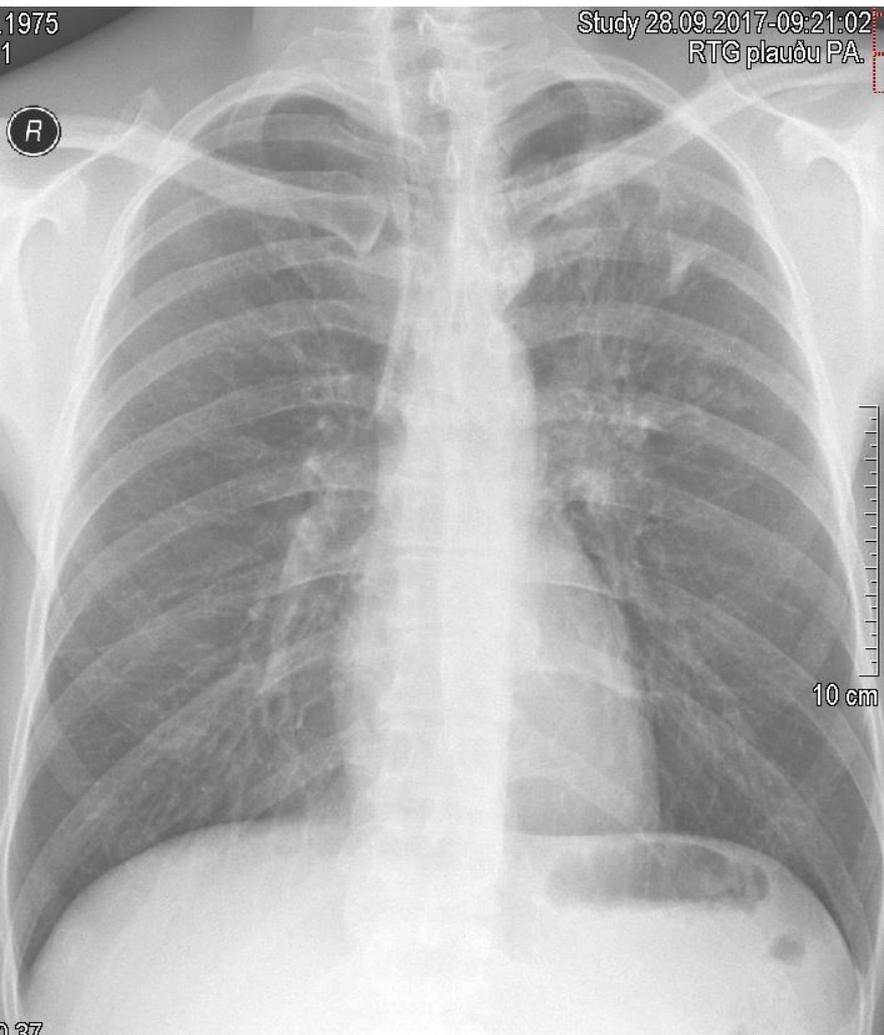
# Эффективная терапия?

- Эффективная
- Неэффективный

- 9.10.2017. 62 кг 177 см, индекс массы тела – 19,79 кг/см<sup>2</sup>
- 28.10.2017. 67 кг 177 см, индекс массы тела – 21,39 кг/см<sup>2</sup>

# Эффективная терапия?

- Эффективная
- Неэффективный



# Эффективная терапия?

- Эффективная
- Неэффективный

# ВИКТОР, 65 лет

- В ноябре 2017

— боль в груди

| число      |             | H | R | E | Z | Km | Cm | Am | Lfx | Mfx | Lzd | Cs | PAS | Pto |
|------------|-------------|---|---|---|---|----|----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|
| Тест       | Результат   |   |   |   |   |    |    |    |     |     |     |    |     |     |
| 5.12.2017. | GeneXpert   |   | у |   |   |    |    |    |     |     |     |    |     |     |
| 4.12.2017. | 30.12.2017. | у | у | у | ч | ч  | у  | ч  | ч   | ч   | ч   | ч  | ч   | у   |

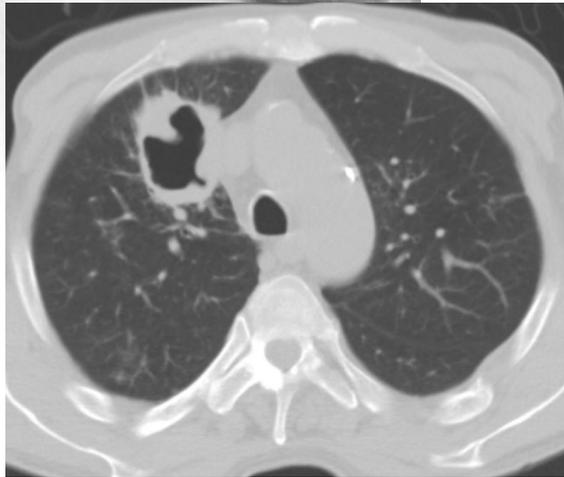
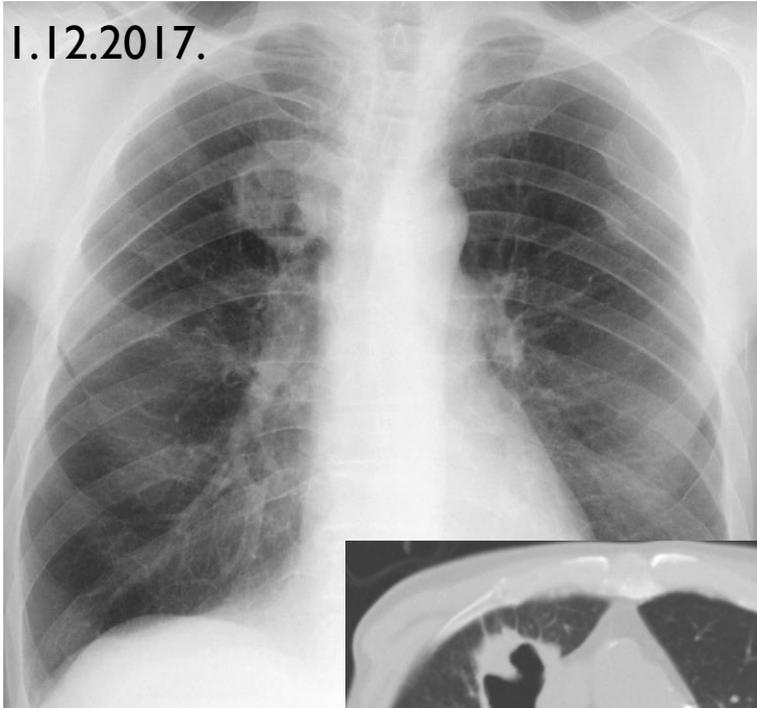
| ЧИСЛО       | МИКРОСКОПИЯ | ПОСЕВ             |
|-------------|-------------|-------------------|
| 1.12.2017.  | негативный  | негативный        |
| 4.12.2017.  | негативный  | <b>10 колоний</b> |
| 5.12.2017.  | негативный  | негативный        |
| 11.01.2018. | негативный  | негативный        |
| 6.02.2018.  | негативный  | негативный        |
| 7.03.2018.  | негативный  | негативный        |
| 12.04.2018. | негативный  | негативный        |

Km Lfx Lzd Pto Trd

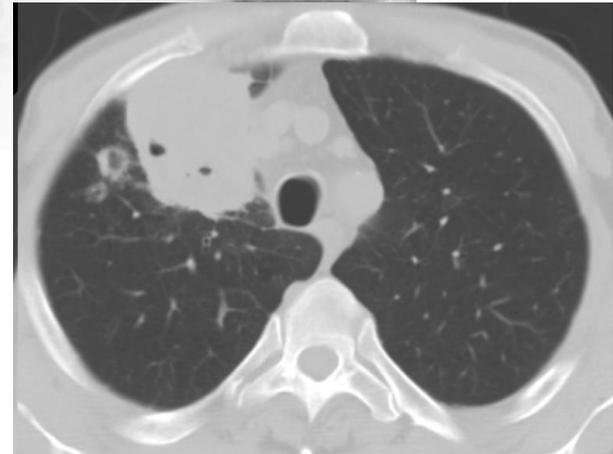
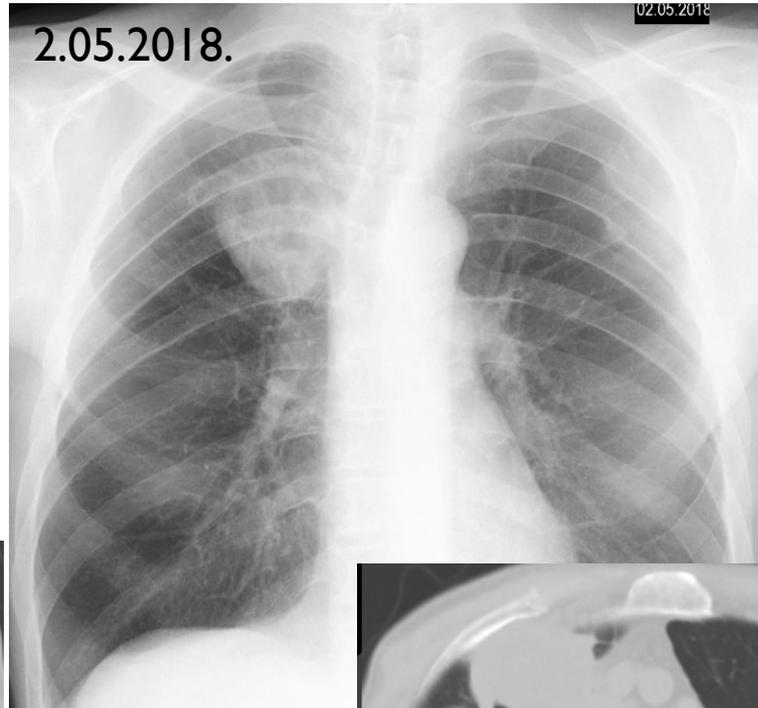
# Эффективная терапия?

- Эффективная
- Неэффективный

1.12.2017.



2.05.2018.



# Эффективная терапия?

1. Эффективная
2. Неэффективный
3. Я хочу иметь дополнительные данные



## **Линда Баркане**

Врач отделение МЛУ-ТБ стационара «Центр туберкулеза и заболеваний легких» Рижской Восточной клинической университетской больницы,  
ВОЗ Центр сотрудничества по обучению и исследованию МЛУ-ТБ